



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE**

SERGIA RODRIGUES DE OLIVEIRA

**EFEITOS CICATRIZANTES DE MEMBRANAS DE GELATINA CONTENDO
B-CARIOFILENO EM FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS EM RATOS**

**LAGARTO - SE
2026**

SERGIA RODRIGUES DE OLIVEIRA

EFEITOS CICATRIZANTES DE MEMBRANAS DE GELATINA CONTENDO B-CARIOFILENO EM FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS EM RATOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicada à Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito final à obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicada à Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Rosana de Souza Siqueira Barreto

**LAGARTO - SE
2026**

EFEITOS CICATRIZANTES DE MEMBRANAS DE GELATINA CONTENDO B-CARIOFILENO EM FERIDAS CUTÂNEAS INDUZIDAS EM RATOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicada à Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Data da Aprovação: ____/____/____



Documento assinado digitalmente

ROSANA DE SOUZA SIQUEIRA BARRETO

Data: 18/05/2026 14:10:51-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana de Souza Siqueira Barreto
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS



Documento assinado digitalmente

ANDRE SALES BARRETO

Data: 01/06/2026 07:54:25-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. André Sales Barreto
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS



Documento assinado digitalmente

DEBORA DOS SANTOS TAVARES

Data: 26/05/2026 10:41:11-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Débora Tavares
MEMBRO EXTERNO

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CAMPUS DE LAGARTO

O48e Oliveira, Sergia Rodrigues de
Efeitos cicatrizantes de membranas bioativas contendo β -cariofileno em feridas experimentais / Sergia Rodrigues de Oliveira ; orientadora Rosana de Souza Siqueira Barreto. – Lagarto, SE, 2025. 70 f. ; il.

Dissertação (mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2025.

1. Cicatrização. 2. Materiais biomédicos. 3. β -Cariofileno. I. Barreto, Rosana de Souza Siqueira, orient. II. Título.

CDU 616-003.9

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus por nunca me deixar caminhar sozinha na jornada da vida. Sinto seu cuidado até nos mínimos detalhes, gratidão ao meu Deus.

Agradeço a toda minha família, em especial a minha mãe, por todo amor e cuidado. Minhas irmãs que mesmo longe, mais são minha base. Aos meus amigos(as).

Agradeço a minha avó inácia, meu maior amor, que sempre esteve ao meu lado, e mesmo não estando fisicamente, mas comigo, mais seu cuidado de mãe\avó será eterno.

Agradeço aos colegas que conheci no laboratório, eles me ajudaram bastante nessa jornada.

Agradeço à minha orientadora, professora Dr^a Rosana Barreto, ensinou-me coisas que levarei para minha vida, sempre muito elegante nas palavras. Muito obrigada, por não desistir de mim, tenha certeza que fez muita diferença na minha vida, muito obrigada por tudo.

OLIVEIRA, S.R. **Efeitos Cicatrizantes De Membranas Gelatina Contendo β - Cariofileno Em Feridas Cutâneas em Ratos**. 2026. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Universidade Federal de Sergipe – UFS, Lagarto, 2026.

RESUMO

A cicatrização de feridas cutâneas é um processo biológico complexo que envolve eventos inflamatórios, proliferativos e de remodelação tecidual. A busca por produtos naturais e biomateriais capazes de modular essas fases e acelerar o reparo tecidual tem motivado o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito cicatrizante de membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β - CEF) em modelo experimental de ferida cutânea excisional. As membranas foram obtidas por técnica de incorporação do composto bioativo à matriz polimérica de gelatina, apresentando características macroscópicas adequadas, como homogeneidade, flexibilidade e ausência de defeitos estruturais. Os animais foram distribuídos em três grupos experimentais: sem intervenção (SI), tratados com membrana de gelatina (GEL) e tratados com membrana de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β -CEF). As feridas foram avaliadas nos períodos de 3, 7, 14 e 21 dias pós-operatórios por meio de análises macroscópicas, histomorfológicas e semiquantitativas. Os resultados demonstraram que o tratamento com GEL/ β -CEF promoveu redução significativa da área residual das feridas, especialmente nos períodos de 7, 14 e 21 dias, quando comparado aos grupos controle. A análise histomorfológica revelou modulação precoce da resposta inflamatória, com diminuição do infiltrado leucocitário, avanço mais rápido para a fase proliferativa, aumento da formação de tecido de granulação, proliferação fibroblástica, deposição organizada de fibras colágenas e aceleração da reepitelização. Nos períodos finais, observou-se melhor organização tecidual e presença de apêndices cutâneos, indicando reparo mais eficiente e próximo à arquitetura da pele íntegra. Conclui-se que as membranas bioativas de gelatina contendo β - cariofileno apresentaram efeito cicatrizante, atuando na modulação da inflamação e na aceleração dos eventos reparativos, configurando-se como uma estratégia promissora para o tratamento de feridas cutâneas por segunda intenção.

Palavras chave: Cicatrização de feridas; biomateriais; β -cariofileno; terpenos; Reparação tecidual.

OLIVEIRA, S.R. 2026. **Healing Effects of Gelatin Membranes Containing β -Caryophyllene on Skin Wounds in Rats**. Master's Dissertation. Postgraduate Program in Health Sciences - Federal University of Sergipe – UFS, Lagarto, 2026.

ABSTRACT

Skin wound healing is a complex biological process involving inflammatory, proliferative, and tissue remodeling events. The search for biomaterials capable of modulating these phases and accelerating tissue repair has motivated the development of new therapeutic approaches. In this context, the present study aimed to evaluate the healing effect of bioactive gelatin membranes containing β -caryophyllene (GEL/ β -CEF) in an experimental model of excisional skin wound in rodents. The membranes were obtained by incorporating the bioactive compound into the gelatin polymeric matrix, presenting adequate macroscopic characteristics such as homogeneity, flexibility, and absence of structural defects. The animals were distributed into three experimental groups: no intervention (SI), treated with gelatin membrane (GEL), and treated with gelatin membrane containing β -caryophyllene (GEL/ β -CEF). The wounds were evaluated at 3, 7, 14, and 21 days post-surgery using macroscopic, histomorphological, and semi-quantitative analyses. The results demonstrated that treatment with GEL/ β -CEF significantly reduced the residual wound area, especially at 7, 14, and 21 days, when compared to the control groups. Histomorphological analysis revealed early modulation of the inflammatory response, with decreased leukocyte infiltrate, faster progression to the proliferative phase, increased granulation tissue formation, fibroblastic proliferation, organized deposition of collagen fibers, and accelerated re-epithelialization. In the final periods, improved tissue organization and the presence of cutaneous appendages were observed, indicating more efficient repair closer to the architecture of intact skin. It is concluded that bioactive gelatin membranes containing β -caryophyllene showed a significant healing effect, acting in the modulation of inflammation and in the acceleration of reparative events, thus configuring themselves as a promising strategy for the treatment of cutaneous wounds by secondary intention.

Keywords: Wound healing; biomaterials; β -caryophyllene; terpenes; Tissue repair.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Camadas da pele

16

Figura 2: Representação esquemática do processo de cicatrização de feridas com as células envolvidas em cada fase

19

Figura 3: Aspecto macroscópico da membrana bioativa de gelatina

35

Figura 4: Membrana bioativa de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β -CEF) após o processo de secagem

44

Figura 5: Avaliação da Taxa de redução da área da ferida (%).

45

Figura 6: Efeito das membranas de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β - CEF) sobre a redução da área da ferida (%) sete dias após a confecção da ferida cutânea

46

Figura 7: Efeito das membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β -CEF) sobre a redução da área da ferida (%) 14 dias após a confecção da ferida cutânea

48

Figura 8: Efeito das membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β -CEF) sobre a redução da área da ferida (%) 21 dias após a confecção da ferida cutânea

49

Figura 9: Registro fotográfico dos grupos experimentais nos dias 3, 7, 14 e 21 após a indução da ferida, evidenciando os diferentes tratamentos aplicados. 51

Figura 10: Efeito das membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β -CEF) sobre a intensidade da reação inflamatória no 3º, 7º, 14º e 21º dia pós-lesão

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais tipos de coberturas utilizadas no tratamento de feridas, suas indicações e limitações.....24

Tabela 2: Avaliação da intensidade e tipo de infiltrado inflamatório das feridas residuais 3 dias após a confecção cirúrgica.....54

Tabela 3: Avaliação da intensidade e tipo de infiltrado inflamatório das feridas residuais 7 dias após a confecção cirúrgica.....56

Tabela 4: Avaliação da intensidade e tipo de infiltrado inflamatório das feridas residuais 14 dias após a confecção cirúrgica.....57

Tabela 5: Avaliação da intensidade e tipo de infiltrado inflamatório das feridas residuais 21 dias após a confecção cirúrgica.....58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA – Análise de Variância

Arg-1 – Arginase 1

β-CEF – Beta-cariofileno

BCE-F – Beta-cariofileno (variação gráfica utilizada em alguns gráficos)

CAT – Catalase

CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais

CG – Células Gigantes

CTR – Controle

E.P.M. – Erro Padrão da Média

EROs – Espécies Reativas de Oxigênio

GEL – Membrana de Gelatina

GEL/β-CEF – Membrana de Gelatina contendo Beta-cariofileno

HE – Hematoxilina-Eosina

IL-1β – Interleucina 1 beta

IL-6 – Interleucina 6

IκB-α – Inibidor do fator nuclear kappa B alfa

NFκB (NFκB) – Fator Nuclear Kappa B

NOS2 – Óxido Nítrico Sintase Induzível

p – Nível de significância estatística

Picrosirius – Picrosirius Red (técnica histológica)

SI – Sem Intervenção

SOD – Superóxido Dismutase

TNF-α – Fator de Necrose Tumoral alfa

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo Geral	13
2.2 Objetivos Específicos	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 Pele e sua organização estrutural	14
3.2 Feridas cutâneas: definição, classificação e impacto	16
3.3 Processo cicatricial da ferida	17
3.3.1 Fase de hemostasia	18
3.3.2 Fase inflamatória	19
3.3.3 Fase proliferativa	20
3.3.4 Fase de remodelação	21
3.4 Tratamento de Feridas	21
3.5 Biomateriais aplicados ao tratamento de feridas	23
3.6 Membranas bioativas de gelatina aplicadas ao tratamento de feridas	25
3.7 Biomateriais como sistemas de liberação controlada aplicados ao tratamento de feridas	27
3.8 β -cariofileno	29
4 MATERIAIS E MÉTODOS	31
4.1 Protocolos experimentais – Animais	31
4.2 Preparação das Membranas de Gelatina	32
4.3 Grupos de Estudo	33
4.4 Modelo de Ferida Cutânea Excisional	34
4.5 Pós-operatório	34
4.6 Avaliação macroscópica da cicatrização das feridas	35
4.6.1 Determinação do índice de retração das feridas	35
4.7 Processamento Histológico	35
4.8 Análise Histomorfológica	36
4.8.1 Análise Histomorfológica da Reação Inflamatória	37

4.8.2 Determinação do Índice Percentual de Epitelização da Superfície da Ferida	37
4.8.3 Análise Estatística	38
5 RESULTADOS	39
5.1 Obtenção das Membranas GEL/ β -CEF	39
5.2 Efeito da GEL/ β -CEF sobre a área de redução das feridas	40
5.2.1 Avaliação aos 3 dias	40
5.2.2 Avaliação aos 7 dias	41
5.2.3 Avaliação aos 14 dias	42
5.2.4 Avaliação aos 21 dias	43
5.3 Efeito da GEL/ β -CEF sobre a composição histomorfológica das feridas	47
5.3.1 Avaliação semiquantitativa do infiltrado inflamatório	47
5.3.2 Avaliação histomorfológica das feridas cutâneas	52
6 DISCUSSÃO	57
7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	62
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
REFERÊNCIAS	64

1 INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano e desempenha funções essenciais à manutenção da homeostase, atuando como barreira física, química e biológica contra agentes externos, além de participar da termorregulação, percepção sensorial, síntese de vitamina D e controle hidroeletrolítico (Swaney; Kalan, 2021). Apesar de sua complexa estrutura e resistência, a pele pode ter sua integridade comprometida por agentes físicos, químicos ou mecânicos, resultando na formação de feridas cutâneas (Baker et al., 2023).

