

Utilização de creme de extrato de calêndula em ferida lacerante em equino

Use of Calender Extract Cream in Equine Lacerate Wound

André Giarola Boscarato¹, Carla Faria Orlandini², Bruna de Fátima Antunes Laginestra³, Filipe Corrêa Pacheco¹,
Giovanna Fernanda Jardim³, João Antonio Berta de Oliveira³, Zilda Cristiani Gazim¹ & Luiz Romulo Alberton¹

ABSTRACT

Background: Wounds and lacerations are constant in the clinical routine of horses. The treatment of wounds by the second intention is the most common in the equine clinic; it consists in addition to surgical debridement, the use of allopathic or phytotherapeutic healing. In this context, several phytotherapies used in folk medicine have been used with promising results in the equine species, especially marigold (*Calendula officinalis* L.), recognized by the German scientific committee as antiseptic and healing. The objective of this study was to evaluate the efficacy of the nonionic cream of *Calendula officinalis* at 2% in an extensive lacerating wound in an equine.

Case: A 6-month-old female Quarter Horse, weighing 160 kg, a lacerating wound in the pectoral region of unknown traumatic origin, was treated in the large animal sector of the Veterinary Hospital of Universidade Paranaense (UNIPAR). Clinical examination revealed an exudative wound in the pectoral region, complicated by the presence of environmental organic matter and myiasis, involving transverse pectoral and descending pectoral muscles, with a large tissue separation and exposure of part of the first sternum. After an initial evaluation, a trichotomy was performed around the wound, removal of myiasis and sanitization of the wound with water and PVP-I, which was filled with sterile dressings and covered with a dressing using a tubular mesh. Antibiotic therapy was instituted, along with anti-inflammatory medication and antitetanic serum (5,000 IU). Due to the need for surgical debridement, after previous fasting and general anesthesia followed by site antisepsis, surgical debridement was performed, followed by reduction of dead space with application of standard "Wolf" sutures, for re-approximation of the wound edges was applied suture in Wolf pattern captionated with segments of equipment. In the post-surgical period, topical treatment with nitrofurazone ointment and crystal sugar was instituted. However, after five days of the surgical procedure, there was dehiscence of the wound, at which time another intervention was chosen. After sedation remaining in standard anatomical position, sutures of the same pattern and wire were applied, but captionated with polyester buds and wound dressing was instituted, followed by the application of nonionic cream of marigold (*C. officinalis*) extract, in the concentration of 2%, twice a day until complete healing of the wound.

Discussion: The use of nonionic marigold cream (*C. officinalis*) 2% showed a significant efficacy, in the case reported, corroborating with literature data that marigold presented an advantage in the inflammatory phase of the healing process, when compared to the other two substances, favored epithelization and demonstrated bactericidal action. This activity is reported to the substances present in *C. officinalis*, especially the flavonoids, which are phenolic compounds derived from the secondary metabolism of plants. In addition to phenolic compounds such as triterpenes, faradiol esters and taraxasterol are considered responsible for antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial and angiogenic activities, actions that contribute directly or indirectly to the healing process. The present report contributes positively to the use of alternative treatments in wounds as the phytotherapeutic in question, since it proved feasible, besides avoiding the use of allopathic ones with higher associated costs and environmental impact in its production and use, as well as the emergence of bacterial resistance.

Keywords: marigold, healing, wound, phytotherapeutic, horses.

Descritores: calêncula, cicatrização, ferida, fitoterápico, cavalos.

DOI: 10.22456/1679-9216.98683

Received: 22 October 2019

Accepted: 10 March 2020

Published: 3 April 2020

¹Programa de Mestrado e Doutorado em Ciência Animal com ênfase em produtos bioativos & ³Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Paranaense (UNIPAR), Umuarama, PR, Brazil. ²Departamento de Grandes Animais, Instituto Federal Goiano (IF Goiano), campus Urutaí, GO, Brazil. CORRESPONDENCE: L.R. Alberton [romulo@unipar.br]. PPG - Mestrado em Ciência Animal, UNIPAR. Rua Praça Mascarenhas de Moraes n. 4282. CEP 87502-210 Umuarama, PR, Brazil.

