

O USO DA *Calendula officinalis* NO TRATAMENTO DA REEPITELIZAÇÃO E REGENERAÇÃO TECIDUAL

THE USE OF *Calendula officinalis* IN TREATING RE-EPITHELIALIZATION AND TISSUE REGENERATION

AMANDA MONIQUE GAZOLA¹, GEYSE FREITAS^{2*}, CLAUDIA CRISTINA BATISTA EVANGELISTA-COIMBRA^{3*}

1. Acadêmica do curso de graduação em Farmácia da Faculdade Ingá- UNINGÁ; 2. Docente do curso de Farmácia Generalista e Orientadora do trabalho de conclusão de curso do bacharelado em Farmácia da Faculdade Ingá – UNINGÁ; 3. Docente do curso de Farmácia e Coorientadora do trabalho de conclusão de curso do bacharelado em Farmácia da Faculdade Ingá – UNINGÁ.

* Avenida XV de Novembro,192, Centro, Maringá, Paraná. CEP:87013-230. geyse76@gmail.com

Recebido em 30/09/2014. Aceito para publicação em 13/10/2014

RESUMO

A busca por novas formas de tratamento alternativo resultou na investigação de plantas naturais e atualmente, apesar do interesse antigo, houve um aumento na discussão da ação dos fitoterápicos. A calêndula é encontrada em todas as épocas do ano e dessa forma acaba se tornando mais fácil e viável para a população, a planta foi incluída em nosso Sistema Único de Saúde (SUS), pois, notou-se uma melhora significativa em enfermos que foram tratados com esta planta. A *C. officinalis* que tem por sua vez uma vasta gama de ações dentre elas: cicatrizantes, reepitelizadoras, anti-inflamatório, antitumorígenas e antissépticas. Sua eficiência é comprovada através de estudos, atua externamente no organismo evitando infecções em ferimentos, sendo capaz inclusive de acelerar a reepitelização, aumentando a produção dos fibroblastos e fibrinas da pele acelerando a contração da ferida e elevando os níveis normais no organismo melhorando assim o desempenho da cicatrização, e, contudo conseguindo levar a população formas alternativas de tratamento sem contraindicação e receio. Este trabalho teve como objetivo investigar os relatos de cicatrização e regeneração tecidual da *C. officinalis*, conhecida e utilizada empiricamente como planta medicinal pela população leiga e seus benefícios amplamente discutidos na comunidade científica.

PALAVRAS-CHAVE: Fitoterápicos, cicatrização, tratamento alternativo, reepitelização.

ABSTRACT

The search for new forms of alternative treatment resulted in the investigation of natural plants and currently, despite the old interest, there has been an increase in discussion of the action of herbal remedies. The Marigold is found at all times of the year and thus becomes easier and more viable for the population, the plant was included in our unified Health System (SUS), Yes, we noticed a significant improvement in the sick who were treated with this plant. The *C. officinalis* which has in turn a wide range of actions including: healing, reepitelizadoras, anti-inflammatory, antiseptic and antitumorígenas. Its

efficiency is proven through studies, acts externally in the body by preventing infections in wounds, being able even to accelerate the reepithelization, increasing the production of fibroblasts and fibrin residues of skin wound contraction accelerating and elevating the normal levels in the body, thus improving the performance of healing, and yet able to take the population alternative forms of treatment without contraindication and fear. This study aimed to investigate the reports of healing and tissue regeneration of *c. officinalis*, known and used empirically as a medicinal plant by the lay population and its benefits widely discussed in the scientific community.

KEYWORDS: Herbal remedies, healing, alternative treatment, reepithelization.

1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais é datado de tempos remotos, suas descobertas ocorreram de forma empírica pelo homem, principalmente enquanto buscavam alimentos. Mesmo nos dias atuais onde a busca por substância farmacologicamente ativas tem aumentado substancialmente, ainda é grande o interesse pelas substâncias naturais¹.

A fitoterapia brasileira, e as demais do mundo, encontram-se em processo de expansão desde os anos 70 e isso se deve a vários fatores, porém o principal corresponde a produtos de origem natural pelo fato que agridem menos o organismo humano, e apresentarem comprovados efeitos terapêuticos¹.