A cicatrização de feridas é um processo fisiológico natural que ocorre em resposta aos danos estruturais dos tecidos e caracteriza-se por uma sequência organizada de eventos biológicos, divididos em quatro fases: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação (Wallace et al., 2019). Alterações em qualquer uma dessas etapas pode comprometer o reparo tecidual, levando à formação de feridas crônicas, cicatrizes hipertróficas ou queloides, além de atrasar o retorno da função normal da pele (Rodrigues et al., 2019a).

As feridas cutâneas exercem impacto significativo na saúde e na qualidade de vida dos pacientes, não apenas pelas alterações na integridade da pele, mas também por fatores associados, como dor, fadiga, distúrbios do sono, perda da capacidade laboral, baixa autoestima e depressão (Erfurt-Berge; Renner, 2020). Em casos mais complexos, essas lesões podem atingir tecidos mais profundos, como músculos, tendões e ossos, exigindo tratamentos sistemáticos e dinâmicos, com intervenções específicas em cada fase do processo cicatricial (Childs; Murthy, 2017; Wilkinson; Hardman, 2020).

Entre 2013 e 2017, observou-se aumento expressivo das internações hospitalares relacionadas a feridas, com crescimento de aproximadamente 95% nos episódios por 1.000 internações (Lo et al., 2020). Para Kapp; Santamaria, (2017) esses eventos estiveram associados a tempo médio de internação significativamente superior ao de internações agudas, além de elevados custos por episódio, sobretudo em populações idosas, com múltiplas comorbidades e episódios recorrentes de hospitalização. Esses achados evidenciam o ônus assistencial e econômico das feridas crônicas e reforçam sua caracterização como um problema de saúde pública (Guest et al., 2015).

No Brasil, embora os dados epidemiológicos ainda sejam escassos, estudos indicam elevados custos associados ao tratamento dessas lesões (Ruiz; Lima, 2022). Em 2018, os gastos médicos diretos anuais com feridas, especialmente as feridas diabéticas, foram estimados em aproximadamente R\$ 361 milhões, correspondendo a 0,31% dos gastos públicos em saúde (Toscano et al., 2018).

Em âmbito global, estima-se que as despesas com o tratamento de feridas tenham ultrapassado US\$ 24,8 bilhões em 2024, além dos custos indiretos relacionados à incapacidade para o trabalho, à recorrência das lesões e à redução da qualidade de vida (Olsson et al., 2018). Esse cenário reforça a necessidade de estratégias terapêuticas capazes de reduzir o tempo de cicatrização, os custos assistenciais e o impacto socioeconômico associado às feridas crônicas.

Diante disso, diversas estratégias terapêuticas vêm sendo empregadas no manejo das feridas, incluindo métodos invasivos, como o desbridamento, e tecnologias não invasivas, como curativos e coberturas avançadas, oxigenoterapia hiperbárica, terapia por pressão negativa e estimulação elétrica (Veith et al., 2019). Entre essas abordagens, destacam-se os curativos modernos, biológicos e bioativos, especialmente aqueles baseados em tecnologias de liberação sustentada, que visam manter o ambiente úmido ideal, proteger a lesão contra infecções e favorecer o processo cicatricial (Nguyen et al., 2023a; Su et al., 2023).

Entretanto, apesar dos avanços tecnológicos, desafios como o elevado custo, os efeitos secundários indesejados e a baixa acessibilidade aos tratamentos convencionais ainda persistem, especialmente em contextos socioeconômicos desfavoráveis (Kolimi et al., 2022). Esses fatores têm direcionado a atenção de pesquisadores para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas eficazes, acessíveis e sustentáveis, com destaque para o uso de produtos naturais aplicados a sistemas biomateriais (Ansari, Mojtaba; Darvishi, 2024; Fadilah et al., 2022).

O uso de plantas medicinais faz parte da história há milhares de anos e permanece amplamente empregado no tratamento de diversas condições de saúde, incluindo feridas cutâneas (Cedillo-Cortezano et al., 2024). No Brasil, cerca de 82% da população utiliza produtos à base de plantas medicinais,

favorecidos pela expressiva biodiversidade nacional, que corresponde a aproximadamente 20% da flora mundial (Brasil, 2023; Rocha et al., 2021). Esse contexto facilita o acesso da população, especialmente em regiões endêmicas, a espécies vegetais com reconhecido potencial terapêutico, muitas vezes utilizadas como terapia complementar aos tratamentos convencionais (Junior; Guerra, 2023).

Nesse contexto, destaca-se *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae), popularmente conhecida como aroeira-vermelha ou pimenta-rosa, espécie nativa da América do Sul e Central, amplamente distribuída em regiões tropicais e subtropicais (Azevêdo; Quirino; Bruno, 2015). Estudos demonstram que o extrato de suas folhas apresenta significativa atividade cicatrizante (Santos et al., 2012) e anti-inflamatória (Uliana et al., 2016), contribuindo para a redução do tempo de cicatrização de feridas cutâneas (Fialová et al., 2021).

Essas propriedades estão associadas, entre outros compostos bioativos, ao β -cariofileno, componente majoritário da espécie, que apresenta atividades antioxidantes, antimicrobianas e cicatrizantes (Gushiken, L. F. et al., 2022). Evidências científicas indicam que o uso tópico de extratos contendo β -cariofileno promove redução da inflamação, controle da infecção e melhora do processo cicatricial, configurando uma alternativa natural, acessível e promissora para o tratamento de lesões cutâneas (Koyama et al., 2019a).

Diante da elevada incidência de feridas cutâneas, de seu impacto clínico, social e econômico, bem como das limitações associadas aos tratamentos convencionais, como alto custo, efeitos adversos e baixa acessibilidade, torna-se necessária a investigação de alternativas terapêuticas eficazes, seguras e economicamente viáveis. Nesse contexto, a incorporação de compostos bioativos de origem vegetal em sistemas biomateriais surge como uma estratégia promissora, ao permitir a liberação controlada de substâncias com potencial cicatrizante.

Parte-se da hipótese de que a incorporação do β -cariofileno em membranas bioativas apresentará efeito positivo sobre o processo cicatricial de feridas cutâneas experimentais, promovendo aceleração da cicatrização, modulação da resposta inflamatória e melhora da regeneração tecidual.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos cicatrizantes de membranas bioativas incorporadas com β -cariofileno no tratamento de feridas cutâneas experimentais.

2.2 Objetivos Específicos

- Desenvolver membranas bioativas incorporadas ao β -cariofileno;
- Avaliar o efeito das membranas bioativas contendo β -cariofileno sobre a contração da ferida ao longo do período experimental;
- Avaliar as alterações morfológicas (histopatológicas) do tecido cutâneo decorrentes do tratamento com as membranas bioativas durante o processo cicatricial;
- Avaliar o efeito das membranas bioativas contendo β -cariofileno sobre a reepitelização das feridas cutâneas experimentais.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Pele e sua organização estrutural

A pele é um órgão complexo e altamente especializado, sendo classificada como o maior órgão do corpo humano. Desempenha funções essenciais à manutenção da homeostase, atuando na termorregulação, na proteção do organismo contra agressões exógenas de natureza química, física e biológica, além de exercer papel relevante na sensibilidade cutânea e na barreira imunológica, impedindo a perda de substâncias essenciais (Silva, N. C. da et al., 2024).

Considerada a primeira linha de defesa do organismo contra o ambiente externo, a pele estabelece uma interface dinâmica entre o meio interno e externo. Entre suas funções destacam-se a proteção contra a entrada de agentes patogênicos, a regulação da temperatura corporal, a prevenção da perda de fluidos corporais, a excreção de substâncias por meio do suor e a absorção limitada de líquidos e compostos que entram em contato com a epiderme (Baker et al., 2023; Linder, 2020).

Além dessas funções, a pele participa ativamente de processos metabólicos importantes, como a síntese de hormônios e a regulação da homeostase do cálcio, por meio da produção de vitamina D (Bikle; Christakos, 2020). Trata-se, portanto, de um órgão dinâmico, em constante renovação, cuja

integridade estrutural é fundamental para a manutenção do equilíbrio fisiológico do organismo (Silva et al., 2024).

Do ponto de vista anatômico, a pele é composta por três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme constitui a camada mais externa, formada por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, cuja espessura varia conforme a região do corpo (Yousef; Alhaji; Sharma, 2019). Nessa camada, destaca-se o estrato basal, responsável pela renovação celular e manutenção da integridade epidérmica, além dos estratos espinhoso, granuloso e córneo, que conferem proteção mecânica e barreira contra agentes externos (Lefèvre-Utile et al., 2021).

A derme é a camada intermediária e mais espessa da pele, composta predominantemente por tecido conjuntivo, responsável por conferir resistência, elasticidade e suporte estrutural à epiderme. Essa camada é subdividida em região papilar, formada por tecido conjuntivo frouxo, e região reticular, constituída por tecido conjuntivo denso rico em fibras colágenas e elásticas (Lotfollahi, 2024). A derme abriga vasos sanguíneos, vasos linfáticos, terminações nervosas e células como fibroblastos, que desempenham papel relevante na manutenção da matriz extracelular e nos processos de reparo tecidual (Grillo et al., 2025).

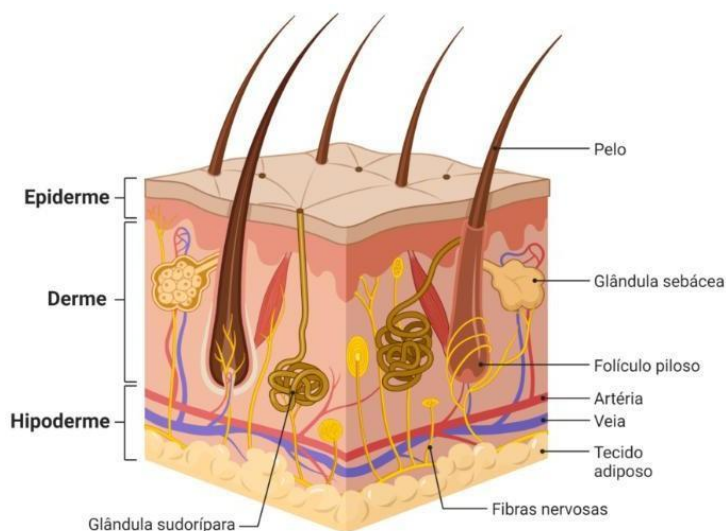
A hipoderme, por sua vez, é formada por tecido conjuntivo frouxo com predominância de tecido adiposo, cuja espessura varia conforme a região corporal e o estado nutricional do indivíduo. Essa camada atua como reserva energética, isolante térmico e elemento de proteção mecânica, além de contribuir para o contorno corporal e para a absorção de impactos (Matos et al., 2023).

