UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

JULIANA BARBOSA DA SILVA

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO PROCESSO DE REPARO CICATRICIAL DE ÚLCERAS BUCAIS TRATADAS COM OLEORESINA DE CÚRCUMA (*Curcuma longa L.*)*:* estudo em ratos

Vitória de Santo Antão
2015

JULIANA BARBOSA DA SILVA

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO PROCESSO DE REPARO CICATRICIAL DE ÚLCERAS BUCAIS TRATADAS COM OLEORESINA DE CÚRCUMA (*Curcuma longa L.*): estudo em ratos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco em cumprimento a requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, sob orientação do Professor Dr. Francisco Carlos Amanajás de Aguiar Júnior

Vitória de Santo Antão

2015

Catalogação na Fonte

Sistema de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Ana Ligia Feliciano dos Santos, CRB4: 2005

S586a Silva, Juliana Barbosa da .
Análise histopatológica do processo de reparo cicatricial de úlceras bucais tratadas com oleoresina de cúrcuma (*curcuma longa l.*): estudo em ratos / Juliana Barbosa da Silva. - Vitória de Santo Antão: O Autor, 2015.
39 folhas: il.

Orientador: Francisco Carlos Amanajás de Aguiar Júnior.
TCC (Graduação) – Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado em Nutrição, 2015.

1. Corantes de Alimentos. 2. Cicatrização. 3. Curcuma. I. Aguiar Júnior, Francisco Carlos Amanajás de (Orientador). II. Título.

617.107 CDD (23.ed.) **BIBCAV/UFPE-017/2016**

Folha de aprovação

Juliana Barbosa da Silva

Análise histopatológica do processo de reparo cicatricial de úlceras bucais tratadas com oleoresina de cúrcuma (*Curcuma longa L.*)*:* estudo em ratos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco em cumprimento a requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Data: 09/12/2015

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Francisco Carlos Amanajás de Aguiar Júnior (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.ª Dr.ª Luciana Maria Silva de Seixas Maia
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Ms. José Alex Alves dos Santos
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Ms. Wanessa Botelho Marques Cabral (Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico ao verdadeiro motivador desta trajetória, Deus.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida, pela graça e proteção, e por ter me dado condições de ter chegado até aqui.

Aos meus pais pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

Ao orientador Prof. Dr. Francisco Carlos Amanajás de Aguiar Júnior, pela oportunidade e confiança, constante incentivo, dedicação e auxílio na realização deste trabalho.

Aos colegas do laboratório de Biotecnologia e fármacos do CAV pela ajuda durante a realização dos experimentos.

Aos demais familiares e amigos, agradeço o apoio de todos.

A Universidade Federal de Pernambuco pela oportunidade de realização da graduação e por tudo que a mim proporcionou, aos professores pelos ensinamentos valiosos.

Enfim, a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, muito obrigada!

“(...) Mas fico em casa e ponho sumo de açafrão no braço. Depois, ponho o pó de açafrão no braço... Em dez dias o meu braço está bom. Tudo curado(...)”

(GILBERT, 2008)

RESUMO

O pigmento lipossolúvel curcumina é o componente mais abundante e bioativo da planta *Curcuma longa L*. A cúrcuma é comumente utilizada na indústria alimentícia, têxtil e cosmética como corante natural e possui uma grande variedade de propriedades farmacológicas. O objetivo deste trabalho foi avaliar microscopicamente o efeito da oleoresina de cúrcuma contendo 5,5% de curcumina no processo de reparo de úlceras bucais. Para tanto, realizou-se feridas no dorso lingual de 30 ratos Wistar machos. Estas foram tratadas topicamente com oleoresina de cúrcuma (grupo experimental, n = 15) e solução salina 0,9% (grupo controle, n = 15). Após 6 horas, 1, 3, 7 e 14 dias de realização do procedimento cirúrgico, os animais foram eutanasiados. Os preparados histológicos obtidos foram submetidos à técnica de coloração pela Hematoxilina-Eosina (H.E.) para contagem de células inflamatórias e de fibroblastos e com picrossirius-red para avaliação das fibras colágenas totais. As imagens histológicas destas lâminas foram capturadas por câmera digital acoplada ao microscópio óptico, sob foco fixo e clareza de campo, obtendo-se 10 campos por lâmina com aumento final de 400X. As fotomicrografias foram avaliadas através do software ImageJ. Os resultados obtidos foram submetidos ao teste t de student sendo o valor de p considerado significativo para $p< 0,05$. O tratamento tópico com oleoresina de cúrcuma diminuiu significantemente o infiltrado inflamatório durante as 6 horas e 1º, 7º, e 14º dia pós-operatórios. O grupo tratado apresentou maior quantidade de fibroblastos quando comparado ao controle a partir do 3º dia pós-cirúrgico e neste grupo, a deposição de colágeno foi maior no início (6 horas) e no final (14 dias) do processo de cicatrização tecidual. Conclui-se que a oleoresina de cúrcuma contendo 5,5% de curcumina possui efeitos anti-inflamatórios, aumenta a densidade de fibroblastos e deposição de colágeno durante o reparo tecidual de úlceras bucais em ratos, favorecendo assim o processo fisiológico de cicatrização.

Palavras-chave: Corante natural. Cicatrização. Cúrcuma. Mucosa.

ABSTRACT

The fat-soluble pigment curcumin is the most abundant and bioactive component of the plant *Curcuma longa L*. Turmeric is commonly used in the food, textile and cosmetics industry as a natural dye and has a wide variety of pharmacological properties. The objective of this study was to evaluate microscopically the effect of turmeric oleoresin containing 5.5% of curcumin in mouth ulcers repair process. For this end, wounds were made in the tongue dorsum surface of 30 male Wistar rats. These were topically treated with turmeric oleoresin (experimental group, n = 15) and 0.9% saline solution (control group, n = 15). After 6 hours, 1, 3, 7 and 14 days of surgical procedure, the animals were euthanized. Histological preparations obtained were submitted to the technique of staining with hematoxylin-eosin (H.E.) for inflammatory cells and fibroblasts count and picrosirius-red for evaluation of total collagen fibers. Images of those histological slides were captured by digital camera connected to an optical microscope, under fixed focus and clear field, 10 fields per slide were captured with a final magnification of 400X. Photomicrographs were analyzed using the ImageJ software. The results were submitted to Student's t-test and the $p < 0.05$ values were considered as significant. Topical treatment with turmeric oleoresin significantly decreased the inflammatory infiltrate in the 6 hours, 1st, 7th and 14th postoperative days. The treated group showed a higher amount of fibroblasts compared to the control from the 3rd postoperative day and in this group, collagen deposition was higher in early (6 hours) and late (14 days) tissue healing process. It was concluded that turmeric oleoresin containing 5.5% curcumin has anti-inflammatory effects, increases the density of fibroblasts and collagen deposition during tissue repair in rat mouth ulcers, thereby facilitating the physiological process of healing.