A *C. officinalis* está incluída como planta medicinal no projeto de fitoterapia que está sendo implantado no Sistema Único de saúde de todo o Brasil. A planta faz parte da família *Asteraceae* (*Compositae*), popularmente dita como calêndula, encontrada em todo o país por ser muito comum, e muito utilizada na medicina popular². Dentre as propriedades medicinais da calêndula estão às ações: cicatrizantes, reepitelizadoras, anti-inflamatório, antitumorígenas, citotóxicas, e antissépticas, a planta atua externamente no organismo evitando infecções em feri-

mentos, escoriações e dermatites ocasionadas pela radioterapia e internamente ela atua na prevenção de inflamações glandulares e vasculares, analgésica, antiviral, vasodilatadora e tonificante a pele, dentre estes benefícios ela é utilizada como planta ornamental e corante industrial³.

O artigo teve como objetivo investigar os relatos de cicatrização e regeneração tecidual da *C. officinalis*, conhecida e utilizada empiricamente como planta medicinal pela população leiga e seus benefícios amplamente discutidos na comunidade científica.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada através de levantamento bibliográfico com artigos nacionais e internacionais, em base de dados como scielo (*Scientific Electronic Library*), LILACS (Literatura latino Americana e do Caribe em Ciência da Saúde) e Google Academic. Utilizou-se na elaboração desse artigo 30 artigos entre os anos de 1991 a 2014, com intuito de realização de uma análise interpretativa dos benefícios da utilização da *C. officinalis* como cicatrizante.

3. DESENVOLVIMENTO

Princípios da fitoterapia e o uso de medicina alternativa

O uso de plantas medicinais com intuito de curar ou amenizar enfermos é uma forma de tratamento com princípios muito antigos, utilizada desde os primórdios da medicina e baseada no acúmulo de informações por diversas gerações seguidas. Ao passar dos tempos produtos de origem vegetal formaram as bases para o tratamento de diversas doenças⁴. Em suas experiências com ervas obtiveram sucessos e fracassos, pois algumas vezes matavam, curavam ou causavam graves afeitos colaterais. Essa descoberta vem da observação do comportamento de animais que ingeriam de maneira empírica sem riscos à saúde. No Brasil a utilização de plantas medicinais estendeu-se até meados do século XX, a crença popular que antes obtia resultados satisfatórios, aos poucos foi substituída pela utilização de medicamentos sintéticos, que por sua vez se tornou assim a principal forma de tratamento. Apesar do desenvolvimento de novos medicamentos sintéticos, o uso de fitoterápicos e medicamentos populares tornou-se uma alternativa para os tratamentos de diversas enfermidades⁵. Um bom exemplo de planta que tem uma vasta gama de efeitos benéficos é a *C. officinalis* dentre elas: adstringente, antisséptica, anti-inflamatória, e em destaque sua ação cicatrizante⁶.

Aspectos Botânicos

A *Callendulae* ou *calends* tem como significado o primeiro dia do mês⁷, sua descrição foi feita pelo sueco

Carl Von Linné, que a nomeou pelo binômio *Calendula officinalis* L., porém conhecida apenas um sinônimo *Caltha officinalis moench*⁸, é uma planta herbácea anual, que varia de 30 a 60 cm de altura, com raízes conhecidas como cabeleira, ou seja, as ramificações laterais partem do mesmo local, levemente amareladas e arredondadas, apresentam caule angulado, curto e rígido, ereto, piloso, as folhas são levemente denteadas, alternas e apresenta o limbo em forma de lança, com pelos glandulares em ambos os lados, as inferiores são espatuladas^{9,10,11}. Odor fraco e perfumado, paladar salgado e ligeiramente amargo¹². Tem coloração alaranjada das flores, local onde são retirados óleos essenciais. Sua ação acontece tanto externa quanto internamente sobre ferimentos traumáticos e na inflamação, lavando a uma rápida cicatrização e impedindo a supuração¹³.