A organização estrutural da pele está diretamente relacionada à sua capacidade de responder a agressões e iniciar o processo de reparo tecidual. Alterações que acometem especialmente a derme podem comprometer significativamente a fisiologia cutânea, uma vez que essa camada concentra os principais elementos envolvidos na cicatrização (Mohamed; Hargest, 2022).

Nesse contexto, fatores de crescimento desempenham papel relevante, estimulando a proliferação celular, a angiogênese, a migração celular e a síntese de componentes da matriz extracelular, processos indispensáveis à

restauração da integridade tecidual após uma lesão (Mendonça; Coutinho-Netto, 2009).

Figura 1: Camadas da pele



Fonte: (Santos

et al., 2024)

3.2 Feridas cutâneas: definição, classificação e impacto

As feridas cutâneas são definidas como a perda da continuidade do tegumento, resultante de um dano tecidual, podendo ocorrer de forma intencional ou acidental. A extensão e a profundidade da lesão determinam o grau de comprometimento tecidual, influenciando diretamente a evolução do processo cicatricial e a escolha da conduta terapêutica adotada (Sousa et al., 2019). Em quadros mais complexos, o dano pode ultrapassar os limites superficiais da pele, comprometendo estruturas adjacentes e aumentando a complexidade do tratamento e o tempo de reparo tecidual (Miranda; Amado; Alves, 2023).

A etiologia das feridas é variável e pode ser classificada como intrínseca ou extrínseca. As causas intrínsecas incluem condições como neoplasias, vasculopatias, processos autoimunes, alterações metabólicas e o envelhecimento cutâneo, caracterizado pela redução das fibras colágenas e da capacidade de hidratação da pele (Francisco, 2022). Já as causas extrínsecas estão associadas a agentes físicos, químicos ou biológicos, além de fatores mecânicos, como pressão, atrito e fricção, frequentemente relacionados à formação de lesões por pressão (stephen-Haynes, 2023).

Do ponto de vista clínico, as feridas também podem ser classificadas quanto ao tempo de evolução em agudas ou crônicas. As feridas agudas

seguem um curso previsível de cicatrização, com progressão ordenada pelas fases do reparo tecidual. Em contraste, as feridas crônicas apresentam atraso ou interrupção desse processo, permanecendo por períodos prolongados sem cicatrização adequada, frequentemente associadas a inflamação persistente, infecção, isquemia tecidual e alterações no microambiente da ferida (Pereira; Silva; Albuquerque, 2025).

As feridas cutâneas representam um importante desafio para os sistemas de saúde, uma vez que impactam negativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Pacientes com feridas, especialmente as crônicas, convivem frequentemente com dor, limitação funcional, alterações da imagem corporal e sofrimento emocional, fatores que podem comprometer a autonomia e a reintegração social (Contreras et al., 2025; Oliveira et al., 2020). Além disso, distúrbios metabólicos e infecciosos associados à dificuldade de cicatrização contribuem para o agravamento do quadro clínico e para o prolongamento do tratamento (Sen, 2023).

Embora os dados epidemiológicos nacionais ainda sejam limitados, estudos indicam que aproximadamente 3% da população brasileira apresenta algum tipo de ferida crônica, com prevalência estimada entre 12% e 39% em pessoas idosas institucionalizadas (Kliemann et al., 2024). Esse cenário está associado a elevados índices de morbidade, impacto psicossocial significativo e aumento expressivo dos custos assistenciais, configurando as feridas cutâneas como um relevante problema de saúde pública (Tricco et al., 2015).

Diante desse contexto, a complexidade clínica das feridas e o impacto social e econômico associado ao seu tratamento reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas que favoreçam o reparo tecidual, reduzam o tempo de cicatrização e contribuam para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, preparando o terreno conceitual para a discussão dos processos biológicos envolvidos na cicatrização e das abordagens terapêuticas disponíveis.

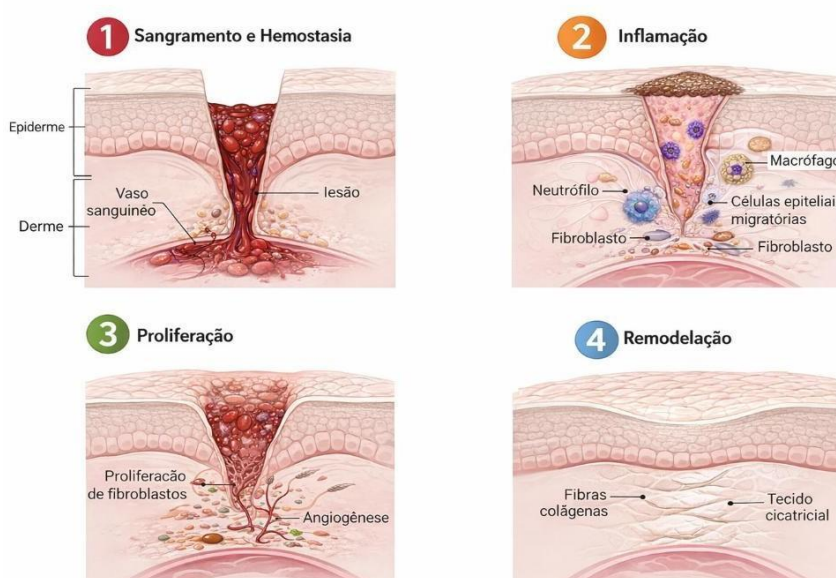
3.3 Processo cicatricial da ferida

A cicatrização de feridas consiste em um processo biológico dinâmico e altamente coordenado, responsável pela restauração da integridade estrutural e funcional dos tecidos após uma lesão. Esse processo envolve uma sequência interdependente de eventos celulares, moleculares e bioquímicos, organizados

temporalmente em quatro fases sobrepostas: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação (Bicalho et al., 2024).

Embora descritas de forma didática como etapas distintas, essas fases não ocorrem de maneira isolada, apresentando sobreposição funcional e comunicação contínua entre si. Alterações na duração, intensidade ou transição entre essas etapas podem comprometer a progressão adequada do reparo tecidual, favorecendo atraso na cicatrização ou a cronificação da ferida (Ferreira et al., 2024).

Figura 2: Representação esquemática do processo de cicatrização de feridas com as células envolvidas em cada fase



Ao longo desse processo, a reparação tecidual é mediada pela atuação coordenada de diferentes tipos celulares, componentes da matriz extracelular (MEC), citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, que, em conjunto, regulam a resposta inflamatória, a formação de novo tecido e a reorganização estrutural necessária para o restabelecimento da função tecidual (Peña; Martin, 2024).

3.3.1 Fase de hemostasia

A fase de hemostasia inicia-se imediatamente após a lesão tecidual e tem como principal objetivo conter o sangramento decorrente da ruptura vascular. Esse estágio é caracterizado por vasoconstrição local, ativação plaquetária e formação do coágulo de fibrina, que atua como uma matriz

provisória e uma barreira física contra a invasão microbiana (Versteeg et al., 2013).

Durante esse processo, as plaquetas aderem ao endotélio lesado e liberam uma série de mediadores bioativos, incluindo fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e o fator de crescimento epidérmico (EGF). Esses mediadores exercem papel relevante na ativação das fases subsequentes da cicatrização, promovendo o recrutamento celular e a modulação da resposta inflamatória inicial (Opneja; Kapoor; Stavrou, 2019).

3.3.2 Fase inflamatória

A fase inflamatória inicia-se após o controle do sangramento e tem como finalidade reduzir a carga microbiana, remover detritos celulares e preparar o sítio lesional para o início do reparo. Clinicamente, manifesta-se por rubor, edema, dor e calor, associados à vasodilatação e ao aumento da permeabilidade vascular. Em geral, apresenta duração de poucos dias em feridas agudas, com recrutamento coordenado de células inflamatórias para o leito da ferida (Wallace et al., 2019).

Nas primeiras 24 a 48 horas, há predomínio de neutrófilos, atraídos por sinais quimiotáticos liberados no microambiente da lesão. Esses leucócitos exercem atividade microbicida, por fagocitose e liberação de enzimas, além de produzirem espécies reativas de oxigênio e proteases envolvidas no controle de patógenos e na remoção de tecido danificado (Costa et al., 2023). Com a redução do estímulo infeccioso, a atividade dos neutrófilos diminui e essas células passam por apoptose.

Na sequência, monócitos são recrutados e se diferenciam em macrófagos no local da lesão. Os macrófagos apresentam funções amplas na cicatrização: realizam fagocitose de restos celulares e microrganismos, regulam metaloproteinases da matriz, liberam fatores de crescimento e participam da modulação entre respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (Hassanshahi et al., 2022).

Quanto ao perfil funcional, os macrófagos podem assumir fenótipos com características pró-inflamatórias, frequentemente associados ao padrão M1, ou fenótipos relacionados à resolução inflamatória e reparo tecidual, associados

ao padrão M2 (Aitcheson et al., 2021). Os macrófagos M1 se relacionam à amplificação da resposta inflamatória e ao controle microbiano por meio da produção de mediadores pró-inflamatórios (Willenborg; Injarabian; Eming, 2022).

Já macrófagos M2 tendem a se associar à remoção eficiente de detritos, à atenuação progressiva do processo inflamatório e à liberação de mediadores que favorecem eventos reparativos, como deposição e reorganização de MEC, angiogênese e reepitelização (Mantovani et al., 2013; Serra et al., 2017).

Nesse período, citocinas como IL-6 e TNF- α estão entre os mediadores envolvidos na amplificação da resposta inflamatória, favorecendo recrutamento e ativação de células imunes no sítio da lesão (Johnson et al., 2020). A regulação dessa rede depende de mecanismos de controle transcricional, incluindo vias relacionadas ao NF- κ B, cuja ativação sustenta a produção de mediadores inflamatórios; sua modulação influencia a extensão do dano tecidual e a progressão para as fases seguintes do reparo (Ishise et al., 2015).

À medida que a resposta inflamatória é progressivamente controlada, ocorre uma mudança funcional no perfil dos macrófagos presentes no leito da ferida. Os macrófagos inicialmente ativados no fenótipo M1, associados à resposta pró-inflamatória e à defesa contra microrganismos, passam gradualmente a adquirir o fenótipo M2, caracterizado por funções anti-inflamatórias e reparadoras. Essa transição fenotípica é determinante para a resolução da inflamação e atua como principal gatilho biológico para o início da fase proliferativa, uma vez que os macrófagos M2 passam a secretar fatores de crescimento e mediadores que coordenam a regeneração tecidual.