Key words: Turmeric. Healing. Mucosa. Natural dye.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação anatômica da cavidade bucal.....16

Figura 2. Corte sagital da região anterior da língua: mucosa dorsal (Md); mucosa ventral (Mv); muscular (Ms). (H.E. 400X) 17

Figura 3. Representação fotográfica da Curcuma longa L.: A) Visão geral da planta; B) Raiz pulverizada 20

Figura 4. Estrutura química da curcumina.....21

Figura 5. Efeitos benéficos dos curcuminoides derivados da Curcuma longa L. em várias patologias 22

Gráfico 1. Valor médio percentual da densidade de células inflmatórias, fibroblastos e fibras colágenas totais do grupo tratado em comparação com o grupo controle (controle=100%). * $p<0,05$ e ** $p<0,01$.....27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Média e desvio-padrão das variáveis analisadas por campo visual (aumento de 400X); infiltrado inflamatório (n), fibroblastos (n) e fibras colágenas totais (%) no grupo controle e do grupo tratado. Teste t de Student. * p<0,05 27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAV	Centro Acadêmico de Vitória de Santo Antão
CEUA	Comitê de Ética em Experimentação Animal
HE	Hematoxilina e eosina
NBF	Formol neutro tamponado
PAF	Fator ativador de plaquetas
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
TGF-α	Fator de necrose tumoral alfa
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Por cento
g	grama
mg	miligrama
kg	quilograma
ton	tonelada
ha	hectare
ºC	graus Celsius
ml	milímetro
cm	centímetro
μm	micrômetro
X	vezes

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13
2 OBJETIVOS 16
3 JUSTIFICATIVA 17
4 REVISÃO DA LITERATURA 18
5 METODOLOGIA 26
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO 29
7 CONCLUSÕES 33
REFERÊNCIAS 34
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA 369

1 INTRODUÇÃO

A mucosa que reveste a cavidade bucal é formada por uma camada externa de células epiteliais sustentadas por tecido conjuntivo de constituição variável, a depender da região anatômica em que se encontra. Esta mucosa constitui uma barreira de proteção ao organismo, pois evita a penetração de qualquer agente externo que possa comprometer a sua saúde. Devido à boca executar diversas funções importantes, o seu forro tecidual vive em contínuo processo de renovação e também sofrendo diversas agressões, das mais diversas naturezas (LIMA *et al.,* 2005).

A úlcera é sem dúvida a lesão mais comum dos tecidos moles da boca. Sendo as ulcerações bucais lesões geralmente de fácil diagnóstico e podem ser representadas por manifestações de doenças locais ou sistêmicas, ou ainda de etiologias infecciosas, imunológicas, neoplásica ou traumática (CASTRO, 2000; LIMA *et al.,* 2005).

O processo de reparação cicatricial é um evento que começa imediatamente depois do ferimento. É um fenômeno fisiológico complexo que visa restabelecer a integridade morfológica e funcional de qualquer tecido ou órgão lesado, consistindo em uma perfeita e coordenada cascata de eventos celulares e moleculares que interagem para que ocorra a reconstituição do tecido (RAITZ, 2008; PAGNANO *et al.,* 2009).

Este processo é dividido em fases (coagulação, inflamação, fibroplasia, reepitelização, contração e remodelagem) devido à sua complexidade e interação de seus eventos; sendo essas fases interdependentes e ocorrendo simultaneamente (PAGNANO *et al.,* 2009).

Segundo Lima *et al.* (2005) pode-se recorrer a várias alternativas para o tratamento das lesões bucais ulceradas, dentre elas, as preparações à base de extratos de plantas e produtos naturais pois auxiliam no processo de reparo destas lesões e, em sua maioria, não possuem efeitos colaterais.

Nas últimas décadas, tem sido observado um grande interesse pelo potencial terapêutico das plantas medicinais (YUNES *et al*., 2001). Tal fato é comprovado pela evidência de que hoje, cerca de 30% das drogas prescritas no mundo são obtidas direta ou indiretamente de plantas, além disso, cerca de 50% das drogas desenvolvidas entre 1981 e 2002 foram obtidas a partir de produtos naturais,

análogos semi-sintéticos ou ainda compostos sintéticos baseados em produtos naturais (KOEHN & CARTER, 2005).

Dentre as várias espécies estudadas em nível mundial, tem-se a cúrcuma (CECILIO FILHO *et al.,* 2000). Esta tem atraído a atenção há muito tempo (MAIA *et al*., 2004), e vários são os motivos para isto: Segundo Péret-Almeida (2006) é de cultivo fácil e tem a vantagem de não exigir tratos culturais especiais; tem boa produtividade no Brasil; tem sido utilizada como corante vegetal para colorir alimentos e bebidas, como condimento, como flavorizante e como medicamento; apresentam um bom perfil de segurança tanto em humanos (12g/dia) quanto em animais (100mg/kg/dia), não manifestando toxicidade mesmo em altas doses (SANTOS FILHO, 2014); podem ser comercializados de diversas maneiras, incluindo a oleoresina de curcumina que concentra até 98% de corante (CECILIO FILHO *et al.,* 2000); além do seu potencial terapêutico no tratamento de diversas patologias (SANTOS FILHO, 2014).

A *Curcuma longa L* é originária da Índia, e pertence à família Zingiberaceae, é constituída por cerca de 70 espécies rizomatosas de plantas herbáceas distribuídas por vários países, inclusive a América do Sul (MAIA, *et al*., 2004). Contém, em maior proporção, o amido e em menor quantidade proteína, lipídeos e fibra, além dos pigmentos curcuminóides e dos óleos essenciais (ESPINOSA, *et al*., 1994).

São três os pigmentos curcuminóides: curcumina, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina, presentes no rizoma nas concentrações de 60, 22 e 18%, respectivamente (PÉRET-ALMEIDA, 2006). A curcumina corresponde a cerca de 2-5% do peso bruto do rizoma, sendo o componente mais ativo e abundante da Curcuma longa L. (SANTOS FILHO, 2014).

Estudos têm demonstrado que os responsáveis pelas propriedades biológicas da curcumina são os fenóis e grupos metóxi, já que este é um composto polifenólico. A curcumina tem sido proposta como potencial candidata ao tratamento de várias doenças (SANTOS FILHO, 2014).

Diversos estudos ressaltam as propriedades antioxidantes (RUBY *et al*., 1995; YOUSSEF *et al*., 2004), anti-inflamatórias (BALASUBRAMANYAM *et al*., 2003; HENROTIN *et al*., 2013), anticancerígenas (AGGARWAL *et al*., 2003; YOUSSEF *et al*., 2004; NAKSURIYA *et al*., 2014) e antibacterianas (NEGI *et al*., 1999; NAZ *et al*., 2010) da curcumina, indicando, portanto, uma possível ação terapêutica que pode ser interessante no processo de reparo cicatricial.

