

ciência plural

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DO USO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

*Clinical evidence on the use of medicinal plants and herbal medicine in
healing skin wounds: an integrative review*

*Evidencia clínica sobre el uso de plantas medicinales y medicinas a base de
hierbas en la curación de heridas en la piel: una revisión integrativa*

Talita Évili da Silva • Bacharel em Medicina pela Universidade Federal Rural do
Semi-Árido (UFERSA) • E-mail: talita.silva@alunos.ufersa.edu.br

Clara Maria Germano Cidrack do Vale • Bacharel em Medicina-UFERSA • E-mail:
clara.vale@alunos.ufersa.edu.br

Teresinha Silva de Brito • Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do
Ceará (UFC). Docente do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Federal
Rural do Semi-Árido (UFERSA) • E-mail: teresinha.brito@ufersa.edu.br

Autor correspondente:

Teresinha Silva de Brito • E-mail: teresinha.brito@ufersa.edu.br

Submetido: 15/01/2024

Aprovado: 24/04/2024

RESUMO

Introdução: Plantas medicinais e fitoterápicos são tradicionalmente utilizados na cicatrização de diversos tipos de feridas. Muitas plantas contêm compostos bioativos com propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas e cicatrizantes. **Objetivo:** Reunir evidências clínicas do uso de plantas medicinais e fitoterápicos na cicatrização de feridas cutâneas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Os estudos foram coletados das bases de dados MEDLINE/PubMed e LILACS, utilizando como estratégia de busca os termos ((*Wound Healing*) ou (*Inflammation*)) e ((*Medicinal Plants*) ou (*Phytotherapy*)) com recorte temporal de 2011 a 2021. **Resultados:** 15 estudos foram incluídos na revisão. A maioria dos estudos foram do tipo ensaio clínico controlado randomizado. Foi investigada a eficácia de 15 espécies medicinais para o tratamento de feridas agudas e crônicas, sendo as mais recorrentes queimaduras de segundo grau, úlceras crônicas e feridas cirúrgicas. As espécies medicinais que apresentaram melhores resultados foram babosa (*Aloe vera*), centela (*Centella asiatica*), beldroega (*Portulaca oleraceae*), *Arnebia euchroma*, hipérico (*Hypericum perforatum*) e mil-folhas (*Achillea millefolium*), melhorando critérios como eritema, edema, tempo de re-epitelização, tempo de cicatrização e a aparência geral da ferida. **Conclusões:** Plantas medicinais e fitoterápicos apresentam eficácia no processo de cicatrização, sendo, portanto, alternativa terapêutica para o tratamento de feridas cutâneas.

Palavras-Chave: Ferida. Cicatrização. Plantas Medicinais. Fitoterápicos.

ABSTRACT

Introduction: Medicinal plants and herbal medicines are traditionally used to heal various types of wounds. Many plants contain bioactive compounds with anti-inflammatory, antimicrobial, and wound-healing properties. **Objective:** Gathering clinical evidence on the use of medicinal plants and herbal medicine in the healing of skin wounds. **Methodology:** This is an integrative review of the literature. The studies were collected from the MEDLINE/PubMed and LILACS databases, using the terms ((*Wound Healing*) or (*Inflammation*)) and ((*Medicinal Plants*) or (*Phytotherapy*)) as a search strategy, from 2011 to 2021. **Results:** Fifteen studies were included in the review. Most of them were of the randomized controlled clinical trial type. The effectiveness of 15 medicinal species was investigated for the treatment of acute and chronic wounds, the most common of which were second-degree burns, chronic ulcers, and surgical wounds. The species with the best results were *Aloe vera*, *Centella asiatica*, *Portulaca oleraceae*, *Arnebia euchroma*, *Hypericum perforatum*, and *Achillea millefolium*, improving criteria such as erythema, edema, re-epithelialization time, healing time, and the general appearance of the wound. **Conclusions:** Medicinal plants and herbal medicine are effective in the healing process, therefore being a therapeutic alternative for treating skin wounds.

Keywords: Wound. Wound Healing. Medicinal Plants. Herbal Medicine.

RESUMEN

Introdução: Las plantas medicinales y las medicinas a base de hierbas se utilizan tradicionalmente para curar diversos tipos de heridas. Muchas plantas contienen compuestos bioactivos con propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas y cicatrizantes. **Objetivo:** Recopilar evidencia clínica sobre el uso de plantas medicinales y medicinas a base de hierbas en la curación de heridas cutáneas. **Metodología:** Se trata de una revisión integradora de la literatura. Los estudios fueron obtenidos de las bases de datos MEDLINE/PubMed y LILACS, utilizando como estrategia de búsqueda los términos ((*Wound Healing*) o (*Inflammation*)) y ((*Medicinal Plants*) o (*Phytotherapy*)) con un marco temporal de 2011 a 2021. **Resultados:** Se incluyeron 15 estudios en la revisión. La mayoría de los estudios fueron del tipo ensayo clínico controlado aleatorio. Se investigó la eficacia de 15 especies medicinales para el tratamiento de heridas agudas y crónicas, las más comunes fueron quemaduras de segundo grado, úlceras crónicas y heridas quirúrgicas. Las especies medicinales con mejores resultados fueron *Aloe vera*, *Centella asiatica*, *Portulaca oleraceae*, *Arnebia euchroma*, *Hypericum perforatum* y *Achillea millefolium*, mejorando criterios como eritema, edema, tiempo de reepitelización, tiempo de cicatrización y aspecto general de la herida. **Conclusiones:** Plantas medicinales y medicinas a base de hierbas son efectivas en el proceso de cicatrización, siendo por tanto una alternativa terapéutica para el tratamiento de heridas en la piel.

Palabras clave: Herida. Cicatrización. Plantas medicinales. Medicinas a base de hierbas.

Introdução

Uma ferida ocorre quando há rompimento na estrutura e função da pele, podendo ser causada por mecanismos agudos e crônicos¹. A cicatrização pode ocorrer por regeneração ou reparo, dependendo da profundidade dos tecidos acometidos. Para que o processo de cicatrização seja eficiente, é necessário que o paciente esteja em boas condições clínicas e que o leito da ferida esteja otimizado¹. Dessa forma, agentes tópicos e curativos capazes de combater infecções, promover um ambiente úmido, quente, livre de detritos e de reduzir a inflamação, fazem parte do arsenal terapêutico para o tratamento de feridas.

Os curativos e agentes tópicos convencionalmente utilizados, em geral, costumam contemplar apenas um desses objetivos, sendo necessária a combinação de tratamentos. Por outro lado, as plantas medicinais podem apresentar mais de uma ação terapêutica, como atividade antimicrobiana, anti-inflamatória e estimulante da migração e proliferação celular². Assim, acredita-se que as plantas medicinais podem ser bons agentes terapêuticos na cicatrização de feridas.