3.3.3 Fase proliferativa

A fase proliferativa inicia-se a partir da resolução progressiva da inflamação, sendo fortemente influenciada pela atuação dos macrófagos M2. Esses macrófagos passam a secretar fatores de crescimento e citocinas que estimulam a migração e proliferação de fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais, marcando o início efetivo da regeneração tecidual (Smigiel; Parks, 2018).

Os fibroblastos migram para o leito da ferida e passam a sintetizar componentes da matriz extracelular, como colágeno tipo III, proteoglicanos e

fibronectina, formando o tecido de granulação. Paralelamente, ocorre a angiogênese, processo essencial para o fornecimento de oxigênio e nutrientes às células em proliferação, mediado principalmente por fatores como o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) (Chen, R.-F. et al., 2019).

A reepitelização ocorre simultaneamente à formação do tecido de granulação e envolve a migração e proliferação de queratinócitos a partir das bordas da ferida e dos anexos cutâneos. Esse processo resulta na cobertura progressiva da superfície lesionada, restabelecendo a função de barreira da pele (Takeo; Lee; Ito, 2015).

3.3.4 Fase de remodelação

A fase de remodelação representa a etapa final do processo cicatricial e pode se estender por meses ou anos após a lesão inicial. Nessa fase, ocorre a substituição progressiva do colágeno tipo III pelo colágeno tipo I, que apresenta maior resistência à tração, conferindo maior estabilidade mecânica ao tecido reparado (Kallis; Friedman, 2018).

Simultaneamente, há reorganização das fibras colágenas, regressão da neovascularização e apoptose das células que participaram do processo cicatricial. O equilíbrio entre a síntese e a degradação da matriz extracelular, mediado pelas metaloproteinases da matriz (MMPs) e seus inibidores teciduais (TIMPs), é determinante para a qualidade final da cicatriz (Xue; Jackson, 2015).

3.4 Tratamento de Feridas

O tratamento de feridas tem sido amplamente investigado com o objetivo de compreender os fenômenos envolvidos nas diferentes fases do processo cicatricial e desenvolver recursos terapêuticos capazes de promover o reparo tecidual de forma eficaz, segura e com mínima ocorrência de efeitos adversos. Esses estudos têm contribuído para o avanço de abordagens terapêuticas destinadas tanto às feridas agudas quanto às crônicas, considerando suas particularidades fisiopatológicas (Tottoli et al., 2020).

Atualmente, diversas opções terapêuticas e substitutos cutâneos podem ser empregados na regeneração de feridas cutâneas. Entre as abordagens disponíveis, destacam-se métodos invasivos, como o desbridamento, e técnicas não invasivas, incluindo o uso de curativos e coberturas, oxigenoterapia hiperbárica, terapia por pressão negativa e estimulação elétrica,

que atuam de maneira complementar no controle da inflamação, da infecção e na estimulação do reparo tecidual (Ferreira et al., 2023; Santana et al., 2024).

Os substitutos cutâneos podem ser de origem biológica ou sintética e atuam estimulando a proliferação e diferenciação celular, bem como a formação de novos vasos sanguíneos, contribuindo para diferentes etapas do processo cicatricial. Nesse contexto, pesquisas na área da engenharia de tecidos e da biotecnologia têm buscado aprimorar a eficácia terapêutica dos curativos, superando limitações observadas nos produtos tradicionais (Dai; Shih; Khachemoune, 2020).

Os curativos exercem funções essenciais no manejo das feridas, como proteção, absorção de exsudato, manutenção de um ambiente favorável à cicatrização e auxílio no desbridamento. A escolha do tipo de curativo deve considerar fatores como aspecto da lesão, localização, extensão, profundidade, conforto do paciente e relação custo-efetividade (Shi et al., 2020). A diversidade de tipos de feridas, associada às diferentes fases do processo cicatricial, impulsionou o desenvolvimento de uma ampla variedade de materiais destinados ao manejo dessas lesões, denominados coberturas (Nguyen et al., 2023b).

Atualmente, existe uma grande variedade de coberturas disponíveis no mercado, cada uma com indicações, vantagens e limitações específicas. A seleção adequada deve basear-se na capacidade do material em favorecer a migração epidérmica, estimular a angiogênese, permitir a troca gasosa, ser facilmente aplicado e removido sem causar traumas, além de apresentar características como esterilidade, toxicidade e baixa capacidade alergênica (Broussard; Powers, 2013). O sucesso do tratamento está diretamente relacionado ao conhecimento do processo cicatricial aliado às propriedades dos materiais utilizados (Shariatzadeh et al., 2024).

Apesar da diversidade de opções disponíveis, muitas coberturas ainda apresentam limitações importantes, como baixa efetividade farmacológica, elevado custo e características físico-químicas desfavoráveis, incluindo baixa biodegradabilidade. Essas limitações reforçam a necessidade de desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas que sejam mais acessíveis, eficientes e compatíveis com o processo fisiológico de cicatrização (Brumberg et al., 2021; Farahani; Shafiee, 2021).

Nesse contexto, tem-se destacado o uso de materiais com atividade biológica incorporados às coberturas, capazes de acelerar o reparo tecidual. Entre esses materiais, os biopolímeros merecem atenção especial por apresentarem elevada biocompatibilidade e biodegradabilidade, além da capacidade de atuar como matrizes para incorporação e liberação de compostos bioativos, incluindo produtos naturais, potencializando o desempenho terapêutico no tratamento de feridas.

Tabela 1: Principais tipos de coberturas utilizadas no tratamento de feridas, suas indicações e limitações

Tipo de Cobertura	Disponíveis no Mercado	Indicação	Contraindicações / Desvantagens
Filmes Semipermeáveis	Bioclusive®, Blisterfilm®, Cutifilm®, Flexigrid®, OpSite®, Tegaderm®	Feridas secas, superficiais e com baixa exsudação	Não indicados para feridas exsudativas
Hidrocolóides	DuoDERM®	Feridas secas ou com pouca exsudação	Contraindicados em feridas com grande quantidade de exsudato
Hidrogéis	Curatec®	Feridas secas, com necessidade de desbridamento autolítico	Não indicados para feridas com exsudato abundante
Espumas com Prata	Curatec®, Biatain Ag®	Feridas infectadas e com moderada a alta exsudação	Pouco indicadas para feridas com baixa exsudação
Hidrofibra de Alginato de Cálcio (sem prata)	3M Adhesive®	Feridas em processo de granulação, com exsudato moderado a alto	Contraindicada em feridas secas ou com pouca exsudação; uso cauteloso em infecção
Hidrofibra de Carvão com Prata	Curatec®	Feridas infectadas com odor	Não indicada em feridas com tecido de granulação viável

Fonte: Elaborado pela Autora 2025

3.5 Biomateriais aplicados ao tratamento de feridas

O avanço no entendimento dos mecanismos biológicos envolvidos no processo de cicatrização tem impulsionado o desenvolvimento de biomateriais voltados ao tratamento de feridas cutâneas (Farahani; Shafiee, 2021). Biomateriais podem ser definidos como substâncias naturais ou sintéticas projetadas para interagir com sistemas biológicos com a finalidade de substituir, restaurar ou auxiliar funções teciduais comprometidas, apresentando papel

relevante na engenharia tecidual e na medicina regenerativa (Oliveira et al., 2023a).

No contexto do reparo cutâneo, os biomateriais têm sido amplamente utilizados na forma de curativos, matrizes tridimensionais e membranas bioativas, atuando como suportes temporários capazes de proteger o leito da ferida, modular o microambiente inflamatório e favorecer eventos celulares essenciais à cicatrização, como migração celular, proliferação, deposição de matriz extracelular e angiogênese (Peng et al., 2022). Diferentemente dos curativos convencionais, que exercem função predominantemente passiva, os biomateriais apresentam propriedades biofuncionais que permitem interação direta com o tecido lesado (Kaur et al., 2022).

Entre as principais características desejáveis para biomateriais aplicados ao tratamento de feridas destacam-se a biocompatibilidade, biodegradabilidade, ausência de toxicidade, permeabilidade adequada a gases e líquidos, capacidade de manter o ambiente úmido e potencial para incorporação e liberação controlada de agentes bioativos (Liang et al., 2022; Oliveira et al., 2023b). Essas propriedades são determinantes para a eficácia terapêutica, uma vez que o microambiente da ferida exerce influência direta sobre a progressão do reparo tecidual (Yu; Zhang; Guo, 2021).

Os biomateriais podem ser classificados, de forma geral, em polímeros naturais e sintéticos. Os polímeros naturais, como colágeno, gelatina, quitosana, alginato e ácido hialurônico, apresentam estrutura semelhante aos componentes da matriz extracelular, favorecendo a adesão celular e a integração com o tecido hospedeiro (Satchanska; Davidova; Petrov, 2024). Já os polímeros sintéticos, como poli(ϵ -caprolactona), políácido láctico e poliuretanos, oferecem maior controle sobre propriedades mecânicas e taxa de degradação, embora, em alguns casos, apresentem menor bioatividade intrínseca (Reddy et al., 2021).

No tratamento de feridas, os biomateriais naturais têm recebido destaque por sua capacidade de mimetizar o ambiente fisiológico da pele, atuando como matrizes bioativas que favorecem a regeneração tecidual (Zhang et al., 2023). Além disso, esses materiais permitem a incorporação de substâncias bioativas, incluindo fármacos e compostos de origem natural, possibilitando estratégias terapêuticas baseadas na liberação local e

sustentada de agentes com ação anti-inflamatória, antimicrobiana ou cicatrizante (Ansari, M.; Darvishi, 2024).

Nesse sentido, o desenvolvimento de biomateriais sob a forma de membranas bioativas representa uma abordagem promissora no manejo de feridas agudas e crônicas, ao associar propriedades físico-químicas adequadas à capacidade de modular eventos biológicos envolvidos no processo cicatricial (Augustine et al., 2020). Essa estratégia busca superar limitações observadas nos curativos tradicionais, como baixa interação biológica, necessidade de trocas frequentes e custo elevado, contribuindo para a otimização do tratamento e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes (Shang et al., 2024).

3.6 Membranas bioativas de gelatina aplicadas ao tratamento de feridas

As membranas bioativas têm se destacado como plataformas promissoras no tratamento de feridas cutâneas por atuarem simultaneamente como barreira física protetora e como microambiente favorável à regeneração tecidual (Shang et al., 2024). Entre os diferentes biomateriais empregados na produção dessas membranas, a gelatina tem recebido atenção crescente devido às suas propriedades físico-químicas e biológicas, bem como à sua ampla aplicabilidade em sistemas de liberação tópica de compostos bioativos (Miguel et al., 2019).

A gelatina é um polímero natural obtido a partir da hidrólise parcial do colágeno, principal proteína estrutural da matriz extracelular da pele. Essa origem confere à gelatina elevada biocompatibilidade, baixa antigenicidade e capacidade de interação com células envolvidas no processo cicatricial, como fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais (Melo, 2024). Além disso, sua similaridade estrutural com componentes da matriz extracelular favorece a adesão celular, a migração e a proliferação, etapas fundamentais para a formação do tecido de granulação e a reepitelização da ferida (Li et al., 2021).