Não há relatos na literatura de trabalhos que avaliem o processo de reparo de úlceras bucais frente ao do uso tópico da oleoresina de cúrcuma, desta forma os efeitos biológicos decorrentes deste uso permanecem desconhecidos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar microscopicamente o efeito da oleoresina de cúrcuma no processo de reparo de úlceras bucais em ratos.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar as características histopatológicas do processo de cicatrização entre os grupos estudados em tempos distintos da cronologia do reparo tecidual.
- Verificar se há diferenças na produção de fibras colágenas, quantidade de fibroblastos e infiltrado inflamatório, através de histomorfometria e de técnicas histoquímicas durante o processo de reparo.

3 JUSTIFICATIVA

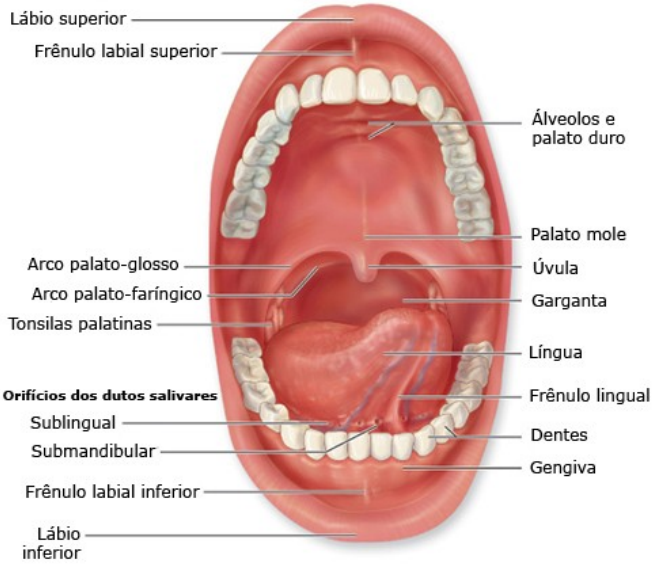
O conhecimento dos efeitos biológicos do uso tópico da oleoresina de cúrcuma em úlceras na mucosa bucal contribuirá para direcionar e agregar conhecimento às novas áreas de pesquisa, particularmente àquelas que associam o uso de produtos naturais bioativos. Permitirá um melhor conhecimento sobre o potencial terapêutico de substâncias encontradas na cúrcuma, em especial, do seu pigmento mais abundante, a curcumina.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Boca: Aspectos anatômicos e histológicos

A boca é o primeiro segmento do sistema digestório, composto de formações anatômicas que circunscrevem uma cavidade. A cavidade bucal é dividida em um vestíbulo e na cavidade bucal propriamente dita. O vestíbulo é o espaço entre os lábios, as bochechas e os dentes. A cavidade bucal propriamente dita se situa atrás dos dentes e é limitada pela língua e o assoalho da boca inferiormente, pelos palatos duros e mole superiormente, e a entrada da orofaringe posteriormente (MADEIRA, 2004).

Figura 1 – Representação anatômica da cavidade bucal.



Fonte: Barbosa, 2015.

A superfície da cavidade bucal é revestida por uma membrana mucosa cujas principais funções são: a proteção mecânica dos tecidos profundos, absorção, proteção imunológica, barreira física, atuar como órgão sensorial e servir de local para atividade glandular (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008; GARTNER, 2007). Esta mucosa é constituída por dois tecidos: um epitélio pavimentoso estratificado e um tecido conjuntivo subjacente, sendo este denominado lâmina própria e confere sustentação e nutrição ao epitélio (BHASKAR e ORBAN, 1998).

Diversas características histomorfológicas são consideradas no estudo da mucosa bucal: o tipo de epitélio que o reveste, podendo ser ortoqueratinizado, paraqueratinizado ou ainda não-queratinizado; estrutura da lâmina própria, sua densidade e espessura, a presença ou não de elasticidade; a forma de adesão entre adesão o epitélio e lâmina própria; a fixação da mucosa às estruturas subjacentes e a presença ou ausência de tecido adiposo ou glandular na região submucosa (NANCI, 2008; ROSS, 1993).

Considerando-se a topografia anatômica, funcionalidade e características microscópicas, a mucosa bucal segundo (BHASKAR e ORBAN, 1998; NANCI, 2008; ROSS, 1993) é classificada em três tipos: mucosa mastigatória (gengiva e palato duro); mucosa de revestimento (lábio, bochecha, fórnice vestibular, mucosa alveolar, soalho e palato mole) e mucosa especializada (dorso da língua e botões gustativos).

Figura 2 - Corte sagital da região anterior da língua: mucosa dorsal (Md); mucosa ventral (Mv); muscular (Ms). (H.E. 400X)

Fonte: Nanci, 2008.

4.2 Úlceras bucais: processo de reparo tecidual

De acordo com Castro (2000), a úlcera é a lesão mais comum dos tecidos moles da boca. Há, nestas condições, perda da integridade do epitélio, exposição da lâmina própria e em casos mais graves, envolvimento de estruturas mais profundas como tecido muscular, tecido adiposo e glândulas salivares menores.

Embora a etiologia das úlceras inclua causas neoplásicas, infecciosas, idiopáticas e manifestações bucais de doenças sistêmicas, a maioria destas é causada por injúrias mecânicas, físicas e químicas. As ulcerações podem ser induzidas por traumatismos acidentais em regiões que podem ser mordidas facilmente como lábio inferior, língua e mucosa jugal (CHEN *et al.,* 2010).

Próteses mal-adaptadas, cirurgias odontológicas, bordos cortantes de elementos dentais, substâncias químicas ácidas, básicas e solventes, queimaduras pelo calor ou frio e além de diversos medicamentos são comumente associados à etiologia de úlceras bucais (ONO *et al.,* 2002).

O reparo de úlceras bucais é um processo fisiológico complexo e progressivo que envolve diversos eventos celulares, teciduais e bioquímicos que se iniciam após o dano tecidual com a finalidade de devolver a integridade e função dos tecidos lesados (KAPOOR *et al*., 2011).

Os eventos iniciais do processo de reparo estão voltados para o tamponamento dos vasos rompidos durante a lesão. Imediatamente após o estímulo lesivo, devido à influência nervosa através de descargas adrenérgicas e à ação de mediadores inflamatórios oriundos de mastócitos, ocorre vasoconstrição local como primeira resposta. (BALBINO *et al.,* 2005).

Segundo (MANDELBAUM *et al.,* 2003), a lesão endotelial direta desencadeia a deposição, recrutamento e ativação de plaquetas ocasionando a formação de um trombo plaquetário. Este trombo plaquetário é rapidamente associado à fibrina, transformando-se em um trombo fibrinoso. Este trombo associado a eritrócitos é responsável pela oclusão do vaso rompido, impedindo a perpetuação de perda elementos sanguíneos e fornecendo a primeira matriz para células atuantes no processo de reparo.

Mediadores liberados pelas plaquetas ativadas, como TGF-α, PDGF, tromboxanos e PAF se difundem pela matriz provisória formando um gradiente quimiotático, orientando a migração de células inflamatórias. Neutrófilos são as células inflamatórias mais abundantes no sangue, sendo inicialmente coletados pelo trombo e posteriormente migram para a superfície da úlcera formando primeira barreira contra a invasão de microrganismos. Estes liberam ativamente quimiocinas que recrutarão, além de outros neutrófilos, macrófagos e fibroblastos (MANDELBAUM *et al*., 2003). Ocorre localmente a expressão de moléculas de

adesão para neutrófilos por células endoteliais e vasodilatação, eventos importantes para a retroalimentação positiva da migração leucocitária (BRASILEIRO, 2006).