Cicatrização e o processo de reparo com a utilização da Calêndula

Várias áreas do conhecimento são envolvidas no estudo do processo de cicatrização, tais como, anatomia, histologia, bioquímica, farmacologia, imunologia, dentre outras áreas científicas¹⁴. A cicatrização pode ser compreendida como um processo orgânico na representação e reconstituição do tecido lesionado. O processo de cicatrização apresenta cinco fases distintas: a coagulação, inflamação, proliferação, contração da ferida e remodelação¹⁵. As tentativas, ainda que empíricas, de intervenção no processo de cicatrização das feridas datam de tempos remotos, o que demonstram que mesmo dois povos primitivos já conheciam a necessidade de proteção da ferida de maneira a evitar complicações e danos ao paciente¹⁶.

O processo dérmico de cicatrização tem seu início logo após a ocorrência da lesão, a primeira etapa consiste na formação do coágulo sanguíneo que atuara como tampão hemostático e servira de substrato para que ocorra a reorganização da ferida e estabelecimento do tecido de granulação¹⁷. A coagulação ocorre após a ferida e nela à formação do coágulo para unir as bordas da ferida e cruzar a fibronectina formando uma matriz provisória para a chegada de outras células. A inflamação é responsável pela fagocitose das bactérias e corpos estranhos. A proliferação é responsável pelo fechamento da lesão, e se subdivide em 3: reepitelização onde ocorre a migração dos queratinócitos para as bordas da ferida, fibroplasia onde ocorre a formação da matriz e tecido de granulação favorecendo o remodelamento fisiológico, e angiogênese onde as células endoteliais migram para a ferida e se proliferam. A remodelação ocorre no colágeno e na matriz e é responsável pela diminuição do tamanho da cicatriz¹⁵. A *C. officinalis* vem sendo usada de maneira ampla no tratamento de pequenas lesões cutâneas, infecções, queimaduras (por radiação ou calor), picadas de inseto, verrugas, dentre outras aplicações.

Porém, a comprovação científica como agente cicatrizante consiste em estudo em animais, pois são raros os estudos científicos em humanos. Seus principais empregos são nas atividades bactericida, antisséptica e anti-inflamatória¹⁸. A calêndula é uma planta medicinal e cosmética amplamente utilizada em países europeus, Estados Unidos e Brasil, podendo ter sua apresentação farmacológica em forma de extratos, tinturas, bálsamos, pomadas ou administração oral¹⁹. Segundo Wendt²⁰, o uso de folhas e flores da calêndula durante a guerra civil americana (1861-1865) no tratamento de feridos, dado o poder cicatrizante, anti-inflamatório e antisséptico apresentados por essa planta. Ressalta ainda o uso tópico do chá de infusão da calêndula no tratamento empírico da conjuntivite, faringite, aftas, estomatite e outras informações da pele e das mucosas.

Utilização da Calêndula no processo de cicatrização

De acordo com Campos (2000)²¹ a aplicação de *C. officinalis*, em feridas, com o intuito de aperfeiçoar o processo de cicatrização, pode ser realizada de maneira tópica através do uso de pomadas e tinturas a base dessa planta, seu principal efeito no processo cicatricial é o de estimular a produção do tecido de granulação. Dentre os fatores que prejudicam o processo de cicatrização de feridas e lesões, um dos principais é a infecção por bactérias, no que a *C. officinalis* passa a ser útil por o processo cicatricial também pelas suas propriedades antissépticas. Destaca-se que além dos efeitos benéficos sobre o processo de cicatrização o uso de *C. officinalis* pode ser útil devido à redução de custos de tratamento, o que a torna uma planta medicinal de grande interesse para o sistema Único de Saúde (SUS)²². Segundo Castro (2006)²³, um estudo sobre as propriedades cicatrizantes da pomada à base de *C. officinalis* atuando na cicatrização em animais que contenham feridas pós-operatórias complicadas com deiscência de suturas, infecções, necroses tecidual, ressaltando a eficácia do uso da *C. officinalis* no auxílio do processo de cicatrização. Nesse sentido Parente (2009)²⁴ reafirma tais benefícios do uso da referida planta e destaca que as ações antissépticas e cicatrizantes da calêndula são atribuídas a sua capacidade de promover a epitelização e regeneração da pele danificada, estimulando a síntese de glicoproteínas, nucleoproteínas e colágeno durante a regeneração dos tecidos.