Do ponto de vista físico, as membranas de gelatina apresentam características relevantes para o manejo de feridas, incluindo hidrofiliabilidade, capacidade de absorção de exsudato, permeabilidade ao oxigênio e flexibilidade mecânica (Souza, 2024). Essas propriedades contribuem para a manutenção de um ambiente úmido controlado no leito da ferida, condição

reconhecida como essencial para acelerar o processo cicatricial e reduzir a formação de crostas e tecidos necróticos. Ademais, a gelatina pode ser facilmente moldada na forma de filmes ou membranas, com possibilidade de ajuste de espessura, porosidade e resistência mecânica, conforme a necessidade terapêutica (Cao et al., 2024a).

Outro aspecto relevante das membranas bioativas de gelatina reside em sua biodegradabilidade, permitindo que o biomaterial seja gradualmente reabsorvido ou degradado no sítio da lesão, sem a necessidade de remoção traumática. Essa característica reduz o desconforto do paciente e minimiza danos adicionais ao tecido recém-formado, favorecendo uma cicatrização mais organizada e funcional (Vargas, 2022).

Além de atuar como suporte estrutural, a gelatina destaca-se como matriz eficiente para a incorporação e liberação controlada de substâncias bioativas. Sua estrutura polimérica permite a veiculação de compostos hidrofílicos e hidrofóbicos, possibilitando a liberação gradual e localizada desses agentes diretamente no tecido lesionado (Yan et al., 2023). Esse sistema de liberação sustentada contribui para a manutenção de concentrações terapêuticas adequadas por períodos prolongados, reduzindo a necessidade de reaplicações frequentes e minimizando efeitos adversos associados à administração sistêmica ou tópica convencional (Thang; Chien; Cuong, 2023).

No contexto do tratamento de feridas, a incorporação de compostos naturais bioativos em membranas de gelatina tem demonstrado potencial para modular a resposta inflamatória, estimular a proliferação celular e favorecer a reorganização da matriz extracelular (Cao et al., 2024b). Dessa forma, as membranas bioativas de gelatina configuram-se como plataformas versáteis e eficazes para o desenvolvimento de curativos avançados, integrando proteção física, suporte biológico e liberação controlada de agentes terapêuticos (Holanda; Campelo; Campelo, 2022).

Assim, o uso de membranas de gelatina derivadas do colágeno representa uma estratégia tecnicamente fundamentada e biologicamente compatível para aplicações em cicatrização cutânea, especialmente quando associada à incorporação de compostos bioativos com propriedades

anti-inflamatórias e cicatrizantes, reforçando seu potencial no desenvolvimento de biomateriais inovadores para o tratamento de feridas (Wang et al., 2022).

Nesse contexto, além de atuar como suporte estrutural e microambiente favorável à regeneração tecidual, as membranas bioativas de gelatina podem desempenhar um papel adicional como sistemas de liberação controlada de compostos terapêuticos. Essa funcionalidade amplia significativamente seu potencial clínico, ao permitir a veiculação localizada e sustentada de moléculas bioativas diretamente no leito da ferida. Assim, torna-se relevante discutir o emprego de biomateriais como plataformas de liberação controlada aplicadas ao tratamento de feridas cutâneas.

3.7 Biomateriais como sistemas de liberação controlada aplicados ao tratamento de feridas

O avanço no conhecimento dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na cicatrização de feridas tem impulsionado o desenvolvimento de biomateriais capazes de atuar não apenas como coberturas protetoras, mas como sistemas terapêuticos ativos (Cao et al., 2024b). Nesse contexto, os biomateriais bioativos emergem como estratégias tecnológicas voltadas à modulação do microambiente da ferida, com potencial para interferir diretamente nas diferentes fases do processo cicatricial (Deng; Gould; Ali, 2022a).

Diferentemente das coberturas convencionais, cuja função principal restringe-se à proteção mecânica e ao controle do exsudato, os biomateriais bioativos são projetados para interagir de forma dinâmica com o tecido lesado (Velut et al., 2024a). Essa interação ocorre por meio da liberação controlada de substâncias bioativas, capazes de modular a resposta inflamatória, estimular a proliferação celular, favorecer a angiogênese e promover a reorganização da matriz extracelular (Ahmad et al., 2021).

As membranas poliméricas destacam-se entre os biomateriais aplicados ao tratamento de feridas devido à sua versatilidade estrutural e funcional. Essas membranas podem ser formuladas a partir de polímeros naturais ou sintéticos e apresentam características como biocompatibilidade, biodegradabilidade e capacidade de adaptação ao leito da ferida (Oliveira et al., 2023c). Além disso, sua estrutura tridimensional favorece a incorporação de

compostos bioativos, permitindo que atuem como plataformas de liberação gradual e localizada de fármacos ou moléculas bioativas (Deng; Gould; Ali, 2022b).

A liberação controlada constitui um dos principais diferenciais dessas tecnologias. Ao contrário da aplicação tópica direta de substâncias terapêuticas, que frequentemente resulta em rápida dissipação do princípio ativo, os sistemas baseados em membranas permitem a manutenção de concentrações eficazes por períodos prolongados (Bruneau et al., 2019). Esse mecanismo contribui para maior estabilidade do composto incorporado, redução da frequência de aplicação e diminuição do risco de efeitos adversos locais ou sistêmicos. A cinética de liberação pode ocorrer por difusão, degradação gradual da matriz polimérica ou pela interação com o exsudato da ferida, sendo influenciada pelas propriedades físico-químicas do biomaterial e do composto incorporado (Chen, X. et al., 2019).

Entre os polímeros naturais utilizados na fabricação de membranas bioativas, a gelatina se destaca dentre outros compostos. Derivada da hidrólise parcial do colágeno, a gelatina apresenta elevada afinidade com os tecidos cutâneos, além de propriedades favoráveis à cicatrização, como biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixa antigenicidade (Liu et al., 2021). Sua origem proteica confere similaridade estrutural à matriz extracelular da pele, favorecendo a adesão celular, a migração de fibroblastos e queratinócitos e a formação de tecido de granulação (Tisi et al., 2020).

Outro aspecto relevante da gelatina como biomaterial é sua capacidade de atuar como sistema carreador de compostos bioativos. A presença de grupos funcionais em sua estrutura permite a incorporação de moléculas com diferentes características físico-químicas, possibilitando o desenvolvimento de membranas com propriedades terapêuticas moduladas (Ahmed et al., 2023). Essa versatilidade torna a gelatina uma matriz promissora para a veiculação de substâncias com atividade anti-inflamatória, antimicrobiana e cicatrizante, ampliando seu potencial de aplicação no tratamento de feridas cutâneas (Mohanto et al., 2023).

Dessa forma, o uso de membranas bioativas à base de gelatina representa uma abordagem tecnológica alinhada às demandas atuais do tratamento de feridas, ao associar proteção local, interação biológica com o

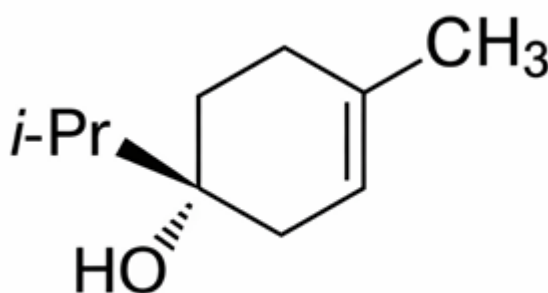
tecido e liberação controlada de compostos bioativos. Essa estratégia cria um ambiente favorável ao reparo tecidual e estabelece uma base sólida para a incorporação de moléculas naturais com potencial terapêutico, como os terpenos (Nguyen et al., 2021).

Entre os diferentes compostos bioativos passíveis de incorporação em sistemas poliméricos de liberação controlada, destacam-se as moléculas de origem natural, em especial os terpenos, devido ao seu amplo espectro de atividades biológicas. Dentre esses compostos, o β -cariofileno tem despertado interesse crescente em aplicações biomédicas, especialmente no contexto da cicatrização de feridas, em função de suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antimicrobianas.

3.8 β -cariofileno

O β -cariofileno é um sesquiterpeno bicíclico amplamente distribuído em óleos essenciais de diversas espécies vegetais, sendo reconhecido por seu perfil químico estável e por apresentar elevada lipofilicidade (Gushiken, L. F. et al., 2022). Essa característica estrutural favorece sua interação com matrizes poliméricas naturais, como a gelatina, tornando-o um composto particularmente adequado para sistemas de liberação controlada aplicados ao tratamento de feridas cutâneas (Koyama et al., 2019a).

Figura 3: Estrutura química do terpinen-4-ol



Fonte: Adaptado de PubChem (2024)

Do ponto de vista farmacológico, o β -cariofileno destaca-se por apresentar um conjunto consistente de atividades biológicas, incluindo efeitos anti-inflamatórios (Gushiken, L. F. S. et al., 2022), antioxidantes (Machado et al., 2018) e antimicrobianos (Moo et al., 2020). Diferentemente de outros

terpenos, esse composto atua como agonista seletivo do receptor canabinoide do tipo 2 (CB2), o que confere relevância terapêutica sem os efeitos psicoativos associados à ativação do receptor CB1 (Bagher, 2025a). A ativação do CB2 está associada à modulação da resposta inflamatória, redução da liberação de citocinas pró-inflamatórias e atenuação do recrutamento excessivo de células inflamatórias no sítio da lesão (Jha et al., 2021; Meeran et al., 2019).

No contexto da cicatrização de feridas, o controle da inflamação constitui um dos fatores determinantes para a progressão adequada do reparo tecidual. Evidências experimentais demonstram que o β -cariofileno é capaz de reduzir a expressão de mediadores inflamatórios, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, além de interferir em vias de sinalização intracelular relacionadas à ativação do fator de transcrição NF-Kb (Koyama et al., 2019b). Essa modulação contribui para a resolução mais eficiente da fase inflamatória, favorecendo a transição para a fase proliferativa do processo cicatricial (Bagher, 2025b).

Além de sua ação anti-inflamatória, o β -cariofileno apresenta atividade antioxidante, atuando na neutralização de espécies reativas de oxigênio geradas no microambiente da ferida. O estresse oxidativo excessivo está associado a danos celulares, degradação da matriz extracelular e atraso no processo de cicatrização. Assim, a capacidade do β -cariofileno de reduzir a carga oxidativa local contribui para a preservação da viabilidade celular e para a manutenção das funções dos fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais envolvidas no reparo tecidual (Ullah et al., 2021).

Estudos também apontam efeitos positivos do β -cariofileno sobre eventos característicos da fase proliferativa, incluindo estímulo indireto à migração e proliferação de fibroblastos, favorecendo a deposição de colágeno e a formação do tecido de granulação. Adicionalmente, sua atividade antimicrobiana auxilia no controle da colonização bacteriana da ferida, fator crítico para evitar infecções secundárias e prevenir a cronificação das lesões (MOO et al., 2020).

Considerando seu perfil lipofílico, estabilidade química e ampla gama de atividades biológicas, o β -cariofileno apresenta características favoráveis para incorporação em sistemas poliméricos de liberação controlada (Ghazwani et al., 2023). Quando veiculado em membranas bioativas, esse composto pode

ser liberado de forma gradual e localizada, permitindo a manutenção de concentrações terapêuticas no leito da ferida por períodos prolongados, potencializando seus efeitos anti-inflamatórios e cicatrizantes ao longo das diferentes fases do reparo cutâneo (Amalraj et al., 2020).