Com a presença local de macrófagos e a produção e liberação de mediadores químicos, a migração e ativação de fibroblastos é intensificada, sendo estas células importantes na formação do tecido de granulação e deposição de matriz extracelular, migrando da borda da úlcera para o centro (BRASILEIRO, 2006). Com o aumento do número de fibroblastos ativados inicia-se a produção de fibrilas de colágeno localmente, induzindo angiogênese na região.

O processo de neovascularização é fundamental neste estágio, pois permite o aporte de nutrientes para as células metabolicamente ativas. O processo de reepitelização se inicia imediatamente a lesão pela proliferação de células da camada basal presentes nas bordas da úlcera. Uma dificuldade inicial do processo mitótico das células epidermais é encontrada nas etapas iniciais do reparo pela inexistência de um substrato favorável, no entanto, havendo a deposição gradual do tecido de granulação, a reepitelização é rapidamente estabelecida (KIM, 2000).

Com a evolução do processo de reparo, a matriz extracelular passa gradualmente por modificações estruturais, que devido migração de macrófagos, fibroblastos e a neoformação vascular, permitem continua deposição de colágeno (BRASILEIRO, 2006). A tensão de oxigênio durante o processo de reparo atua como um regulador importante, inicialmente a baixa quantidade de oxigênio induz o recrutamento de macrófagos, fibroblastos e a angiogênese, e uma maior tensão de oxigênio induz modificações fenotípicas dos fibroblastos que culminam em maior produção de colágeno (KIM, 2000; ROBBINS *et al*., 2005).

O leito da ferida é, por fim, totalmente preenchido pelo tecido de granulação, a circulação é estabelecida pelo processo de angiogênese e a reepitelização se completa (MANDELBAUM *et al*., 2003). Lentamente o tecido de granulação é substituído por uma massa fibrosa – cicatriz- decorrente de uma continua deposição de fibras colágenas (BRASILEIRO, 2006). A resolução final do processo de reparo ocorre somente após a maturação e remodelagem da matriz extracelular cicatricial (KIM, 2000). O remodelamento envolve etapas sucessivas de produção, degradação e orientação de fibras de colágeno. Como estas fibras são depositadas inicialmente de forma aleatória, sua reorganização ocorre ao longo de muitos dias, meses ou anos (ROBBINS *et al*., 2005).

Fatores sistêmicos e/ou locais podem afetar a evolução normal dessas do processo de reparo tecidual, resultando na cronificação ou a falta de reparação da ferida, podendo até alterar a estrutura e a função. Os maiores fatores locais que podem interferir no curso da reparação incluem dimensão e localização do ferimento, pressão, presença de infecção e tecido necrótico (MANDELBAUM *et al*.; SHAW e MARTIN, 2009).

Neville *et al* (2004) afirmam que “os tratamentos de úlceras traumáticas na cavidade bucal são comumente realizados através de dois tipos de condutas clínicas: passiva ou ativa”. A passiva apenas avalia a causa e realiza acompanhamento até que se complete o processo de cicatrização. Na segunda, se interfere ativamente no processo de reparo, quer seja de forma local ou sistêmica, visando promover uma redução no tempo de cicatrização e minimizar os efeitos decorrentes desta (REGESI *et al*., 2000).

4.3 *Curcuma longa L*.

Pela sua cor amarela, a cúrcuma tem atraído à atenção há muito tempo (MAIA *et al*., 2004). A *Curcuma longa L*., pertence à família Zingiberaceae e é uma planta herbácea e perene, nativa do sul e sudoeste asiático (PINTO *et al*., 2002). Esta apresenta de cinco a sete folhas grandes, de coloração verde. A parte aérea desta pode atingir de 120 a 150 centímetros dependendo das condições do solo e clima. Apresentam um pseudocaule formado na base da planta pelo agrupamento das folhas (SCARTEZZINI e SPERONI, 2002). A cúrcuma é facilmente reconhecida pela inflorescência amarelada em espiga e seus rizomas são tuberosos, de centro arredondado e de coloração alaranjada (PÉRET-ALMEIDA *et al*., 2005).

Figura 3 - Representação fotográfica da Curcuma longa L.: A) Visão geral da planta; B) Raiz pulverizada.

A

B

Fonte: Santos Filho, 2014.

De acordo com Maia *et al.* (2004), a espécie Curcuma longa L. é a que possui maior importância comercial e utilização em alimentos. Esta vem despertando um interesse cada vez maior por ser de cultivo fácil e por apresentar a vantagem de não exigir tratos culturais especiais. Sua cultura foi introduzida no Brasil nos anos 80, resultando em boa produtividade – 12 a 15 ton/ha (PÉRET-ALMEIDA *et al*., 2005).

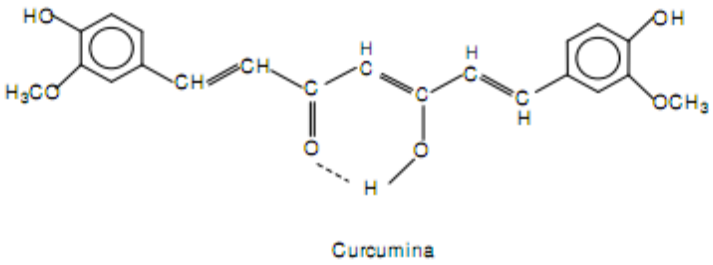
No meio científico, é conhecida pela denominação da espécie Curcuma longa chamada de cúrcuma ou curcuma. Não obstante, é comum deparar-se com a regionalização do nome comum da espécie, tais como açafroeira, açafrão-da-terra, açafrão-da-Índia, batatinha amarela, gengibre dourada, mangarataia (CECILIO FILHO *et al*., 2000).

Os rizomas da planta possuem, em maior proporção, amido e em menor quantidade proteínas, fibras e lipídeos, além de pigmentos curcuminóides e de óleos essenciais. Dos três pigmentos curcuminóides presentes – desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina e curcumina, este último é o mais abundante e é apontado como responsável pelos efeitos biológicos da cúrcuma (ESPINOSA *et al*., 1994).

Por ser o componente mais ativo e abundante da Curcuma longa L., a curcumina ganha destaque (SANTOS FILHO, 2014). O pigmento lipossolúvel curcumina (1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona) pertence à classe diferoluimetano, possuindo dois grupos metoxila. Corresponde à cerca de 60% dos pigmentos encontrados na cúrcuma, na concentração de 4 a 6 mg/100g e

cerca de 2-5% do peso bruto do rizoma (GOVINDARAJAN, 1980; SANTOS FILHO, 2014).

Figura 4 - Estrutura química da curcumina.