Estudos para a comprovação da ação da Calêndula

Parente (2009)²⁴ ressalta que através de estudos em animais de laboratório, as atividades cicatrizantes e antibacterianas da *C. officinalis*, comprovando a eficácia do uso da calêndula na aceleração do processo de cicatrização em tratamento pós-operatório ou pós-traumático, saltando os efeitos positivos quando a atividade cicatri-

cial e antibacteriana em feridas cutâneas em ratos, além da inibição da atividade bacteriana in vitro.

De acordo com Nitz (2006)²² em seu estudo, foi realizado um experimento utilizando 15 ratos Wistar, machos, onde foram retirados fragmentos cutâneos circulares de aproximadamente 1 cm de diâmetro, até a exposição dos planos de tecido conjuntivo muscular. Dois grupos foram divididos, sendo um experimental e o outro controle. No grupo controle utilizou em seu ferimento, diariamente, uma gota de soro fisiológico. Já o grupo experimental foi distribuído em subgrupos: CD (*Coronopus didymus*), CO (*Calêndula officinalis*). O Subgrupo CD, recebeu diariamente uma gota de extrato aquoso de *Coronopus didymus*, que tem por sua ação a cicatrização e reepitelização tecidual através do aumento da produção dos fibroblastos e fibras de colágeno. Já no Subgrupo CO fora aplicado todos os dias uma gota de extrato aquoso de *C. officinalis* com intuito analisar o aumento de fibroblastos e fibras de colágeno. Passados sete dias de experimento, os animais dos dois grupos foram acometidos à eutanásia. No entanto a área que apresentou cicatrização foi retirada e processada, para a confecção de laminais histológicas com o objetivo de avaliação morfológica. Concluiu-se que o grupo controle obteve em média menos fibroblastos, e menos fibras colágenas por campo observado em relação ao Subgrupo *Coronopus didymus* e ao subgrupo *Calêndula officinalis*. Os resultados obtidos em estudo comprovaram que o extrato aquoso de *Calêndula officinalis* apesar de propiciar um maior número de fibras colágenas e fibroblastos que o grupo controle, comparado ao *Coronopus didymus*, não apresentou uma diferença estatisticamente significativa.

Segundo Rizo (2010)¹⁵, o experimento que testou em um cachorro da espécie *canis lupus familiaris*, raça poddle macho, que devido a mordedura de outro canino apresentou uma ferida de larga espessura e traumática extensa no dorso, região costal esquerda. Para realizar o teste foi utilizada pomada calêndula de uso tópico de 12/12 horas, juntamente com um anti-inflamatório e o auxílio de um colar elisabetano para evitar o acesso a lesão ocasionando novos traumas. O canino foi acompanhado até a sua completa cicatrização de ferida que ocorreu em 33 dias de tratamento. As revisões foram analisadas em períodos de 24, 48, 72 horas, contendo assim em todas as revisões a troca de curativos. Observou-se que havia uma contínua redução da ferida e uma melhora significativa do paciente.

Ainda segundo Rizzo (2010)¹⁵ apud Rao (1991)²⁵, concluiu que com a aplicação na parte externa de extrato de calêndula se obteve um aumento do nível de epitelização da ferida onde foi promovida a reparação com eficiência. Porém não se pôde afirmar que o processo tenha sido acelerado devido ao uso da pomada, pois, não havia um grupo controle. No entanto, teve uma resposta

como anti-inflamatória e cicatrizante eficaz, com menor custo por se tratar de um fitoterápico e tratamento alternativo, se comparada a outras pomadas disponíveis. A conclusão obtida foi uma cicatrização total e completa do primeiro, sem, contudo apresentar reações adversas e colaterais.