INTRODUÇÃO

Feridas e lacerações são constantes na rotina clínica cirúrgica de equinos, fato relacionado ao comportamento reativo, combinado com fatores ligados às instalações com potenciais fatores de risco para provocar ferimentos. Embora o prognóstico seja positivo tanto para sobrevivência como para o retorno à atividade, frequentemente a cicatrização de ferimentos evolui de forma indesejada, gerando alta morbidade, custos elevados com tratamentos, além de custos de oportunidade.

Devido à natureza dos ferimentos nos equinos, a conduta clínica mais comum é cicatrização por segunda intenção [18]. Visando auxiliar e facilitar este processo, o tratamento de feridas por segunda intenção além de debridamento cirúrgico, inclui a utilização de cicatrizantes alopatícos ou fitoterápicos. Os fitoterápicos vem ganhando espaço na medicina veterinária, neste contexto, vários fitoterápicos usados na medicina popular têm sido utilizados com resultados promissores, na espécie equina, com destaque para a calêndula (*Calendula officinalis* L.), reconhecida pela comissão científica alemã como anti-séptica e cicatrizante [1,4], com resultados positivos na cicatrização descritos por [13,19,22]. É uma planta originária do Mediterrâneo, atualmente esta distribuída em várias partes do mundo, sendo cultivada para fins medicinais, ornamentais e cosméticos [2,24,25].

O presente trabalho tem como objetivo relatar a eficácia da aplicação do creme não iônico de *Calendula officinalis* a 2% em extensa ferida lacerante em um equino.

CASO

Um equino da raça Quarto de Milha, fêmea, com seis meses de idade pesando 160 kg, foi atendido no setor de grandes animais do Hospital Veterinário da Universidade Paranaense. O animal apresentava uma ferida lacerante na região peitoral de origem traumática desconhecida, conforme histórico obtido junto ao proprietário. Ao exame clínico, observou-se ferida de aspecto exsudativo em região peitoral, complicada pela presença de matéria orgânica ambiental e miíase, envolvendo músculos peitoral transverso e peitoral descendente, com grande separação tecidual e exposição de parte da primeira esternébra. Os parâmetros fisiológicos encontravam-se dentro do normal para a espécie. Após avaliação inicial, foi realizada tricotomia ao redor do ferimento, retirada de miíases e higienização da ferida com água e iodopolivinilpir-

rolidona (PVPI) degermante, sendo esta preenchida com compressas estéreis e recoberta com curativo utilizando malha tubular. Foi administrado flunixin meglumine (1,1 mg/kg - Flunexim Injetável®)¹, penicilina G benzatina (30.000 UI/kg - Pentabiótico Reforçado®)² e soro antitetânico (5.000 UI - Vencosat®)³. Devido à necessidade de debridamento cirúrgico, o animal foi submetido a jejum sólido de 12 h e hídrico de oito horas. Para anestesia geral, utilizou-se cloridrato de detomidina (0,02 mg/kg - Dormium-V®)⁴ como medicação pré-anestésica, cetamina (2 mg/kg - Francotar®)⁵ e midazolam (0,1 mg/kg - Dormire®)⁶ como agentes de indução, sendo a manutenção feita em anestesia inalatória com isoflurano (Isoforine®)⁶. Após realização de antisepsia com PVPI degermante e tópico, procedeu-se com o debridamento cirúrgico, seguido pela redução do espaço morto com aplicação de suturas padrão “Wolf” utilizando fio catgut cromado nº3, mantendo no local dreno confeccionado com sonda uretral nº12. Para reaproximação dos bordos da ferida, foi aplicado sutura em padrão Wolf captonada com segmentos de equipo, utilizando fio de poliamicada 0,80 mm. No período pós-cirúrgico, foi instituído tratamento tópico com pomada de nitrofurazona (Clembac®)⁷ e açúcar cristal. No entanto, após cinco dias do procedimento cirúrgico, houve deiscência da ferida, momento no qual optou-se pela realização de outra intervenção. Após jejum sólido de 8 h, o animal foi devidamente contido em tronco para equinos e submetido à sedação com cloridrato de detomidina (0,02 mg/kg - Dormium-V®)⁴, permanecendo em estação. Após retirada de fios de sutura do procedimento anterior e higienização da ferida, foram aplicadas suturas com o mesmo padrão e fio já descritos, porém captonadas com botões de poliéster (Figura 1-A), e instituído curativo com limpeza da ferida utilizando gase estéril e solução fisiológica, seguido pela aplicação do creme não iônico de extrato liofilizado de calêndula (*C. officinalis*), na concentração de 2%, duas vezes ao dia até completa cicatrização da ferida.