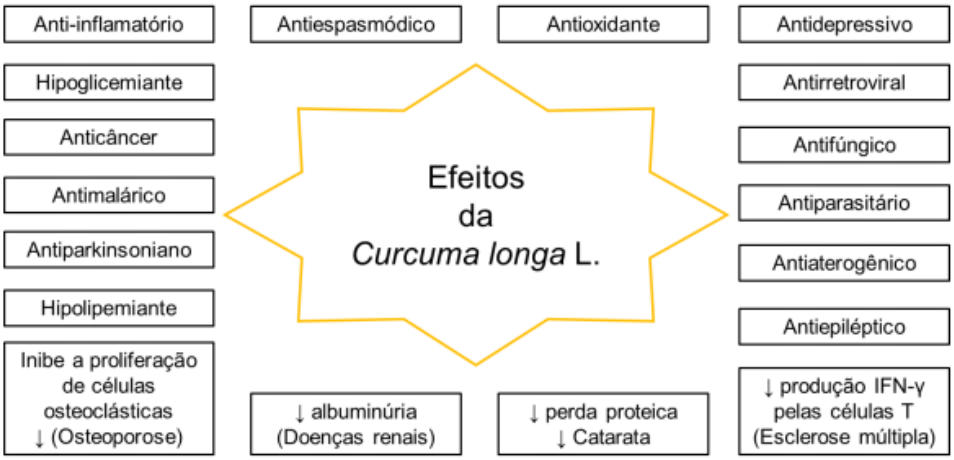
Fonte: Péret-Almeida, 2006.

Diversas estratégias têm sido empregadas buscando aumentar a atividade biológica da *Curcuma longa L.* Tais abordagens incluem: adjuvantes, nanopartículas, micelas, lipossomas, e complexos de fosfolipídios. Essas formulações fornecem melhor permeabilidade e resistência a alguns processos metabólicos, buscando especialmente melhorar a absorção e distribuição (SANTOS FILHO, 2014).

Na medicina tradicional indiana, esta planta vem sendo utilizada no tratamento de diversas condições patológicas (JAYAPRAKASHA *et al*., 2005).

Há diversos efeitos benéficos dos curcuminóides extraídos da *Curcuma longa L*. no tratamento de várias patologias, tais como: diabetes, doenças das vias biliares, cânceres, parkinsonismo, doença de Alzheimer, dislipidemia, depressão, catarata, psoríase, osteoporose, doenças pulmonares, esclerose múltipla, epilepsia, doenças renais, AIDS. Estes curcuminoides possuem propriedades anti-inflamatórias, antioxidante, antibacteriana, antiparasitária, antimalárica, antiaterogênica, antiespasmódica, e atividade contra bactérias alimentares, fungos e leveduras (SANTOS FILHO, 2014).

Figura 5 - Efeitos benéficos dos curcuminoides derivados da Curcuma longa L. em várias patologias.



Fonte: Santos Filho, 2014.

5 METODOLOGIA

5.1 Animais

Neste projeto foram utilizados 30 ratos de linhagem Wistar *(Rattus Norvegicus Albinus),* machos, adultos jovens, pesando entre 225g e 300g e oriundos do Biotério do Departamento de Nutrição - UFPE. Os animais foram mantidos por um período de 10 dias no biotério do Centro Acadêmico de Vitória-CAV/UFPE para adaptação ao novo ambiente. O macro-ambiente deste biotério é semi-controlado, com temperatura média de 21± 2º C, foto-período de 12 horas, a intensidade de ruído e a umidade relativa do ar são as do ambiente geral. Durante todo protocolo experimental os animais receberam ração e água e água *ad libitium*. O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, processo nº 23076.016191/2012-95.

5.2 Grupos Experimentais

Os animais foram aleatoriamente divididos em 2 grupos, contendo cada grupo 15 animais cada. Todos os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico, sendo que o grupo experimental teve suas úlceras bucais tratadas topicamente por 3 dias com oleoresina de cúrcuma (*Curcuma longa L.*) adquirida comercialmente como corante natural – Baculerê Corantes Naturais, curcumina 5%. O grupo controle teve a ferida umedecida com soro fisiológico.

5.3 Procedimento Cirúrgico

Os animais foram pesados para determinação da quantidade de solução anestésica a ser empregada para cada animal, e após isso, sendo anestesiados pela aplicação por via intraperitonial de cloridrato de cetamina na razão de 0,1ml por 100g de peso corporal e cloridrato de xilazina na razão de 0,05 ml por 100g de peso. Em seguida, se tracionou delicadamente a língua dos animais. Com a área exposta, a língua foi limpa e se realizou a antissepsia com solução de álcool a 70%. As úlceras bucais foram realizadas através da incisão de bisturi número 15 na região dorsal mediana da língua do animal. As mesmas possuíram diâmetro de 1 cm,

padronizando-se o tamanho e forma, conduzidas em igual profundidade, até o alcance do plano muscular. Decorridos 6 e 24 horas, 3, 7 e 14 dias após o ato cirúrgico, 3 animais de cada grupo (tratado e controle) foram escolhidos aleatoriamente e sacrificados pela aplicação por via intra-peritonial de anestésico em dose letal. Imediatamente após, um fragmento da língua contendo a ferida cirúrgica em toda sua extensão e profundidade foi retirada através de um bisturi número 11.

5.4 Processamento do material obtido

O material coletado foi clivado e mergulhado em uma solução de formol a 10 % neutro tamponado (NBF), permanecendo no mesmo pelo período de 48 horas. Após esse procedimento, os fragmentos foram desidratados em álcool etílico em concentrações crescentes, diafanizados pelo xilol, impregnados e incluídos em parafina. Os blocos foram cortados em micrótomo ajustado para 5μm. Assim, os cortes obtidos foram colocados em lâminas untadas com albumina, desparafinizados, desidratados e montados com lamínula, após isso foram mantidos em estufa regulada à temperatura de 37ºC, por 24 horas para secagem.

5.5 Avaliação microscópica

Os preparados histológicos foram submetidos à técnica de coloração pela Hematoxilina-Eosina (H.E.) e analisados em microscópio de luz, sob foco fixo e clareza de campo, com aumento final de 200X e 400X.

Foi realizada uma análise quantitativa de células inflamatórias (neutrófilos, linfócitos e macrófagos) e de fibroblastos nos preparados corados por hematoxilina e eosina. Foi utilizada a coloração de picrosirius-red para quantificação das fibras colágenas totais. As imagens histológicas destas lâminas foram capturadas por meio de câmera digital acoplada ao microscópio óptico (Nikon E-100), sob foco fixo e clareza de campo, obtendo-se 20 campos por lâmina com aumento final de 400X. As fotomicrografias foram avaliadas através do software ImageJ versão 1.44 (Research Services Branch, U.S. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.), os plugins “colour deconvolution”, “cell counter” e “threshould” foram utilizados na contagem celular e quantificação de fibras nos cortes histológicos.