Em estudo realizado por Hernández (2009)²⁶, onde foram alisados 65 pacientes para a extração cirúrgica do terceiro molar dentre os meses de agosto a dezembro. Os mesmos foram divididos em dois grupos; Grupo I: com 32 pessoas definido como grupo controle, que após a cirurgia receberam a medicação tradicional baseado em analgésicos, antibióticos e anti-inflamatórios. Grupo II: contendo 33 pessoas definido como grupo da calêndula utilizou tintura mãe de calêndula para lavagem bucal três vezes ao dia. O grupo I fez a cirurgia e após a extração do molar prescreveu-se de maneira convencional anti-inflamatório e antibiótico. Já no grupo II, que se utilizou apenas calêndula após a cirurgia de extração foi colocado uma gaze embebida com 2,2 ml (aproximadamente 40 gotas) pressionando por 2 minutos, porém foi indicado para tratamento em casa 28 ml de água diluídos com 40 gotas de tintura de calêndula três vezes ao dia, sem o auxílio de nem outro medicamento convencional. O estudo grupo I teve uma homeostasia primária medida em minutos que variaram de 6.4 com um desvio de 2.3. O grupo 2 da calêndula a média de homeostasia foi alta. Porém quando comparada as duas resulta no que se presa uma diferença significativa. Este estudo teve como objetivo comprovar e avaliar a cicatrização, a reparação do ferimento requereu condições favoráveis para o crescimento dos fibroblastos, celular, endoteliais, com isto foi provado que a calêndula apresentou melhores resultados em relação ao tratamento convencional com medicamentos de patentes, e que com o uso da tintura conseguiu-se reduzir significativamente a hemorragia e a dor da cavidade bucal.

Em estudo realizado por Pagnano (2008)²⁷, sua pesquisa utilizou 15 coelhos da raça Nova Zelândia Brancos e os dividiu em três grupos iguais, denominados excipiente, calêndula e controle, sendo que em cada coelho foram realizadas incisões laterais na coluna vertebral, o grupo excipiente, foi administrado no período de sete dias 0,1 ml de loção cremosa não iônica, já no grupo calêndula foi utilizado tintura de calêndula a 5%, e nos outros grupos controle não se utilizou medicamento. A análise da pele foi realizada no primeiro, terceiro, quinto e sétimo dia a pós a realização da ferida. Concluiu-se que no sétimo dia que houve valores médios significativamente maiores para fibroblastos e fibrócitos no grupo calêndula em relação aos outros grupos indicando assim uma resposta satisfatória na fibroplasia, fator responsável pela cicatrização.

Segundo Ferreira (2013)²⁸, em seu estudo, realizou o castramento de 12 caprinos de 15, 5 kg, e os dividiu em

dois grupos, sendo grupo controle, onde foi utilizada pomada a base de óxido de zinco, óleo de pinho, caulim e xilol e spray a base de permetrina, e no grupo fitoterápico, utilizou-se pomada comercial a base de extrato de calêndula, óleo de azadiractha indica, óleo de cimnopogon nardus, própolis e cera de abelha. Foram realizados métodos convencionais de pesagem e análise de peso de caprinos para avaliar a cicatrização comparada ao ganho de peso dos animais, notou-se que animais tratados com a pomada a base de calêndula tiveram uma menor reação dolorosa ao toque e uma menor formação de edema em comparação com o grupo controle, concluiu-se que a utilização da calêndula e associações nos animais resultaram em maior eficácia na cicatrização das feridas, não mostrando efeitos negativos quanto ao desempenho de ganho de peso dos animais quando comparada ao grupo controle.

Em seu estudo, Okuma (2013)²⁹, sua pesquisa avaliou o potencial de cicatrização com o gel lamelar contendo óleo de *C. officinalis*, o experimento constituiu na avaliação do índice de cicatrização em dorso de ratos, foi realizado uma ulcera excisional contrátil nos ratos, e os mesmos divididos em grupo EFGL e grupo controle, onde no grupo EFGL utilizou o gel de calêndula e no grupo controle utilizou a collagenase, a evolução da ferida cirúrgica foi avaliada em 0, 2, 7, 14 e 21 dias após o procedimento cirúrgico, onde concluiu-se que a formulação do gel de calêndula promoveu uma melhor cicatrização no modelo de úlcera cutânea na região dorsal, onde supôs-se modular o processo de cicatrização na fase inflamatória foi fator essencial para total reepitelização das úlceras cutâneas.

Outro estudo realizado por Ricoldy (2010)³⁰ foram utilizados 16 ratos da linhagem wistar, todos os animais foram submetidos a uma lesão incisional cirúrgica no membro posterior direito, após o procedimento foram divididos em grupos aleatoriamente, sendo grupo controle, onde os animais não possuíam tratamento e o grupo LUS, onde os animais foram tratados com aplicação de ultrassom, grupo LC, onde os animais foram tratados com gel a base de calêndula, grupo LUSC, onde os animais foram tratados com ultrassom e gel a base de calêndula. Observou-se no estudo em que os animais foram submetidos ao tratamento com ultrassom e gel de calêndula houve maior número de macrófagos, mioblastos e neovascularização.