O creme foi elaborado no laboratório de Farmacotécnica da Universidade Paranaense, que necessitou primeiramente da obtenção de um extrato liofilizado de calêndula onde foi utilizado tintura hidroalcoólica das flores da planta, logrado pelo método de extração por maceração do pó das flores secas em etanol 70°GL. Antes da liofilização o etanol foi removido com auxílio de evaporador rotativo, a

uma temperatura de no máximo 45°C. As amostras obtidas foram armazenadas em frascos estéreis de plástico e congeladas em um freezer convencional a -18°C por um período de 24 h. Subsequentemente foi imposta a secagem por liofilização, a uma pressão de vácuo de aproximadamente 130 µHg com temperatura do condensador de -50°C. O produto liofilizado da calêndula foi armazenado em sacos laminados. Para a obtenção do creme a composição química consistiu de uma base não iônica, formada a partir de três fases distintas. A primeira fase é denominada de Fase Oleosa que continha os seguintes componentes: cosmowax J (álcool cetosteárico e álcool cetosteárico 20EO) 10,0%, óleo mineral (10,0%) e propilparabeno (0,1%). A segunda fase, denominada de Fase Aquosa, continha os seguintes componentes: propilenoglicol (10,0%), metilparabeno (0,2%), imidazolidinil uréia (0,3%) e água purificada, q.s.p. 100 mL. A técnica de preparo foi realizada da seguinte forma: aquecimento da fase oleosa a 75°C e a fase aquosa a 80°C. Sob agitação, a fase aquosa foi adicionada à fase oleosa e resfriada a aproximadamente 40°C. A concentração do extrato liofilizado de calêndula, adicionado e incorporado à base, foi de 2,0% e mantida sob refrigeração a 18°C.

Não houve deiscência da nova sutura captada com botões de poliéster, que foi mantida por 10 dias, com a finalidade de auxiliar no suporte à tensão, mantendo uma melhor coaptação dos bordos da ferida. O curativo com a aplicação tópica do creme não iônico de calêndula foi realizado duas vezes ao dia durante 40 dias, período em que ocorreu a completa cicatrização do ferimento.

DISCUSSÃO

Os fitoterápicos apresentam-se como alternativa viável para o tratamento de várias enfermidades que acometem tanto humanos como os animais. Em medicina veterinária tem sido frequente o uso deste recurso terapêutico, destacando-se aqueles com ação cicatrizante. Frequentemente utilizados na medicina popular, apresentam resultados promissores também na espécie equina, dentre os quais podem ser citados o trigo (*Triticum vulgare*) [26], a calêndula (*Calendula officinallis*) [7,19], óleo de girassol (*Helianthus annuus*) [17], papaína (*Carica papaya*) [16], maracujá (*Passiflora edulis*) [8], jaqueira (*Artocarpus heterophyllus*) [29], pequi (*Caryocar coriaceum*) [21], babosa

(*Aloe vera*) [14], buriti (*Mauritia flexuosa*) [30], óleo de copaíba [11], barbatimão, calêndula e confrei [13].