5.6 Análise estatística

Os dados da avaliação microscópica obtidos foram analisados estatisticamente através do teste t de student para as variáveis quantitativas com o intuito de se verificar possíveis diferenças entre os grupos nos períodos de 6 e 24 horas, 3, 7 e 14 dias. Para tanto, foi adotado o nível de significância de 5% ou $p < 0,05$.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As feridas são lesões comuns na cavidade bucal e geralmente são causadas por procedimentos cirúrgicos e traumas. Seu processo de reparo de forma coordenada e progressiva culmina no restabelecimento da integridade e função da área lesionada. Durante este processo há fenômenos fisiopatológicos interdependentes como a coagulação sanguínea, inflamação, reepitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e finalmente a maturação e remodelação do tecido conjuntivo neoformado (KOIVISTO *et al.,* 2014).

A oleoresina de cúrcuma é amplamente utilizada na indústria alimentícia como corante natural e pode fornecer aroma condimentado característico. É extraída por solventes orgânicos e é composta principalmente por óleos voláteis, materiais resinosos e graxos não voláteis e pigmentos. A curcumina (1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-6-hetadieno-3,5-diona) é um pigmento insolúvel em água, de cor amarelo-alaranjada mais abundante na cúrcuma (CHASSAGNEZ, 1997). Dadas as suas características farmacológicas é um dos pigmentos mais investigados, pois possui ação antioxidante, antiproliferativa e pró-apoptótica em células tumorais e atividade antimicrobiana (ARAÚJO & LEON, 2001; KRISHNASWAMY, 2008).

Na análise microscópica desse estudo, não foram observados reações de corpo estranho ou áreas focais de exsudação purulenta, e o processo de reepitelização e o fechamento final das feridas linguais induzidas foram cronologicamente similares nos grupos experimentais. Notou-se uma maior quantidade de células inflamatórias nas primeiras 24 horas pós-operatórias seguida de uma redução gradativa destas em ambos os grupos (Tabela 1).

O efeito anti-inflamatório é comumente atribuído à curcumina pela redução da liberação de fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), citocinas e inibição de prostaglandinas (KRISHNASWAMY, 2008; HE *et al.*, 2015; PAWAR *et al.,* 2015). Constatamos que a aplicação tópica da oleoresina de cúrcuma induziu uma diminuição significativa da resposta inflamatória nas fases iniciais (predominância de polimorfonucleares) e nas mais tardias do processo de reparo tecidual (Tabela 1, Gráfico 1). As células inflamatórias são de fundamental importância durante a cicatrização, pois atuam contra a contaminação do leito cruento por agentes externos, promovem a proliferação epitelial, revascularização e remodelação da matriz extracelular. No entanto, a persistência destas células pode ocasionar o atraso na

cronologia de reparação, sintomatologia dolorosa e formação de tecido fibrótico exuberante (BALBINO *et al.*, 2005; KRYCZKA & BONCELA, 2015). Além disso, a formação de espécies reativas de oxigênio, que são normalmente produzidas por células inflamatórias na defesa contra micro-organismos, podem em altas concentrações lesionar também células normais (AKBIK *et al.*, 2014).

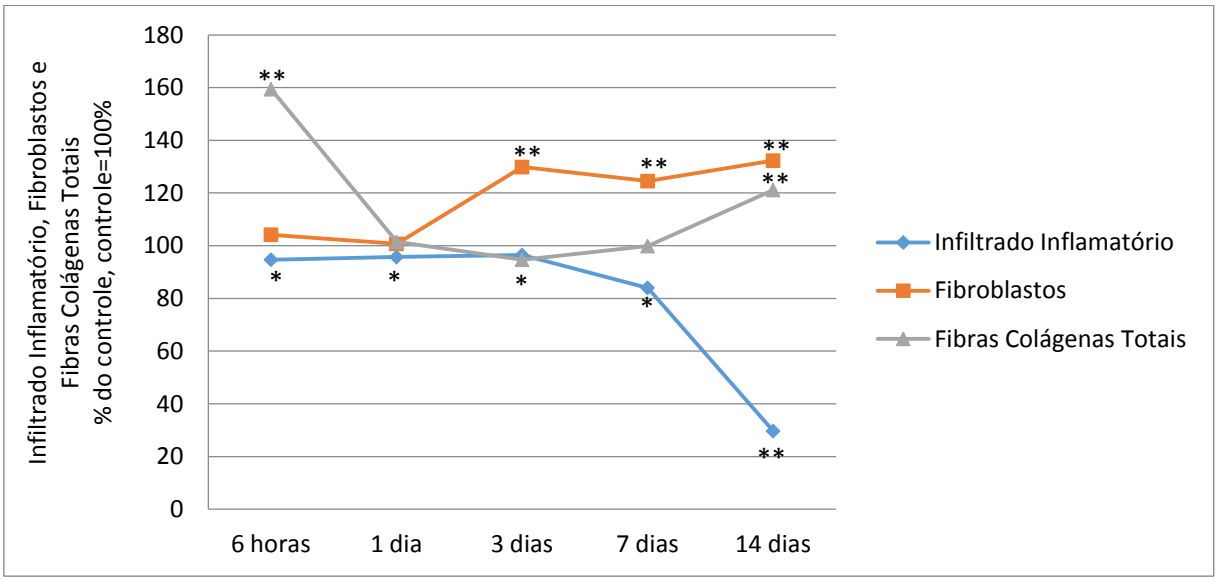
Tabela 1- Média e desvio-padrão das variáveis analisadas por campo visual (aumento 400X): infiltrado inflamatório (n), fibroblastos (n) e fibras colágenas totais (%) no grupo controle e do grupo tratado. Teste t de Student. * p<0,05

Variáveis	Infiltrado Inflamatório *(média±desvio-padrão)*		Fibroblastos *(média±desvio-padrão)*		Fibras Colágenas Totais (%) *(média±desvio-padrão)*	
	Controle	Tratado	Controle	Tratado	Controle	Tratado
6 horas	200±22,05	189,45±4,7	8,35±1,08	8,7±1,21	35,1±1,99	55,96±3,06
valor de p	*0,049*		*0,344*		*<0,001*	
1 dia	240,8±12,98	230,45±8,64	21,1±1,8	21,25±1,97	57,83±4,4	58,65±5,09
valor de p	*0,006*		*0,803*		*0,697*	
3 dias	74,05±16,89	71,45±14,21	46,85±4,1	60,85±3,4	58,25±4,68	55,16±2,94
valor de p	*0,602*		*<0,001*		*0,041*	
7 dias	47,55±8,2	39,95±7,83	70,15±11,45	87,35±4,86	54,12±3,9	54,06±1,93
valor de p	*0,005*		*<0,001*		*0,954*	
14 dias	20,55±3,39	6,1±1,71	67,65±10,41	89,5±7,88	62,28±3,16	75,47±6,51
valor de p	<0,001		<0,001		<0,001	

Fonte: SILVA, Juliana Barbosa, 2015.

Nota: Tabela elaborada pelo autor com base nos resultados obtidos na pesquisa.

Gráfico 1 - Valor médio percentual da densidade de células inflamatórias, fibroblastos e fibras colágenas totais do grupo tratado em comparação com o grupo controle (controle=100%). * p<0,05 e ** p<0,01.



Fonte: SILVA, Juliana Barbosa, 2015.