Dessa forma, o β -cariofileno configura-se como um composto bioativo de elevado interesse para aplicações biotecnológicas no tratamento de feridas, especialmente quando associado a biomateriais naturais, como as membranas de gelatina, que atuam como matrizes favoráveis à sua incorporação e liberação controlada.

Embora o β -cariofileno possa ser obtido a partir de diferentes fontes vegetais, sua ocorrência em espécies amplamente distribuídas e tradicionalmente utilizadas na medicina popular confere relevância adicional ao seu estudo. Nesse sentido, destaca-se a *Schinus terebinthifolius* Raddi, uma espécie nativa amplamente encontrada no território brasileiro, reconhecida por apresentar elevados teores de β -cariofileno em seus extratos e óleos essenciais. A análise dessa espécie como fonte natural do composto reforça o caráter sustentável e acessível da proposta terapêutica investigo.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Protocolos experimentais – Animais

Foram utilizados 72 animais com $n= 6$, são ratos Wistar (*Rattus norvegicus*), fêmeas, com idade entre 2 e 3 meses e peso corporal variando de 250 a 300 g, provenientes do Biotério do Laboratório de Neurociências e Ensaios farmacológicos do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno (414 × 344 × 168 mm), sob condições controladas de temperatura ambiente (22 ± 1 °C), umidade relativa do ar e ruído, com ciclo claro/escuro de 12 horas, sendo o período claro das 6:00 às 18:00 horas. Durante todo o período experimental, os animais receberam ração comercial padrão (Purina® Labina) e água ad libitum. A inclusão de animais de ambos os sexos foi adotada com o objetivo de ampliar a representatividade biológica dos achados experimentais. Os animais foram distribuídos de forma aleatória entre os grupos experimentais, minimizando possíveis vieses relacionados ao sexo.

Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos em conformidade com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, estabelecidos pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). O protocolo experimental foi previamente analisado e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Sergipe (CEUA/UFS), sob o N° 9017280524.

Ao final dos períodos experimentais, os animais foram submetidos à eutanásia por superdosagem de anestésico, conforme recomendações éticas vigentes. Após a eutanásia, as carcaças foram acondicionadas e destinadas ao descarte adequado, de acordo com a rotina institucional do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de Sergipe.

4.2 Preparação das Membranas de Gelatina

As membranas de gelatina contendo β -cariofileno incorporado em lipossomas (GEL/ β -CEF), a quantidade do ativo(β -cariofileno) é de 3mg por membrana que foram preparadas de acordo com o método descrito por Nunes et al. (2016). Inicialmente, foi preparada uma solução de gelatina contendo 1 g de gelatina liofilizada, 60 ml de ácido acético (0,5 mol/L) e 0,2 g de propilenoglicol, utilizado como agente plastificante. Essa solução foi submetida à agitação magnética contínua por um período de 24 horas, a fim de garantir a completa solubilização e homogeneização dos componentes (Barreto et al., 2016).

Os lipossomas foi preparados a partir da dissolução de 250 mg de fosfatidilcolina e 10 mg de β -cariofileno em 20 ml de clorofórmio, conforme metodologia descrita por (Lima, 2017). A solução obtida foi submetida à sonicação em banho de ultrassom por 10 minutos, seguida da evaporação do solvente orgânico por meio da técnica de rotaevaporação, sob temperatura controlada de 40 °C. Após a completa remoção do solvente, formou-se um filme fosfolipídico no fundo do balão, o qual foi posteriormente ressuspense em 40 ml de água ultrapura e submetido a novo banho de ultrassom por 30 minutos, resultando na formação de uma dispersão aquosa de lipossomas.

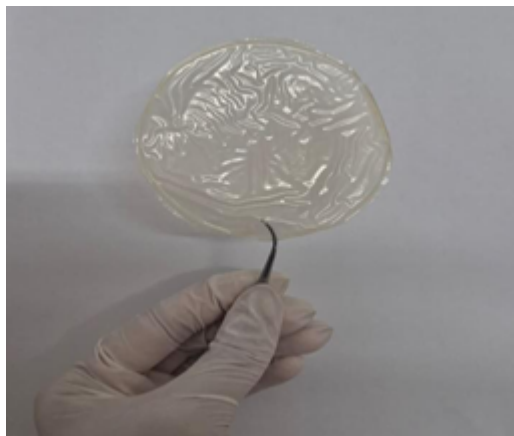
Após o período inicial de 24 horas de agitação da solução de gelatina, a dispersão de lipossomas foi adicionada à solução polimérica, permanecendo

sob agitação magnética contínua por mais 24 horas, garantindo a adequada incorporação dos lipossomas à matriz de gelatina.

Em seguida, as dispersões aquosas obtidas foram vertidas em suportes adequados, como placas de Petri com diâmetro de 14 cm. As placas foram mantidas em capela, à temperatura ambiente, para secagem lenta e completa do solvente, resultando na formação das membranas bioativas de gelatina.

Após o processo de secagem à temperatura ambiente, as membranas foram cuidadosamente removidas das placas de Petri com o auxílio de pinça metálica, procedendo-se, em seguida, à avaliação de suas características macroscópicas. As membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β -CEF) foram então embaladas, lacradas, devidamente identificadas e armazenadas até o momento da utilização experimental.

Figura 4: Aspecto macroscópico da membrana bioativa de gelatina



Fonte: Próprio autor, 2025.

4.3 Grupos de Estudo

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos experimentais, de acordo com o tratamento recebido após a confecção da ferida cutânea:

- Grupo SI (sem intervenção): animais que não receberam qualquer tipo de tratamento tópico;
- Grupo GEL: animais tratados com membranas bioativas de gelatina;
- Grupo GEL/ β -CEF: animais tratados com membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno.

A aplicação dos tratamentos foi realizada em dose única, imediatamente após o procedimento cirúrgico de excisão cutânea. Após a aplicação inicial, os animais foram acompanhados ao longo do tempo, sem reaplicação dos tratamentos.

Cada grupo experimental foi subdividido em quatro subgrupos (n = 6 por subgrupo), de acordo com o tempo de avaliação e eutanásia, estabelecidos em 3, 7, 14 e 21 dias após a confecção da ferida.

Nos respectivos períodos experimentais, as feridas foram avaliadas quanto à evolução do processo cicatricial, sendo registradas imagens fotográficas para mensuração da área da ferida residual, bem como observados parâmetros macroscópicos, incluindo presença ou ausência de edema, crostas, secreções e necrose. Após as avaliações, os animais foram submetidos à eutanásia para posterior análise histomorfológica do tecido cutâneo.

4.4 Modelo de Ferida Cutânea Excisional

Os animais foram previamente pesados e anestesiados por via intraperitoneal com quetamina (80 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg). Após a confirmação do plano anestésico adequado, realizou-se a tricotomia da região dorsal, seguida de antissepsia local com álcool etílico a 70% e solução tópica de iodopovidona a 10%.

Em seguida, os animais foram posicionados em decúbito ventral sobre a mesa cirúrgica para a confecção do modelo de ferida cutânea excisional. A ferida foi padronizada para todos os grupos experimentais e consistiu na excisão total da pele e da hipoderme na região dorsal, realizada com o auxílio de um punch metálico para biópsia de 8 mm de diâmetro (Richter®), aplicado na região mediana dorsal, entre a linha infraescapular e a base da cauda.

Não foi realizada sutura das feridas. A hemostasia foi obtida por compressão digital com gaze estéril imediatamente após a excisão. Cada animal foi submetido à confecção de uma única ferida cutânea. De acordo com o grupo experimental, o tratamento consistiu na aplicação única da membrana bioativa, confeccionada com o mesmo diâmetro do punch (8 mm), posicionada diretamente sobre o leito da ferida imediatamente após a hemostasia. Os animais pertencentes ao grupo controle não receberam qualquer intervenção tópica.

4.5 Pós-operatório

Ao final do procedimento cirúrgico, os animais foram realocados em suas respectivas gaiolas, alojados dois a dois, com acesso livre à ração comercial e água ad libitum. Para evitar interferência direta entre os animais e possível contato com a ferida cirúrgica, foi utilizada divisória de acrílico transparente nas gaiolas, permitindo o convívio visual e social, sem contato físico direto.

Durante todo o período experimental, os animais foram avaliados diariamente quanto à mobilidade, comportamento geral e às condições da ferida cutânea, incluindo a presença ou ausência de edema, crostas, secreções, sinais de infecção ou outras intercorrências. O manejo pós-operatório foi conduzido de modo a minimizar o estresse e evitar interferências no processo cicatricial, não sendo administradas medicações tópicas ou sistêmicas adicionais além dos tratamentos experimentais previamente estabelecidos.

A eutanásia foi realizada nos tempos experimentais de 3, 7, 14 e 21 dias após a confecção da ferida, conforme o delineamento do estudo, para a coleta do tecido cutâneo e posterior realização das análises macroscópicas e histomorfológicas.

4.6 Avaliação macroscópica da cicatrização das feridas

4.6.1 Determinação do índice de retração das feridas

A avaliação macroscópica da cicatrização foi realizada nos períodos de 3, 7, 14 e 21 dias após a confecção da ferida cutânea. Nos respectivos tempos experimentais, os animais foram submetidos à eutanásia conforme os

protocolos éticos estabelecidos e, em seguida, posicionados em mesa cirúrgica para registro fotográfico das lesões.

As feridas foram fotografadas utilizando dispositivo móvel com câmera digital, mantido a uma distância fixa e padronizada em relação à área cirúrgica, de modo a garantir uniformidade na aquisição das imagens. Adicionalmente, o diâmetro da ferida residual foi mensurado nos eixos crânio-caudal e látero-lateral por meio de paquímetro digital (MESSEN®), permitindo avaliação objetiva da contração da lesão.

A área da ferida foi determinada a partir de uma adaptação da fórmula elíptica $A = \pi \cdot R \cdot r$, em que A corresponde à área da ferida, π representa o valor matemático 3,1415, R corresponde ao maior raio da lesão e r ao menor raio, referentes aos eixos crânio - caudal e látero - lateral, respectivamente. Para obtenção dos raios, os valores dos diâmetros mensurados foram divididos por dois.

A área de redução da ferida (AR) foi calculada utilizando a fórmula: $AR (\%) = [(A_0 - A_t) / A_0] \times 100$, em que A_0 representa a área inicial da ferida imediatamente após sua confecção e A_t corresponde à área mensurada nos tempos experimentais de 3, 7, 14 e 21 dias. Esse parâmetro foi utilizado como indicador quantitativo da progressão do processo cicatricial.

4.7 Processamento Histológico

Após a realização das avaliações macroscópicas, os animais foram submetidos à eutanásia nos períodos experimentais de 3, 7, 14 e 21 dias de pós-operatório. Em seguida, procedeu-se à coleta do tecido cutâneo correspondente à área da ferida residual, incluindo uma margem periférica de aproximadamente 1 cm de pele íntegra ao redor da lesão, com profundidade suficiente para atingir a primeira camada muscular, conforme metodologia descrita por Moreski et al. (2018).