O uso do creme não iônico de calêndula (*C. officinalis*) 2% apresentou significativa eficácia, no caso relatado. A evolução do processo cicatricial de feridas cutâneas em equinos é variável, estando sob a influência de fatores como a extensão da perda tecidual, circulação local, grau de contaminação e localização [23]. No presente relato, apesar da extensão e grau de contaminação da lesão, houve pouca perda tecidual, com manutenção da circulação e, devido à localização, a ferida não apresentou tecido de granulação exuberante. A formação deste não é observado em regiões como tronco e porção proximal dos membros, estando restritos à regiões localizadas abaixo das articulações do carpo e do tarso, o que é relacionada à concentrações maiores de citocinas pró-fibróticas TGFβ-1 (Transforming Growth Factor Beta-1) e menores concentrações de citocinas anti-fibróticas TGFβ-3 (Transforming Growth Factor Beta-3) [10]. Ainda, fatores como movimentação excessiva e presença de infecção, também são atribuídos como responsáveis para um maior período de cicatrização de ferida [9,27,28].

A ausência de infecção na ferida durante todo o período de tratamento, além do visível preenchimento do leito da ferida pela formação de tecido de granulação são eventos reconhecidamente estimulados pela atividade farmacológica do fitoterápico utilizado. Em um estudo realizado por [13] onde comparou-se a utilização tópica de três fitoterápicos em feridas cutâneas experimentalmente induzidas em equinos, a calêndula apresentou vantagem na fase inflamatória do processo cicatricial, quando comparada às outras duas substâncias, favoreceu a epitelização e demonstrou ação bactericida. Resultados semelhantes foram apresentados ao utilizar extrato de calêndula por via oral em ratos como modelo experimental de ferida cutânea. Os autores demonstraram a atividade antinflamatória e antibacteriana além estímulo à fibroplasia e angiogênese, com atuação positiva nas fases inflamatória e proliferativa do processo cicatricial [19].

Esta atividade é reportada às substâncias presentes na *C. officinalis*, especialmente os flavonoides, apesar de conter expressantes quantidades de mucilagens, resinas, polissacarídeos, carotenoides e saponisídeos [3].

Os flavonoides são compostos fenólicos derivados do metabolismo secundário das plantas, sendo biosintetizados pela via do ácido chiquímico. Estão