Além disso, os avanços no tratamento de feridas estão relacionados a tecnologias que, muitas vezes, não estão disponíveis em comunidades cuja cobertura em saúde é feita majoritariamente pela atenção primária, nas quais os pacientes, por questões de distância ou escassez de recursos, não têm acesso aos centros especializados³. Nessas regiões, muitas vezes, são utilizados recursos da medicina tradicional, como as plantas medicinais, para o tratamento de afecções³. Contudo, ainda se percebe a dificuldade de inserção da fitoterapia na prática clínica, sobretudo sob a alegação da falta de comprovação de seus efeitos⁴.

Portanto, evidências científicas sobre a eficácia do uso de plantas medicinais fundamentam a utilização racional e segura desse recurso. Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo reunir evidências acerca da eficácia clínica de plantas medicinais e fitoterápicos na cicatrização de feridas cutâneas.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura cuja finalidade foi verificar as evidências clínicas disponíveis na literatura acerca da utilização de plantas medicinais e fitoterápicos no tratamento de feridas cutâneas. Para nortear a busca, foi

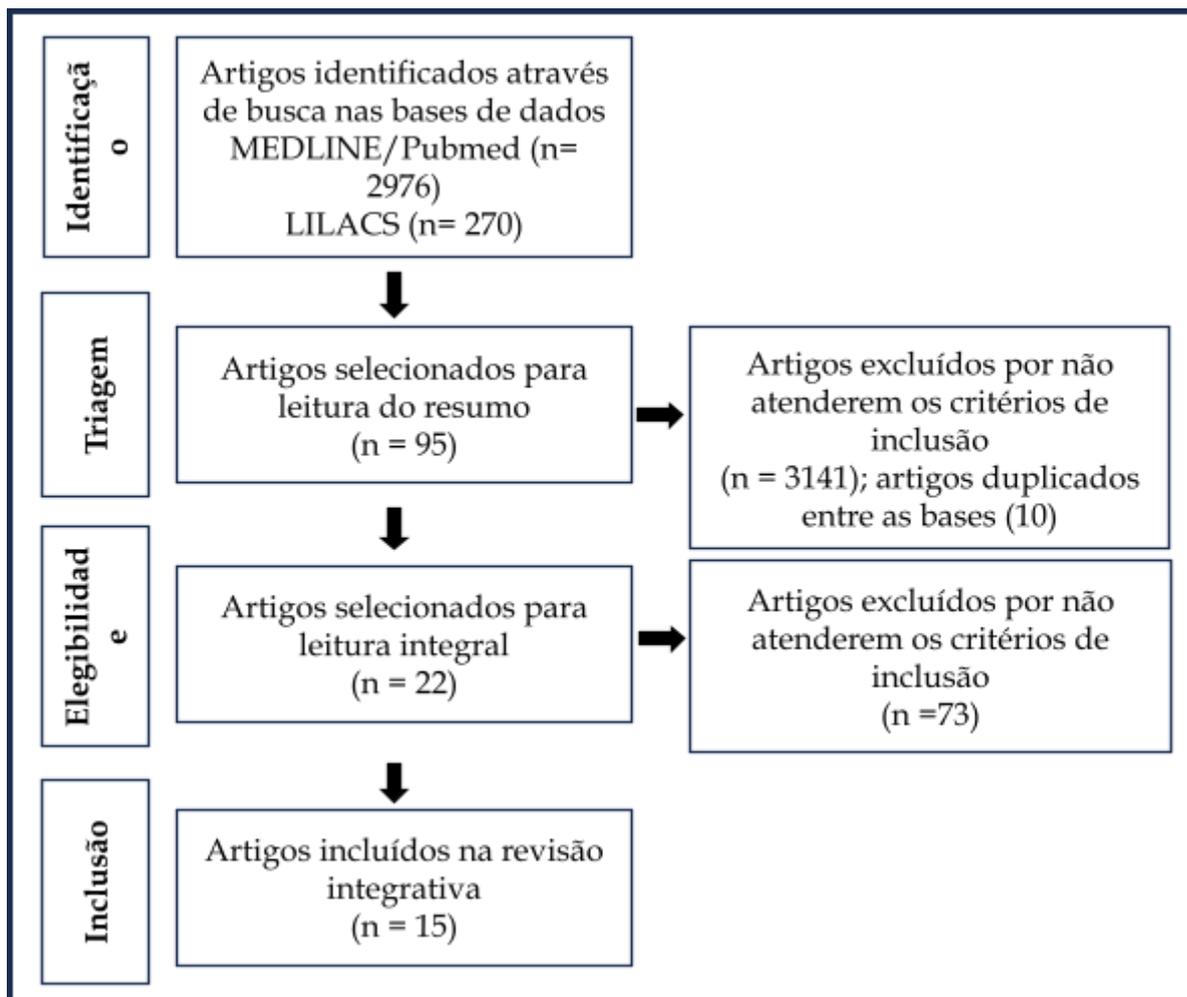
elaborada a seguinte pergunta norteadora, estruturada através do acrônimo PICO: Em pacientes com feridas cutâneas (P), o uso tópico de plantas medicinais e fitoterápicos (I), comparado com outros métodos de tratamento de feridas, placebo ou a ausência de tratamento (C), apresenta eficácia clínica na melhora da cicatrização (O)?

Na presente revisão, foram incluídos artigos disponíveis *online* nas bases de dados MEDLINE/PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). A estratégia de busca na base de dados MEDLINE/PubMed utilizou os seguintes descritores: ((Wound healing) OR (Inflammation)) AND ((Plants, Medicinal) OR (Phytotherapy)), bem como termos sinônimos ou termos de entrada, considerando os descritores estabelecidos no Medical Subject Headings (MeSH) na língua inglesa. Para busca na LILACS, a estratégia foi adaptada utilizando os termos correspondentes dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos primários publicados entre 2011 e 2021, escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola; presença dos descritores no título, palavras-chaves e/ou resumo; abordagem da eficácia clínica de plantas medicinais e fitoterápicos na cicatrização de feridas. E como critérios de exclusão: artigo completo não disponível; artigos repetidos entre as bases; estudos experimentais não clínicos; intervenções de uso sistêmico; e substâncias que não se encaixassem como fitoterápicos.

A busca resultou em 3246 estudos (2976 na MEDLINE/PubMed e 270 na LILACS). Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 22 estudos foram selecionados para leitura completa. Ao final, 15 artigos foram incluídos na presente revisão. As etapas de seleção descritas estão resumidas no fluxograma do processo (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão.