Nota: Gráfico elaborado pelo autor com base nos resultados obtidos na pesquisa.

Analisando efeito do tratamento na quantidade de fibroblastos observamos um aumento significativo destas células a partir do 3º dia pós-cirúrgico (Tabela 1, Gráfico 1). Durante a cicatrização, estas células se originam da multiplicação e migração de células remanescentes da borda da ferida, ou da diferenciação de células mesenquimais ou ainda de células progenitoras da medula óssea e participam ativamente na formação do tecido de granulação (SHAW & MARTIN, 2009). Os fibroblastos são células caracteristicamente fusiformes com núcleo ovóide ou elíptico e são as células mais abundantes do tecido conjuntivo, produzindo a grande parte da matriz extracelular (MEC) que o compõe (ISAAC *et al.*, 2010). Produzem proteínas estruturais, como colágeno do tipo I e III e elastina, além de glicosaminoglicanos, laminina e proteases, ocasionando deposição e remodelação da MEC no leito da ferida (KENDAL & FEGHALI-BOSTWICK, 2014).

Quanto à presença de fibras colágenas totais, encontrou-se uma maior quantidade destas no grupo tratado nas primeiras 6 horas e no 14º dia pós-operatório (Tabela 1 e Figura 1). A maior presença destas fibras em curto período de tempo após a lesão tecidual está associada à formação do coágulo e uma possível modificação na

composição deste. No entanto, a maior deposição destas fibras no final do processo de cicatrização pode ser diretamente atribuída ao aumento gradativo de fibroblastos observado após o 3º dia de reparo. A formação e deposição do colágeno é um passo fundamento durante o processo de reparo de feridas bucais. O colágeno é uma proteína fibrosa cuja síntese pelos fibroblastos depende de oxigênio, hidroxilação da prolina e lisina, ferro, vitaminas A, C e E, tiroxina, proteínas e zinco. É considerada a principal responsável pela sustentação e força tênsil da cicatriz (TAZIMA *et al*., 2008).

De forma geral, a utilização da oleoresina de cúrcuma contendo 5% de curcumina atuou favoravelmente durante o processo cicatricial de feridas bucais induzidas cirurgicamente. No entanto, mais estudos são necessários para validar os efeitos observados, utilizando inclusive diferentes concentrações do pigmento curcumina.

7 CONCLUSÕES

A oleoresina de cúrcuma contendo 5,5% de curcumina apresentou efeito benéfico no processo de reparo de úlceras bucais.

Nesse estudo a cúrcuma desempenhou os seguintes efeitos:

- Diminuição do infiltrado inflamatório no grupo tratado com a cúrcuma, indicando assim seu efeito anti-inflamatório.
- Aumento na produção de fibras colágenas e quantidade de fibroblastos no grupo tratado com a cúrcuma.

REFERÊNCIAS

AKBIK, Dania *et al*. Curcumin as a wound healing agent. **Life Sci,** v. 116, n. 1, p. 1-7, 2014.

AGGARWAL, Bharat B. *et al*. Anticancer potencial of curcumin: Preclinical and clinical studies. **Anticancer Research,** v. 23, n. 1A, p. 363–398, 2003.

ARAUJO, Catarina; LEON, Leonor. Biological activities of Curcuma longa L. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz,** v. 96, n. 5, p. 723-728, 2001.

BALASUBRAMANYAM, Muthuswamy *et al*. Curcumin-induced inhibition of cellular reactive oxygen species generation: Novel therapeutic implications. **Bioscience Journal,** v. 28, n. 6, p. 715–721, 2003.

BALBINO, Carlos Alberto *et al*. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Braz J Pharma Sci,** v. 41, n. 1, p. 27-51, 2005.

BARBOSA, Denise Fernandes. Disponível em: http://clinicadfb.com.br/saiba-como-a-ortopedia-funcional-dos-maxilares-atua/. Acesso em: 14 mar. 2015.

BHASKAR, Surindar; ORBAN, Balint Joseph. **Histologia e Embriologia Oral.** São Paulo: Ed. Artes Médicas, 1989.

BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Bogliolo Patologia.** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

CASTRO, Acyr Lima. **Estomatologia.** 3.ed. São Paulo: Ed. Santos, 2000.

CECILIO FILHO, Bernardes *et al.* Cúrcuma: planta medicinal, condimentar e de outros usos potenciais. **Ciência Rural,** v. 30, n. 1, p.171-175, 2000.

CHASSAGNEZ, Angel Luiz Méndez; CORREA, Nádia Cristina Fernandes; MEIRELES, Maria Angela de Almeida. Extração de oleoresina de cúrcuma (Curcuma longa L.) com CO2 supercrítico. **Ciência e Tecnologia de Alimentos,** v. 17, n. 4, p. 399-404, 1997.

CHEN, Jing-Yi *et al*. A retrospective study of trauma-associated oral and maxillofacial lesions in a population from southern Taiwan. **J Appl Oral Sci,** v.18, n.1. p. 5-9, 2010.

ESPINOSA, José *et al*. **Tecnologia de la conservación de productos hortícolas.** Madri: Ed. Acribia, 1994. 432p.

GARTNER, Leslie *et al*. **Tratado de Histologia em cores.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

GOVINDARAJAN, Vijay. Turmeric – chemistry, technology and quality. **CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition,** v. 12, n. 3, p. 199-301, 1980.

HE, Yan *et al*. Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked? **Molecules,** v. 20, n. 5, p. 9183-9213, 2015.

HENROTIN, Yves *et al*. Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management. **Springerplus,** v. 2, n. 1, p. 56, 2013.

ISAAC, Cesar *et al*. Construção de substituto da pele composto por matriz de colágeno porcino povoada por fibroblastos dérmicos e queratinócitos humanos: avaliação histológica. **Rev Bras Cir Plást,** v. 27, n. 4, p. 503-8, 2012.

JAYAPRAKASHA, Guddadarangavvanahally *et al*. Chemistry and biological activities of *Curcuma longa*. **Trends in Food Science & Technology,** v. 16, n. 12, p. 533-548, 2005.

JUNQUEIRA, Luís Carlos Uchôa; CARNEIRO, José. **Histologia Básica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KAPOOR, Pranav *et al*. Topical hyaluronic Acid in the management of oral ulcers. **Indian J Dermatol,** v. 56, n. 3, p. 300-2, 2011.

KENDALL, RYAN; Feghali-Bostwick, Carol. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. **Frontiers in Pharmacology,** v. 5, n. 123, 2014.

KIM, William. Cellular Signaling in tissue regeneration. **Yo Med J,** v. 41, n. 6, p. 692-703, 2000.

KOEHN, Frank E; CARTER, GUY T. The evolving role of natural products in drug discovery. **Nat Rev Drug Discov,** v. 4, n. 3, p. 206-20, 2005.

KOIVISTO, LEENI *et al*. Integrins in Wound Healing. **Adv Wound Care (New Rochelle),** v. 3, n. 12, p. 762-783, 2014.