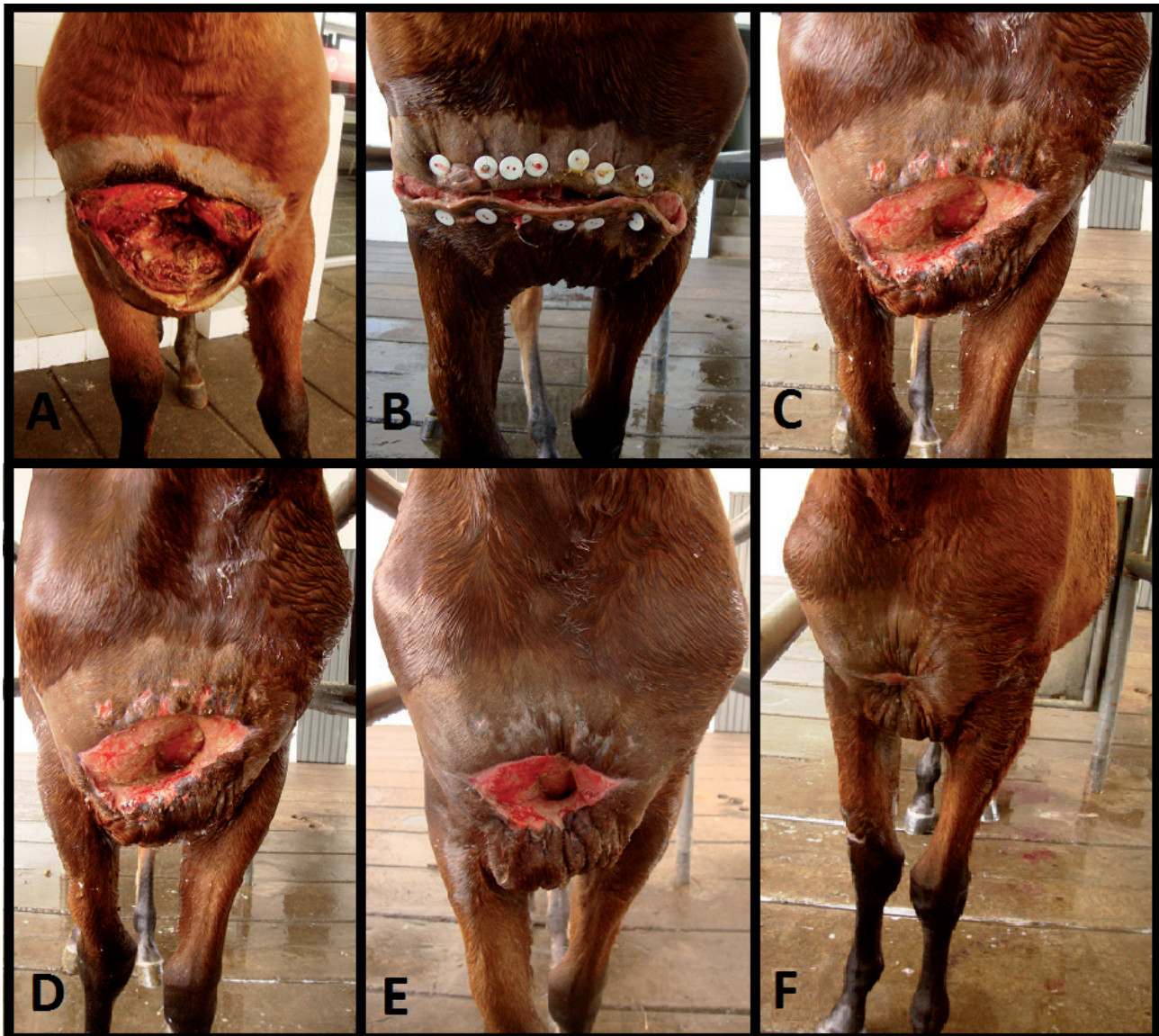


Figura 1. Evolução do processo cicatricial de laceração extensa envolvendo pele e musculatura na região peitoral em um equino. A- Ferida previamente limpa antes da realização de desbridamento. B- Ferida após segundo desbridamento e aplicação de sutura captonada com botões de poliéster. C- Ferida após retirada de suturas captonadas que foram mantidas por 10 dias, enquanto associou-se tratamento com creme não iônico de *Calendula officinalis*. D, E & F- Evolução do processo cicatricial da ferida, utilizando creme não iônico de *C. officinalis* após limpeza com solução fisiológica.

presentes em plantas de diferentes ecossistemas, principalmente as angiospermas, e considerados compostos relativamente estáveis por resistirem a oxidação, altas temperaturas e moderadas variações de acidez [11].

A atividade farmacológica dos flavonóides se deve, principalmente às suas características estruturais, pois os flavonóides apresentam uma forma estrutural característica, o composto tricíclico. Estas propriedades estão relacionadas com a presença de radicais ligados aos seus anéis. A presença de grupos hidroxil na posição carbono 3 do anel C, a presença de dupla ligação entre os carbonos 2 e 3 do anel C e o número de radicais hidroxil ligados nos anéis A e B, aumentam sua atividade antioxidante [5].

Os principais compostos fenólicos encontrados na *C. officinalis* são os triterpenos [6,15] sendo o ester faradiol e o taraxasterol considerados os responsáveis pelas atividades antioxidante, antiinflamatória, antimicrobiana e angiogênica [6,15,19,20], ações que contribuem direta ou indiretamente para o processo cicatricial.

O presente relato contribui positivamente para a utilização de tratamentos alternativos em feridas como o fitoterápico em questão, pois mostrou-se viável, além de evitar o uso de alopáticos com maiores custos associados e impacto ambiental em sua produção e utilização, bem como o surgimento de resistência bacteriana. A utilização tópica de creme não iônico de calêndula (*Calendula officinalis*), na concentração de

2%, foi eficaz para o tratamento de ferida lacerante no caso relatado, apresentando considerável eficácia no processo de cicatrização.

MANUFACTURERS

¹Chemitec Agro-Veterinária Ltda. Ipiranga, SP, Brazil.

²Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

³Laboratório Vencofarma do Brasil Ltda. Londrina, PR, Brazil.

⁴União Química Farmacêutica Nacional - Saúde Animal. São Paulo, SP, Brazil.

⁵Virbac do Brasil Ind. e Com. Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁶Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira, SP, Brazil.

⁷Prati & Donaduzzi. Toledo, PR, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Bedi M.K. & Shenefelt P.D. 2002.** Herbal therapy in dermatology. *Archives of dermatology*. 138(2): 232-242.
- 2 Bertoni B.W., Damião Filho C.F., Moro J.R., França S.C. & Pereira A. 2006.** Micropropagação de *Calendula officinalis* L. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 8(2): 48-54.
- 3 Bortolo D.P.G., Marques P.A.A. & Pacheco A.C. 2009.** Teor e rendimentos de flavonoides em Calêndula. (*Calendula officinalis* L.) cultivada com diferentes laminas de irrigação. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 11(4): 435-441.
- 4 Brown D.J. & Dattner A.M. 1998.** Phytotherapeutic approaches to common dermatologic conditions. *Archives of dermatology*. 134(11): 1401-1404.
- 5 Cook N.C. & Samman S. 1996.** Flavonoids-chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *The Journal of nutritional biochemistry*. 7(2): 66-76.
- 6 Della Loggia R., Tubaro A., Sosa S., Becker H. & Isaac O. 1994.** The role of triterpenoids in the topical anti-inflammatory activity of *Calendula officinalis* flowers. *Planta medica*. 60(06): 516-520.
- 7 Fernandes A.V. 2003.** Efeitos do uso tópico de *Calendula officinalis* na cicatrização de feridas em mucosa palatina: estudo histológico em ratos. 62f. Araçatuba, SP. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".
- 8 Garros I.C., Campos A.C.L., Tâmbara E.M., Tenório S.B., Torres O.J.M., Agulham M.A., Araújo A.C.F., Santis-Isolan P.M.B., Oliveira R.M. & Arruda E.C.M. 2006.** Extract from *Passiflora edulis* on the healing of open wounds in rats: morphometric and histological study. *Acta Cirurgia Brasileira*. 21(Supl 3): 55-65.
- 9 Hendrickson D.A. 2006.** *Cuidados de Ferimentos - para Veterinários de Equinos*. São Paulo: Roca, 200p.
- 10 Jacobs K.A., Leach D.H., Fretz P.B. & Townsend H.G.G. 1984.** Comparative aspects of the healing of excisional wounds on the leg and body of horses. *Veterinary Surgery*. 13(2): 83-90.
- 11 Kumar S. & Pandey A.K. 2013.** Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal*. 2013: 1-16. DOI: 10.1155/2013/162750
- 12 Lucas F.D.A., Kandrotas A.L., Nardin Neto E., Siqueira C.E.D., André G.S., Bromerschenkel I. & Perri S.H.V. 2017.** Copaiba oil in experimental wound healing in horses. *Ciencia Rural*. 47(4): 1-7.
- 13 Martins P.S., Alves A.L.G., Hussni C.A., Sequeira J.L., Nicoletti J.L.M. & Thomassian A. 2003.** Comparação entre fitoterápicos de uso tópico na cicatrização de pele em equinos. *Archives of Veterinary Science*. 8(2): 1-7.
- 14 Mendonça R.J. & Coutinho-Netto J. 2009.** Aspectos celulares da cicatrização. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 84(3): 257-262.
- 15 Nicolaus C., Junghanns S., Hartmann A., Murillo R., Ganzera M. & Merfort I. 2017.** Estudos *in vitro* para avaliar as propriedades de cicatrização de feridas de extratos de *Calendula officinalis*. *Journal of Ethnopharmacology*. 100(196): 94-103.
- 16 Nogueira R.M.B., Kitamura E.A. & Aguiar O.M. 2005.** Estudo clínico da reparação tecidual de feridas cutâneas de cães tratados com papaína e colagenase. *Nosso Clínico*. 8(43): 25-28.
- 17 Oliveira Júnior L.A.T. 2010.** Efeitos do uso tópico de óleo de semente de girassol (*Helianthus annuus*) em feridas cutâneas experimentalmente induzidas em equinos. 64f. Vila Velha, ES. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Centro Universitário Vila Velha.
- 18 Paganella J.C., Ribas L.M., Santos C.A., Feijó L.S., Nogueira C.E.W. & Fernandes C.G. 2009.** Abordagem clínica de feridas cutâneas em equinos. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 104(569-572): 13-18.