Fonte: autoria própria.

Os dados foram interpretados mediante análise estatística descritiva com distribuição da frequência simples, sendo expressos em percentuais ou medianas com auxílio do software Microsoft Office Excel®. As etapas de triagem, leitura completa e extração dos dados foram realizadas por dois revisores de maneira independente, sendo as discordâncias avaliadas por um terceiro revisor. Os dados extraídos foram apresentados através de narrativa síntese e quadros com mapeamento dos principais resultados.

Resultados

Foram selecionados 15 artigos (14 artigos da MEDLINE/PubMed e um artigo da LILACS) para compor a presente revisão. Os artigos analisaram a efetividade clínica

de 15 espécies de plantas medicinais no tratamento de diferentes modelos de feridas cutâneas, sendo principalmente estudos do tipo ensaio clínico controlado randomizado. A caracterização geral dos estudos incluídos encontra-se descrita no Quadro 1.

Quadro 1. Caracterização geral dos estudos clínicos selecionados.

Autoria/ Ano	Tipo de estudo/ Nível de evidência*	População	Intervenção	Comparador	Objetivos
Burusapat <i>et al.</i> (2018) ⁵	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego; 1c	n=12 pacientes, sendo 24 sítios de doação	Gel de <i>Aloe vera</i> a 37,399%	Placebo - AQUAGEL® (glicerina esterilizada)	Avaliar a eficácia do gel de <i>Aloe vera</i> na cicatrização de uma área de pele de espessura parcial retirada para enxerto.
Panahi <i>et al.</i> (2015) ⁶	Ensaio clínico controlado randomizado; 1.c	n = 60	Creme contendo <i>Aloe vera</i> e <i>Olea europaea</i>	Creme de fenitoína	Avaliar a eficácia de um creme de <i>Aloe vera</i> e óleo de oliva na cicatrização de feridas crônicas.
Saeidinia <i>et al.</i> (2017) ⁷	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego; 1.c	n = 75	Centiderm® (<i>Centella asiatica</i>)	Sulfadiazina de prata a 1%	Avaliar a eficácia do creme Centiderm® em queimaduras de segundo grau.
Niazi <i>et al.</i> (2019) ⁸	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego; 1.c	n=86	Creme de beldroega (<i>Portulaca oleracea</i>) a 2%	Lanolina	Avaliar o efeito protetor da beldroega em fissuras mamilares.
Moudi <i>et al.</i> (2018) ⁹	Ensaio clínico controlado randomizado; 1.c	n=147	Vaporização de 15g de oleoresina de <i>Pistacia atlantica</i> subesp. <i>cabulica</i>	Sem intervenção	Investigar os efeitos da <i>Pistacia atlantica</i> na cicatrização e na intensidade da dor de episiotomias em mulheres primíparas.
Damkerngsu nton <i>et al.</i> (2020) ¹⁰	Ensaio clínico controlado randomizado; 1.c	n=30	Gel tópico de <i>Centella asiatica</i> a 0,05% p/p (Eca 233)	Placebo (gel sem Eca233)	Avaliar a eficácia do gel de <i>Centella asiatica</i> na cicatrização e redução de complicações após terapia a laser em pacientes com cicatrizes de acne atrófica bilaterais.
Barreiro <i>et al.</i> (2014) ¹¹	Estudo clínico não controlado não	n=54	AMERIGEL® Hidrogel de extrato de	-	Demonstrar a eficácia do AMERIGEL® na cicatrização de

	randomizado (pré-teste e pós-teste); 2.d		carvalho (<i>Quercus alba</i>) e de <i>Filipendula ulmaria</i>		matricectomias.
Frade <i>et al.</i> (2012) ¹²	Ensaio clínico controlado randomizado; 1.c	n=21	Biomembrana vegetal da seringueira (<i>Hevea brasiliensis</i>)	Pomada de colagenase e cloranfenicol (Fibrase®)	Avaliar as alterações clínicas e histológicas do reparo tecidual de úlceras venosas na presença da biomembrana vegetal da seringueira.
Rahmani <i>et al.</i> (2014) ¹³	Estudo clínico controlado quase-experimental duplo-cego; 2.c	n=60	Creme de <i>Aloe vera</i> a 0,5%	Creme placebo	Avaliar os efeitos de creme de <i>Aloe vera</i> no tratamento de fissuras anais crônicas.
Sipponen <i>et al.</i> (2012) ¹⁴	Estudo clínico não controlado não randomizado (pré-teste e pós-teste); 2.d	n=23	Pomada de resina de abeto (<i>Picea abies</i>) a 10% (Abilar® 10%)	-	Investigar as taxas de cicatrização, os fatores que contribuem para o atraso na cicatrização de feridas, o custo-benefício e a incidência de reações alérgicas da pomada de abeto no tratamento de feridas cirúrgicas complicadas.
Romero-Certero, Zamilpa, Tortoriello, (2015) ¹⁵	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego; 1.c	n=36	Creme de extrato de <i>Ageratina pichinchensis</i> a 5%	Sulfadiazina de prata 1%	Avaliar a efetividade e tolerabilidade de um creme a base de extrato de <i>Ageratina pichinchensis</i> no tratamento tópico de úlceras no pé diabético.
Edmondson <i>et al.</i> (2011) ¹⁶	Estudo clínico não controlado não randomizado (pré-teste e pós-teste); 2.d	n=19	Solução de óleo de melaleuca (<i>Melaleuca alternifolia</i>) e água estéril a 3,3%	-	Avaliar a eficácia de uma solução de óleo de melaleuca em descolonizar MRSA e influenciar na cicatrização de feridas agudas e crônicas de etiologia mista.
Hajhashemi <i>et al.</i> (2016) ¹⁷	Ensaio clínico controlado randomizado	n=140	Pomadas de extratos alcóolicos de	- Pomada de vaselina - Sem	Avaliar a eficácia de pomadas de <i>Achillea millefolium</i> e

	duplo-cego; 1.c		<i>Hypericum perforatum</i> e <i>Achillea millefolium</i>	intervenção	<i>Hypericum perforatum</i> na cicatrização de episiotomias em mulheres primíparas.
Carvalho <i>et al.</i> (2016) ¹⁸	Ensaio clínico controlado randomizado; 1.c	n=32	Terapia a laser de baixa intensidade associada ao óleo de <i>Calendula officinalis</i>	-Terapia a laser de baixa intensidade isolada; - Óleo de calêndula isolada; - Sem intervenção	Avaliar os efeitos da terapia a laser de baixa intensidade isolada ou associada com óleo de <i>Calendula officinalis</i> no tratamento de úlceras de pé diabético.
Nasiri <i>et al.</i> (2016) ¹⁹	Ensaio clínico controlado randomizado monocego; 1.c	n=49	Pomada de <i>Arnebia euchroma</i> a 10%	Pomada de sulfadiazina de prata a 1%	Avaliar os efeitos cicatrizantes da pomada de <i>Arnebia euchroma</i> em pacientes com queimaduras de segundo grau.