KRISHNASWAMY, Kamala. Traditional Indian spices and their health significance. **Asia Pac J Clin Nutr,** v. 17, n. 1, p. 265-268, 2008.

KRYCZKA, Jakub; BONCELA, Joanna. Leukocytes: The Double-Edged Sword in Fibrosis. **Mediators of Inflammation,** 2015.

LIMA, Antonio Adilson Soares *et al*. Tratamento das ulcerações traumáticas bucais causadas por aparelhos ortodônticos. **R Dental Press Ortodon Ortop Facial,** v. 10, n. 5, p. 30-36, set./out, 2005.

MAIA, Sandra Ribeiro *et al*. Uso do açafrão (*Curcuma longa L*.) na redução da *Escherichia coli* (ATCC 25922) e *Enterobacter aerogenes* (ATCC 13048) em ricota. Ciênc. **Agrotec,** v. 28, n. 2, p. 358-365, mar./abr., 2004.

MADEIRA, Miguel Carlos. **Anatomia da face:** bases anatomofuncionais para a prática odontológica. 5. ed. São Paulo: Sarvier, 2004.

MANDELBAUM, Samuel Henrique; DI SANTIS, Érico Pampado; MANDELBAUM, Maria Helena Sant'Ana. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. **Anais Brasileiros Dermatologia,** v.78, n. 4, p. 393-410, 2003.

MANDELBAUM, Samuel Henrique; DI SANTIS, Érico Pampado; MANDELBAUM, Maria Helena Sant'Ana. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte 2. **Anais Brasileiros Dermatologia,** v. 78, n. 5, p. 525-542, 2003.

NAKSURIYA, Ornchuma *et al*. Curcumin nanoformulations: A review of pharmaceutical properties and preclinical studies and clinical data related to cancer treatment. **Biomaterials,** v. 35, n. 10, p. 3365–3383, 2014.

NANCI, Antonio. **Ten cate:** Histologia Oral – Desenvolvimento, Estrutura e Função. 7ª ed. Elsevier, 2008.

NAZ, Shagufta *et al*. A. Antibacterial activity of Curcuma longa varieties against different strains of bacteria. **Pakistan Journal of Botany,** v. 42, n.1, p. 455–462, 2010.

NEGI, Pradeep S. *et al*. Antibacterial activity of turmeric oil: A byproduct from Curcumin manufacture. **Agricultural and Food Chemistry,** v. 47, n. 10, p. 4297–4300, 1999.

NEVILLE, Brad *et al*. **Patologia oral e maxilo facial.** Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2004.

ONO, Yuichi *et al*. Clinical study of benign lesions in the oral cavity. **Acta Otolaryngol Suppl,** v. 122, n. 547, p. 79-84, 2002.

PAGNANO, Leonardo de Oliveira *et al*. Aspectos básicos do processo cicatricial e fatores gerais relacionados com a reparação tecidual. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária,** v. 7, n.12, jan. 2009.

PAWAR, Rajesh Singh *et al.* Exploring the role of curcumin containing ethanolic extract obtained from *Curcuma longa* (rhizomes) against retardation of wound healing process by aspirin. **Indian J Pharmacol,** v. 47, n. 2, p. 160–166, 2015.

PÉRET-ALMEIDA, Lúcia *et al*. Separation and determination of the physico-chemical characteristics of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. **Food Research International,** v. 38, n. 8, p. 1039-1044, 2005.

PÉRET-ALMEIDA, Lúcia. **Caracterização de pigmentos da *Curcuma longa L*., avaliação da atividade antimicrobiana, morfogênese in vitro na produção de curcuminóides e óleos essenciais.** Tese de doutorado (Doutorado em Ciência de Alimentos) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de farmácia, Belo Horizonte, 2006.

PINTO, Angelo *et al*. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Quim Nova,** v. 25, n.1, p. 45-61, 2002.

RAITZ, Ricardo. O papel da matriz extracelular na cicatrização de feridas bucais. **Ver. Inst. Ciênc. Saúde,** v. 26, n. 3, p.351-6, 2008.

REGESI, Joseph *et al*. **Patologia bucal.** 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000.

ROBBINS, Stanley Leonard *et al*. **Patologia:** bases patológicas das doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

ROSS, Michael H. **Histologia** – Texto e Atlas. Rio de Janeiro: Panamericana, 1993.

RUBY, Alan J. *et al*. Anti-tumor and antioxidant activity of natural curcuminoids. **Cancer Letters,** v. 94, n. 1, p. 79-83, 1995.

SANTOS FILHO, Edvande Xavier. **Efeitos da formulação mucoadesiva com extrato de *Curcuma longa L*. em animais portadores de mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil.** 2014. 90f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Farmácia, Goiânia, 2014.

SCARTEZZINI, Paolo; SPERONI, Ester. Review on some plants of indian traditional medicine with antioxidant. **Journal of Ethnopharmacology,** v. 17, n. 1, p. 23-43, 2000.

SHAW, Tanya; MARTIN, Paul. Wound repair at a glance. **J Cell Sci,** v. 15, n.122, p. 3209-3213, 2009.

TAZIMA, Mária de Fátima; VICENTE, Yvone Avalloni de Moraes Villela de Andrade; MORIYA, Takachi. Biologia da ferida e cicatrização. **Revista de Medicina de Ribeirão Preto,** v. 41, n. 3, p. 259-64, 2008.

YUNES, Rosendo *et al*. Fármacos e fitoterápicos: A necessidade do desenvolvimento de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Quim Nova,** v. 24, n. 1, p. 147-152, 2001.

YOUSSEF, Khairia M. *et al*. Synthesis of curcumin analogues as potencial antioxidant, cancer chemopreventive agents. **Arch Pharmazine,** v. 337, n.1, p. 42–54, 2004.

ANEXO

ANEXO A – Parecer do comitê de ética

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Biológicas
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
fones: (55 81) 2126 8840 | 2126 8351
fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br

Recife, 10 de dezembro de 2012.

Ofício nº 529/12

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
Para: **Prof. Francisco Carlos Amanajas de Aguiar Junior**
Departamento de Centro Acadêmico de Vitória- UFPE
Universidade Federal de Pernambuco
Processo nº 23076.016191/2012-95

Os membros da Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEUA-UFPE) avaliaram seu projeto de pesquisa intitulado, **"Análise histopatológica do processo de reparo cicatricial de úlceras bucais induzidas cirurgicamente tratadas com oleoresina de cúrcuma (*cúrcuma longa L.*): estudo em ratos".**

Concluímos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEUA-UFPE.

Encontra-se de acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 11.794 de 08 de outubro de 2008, que trata da questão do uso de animais para fins científicos e didáticos.

Diante do exposto, emitimos **parecer favorável** aos protocolos experimentais a serem realizados.

Origem dos animais: Biotério do CAV-UFPE; Animais: ratos; Linhagem: Wistar; Sexo: Machos; Número de animais previsto no protocolo: 30 ratos; Peso: 150-200g; Idade: 2 meses

Atenciosamente,

Profa. Maria Teresa Janse
Presidente do CEEA

CCB: Integrar para desenvolver

Ofício