Os fragmentos coletados foram inicialmente examinados em placa de Petri sob estereomicroscópio, com aumento de 2×, para avaliação de aspectos macroscópicos complementares, como presença de secreção, crostas, necrose e cicatrizes hipertróficas. Posteriormente, cada amostra foi fixada por meio de alfinetes em suporte de EVA e acondicionada em recipiente plástico contendo

solução de formol tamponado a 10%, permanecendo em fixação por um período de 48 horas (Rahal et al., 2022).

Após o período de fixação, as amostras foram seccionadas longitudinalmente e submetidas ao processamento histológico convencional para inclusão em parafina. Cortes histológicos foram obtidos e corados pelos métodos de Hematoxilina-Eosina (HE), para posterior análise histopatológica.

As lâminas histológicas foram avaliadas quanto às alterações histomorfológicas do tecido em processo de cicatrização, incluindo intensidade e tipo de infiltrado inflamatório, proliferação vascular, proliferação de fibroblastos, deposição de fibras colágenas e grau de reepitelização da área lesionada. Os resultados obtidos foram posteriormente submetidos à análise estatística, sendo considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$ (Rahal et al., 2022).

4.8 Análise Histomorfológica

A análise histomorfológica foi realizada com o objetivo de avaliar as alterações estruturais do tecido cutâneo ao longo do processo cicatricial, considerando parâmetros relacionados à resposta inflamatória e à regeneração tecidual. Para essa finalidade, foram analisadas secções histológicas obtidas das áreas das feridas cutâneas nos períodos experimentais de 3, 7, 14 e 21 dias pós-operatórios, conforme os grupos experimentais estabelecidos.

As avaliações foram conduzidas a partir de lâminas coradas pelo método de Hematoxilina-Eosina (HE), permitindo a análise morfológica geral do tecido. As análises foram realizadas de forma descritiva e semiquantitativa, seguindo critérios previamente descritos na literatura.

4.8.1 Análise Histomorfológica da Reação Inflamatória

Para a avaliação das características histomorfológicas associadas à reação inflamatória e reparativa, foram analisadas as secções histológicas coradas em HE, considerando-se a intensidade e o tipo do infiltrado inflamatório presente na área da ferida cirúrgica.

A intensidade do processo inflamatório foi determinada com base na proporção de células inflamatórias observadas na área analisada, independentemente do fenótipo celular, sendo classificada da seguinte forma:

- (+1) quando as células inflamatórias representaram menos de 10% da população celular observada;
- (+2) quando corresponderam entre 10% e 50%;
- (+3) quando excederam 50% da população celular na área da ferida.

A tipagem da reação inflamatória foi estabelecida a partir da análise quantitativa dos diferentes tipos celulares inflamatórios identificados por suas características morfológicas, incluindo neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, de 10% (+1), entre 10% e 50% (+2) e mais de 50% (+3) do total de células inflamatórias presentes.

Após a análise semiquantitativa, a reação inflamatória foi categorizada de acordo com o fenótipo celular predominante, sendo classificada como: inflamação aguda, quando houve predominância de neutrófilos e/ou eosinófilos; inflamação subaguda, caracterizada por equilíbrio entre neutrófilos/eosinófilos e linfócitos/plasmócitos; inflamação crônica inespecífica, quando predominaram linfócitos e/ou plasmócitos; ou inflamação crônica granulomatosa, quando prevaleceram macrófagos e/ou células gigantes multinucleadas.

4.8.2 Determinação do Índice Percentual de Epitelização da Superfície da Ferida

A avaliação do índice percentual de epitelização da superfície da ferida foi realizada com base na observação da formação do epitélio pavimentoso estratificado na região correspondente à superfície da ferida cirúrgica.

Para a determinação desse índice, foram selecionadas quatro imagens representativas previamente obtidas por fotomicrografia de cada secção histológica analisada. As imagens foram processadas em software específico para análise morfométrica, no qual foi determinado o número de pixels correspondente à extensão da área ocupada pelo epitélio neoformado, bem como a extensão total da superfície da ferida.

O percentual de epitelização (Ep) foi calculado por meio da razão entre a extensão superficial ocupada pelo epitélio neoformado (Eex) e a extensão total da superfície da ferida (Et), multiplicada por 100, conforme a seguinte fórmula: onde:

- ✓ Ep: corresponde ao percentual de epitelização;

- ✓ Eex: representa a extensão superficial ocupada pelo epitélio neoformado;
- ✓ Et: refere-se à extensão total da superfície da ferida.

4.8.3 Análise Estatística

Os dados obtidos a partir das avaliações macroscópicas e histomorfológicas das feridas cutâneas foram submetidos à análise estatística utilizando o *software GraphPad Prism®*, versão 8.0.

Inicialmente, os dados foram avaliados quanto à normalidade da distribuição, a fim de orientar a escolha dos testes estatísticos apropriados. Para comparações entre três ou mais grupos, foram utilizados testes paramétricos ou não paramétricos, conforme a distribuição dos dados.

Quando atendidos os pressupostos de normalidade, as comparações entre os grupos experimentais foram realizadas por Análise de Variância (ANOVA) de uma ou duas vias, seguida pelo teste *pós-hoc* de *Tukey*, *Bonferroni* ou *Dunnett*, conforme a natureza da comparação. Para dados que não apresentaram distribuição normal, foi empregado o teste *Kruskal - Wallis*, seguido do *pós-teste* adequado.

As variáveis categóricas ou semiquantitativas foram analisadas por meio do teste do qui-quadrado, quando aplicável. Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M.), e as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

O presente estudo evidenciou os potenciais efeitos cicatrizantes do β -*cariofileno*. Os achados obtidos demonstram que a aplicação do composto bioativo incorporado às membranas bioativas contribuiu para a modulação de eventos biológicos fundamentais ao processo cicatricial, reforçando seu potencial terapêutico no reparo tecidual.

O processo de cicatrização das lesões cutâneas caracteriza-se por eventos interdependentes, como angiogênese, fibroplasia, reepitelização e contração da ferida, envolvendo a migração e proliferação de diferentes tipos

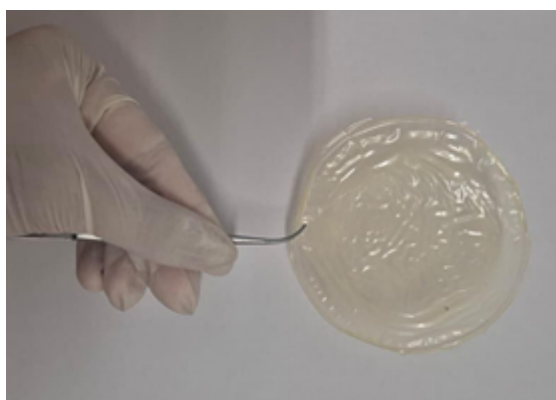
celulares, incluindo fibroblastos, células endoteliais e células epiteliais. Adicionalmente, a infiltração inicial de leucócitos polimorfonucleares, seguida pela migração de monócitos e diferenciação em macrófagos no leito da ferida, resulta na liberação de fatores de crescimento e citocinas, essenciais para a progressão adequada do reparo tecidual (Guo; DiPietro, 2010).

Nesse contexto, os resultados obtidos neste estudo sugerem que o β -cariofileno atua favorecendo esses mecanismos celulares e moleculares, o que se reflete na aceleração do fechamento da ferida e na melhora da organização histomorfológica do tecido cicatricial, conforme demonstrado nas análises macroscópicas e histológicas realizadas.

5.1 Obtenção das Membranas GEL/ β -CEF

Do ponto de vista macroscópico, as membranas apresentaram coloração levemente amarelada, baixa opacidade e boa flexibilidade, além de ausência de odor característico. Observou-se ainda uma superfície homogênea e lisa, sem a presença de grumos, rachaduras ou ranhuras, indicando adequada formação da matriz polimérica e distribuição uniforme do composto bioativo incorporado, conforme descrito em estudos semelhantes (Ishibashi et al., 2023).

Figura 5: Membrana bioativa de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β -CEF) após o processo de secagem



Fonte: Elaborada pela autora, 2025

5.2 Efeito da GEL/ β -CEF sobre a área de redução das feridas

5.2.1 Avaliação aos 3 dias

A avaliação macroscópica realizada três dias após a confecção da ferida cutânea demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais quanto à área de redução da ferida (Figura 06). Os animais tratados com membranas de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β -CEF) apresentaram redução média da área da ferida de $10,11 \pm 1,23\%$ enquanto o grupo tratado apenas com gelatina (GEL) apresentou redução de $32,45 \pm 4,67\%$ e o grupo sem intervenção (SI) apresentou redução de $23,18 \pm 5,42\%$. Por tanto, no 3º dia, o grupo GEL/B-CEF ainda não apresenta um aumento significativo nas taxas de epitelização.

Figura 06: Avaliação da Taxa de redução da área da ferida (%).

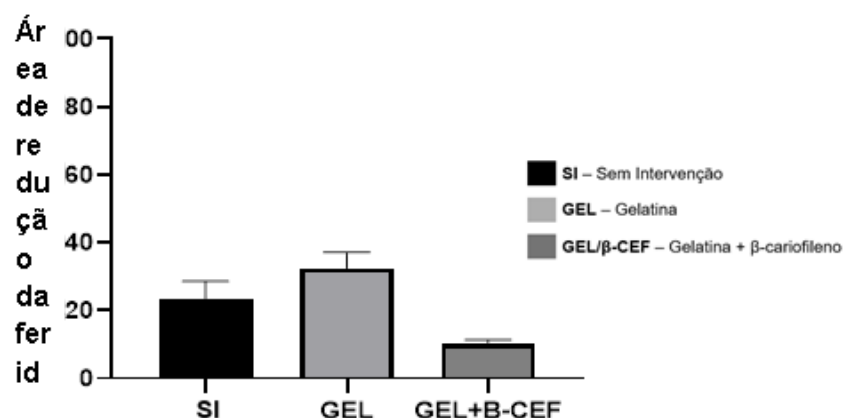


Figura 06: Taxa de redução da área da ferida (%); SI: Animais sem intervenção; GEL: Animais tratados com membrana de gelatina; GEL/ β -CEF: Animais tratados com membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno. Os animais foram tratados imediatamente após a lesão cirúrgica e avaliados 3 dias após a confecção da ferida cutânea aberta. Os valores estão representados pela média $\pm$ E.P.M. ANOVA de uma via, seguida pelo pós-teste de Tukey ($n = 6$ /grupo).

5.2.2 Avaliação aos 7 dias

No sétimo dia pós-operatório, observou-se aumento significativo da área de redução da ferida nos animais tratados com GEL/ β -CEF quando comparados aos grupos SI e GEL (Figura 07). O grupo GEL/ β -CEF apresentou contração média de $62,19 \pm 4,37\%$, enquanto o grupo GEL apresentou $57,14 \pm 2,63\%$ e o grupo SI apenas $27,55 \pm 5,13\%$.

As imagens representativas demonstram que, no grupo SI, persistiam sinais de edema e crosta aderida, com pouca alteração no tamanho da lesão. Em contraste, os grupos tratados apresentaram redução evidente da área da

ferida, sendo mais pronunciada no grupo GEL/ β -CEF, com aspecto mais organizado do tecido cicatricial.