Legenda: 1c: Ensaio clínico controlado randomizado; 2c: Estudo controlado quase experimental (não randomizado); 2d: Estudo clínico não controlado não randomizado (pré-teste/pós-teste).

*Classificação de acordo com o *Joanna Briggs Institute*.

Fonte: autoria própria.

Os estudos incluídos nesta revisão avaliaram as seguintes plantas medicinais ou preparações à base de plantas medicinais: *Aloe vera* (L.) Burm. f., sozinha ou em combinação com o óleo de oliva (*Olea europaea* L.); *Centella asiatica* (L.) Urban., sozinha, em combinação com terapia a laser ou na preparação comercial Centiderm®; *Portulaca oleracea* L.; *Pistacia atlantica* Desf. subespécie *cabulica*; *Quercus alba* L. em combinação com a *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.; *Hevea brasiliensis*; *Ageratina pichinchensis* (Kunth) R.M. King & H. Rob.; *Melaleuca alternifolia* Cheel; *Hypericum perforatum* L.; *Achillea millefolium* L.; *Arnebia euchroma*; e a pomada Abilar® 10%, preparação contendo resina da *Picea abies* L. a 10%.

A maioria dos estudos foram realizados no Irã, sendo sete (46,66%) dos 15 estudos realizados nesse país. Dos demais estudos, dois foram realizados no Brasil (13,33%), dois na Tailândia (13,33%), um na Austrália (6,66%), um nos Estados Unidos (6,66%), um na Finlândia (6,66%) e um no México (6,66%). O número de participantes dos estudos variou de 12 a 147, totalizando 850 voluntários, sendo a mediana de 49 participantes. Com relação às perdas, variaram de nenhuma até 26 participantes,

sendo a mediana de 5,5. Vale destacar que dos 15 estudos incluídos na presente revisão, cinco não tiveram nenhuma perda; e o trabalho de Edmondson *et al.*¹⁷ teve uma perda significativa, já que dos 19 participantes que iniciaram o estudo, apenas 2 concluíram; outro estudo não apontou se houve perdas¹⁸.

Em relação ao tipo de feridas tratadas, oito (53,33%) estudos abordaram o tratamento apenas de feridas agudas: feridas por retirada de enxerto de pele⁵, queimaduras de segundo grau^{7,19}, fissuras mamilares⁸, episiotomias^{9,17}, cicatrização após terapia a laser para acne atrófica¹⁰ e matricectomias¹¹. Por sua vez, as feridas crônicas foram abordadas em seis (40%) estudos: feridas cirúrgicas complicadas¹⁴; úlceras venosas¹²; úlceras de pé diabético^{15,18}; fissuras anais¹³; um dos artigos englobava feridas crônicas de etiologias variadas, as quais eram úlceras por pressão, úlceras de pé diabético e úlceras venosas⁶. Além disso, um (6,67%) dos estudos abordou feridas agudas e crônicas de etiologia mista¹⁶.

A maioria dos estudos utilizou como método de avaliação da eficácia das plantas medicinais a avaliação clínica por profissionais especialistas. Nessas avaliações, foram analisados critérios como: eritema, edema, equimose, aparência da ferida, existência de secreção, tipo de secreção, necrose, bordas e presença de sinais clínicos de infecção. Alguns trabalhos, analisaram os critérios clínicos através de instrumentos de avaliação validados para tipos específicos de feridas⁶⁻⁹.

Além da avaliação clínica, outro parâmetro muito utilizado para avaliar a eficácia clínica das plantas medicinais foi a medição da área da ferida, feita clinicamente^{6,12,14,15,19} ou através de softwares de análise de fotografias^{11,16,18}. Ademais, um dos trabalhos realizou análise histológica de biópsia das feridas¹² e um dos trabalhos utilizou *softwares* para avaliação de eritema, melanina, textura e parâmetros biofísicos da pele¹⁰.

Com relação aos efeitos adversos, estes foram relatados em quatro (26,67%) dos estudos incluídos. Nove (60%) estudos apontaram que não houveram efeitos adversos^{5,6,8,9,11-15} e dois (13,33%) não informaram se houveram ou não efeitos adversos^{17,18}. Os efeitos adversos relatados foram: infecção em quatro pacientes tratados com o comparador (sulfadiazina de prata a 1%) no estudo de Saeidinia *et al.*⁷; ressecamento da pele em dois participantes com o uso do gel de *Centella asiatica*¹⁰; um participante relatou dor ao utilizar a solução do óleo de *Melaleuca alternifolia*, sendo

que este efeito o levou a abandonar o estudo¹⁶; e dor, queimação e coceira na troca do curativo tanto nos pacientes tratados com a *Arnebia euchroma* quanto nos pacientes tratados com a sulfadiazina de prata no estudo de Nasiri *et al.*¹⁹.

No quadro 2 são apresentados os principais desfechos encontrados nos artigos selecionados de acordo com as plantas medicinais e/ou fitoterápicos investigados.

Quadro 2. Principais desfechos das plantas medicinais e fitoterápicos dos estudos clínicos incluídos na revisão.

Plantas medicinais e Fitoterápicos/ Referências	Principais desfechos
<i>Aloe vera</i> (Babosa) ^{5,6,13}	<ul style="list-style-type: none"> - Em feridas de áreas de pele retiradas para enxerto, o gel de babosa apresentou eficácia na redução do tempo médio de cicatrização das feridas, sem redução da dor. - No tratamento de fissuras anais crônicas, o creme de babosa reduziu a dor ao defecar, melhorou a cicatrização e o grau de severidade da ferida e reduziu sinais de hemorragia ao defecar. - No tratamento de feridas crônicas, o creme de babosa associada ao óleo de oliva (<i>Olea europaea</i>) reduziu o tamanho, a profundidade e as bordas da ferida, o edema tecidual periférico, a quantidade de tecido necrótico e a quantidade de exsudato.
<i>Centella asiatica</i> (Centela) ^{7,10}	<ul style="list-style-type: none"> - Na cicatrização após recapeamento da pele com laser em pacientes com acne atrófica, o gel de extrato de centela reduziu o índice de eritema em relação ao placebo. - No tratamento de queimaduras de segundo grau, o Centiderm® obteve melhores resultados nos critérios objetivos (elasticidade, pigmentação, altura, vascularização da ferida e escala visual analógica) e nos critérios subjetivos (ressecamento, prurido e irritação) em relação ao grupo tratado com sulfadiazina de prata, além de menor tempo de re-epitelização e tempo de cicatrização total.
<i>Portulaca oleraceae</i> (Beldroega) ⁸	O creme de beldroega acelerou a cicatrização de fissuras mamilares em lactantes quando comparado ao tratamento padrão com lanolina.
<i>Pistacia atlantica</i> subespécie <i>cabulica</i> (Pistache selvagem) ⁹	A vaporização de oleorresina de pistache selvagem não foi diferente do grupo controle em relação a cicatrização e alívio da dor de episiotomias em mulheres primíparas.
<i>Hevea brasiliensis</i> (Seringueira) ¹²	<p>No tratamento de úlceras venosas de perna, não houve diferença entre o grupo tratado com biomembrana vegetal (BMV) da seringueira e o grupo tratado com pomada de cloranfenicol (Fibrase®) em relação ao Índice de Cura de Úlceras e as variáveis tecido de granulação e re-epitelização. Contudo, houve diferença em relação à variável fibrina, demonstrando uma melhor qualidade da cicatrização no grupo intervenção.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Os pacientes no grupo BMV consideraram o tratamento mais conveniente que os do grupo Fibrase®, devido à troca do curativo ser realizada a cada 2 dias e não ser dolorosa.