4. CONCLUSÃO

O uso de plantas medicinais é explorado desde a época remota, povos antigos buscavam a cura através de plantas, observou-se assim que com o passar dos anos, apesar dos avanços tecnológicos para a busca de novos medicamentos, o uso de plantas medicinais para o fim terapêutico nunca foi abandonado, a calêndula é um grande exemplo disso. A calêndula pode ser encontrada

durante todo o ano o que facilita sua aquisição sua forma de uso engloba os mais diferentes veículos e dentre eles a forma tintura calêndula é uma dos mais utilizados, suas ações foram principalmente relatadas às propriedades na cicatrização e reepitelização tecidual. Pelo que pode ser observado através da investigação na literatura pesquisada, a *C. officinalis* apresentou-se como sugestão efetiva no tratamento de vários tipos de afecções dérmicas contribuindo de forma importante para a evolução e melhora das lesões sem, no entanto apresentar relatos de contraindicações, e tem liberação pela ANSIVA que há torna totalmente segura, porém pesquisas relacionadas à fitoterapia ainda é necessário um avanço e mais apoio ao estudo no Brasil.

REFERÊNCIAS

- [01] Marques LC. Hypericum e Kava-Kava: aspectos farmacológicos e terapêuticos. *Racine*. 1999; 51:56-72.
- [02] Teske M. Trentine AM. Compêndio de fitoterapia. Curitiba. Ingra. 1995; 66-8.
- [03] Gonçalves WV, Vieira MC, Zárate NAH, Rodrigues WB, Luciano TA, Canevali TO. Diferentes Densidades de Plantas no Cultivo de Calêndula. Dourados. *Agronomia da UFGD*. 2010
- [04] Salomão MM. O uso de extrato de Calêndula no processo de cicatrização. Faculdade Ingá - Uningá. Maringá. 2009
- [05] Tomazzoni MI, Negrelle RRB, Centa ML. Fitoterapia Popular: A Busca Instrumental Enquanto Prática Terapêutica, Texto Contexto Enferm, Florianópolis. 2006; 15(1):115-21.
- [06] Citadini-zanette V, Negrelle RRB, Borba E.T., Calendula officinalis L. (ASTERACEAE): Aspectos Botânicos, Ecológicos e Usos, Visão Acadêmica, Curitiba. 2012; 13(1):1518-92.
- [07] Stuart M. Calendula officinalis L. Compositae. In: The encyclopedia of herbs and herbalism. New York: Crescent Books. 1979; 164-5.
- [08] Volpato AMM. Avaliação do potencial antibacteriano da Calêndula Officinalis (ASTERACEAE) para seu emprego como fototerápico. UFPR. (Pós-Graduação em Química) – Curitiba. 2005
- [09] WHO-World Health Organization. Monographs on selected medicinal plants. Geneva. 2002; 356.
- [10] Lorenzi H, Matos FJA. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. ed. São Paulo: Instituto Plantarum. 2008; 2:544.
- [11] Bulducci-Roslindo E, Silvério KG, Malagoli DM. Processo de reparo em feridas de extração dentária em camundongos tratados com o complexo Symphytum officinale e Calêndula Officinallis. *Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo*. 1999; 13(2):181-7.
- [12] Mendelbaum HS, Santis DPE, Mandelbaum SHM. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares Parte I. *Na bras Dermatol Rio de Janeiro*. 2003; 78(4):393-410.
- [13] Rizo NFL. Uso da Pomada de Calendula Officinalis na Cicatrização de Ferida Traumática em um Cão (Canis Lupus Familiaris): Relato de Caso. Universidade Castelo Branco. Rio de Janeiro. 2010
- [14] Pdr FOR HERBALMEDICINE. 2nd ed. New Jersey: Montvale. 2000; 497-99.
- [15] Menezes FF. Avaliação da *Calendula officinalis* L. na cicatrização cutânea de cães. Aspectos clínicos, histopatológicos e histoquímicos. Universidade federal rural de Pernambuco departamento de medicina veterinária programa de pós graduação em ciência veterinária. 2006