- 19 Parente L.M.L., Lino Júnior R.S., Tresvenzol L.M.F., Vinaud M.C., Paula J.R. & Paulo N.M. 2012. Wound healing and anti-inflammatory effect in animal models of *Calendula officinalis* L. growing in Brazil. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2012: 1-7. DOI: 10.1155/2012/375671
- 20 Patrick K.F.M., Kumar S., Edwardson P.A.D. & Hutchinson J.J. 1996. Induction of vascularisation by an aqueous extract of the flowers of *Calendula officinalis* L. the European marigold. *Phytomedicine*. 3(1): 11-18.
- 21 Pianovski A.R., Vilela A.F.G., Silva A.A.S., Lima, C.G., Silva K.K., Carvalho V.F. M., Musis C.R., Machado S.R.P. & Ferrari M. 2008. Uso do óleo de pequi (*Caryocar brasiliense*) em emulsões cosméticas: desenvolvimento e avaliação da estabilidade física. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 44(2): 249-259.
- 22 Piriz M.A., Lima C.A.B., Jardim V.M.R., Mesquita M.K., Souza A.D.Z. & Heck R.M. 2014. Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. *Revista brasileira de plantas medicinais*. 16(3): 628-636.
- 23 Provost P. 2012. Wound healing. In: Auer J.A. & Stick J.A. (Eds). *Equine Surgery*. 5th edn. St. Louis: Saunders: pp.54-69.
- 24 Ramos A., Edreira A., Vizoso A., Betancourt J., López M. & Décalo M. 1998. Genotoxicity of an extract of *Calendula officinalis* L. *Journal of ethnopharmacology*. 61(1): 49-55.
- 25 Silva Junior A.A. 2006. *Essentia herba*. 2.ed. Florianópolis: EPAGRI, 663p.
- 26 Souza D.W., Machado T.S.D.L., Zoppa A.L.D.V.D., Cruz R.S.F., Gárague A.P. & Silva L.C.L.C. 2006. Ensaio da aplicação de creme à base de *Triticum vulgare* na cicatrização de feridas cutâneas induzidas em equinos. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. 8(3): 9-13.
- 27 Swaim S.F., Vaughn D.M., Kincaid S.A., Morrison N.E., Murray S.S., Woodhead M.A., Hoffman C.E., Wright J.C. & Kammerman J.R. 1996. Effect of locally injected medications on healing of pad wounds in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 57(3): 394-399.
- 28 Theoret C.L., Barber S.M., Moyana T.N. & Gordon J.R. 2002. Preliminary observations on expression of transforming growth factors $\beta 1$ and $\beta 3$ in equine full thickness skin wounds healing normally or with exuberant granulation tissue. *Veterinary Surgery*. 31(3): 266-273.
- 29 Vitorino Filho R.N.L., Batista M.C.S., Verçosa B.L.A., Silva S.M.M.S., Machado A.S.F., Bonfim J.M., Brandão A.A.C. & Sousa J.B.B. 2009. Avaliação do uso de pomada à base de sementes de jaqueira (*Artocarpus heterophyllus* Lam) na terapêutica tópica de feridas. *Revista de Ciências farmacêuticas básica e aplicada*. 28(3): 279-286.
- 30 Zanatta C.F., Mitjans M., Urgatondo V., Rocha-Filho P.A. & Vinardell M.P. 2010. Potencial fotoprotetor de emulsões formuladas com óleo de buriti (*Mauritia flexuosa*) contra a irradiação UV em linhagens celulares de queratinócitos e fibroblastos. *Alimentos e toxicologia química*. 48(1): 70-75.