<p>Abilar® 10% (resina de <i>abeto</i>, <i>Picea abies</i>)¹⁴</p>	<p>Todos os pacientes tratados com a pomada Abilar® 10% tiveram suas feridas cicatrizadas (23/23 pacientes), com tempo médio para cicatrização de 43±24 dias, sendo a imobilização, tamanho da ferida e uso de corticosteroides ou outros imunossupressores, variáveis que significativamente afetaram a cicatrização.</p>
<p><i>Ageratina pichichensis</i>¹⁵</p>	<p>O tratamento de úlceras de pé diabético com creme de <i>A. pichichensis</i> obteve eficácia similar ao tratamento padrão com sulfadiazina de prata na cicatrização das úlceras.</p>
<p><i>Melaleuca alternifolia</i> (Melaleuca)¹⁶</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No tratamento da descolonização de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilicina (MRSA) e melhora da cicatrização de feridas agudas e crônicas com solução de óleo de melaleuca, dos onze participantes cujos dados foram avaliados, todos permaneciam com <i>swab</i> positivo para MRSA ao final do estudo. - Oito participantes (66,7%) tiveram redução da área da úlcera, sendo considerado que o óleo de melaleuca favoreceu a cicatrização das feridas, mesmo não tendo sido capaz de descolonizar MRSA.
<p><i>Calendula officinalis</i> (Calêndula)¹⁸</p>	<p>No reparo de úlceras de pé diabético, a Terapia a Laser de Baixa Intensidade, realizada tanto isoladamente quanto associada ao óleo de calêndula, foi eficaz no alívio da dor e na aceleração do processo de reparo tecidual do pé diabético.</p>
<p><i>Arnebia euchroma</i>¹⁹</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No tratamento de queimaduras de segundo grau com pomada de <i>A. euchroma</i> (grupo AEO) em comparação com sulfadiazina de prata (grupo SSD), o tamanho da área da queimadura foi semelhante entre os grupos. - Com relação ao tempo de re-epitelização, este variou de 7 a 29 dias no grupo da AEO e de 8 a 36 dias no grupo SSD, sendo o tempo médio menor no grupo AEO. A qualidade da cicatrização também foi considerada melhor no grupo AEO. - Já em relação às variáveis dor, queimação, calor e coceira, houve mais dor e queimação no grupo SSD, mais calor no grupo AEO e a coceira foi semelhante entre os grupos.
<p><i>Hypericum perforatum</i> (Erva-de-são-joão) e <i>Achillea millefolium</i> (Mil-folhas)¹⁷</p>	<ul style="list-style-type: none"> - As pomadas de <i>H. perforatum</i> e de <i>A. millefolium</i> foram utilizadas na cicatrização de episiotomias em mulheres primíparas, comparando com os grupos placebo (pomada de vaselina) e sem intervenção (controle). - A pomada de <i>H. perforatum</i> foi mais eficiente em reduzir a severidade da dor em relação aos grupos placebo e controle no 7º dia e 14º dia após o parto. Já o grupo tratado com pomada de <i>A. millefolium</i> diferiu significativamente do grupo controle no 7º dia após o parto, e no 10º dia e 14º dia dos grupos placebo e controle. - Em relação ao eritema, os grupos <i>H. perforatum</i> e <i>A. millefolium</i> diferiram significativamente dos grupos placebo e controle nos 7º e 10º dias após o parto e do grupo controle no 14º dia após o parto, mas os grupos das pomadas não diferiram entre si. - Em relação ao edema, no 7º e no 10º dia após o parto, o grupo <i>H. perforatum</i> era significativamente diferente dos grupos placebo e controle, e o grupo da pomada de <i>A. millefolium</i> do grupo controle, contudo no 14º dia, o nível de edema não diferia entre os grupos.

<p>AMERIGEL® <i>Quercus alba</i> (Carvalho) e <i>Filipendula ulmaria</i> (Ulmária)¹¹</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Na cicatrização de matricectomias químicas, o hidrogel AMERIGEL® reduziu o nível de eritema e favoreceu a cicatrização com tempo médio de 8,85±4,15 dias. - O índice de satisfação do tratamento foi de 98% dos pacientes que receberam o tratamento, principalmente devido à conveniência de uso da preparação, necessitando apenas de uma troca diária de curativo e provendo umidade ao leito da ferida.
---	--

Fonte: autoria própria.

Discussão

O presente estudo analisou evidências científicas acerca da eficácia clínica de plantas medicinais e fitoterápicos na cicatrização de feridas cutâneas. Foram incluídos 15 estudos clínicos que abordaram a eficácia de 15 espécies vegetais administradas topicamente na cicatrização de feridas de diversas etiologias, desde sítios de doação de pele para enxerto até feridas cirúrgicas complicadas.

Dos 15 estudos incluídos, 11 (73,33%) foram do tipo ensaios clínicos controlados e randomizados, representando o mais alto nível de evidência²⁰. Destes, a maioria são estudos cegados, sendo cinco duplos-cegos e um monocego. O cegamento dos pesquisadores e dos participantes contribui para a minimização de vieses e, conseqüentemente, fortalece a qualidade da evidência científica²⁰. Além disso, a randomização dos estudos também é um fator essencial para tal fortalecimento²⁰.

No presente trabalho, dois artigos, apesar de se intitularem “ensaios clínicos randomizados”, não detalham como foi feita a randomização, o que evidencia uma falha na apresentação dos estudos, já que desse modo fica impossibilitada a confirmação de que os participantes foram de fato aleatoriamente alocados.