- [16] British Pharmacopeia London: General Medical Council. 1953; 573-574.
- [17] Isaac C, Ladeira SRP, Rêgo PMF, Aldunate BCJ, Ferreira CM. Processo de cura de feridas: cicatrização fisiológica. *Rev Med São Paulo*. 2010; 89(3):125-31.
- [18] Flor SBJ. *et al.* Levantamento bibliográfico de Calendula Officinalis (Asteraceae): espécie de interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS). 2010 [Acesso em 12 de junho de 2014]. Disponível em: [http://www.uems.br/portal/biblioteca/repositorio/2011-07-04_15-11-13 .pdf](http://www.uems.br/portal/biblioteca/repositorio/2011-07-04_15-11-13.pdf)
- [19] Fonseca YM. Avaliação da atividade fotoquimiopreventiva do extrato de calêndula. 2010 [Acesso em 12 de junho de 2014]. Disponível em: www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-0803-2010-104034/+&cd=2&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br
- [20] Wendt SBT. Comparação da Eficácia da Calêndula e do Óleo de Girassol na Cicatrização por Segunda Intenção de Feridas em Pequenos Animais. UFPR. Pós graduação em ciências veterinárias. 2005
- [21] Campos MCPC, Coelho MCOC, Silva LBBGD, Monteiro VLDC, Lima ETD, Aceto ML. Tratamento de Feridas Infectadas Utilizando Calendula Officinalis. Departamento de Medicina Veterinária. Recife. 2000
- [22] Nitz AC, Ely JB, D'acampora AJ, Tames DR, Correa BP, Estudos morfométrico no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos, usando: *Coronopu didymus* e *Calendula officinali*. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2006; 35 (4):75-9.
- [23] Castro JLC, Castro JM, Pires MVM, Willi LMV, Lopes LHP. O Uso da Pomada de Calendula Officinalis no Tratamento Pós-Operatório das Deiscências de Sutura de Feridas Cirúrgicas Complicadas. Veterinária da Universidade Castelo Branco. Rio de Janeiro. 2006; 1-16.
- [24] Parente LML, Silva MSB, Brito LAB, Lino Júnior RS, PAULA JR, Trevenzol LMF, Zatta DT, Paulo NM. Efeito Cicatrizante e Atividade Antibacteriana da Calendula Officinalis L. cultivada no Brasil. *Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu*, 2009; 11(4):383-39.
- [25] Rao SG. *et al.* Calêndula and Hypericum: two homeopathic drugs promoting wound healing in rats. *Fitoterapia*. Amsterdam. 1991; 62:508-10.
- [26] Hernández SEH, Martínez AC, Valle CB, Perez JAB, Montero JEC. Cicatrización de tejidos de lacavidad oral post-extracción del tercer molar, en pacientes tratados con tintura madre de Calêndula Officinalis L. *Oral Año*. 2010; 10(30):494-7.
- [27] Pagnano OL, Beraldi-artoni MS, Pacheco RM, Santos E, Oliveira D, Lui FJ. Morfometria de fibroblastos e fibrócitos durante o processo cicatricial na pele de coelhos da raça Nova Zelândia Brancos tratados com calêndula. *Ciência Rural, Santa Maria*. 2008; 38(6):1662-6.
- [28] Ferreira FS, Oliveira MBRFBE, Fonseca MEC, Ferreira CIM, Morenz FJM. Desempenho de cabritos tratados com

calêndula e associações. Ciênc. anim. bras. Goiânia. 2013; 14(3):272-8.

- [29] Okuma CH. Desenvolvimento de emulsões com fase gel lamela à base de óleo de calêndula (*Calendula Officinalis*) e avaliação da atividade cicatricial em úlceras cutâneas de ratos. (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2013
- [30] Ricoldy DS. Botura ACDA. Oda JY. Takemura OS. Efeito do ultrassom associado ao gel de calêndula sobre a atividade reparadora em lesões musculares experimentais (Universidade Paranaense) Acta Scientiarum. Health Sciences Maringá. 2010; 32(2):135-40.