No presente estudo, também foram incluídos três ensaios clínicos não controlados e não randomizados (pré e pós-teste) e um ensaio clínico controlado e não randomizado (quase-experimental). Apesar destes estudos não representarem o mais alto nível de evidência clínica, eles são de grande valia para a comunidade científica, pois servem como base para ensaios maiores e mais complexos, além de consolidarem ou refutarem achados em estudos de menor evidência.

Com relação ao tamanho da amostra em ensaios clínicos, Miot diz que os testes estatísticos supõem que a amostra calculada seja representativa da população²¹. Assim, algumas amostras selecionadas por conveniência podem não representar toda a população, resultando em vieses de seleção que não podem ser minimizados pelo

aumento no número de participantes²¹. Dos estudos incluídos, oito coletaram suas amostras por conveniência^{5,9,11-14,17}.

Um dos motivos para que os autores tenham decidido por esse desenho metodológico foi a escassez de dados sobre estudos pilotos na literatura. Quando os dados sobre desvio-padrão e estimativa de frequências populacionais não são conhecidos ou descritos na literatura, pode-se realizar um pré-teste com 30-40 participantes e estimar o comportamento populacional²¹. Essa estratégia foi utilizada por um dos estudos incluídos⁸. Ademais, outros dois estudos conseguiram criar estratégias para cálculo amostral adequado, nesse caso, utilizando dados prévios da literatura^{7,19}. Além disso, um dos estudos de fato se propõe a ser um estudo piloto, justificando, assim, o número reduzido de participantes¹⁵.

Vale ressaltar que amostras muito estritas, com menos de 30 medidas, podem comprometer o desempenho dos testes estatísticos²¹. Esse é o outro fator que se pode observar em quatro dos estudos analisados, os quais incluíram menos de 30 participantes^{5,12,14,16}. No entanto, é importante mencionar que os estudos incluídos nesta revisão são ensaios clínicos de fase II, que, geralmente, têm um número típico de pacientes entre 20 e 50, critério não preenchido por apenas dois estudos^{5,16}.

Os estudos incluídos na presente revisão foram realizados em quatro continentes: América, Europa, Ásia e Oceania. Tais dados evidenciam que as pesquisas no âmbito da fitoterapia estão sendo estimuladas em diversas regiões, o que está em conformidade com a proposta da Organização Mundial da Saúde (OMS) de enriquecer o saber científico sobre as plantas medicinais.

Contudo, percebe-se que a pesquisa na área de plantas medicinais e fitoterápicos é mais forte em países em desenvolvimento, onde esse recurso terapêutico é mais utilizado⁴. Essa constatação é demonstrada pela quantidade de ensaios realizados em países em desenvolvimento: sete ensaios no Irã, dois na Tailândia, dois no Brasil e um no México. Segundo a OMS, na Conferência Internacional sobre Atenção Primária em Saúde em Alma-Ata, a alta prevalência do uso da fitoterapia em tais regiões se dá devido à facilidade de acesso às plantas medicinais e à busca por terapias com menos efeitos adversos do que as medicações alopáticas tradicionais. Vale ressaltar que, apesar da existência de políticas de apoio ao uso de plantas medicinais no Brasil, como a Política Nacional de Práticas

Integrativas e Complementares e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, a fitoterapia ainda é uma área que carece de evidências científicas de qualidade⁴.

Destaca-se que dentre as espécies medicinais avaliadas pelos estudos incluídos na presente revisão, quatro (*Aloe vera*, *Achillea millefolium*, *Hypericum perforatum* e *Calendula officinalis*) estão presentes nos documentos oficiais brasileiros, Formulário de Fitoterápicos ou Memento Fitoterápico, documentos estes que norteiam a utilização e prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil^{22,23}.

Apesar dos poucos efeitos adversos relatados nos estudos incluídos nesta revisão, é importante salientar que as plantas medicinais não estão isentas de apresentar efeitos indesejados apenas por serem produtos de origem natural como sugere a crença popular⁴. Posadzki, Watson e Ernst²⁴ apontam em seu estudo 50 espécies vegetais analisadas em revisões sistemáticas que apresentaram efeitos adversos de graus leve, moderado e graves, incluindo espécies analisadas na presente revisão, como a *Aloe vera*, a *Calendula officinalis* e o *Hypericum perforatum*. No entanto, é importante salientar que as plantas incluídas apresentaram efeitos adversos leves e semelhantes ou menores que os efeitos dos agentes tópicos tradicionalmente utilizados na cicatrização de feridas.

Os três estudos que abordaram a *Aloe vera*, planta de uso bastante disseminado no Brasil, concluíram que a planta acelerou a cicatrização e melhorou a qualidade da ferida^{5,6,13}. A atividade cicatrizante dessa planta é atribuída a diversos efeitos, como o estímulo à síntese de colágeno, à proliferação de fibroblastos e a sua ação anti-inflamatória²⁵. Vale ressaltar que a *A. vera* está presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) com indicações para o tratamento tópico de queimaduras de 1º e 2º graus e como coadjuvante nos casos de psoríase²⁶.

Outra planta abordada em mais de um estudo na presente revisão foi a *Centella asiatica*, sendo obtido que ela ajudou a promover a cicatrização, reduzindo o eritema após tratamento com laser em pacientes com acne atrófica¹⁰ e acelerando o tempo de re-epitelização em queimaduras⁷. De fato, as ações terapêuticas dessa planta na cicatrização de feridas cutâneas são atribuídas a sua capacidade de estimular a proliferação de fibroblastos e à síntese de colágeno, bem como suas ações anti-inflamatórias e analgésicas²⁵.

Assim como a *C. asiatica*, a *Arnebia euchroma* também teve sua atividade cicatrizante avaliada em pacientes com queimaduras de segundo grau, apresentando efeitos superiores aos obtidos com a sulfadiazina de prata, tratamento padrão, em relação ao tempo de re-epitelização e à aparência geral da ferida¹⁹. A *Arnebia euchroma* é constituída de fitosteróis que são potentes estimuladores dos fibroblastos e imunomoduladores, o que pode explicar sua atividade cicatrizante²⁷. Porém, existem poucos estudos clínicos avaliando essa planta devido ao pouco conhecimento sobre suas propriedades farmacocinéticas e seu potencial de interação medicamentosa¹⁹.

A seringueira, *Hevea brasiliensis*, apesar de não apresentar atividade cicatrizante significativa de acordo com o estudo analisado nesta revisão, apresentou atividade promotora da angiogênese¹², atividade que é essencial para a cicatrização mais efetiva de feridas crônicas. Além de aumentar a proliferação de fibroblastos, favorecendo a re-epitelização, algumas plantas medicinais analisadas nos estudos incluídos nessa revisão também têm sua atividade cicatrizante explicada por propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes.

Um tipo de ferida comum a três estudos incluídos no presente trabalho foi a úlcera em pés diabéticos. Sabe-se que os elevados custos referentes ao tratamento desse tipo de ferida têm estimulado a busca por terapias alternativas em todo o mundo. Além disso, medicações que causem menos efeitos adversos na pele também são o foco dessa busca. As plantas medicinais avaliadas neste trabalho para a cicatrização desse tipo de úlcera foram a *Ageratina pichichensis*, a *Calendula officinalis* e a *Aloe vera* associada ao óleo de *Olea europaea*. Apesar da ação da *C. officinalis* na cicatrização de feridas ser bem descrita na literatura²⁵, no estudo de Carvalho *et al.*¹⁸, essa planta só apresentou eficácia na cicatrização quando associada à terapia a laser. No Memento Fitoterápico, a *C. officinalis* é indicada para uso externo para tratamento de lesões da pele e mucosas por suas ações anti-inflamatória, cicatrizante e antisséptica²³.

Por sua vez, *A. pichichensis* e a associação de *A. vera* com *O. europaea* foram capazes de reduzir as úlceras efetivamente. Sendo o efeito da *A. pichichensis* semelhante à sulfadiazina de prata a 1%, resultado favorável, visto que a sulfadiazina de prata faz parte do arsenal terapêutico convencional para cicatrização. Com relação à associação entre *A. vera* e *O. europaea*, pode-se observar que a atividade cicatrizante

da *A. vera* é enriquecida pela *O. europaea*, o que pode ser explicado devido ação anti-inflamatória e antioxidante do óleo de oliva²⁵.

Sabe-se que um dos fatores determinantes para eficácia na cicatrização de feridas é o combate à infecção local¹. No estudo analisado nesta revisão, a *Picea abies* foi considerada capaz de promover a cicatrização de feridas cirúrgicas complicadas, com tempo de cicatrização menor do que o registrado na literatura¹⁴. Efeitos positivos da *P. abies* na cicatrização de feridas também foram demonstrados por Auvinen *et al.*²⁸, que compararam a ação da planta à do mel na cicatrização de úlceras crônicas ou feridas cirúrgicas complicadas em pacientes submetidos a revascularização arterial. Sugere-se que a ação cicatrizante da *P. abies* se deve, em parte, às propriedades antimicrobianas da planta.

Também analisadas em ensaio clínico incluído nesta revisão, o *Hypericum perforatum* e a *Achillea millefolia* apresentaram atividade positiva na cicatrização de episiotomias, reduzindo dor, eritema, equimose e edema¹⁷. Embora o *H. perforatum* seja tradicionalmente indicado para o tratamento dos estados depressivos leves a moderados²³, sua utilização na cicatrização de feridas tem sido relatada, sendo demonstrado atividade positiva na cicatrização de cesarianas²⁹. Por sua vez, a *A. millefolium* apresenta atividades anti-inflamatória, antisséptica, analgésica e cicatrizante descritas na literatura²⁵. No Formulário de Fitoterápicos, *A. millefolium* é indicada como auxiliar no alívio dos sintomas dispépticos e por suas propriedades anti-inflamatória, colerética e antiespasmódica²².

Conclusões

A presente revisão reuniu evidências científicas sobre o uso tópico de 15 espécies de plantas medicinais no tratamento de feridas cutâneas agudas e crônicas, sendo as queimaduras de segundo grau, as úlceras crônicas e as feridas cirúrgicas os tipos de feridas mais recorrentes.

As espécies vegetais avaliadas em estudos de maior nível de evidência e que apresentaram melhores resultados foram babosa (*Aloe vera*), centela (*Centella asiatica*), beldroega (*Portulaca oleraceae*), Arnebia euchroma, hipérico (*Hypericum perforatum*) e mil-folhas (*Achillea millefolium*). Essas espécies melhoraram critérios como eritema,

edema, tempo de re-epitelização, tempo de cicatrização e a aparência geral da ferida com efeitos semelhantes ou superiores a terapia padrão, como a sulfadiazina de prata.

Destaca-se o potencial do uso de plantas medicinais e fitoterápicos como alternativa terapêutica no tratamento de feridas cutâneas, visto apresentarem eficácia e poucos efeitos adversos. Além disso, ressalta-se que as plantas medicinais fazem parte da medicina tradicional sendo um tratamento acessível à população e custo-efetivo. Assim, acredita-se que os resultados apresentados possam contribuir para que os profissionais de saúde considerem o seu uso no tratamento de feridas.

Embora a presente revisão seja importante por reunir evidências científicas acerca da eficácia de plantas medicinais e fitoterápicos no tratamento de feridas, algumas limitações precisam ser consideradas. Uma delas diz respeito ao fato do presente estudo não ter utilizado um instrumento para a análise da qualidade dos artigos incluídos. Contudo, ressalta-se que o tamanho da amostra reduzido dos estudos, bem como as dificuldades na padronização das metodologias utilizadas impactam na qualidade da evidência gerada. Outra limitação que deve ser considerada é a própria complexidade de se trabalhar com plantas medicinais, visto as dificuldades para se produzir extratos padronizados com composição química e atividade farmacológica reprodutível.

Dessa forma, é importante mencionar a necessidade de mais pesquisas envolvendo o uso de plantas medicinais e fitoterápicos no tratamento de feridas cutâneas, através de estudos clínicos com melhor desenho metodológico e amostragem adequada.

Referências

- 1 Bielefeld KA, Amini-Nik S, Alman BA. Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2013 Jun;70(12):2059-81. doi: 10.1007/s00018-012-1152-9.
- 2 Budovsky A, Yarmolinsky L, Ben-Shabat S. Effect of medicinal plants on wound healing. *Wound Repair Regen.* 2015 Mar-Apr;23(2):171-83. doi: 10.1111/wrr.12274.
- 3 Ryan TJ. Wound healing in the developing world. *Dermatol Clin.* 1993 Oct;11(4):791-800. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8222363/>

- 4 Carmona F, Pereira AMS. Herbal medicines: Old and new concepts, truths and misunderstandings. *Rev. bras. farmacogn.* 2013; 23(2):379–385. doi: 10.1590/S0102-695X2013005000018.
- 5 Burusapat C, Supawan M, Pruksapong C, Pitiseree A, Suwantemee C. Topical Aloe Vera Gel for Accelerated Wound Healing of Split-Thickness Skin Graft Donor Sites: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial and Systematic Review. *Plast Reconstr Surg.* 2018 Jul;142(1):217-226. doi: 10.1097/PRS.0000000000004515
- 6 Panahi Y, Izadi M, Sayyadi N, Rezaee R, Jonaidi-Jafari N, Beiraghdar F, Zamani A, Sahebkar A. Comparative trial of Aloe vera/olive oil combination cream versus phenytoin cream in the treatment of chronic wounds. *J Wound Care.* 2015 Oct;24(10):459-60, 462-5. doi: 10.12968/jowc.2015.24.10.459
- 7 Saeidinia A, Keihanian F, Lashkari AP, Lahiji HG, Mobayyen M et al. Partial-thickness burn wounds healing by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and centiderm. *Medicine (Baltimore).* 2017 Mar;96(9):e6168. doi: 10.1097/MD.0000000000006168
- 8 Niazi A, Yousefzadeh S, Rakhshandeh H, Esmaily H, Askari VR. Promising effects of purslane cream on the breast fissure in lactating women: A clinical trial. *Complement Ther Med.* 2019 Apr;43:300-305. doi: 10.1016/j.ctim.2019.02.002
- 9 Moudi Z, Edozahi M, Emami SA, Asili J, Pour MS. Effects of mastic oleoresin on wound healing and episiotomy pain: A mixed methods study. *J Ethnopharmacol.* 2018 Mar 25;214:225-231. doi: 10.1016/j.jep.2017.12.028.
- 10 Damkerngsuntorn W, Rerknimitr P, Panchaprateep R, Tangkijngamvong N, Kumtornrut C et al. The Effects of a Standardized Extract of Centella asiatica on Postlaser Resurfacing Wound Healing on the Face: A Split-Face, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Altern Complement Med.* 2020 Jun;26(6):529-536. doi: 10.1089/acm.2019.0325.
- 11 Barreiro KN, Moradi M, Merrill T, Losito J, Southerland C et al. Healing efficacy and participant outcomes of chemical matrixectomies using a hydrogel containing oakin. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2014 Nov;104(6):617-21. doi: 10.7547/8750-7315-104.6.617.
- 12 Frade MAC, Assis RVC, Coutinho-Netto J, Andrade TAM, Foss NT. The vegetal biomembrane in the healing of chronic venous ulcers. *An. Bras. Dermatol.* 2012;87(1): 45-51. doi: 10.1590/S0365-05962012000100005
- 13 Rahmani N, Khademloo M, Vosoughi K, Assadpour S. Effects of Aloe vera cream on chronic anal fissure pain, wound healing and hemorrhaging upon defecation: a prospective double blind clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(7):1078-84. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/article/7217>
- 14 Sipponen A, Kuokkanen O, Tiihonen R, Kauppinen H, Jokinen JJ. Natural coniferous resin salve used to treat complicated surgical wounds: pilot clinical trial on healing and costs. *Int J Dermatol.* 2012 Jun;51(6):726-32. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05397.x
- 15 Romero-Cerecero O, Zamilpa A, Tortoriello J. Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Ageratina pichinchensis* in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, controlled pilot study. *Planta Med.* 2015 Mar;81(4):272-8. doi: 10.1055/s-0034-1396315

- 16 Edmondson M, Newall N, Carville K, Smith J, Riley TV et al. Uncontrolled, open-label, pilot study of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil solution in the decolonisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* positive wounds and its influence on wound healing. *Int Wound J*. 2011 Aug;8(4):375-84. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00801.x
- 17 Hajhashemi M, Ghanbari Z, Movahedi M, Rafieian M, Keivani A et al. The effect of *Achillea millefolium* and *Hypericum perforatum* ointments on episiotomy wound healing in primiparous women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Jan;31(1):63-69. doi: 10.1080/14767058.2016.1275549
- 18 Carvalho AF, Feitosa MC, Coelho NP, Rebêlo VC, Castro JG et al. Low-level laser therapy and *Calendula officinalis* in repairing diabetic foot ulcers. *Rev Esc Enferm USP*. 2016 Jul-Aug;50(4):628-634. doi: 10.1590/S0080-623420160000500013
- 19 Nasiri E, Hosseinimehr SJ, Zaghi Hosseinzadeh A, Azadbakht M, Akbari J et al. The effects of *Arnebia euchroma* ointment on second-degree burn wounds: a randomized clinical trial. *J Ethnopharmacol*. 2016 Aug 2;189:107-16. doi: 10.1016/j.jep.2016.05.029
- 20 Reis FB, Lopes AD, Faloppa F, Ciconelli RM. A importância da qualidade dos estudos para a busca da melhor evidência. *Rev. bras. ortop*. 2008;43(6):209-216. doi: 10.1590/S0102-36162008000600001
- 21 Miot HA. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *J. vasc. bras*. 2011;10(4): :275-278. doi: 10.1590/S1677-54492011000400001
- 22 Brasil. Formulário de fitoterápicos Farmacopeia Brasileira. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2ª Edição. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-fitoterapico/2024-fffb2-1-er-3-atual-final-versao-com-capa-em-word-2-jan-2024.pdf>
- 23 Brasil. Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/ptbr/composicao/sectics/daf/pnmpmf/publicacoes/memento-fitoterapico-da-farmacopeia-brasileira/view>
- 24 Posadzki P, Watson LK, Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med (Lond)*. 2013 Feb;13(1):7-12. doi: 10.7861/clinmedicine.13-1-7
- 25 Pereira AMS, Bertoni BW, Silva CCM, Ferro D, Carmona F et al. Formulário Fitoterápico da Farmácia da Natureza. 3a. ed. São Paulo: Bertolucci, 2020. 465 p.
- 26 Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2022. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>
- 27 Kumar A, Shashni S, Kumar P, Pant D, Singh A, Verma RK. Phytochemical constituents, distributions and traditional usages of *Arnebia euchroma*: A review. *J Ethnopharmacol*. 2021 May 10;271:113896. doi: 10.1016/j.jep.2021.113896
- 28 Auvinen T, Haapakorva E, Sipponen A, Mäkinen K, Jokinen JJ et al. Peripheral Rearterialization for Critical Limb Ischaemia and Antiseptic Resin or Honey

- Salve in Postoperative Ulcer Care Results in Healing Rate Of Leg Ulcers in Three Quarters of Cases. A Prospective Clinical Follow-up of 35 Patients with Preoperat. Journal of Surgery. 2020;5:1328. doi: 10.29011/2575-9760.001328
- 29 Samadi S, Khadivzadeh T, Emami A, Moosavi NS, Tafaghodi M et al. The effect of Hypericum perforatum on the wound healing and scar of cesarean. J Altern Complement Med. 2010 Jan;16(1):113-7. doi: 10.1089/acm.2009.0317