Por tanto, no 7º dia, o grupo GEL/B-CEF apresentou um aumento significativo nas taxas percentuais da área de redução da ferida de quando comparado aos grupos SI ($p < 0,0001$), enquanto que o grupo GEL apresentou aumento significativo quando comparado SI ($p < 0,0001$). (Figura 07).

Figura 07: Efeito das membranas de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β -CEF) sobre a redução da área da ferida (%) sete dias após a confecção da ferida cutânea

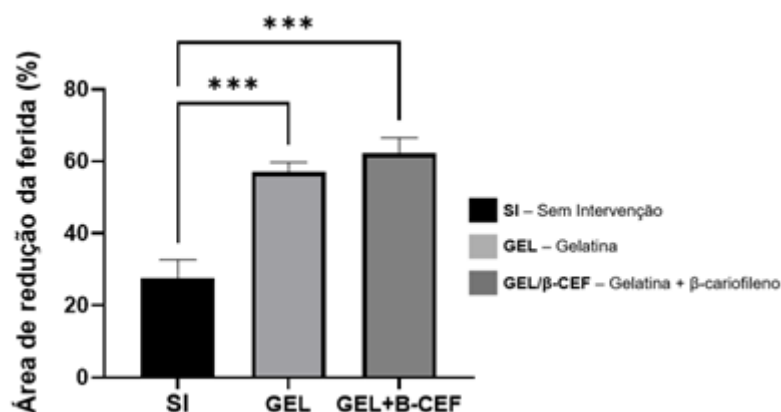


Figura 07: Taxa de redução da área da ferida (%); SI: Animais sem intervenção; GEL: Animais tratados com membrana de gelatina; GEL/ β -CEF: Animais tratados com membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno. Os animais foram tratados imediatamente após a lesão cirúrgica e avaliados 7 dias após a confecção da ferida cutânea aberta. Os valores estão representados pela média $\pm$ E.P.M. ANOVA de uma via, seguida pelo pós-teste de Tukey ($n = 6/\text{grupo}$).

5.2.3 Avaliação aos 14 dias

No décimo quarto dia de avaliação, observou-se progressão significativa do processo cicatricial nos grupos tratados, especialmente no grupo GEL/ β -CEF (Figura 08). Nesse período, a área residual da ferida mostrou-se substancialmente reduzida quando comparada ao grupo SI, indicando aceleração do fechamento da lesão associada ao tratamento com a membrana bioativa contendo β -cariofileno.

Por tanto, no 14º dia, o grupo GEL/B-CEF apresentou um aumento significativo nas taxas de epitelização quando comparado aos grupos SI ($p < 0,0001$), enquanto o grupo GEL apresentou aumento significativo quando

comparado SI ($p < 0,01$) e o grupo GEL não apresentou diferença estatística quando comparado ao GEL/B-CEF (Figura 8).

No 14º dia pós-operatório. O grupo GEL/ β -CEF apresentou contração média de $93,40 \pm 0,25\%$, quanto o grupo GEL apresentou $91,23 \pm 0,48\%$ e o grupo SI apenas $87,42 \pm 1,55\%$. (Figura 08).

Figura 08: Efeito das membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β -CEF) sobre a redução da área da ferida (%) 14 dias após a confecção da ferida cutânea

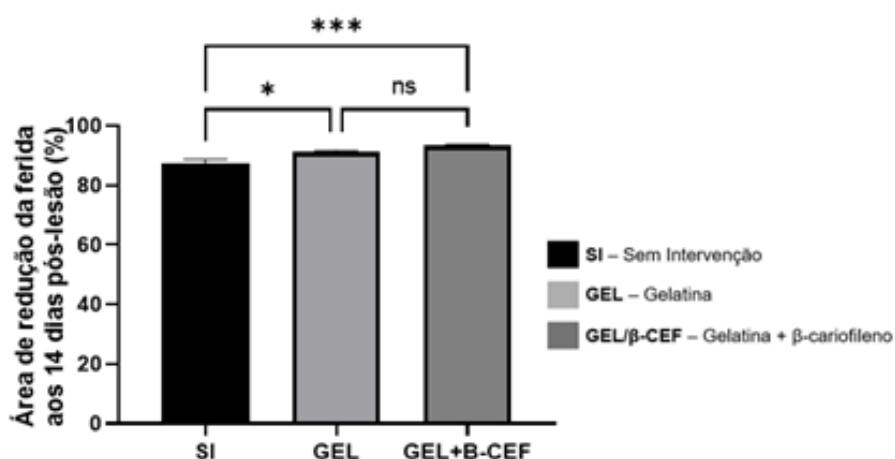


Figura 08: Taxa de redução da área da ferida (%) aos 14 dias pós-lesão; SI: Animais sem intervenção; GEL: Animais tratados com membrana de gelatina; GEL/ β -CEF: Animais tratados com membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno. Os animais foram tratados imediatamente após a lesão cirúrgica e avaliados 14 dias após a confecção da ferida cutânea aberta. Os valores estão expressos como média $\pm$ E.P.M. ANOVA de uma via, seguida pelo pós-teste de Tukey ($n = 6/\text{grupo}$).

5.2.4 Avaliação aos 21 dias

Ao vigésimo primeiro dia pós-operatório, o grupo tratado com GEL/ β -CEF apresentou a maior redução da área da ferida quando comparado aos grupos SI e GEL (Figura 09), evidenciando manutenção do efeito cicatrizante ao longo do tempo experimental. Nesse período, observou-se fechamento praticamente completo da lesão nos grupos tratados, enquanto o grupo sem intervenção ainda apresentava área residual visível.

No 21º dia, o grupo GEL/B-CEF apresentou um aumento significativo nas taxas de contração da ferida quando comparado aos grupos SI

($p < 0,00001$), enquanto que o grupo GEL apresentou aumento significativo quando comparado SI ($p < 0,001$) e o grupo GEL não apresentou diferença estatística quando comparado ao GEL/B-CEF (Figura 09).

No 21º dia pós-operatório, também se observou um aumento significativo da área de redução da ferida nos animais tratados com GEL/ β -CEF quando comparados aos grupos SI e GEL (Figura 09). O grupo GEL/ β -CEF apresentou contração média de $99,43 \pm 0,17\%$, enquanto o grupo GEL apresentou $98,65 \pm 0,33\%$ e o grupo SI apenas $97,26 \pm 0,25\%$ (Figura 09).

Figura 09: Efeito das membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β -CEF) sobre a redução da área da ferida (%) 21 dias após a confecção da ferida cutânea

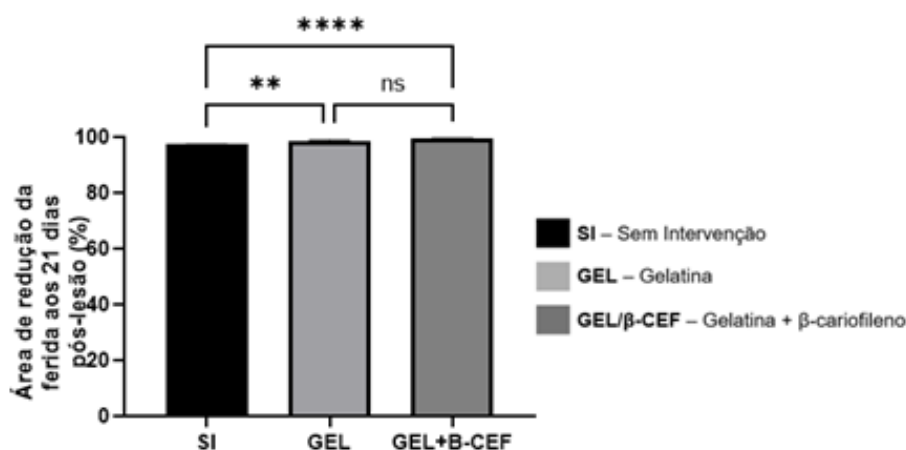


Figura 09: Taxa de redução da área da ferida (%), SI: Animais sem intervenção; GEL: Animais tratados com membrana de gelatina; GEL/ β -CEF: Animais tratados com membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno. Os animais foram tratados imediatamente após a lesão cirúrgica e avaliados 21 dias após a confecção da ferida cutânea aberta. Os valores estão representados pela média $\pm$ E.P.M. ANOVA de uma via, seguida pelo pós-teste de Tukey ($n = 6/\text{grupo}$).

A avaliação macroscópica das feridas cutâneas excisionais foi realizada aos 0, 3, 7, 14 e 21 dias pós-lesão nos grupos sem intervenção (SI), tratados com membrana de gelatina (GEL) e tratados com membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β -CEF). No dia 0 (Figura 09 04: A, B,C), imediatamente após a confecção da ferida, todos os grupos apresentaram lesões com características semelhantes, sem diferenças macroscópicas evidentes entre os tratamentos.

Aos 3 dias após a indução da lesão, observou-se que as feridas apresentavam leito úmido, presença de exsudato serossanguinolento e discreto edema periférico em todos os grupos experimentais (SI, GEL e GEL/ β -CEF).

As bordas da ferida mantinham-se relativamente bem delimitadas, com início sutil de contração tecidual. Tais características são compatíveis com a fase inflamatória inicial do processo de cicatrização, marcada pelo recrutamento celular e pela resposta inflamatória local. Nesse período, não foram observadas diferenças macroscópicas evidentes entre os grupos avaliados.

Figura 10: Registro fotográfico dos grupos experimentais nos dias 0 e 3 após a indução da ferida, evidenciando os diferentes tratamentos aplicados

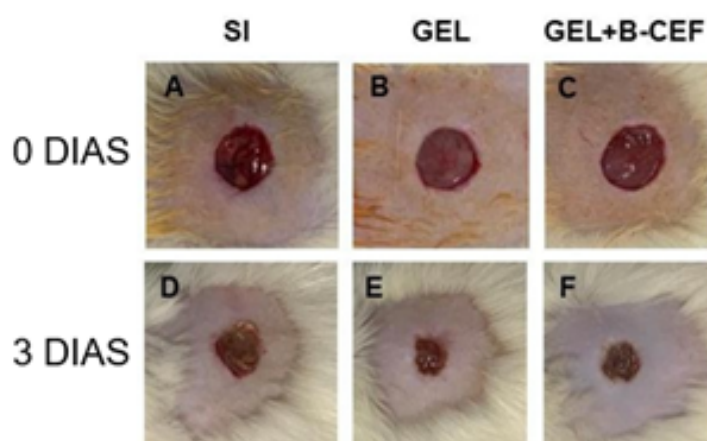


Figura 10: SI: Animais isentos de tratamento; GEL: Animais tratados com membrana de gelatina; GEL/ β -CEF: Animais tratados com membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno. Os animais foram tratados imediatamente após a lesão cirúrgica e avaliados 3 dias após a confecção da ferida cutânea aberta.

Aos 7 dias de avaliação, observou-se redução progressiva da área das feridas em todos os grupos experimentais, acompanhada por maior contração das bordas e formação mais evidente de tecido de granulação no leito da lesão. O exsudato mostrou-se menos pronunciado quando comparado ao período inicial, e foi possível observar sinais iniciais de reepitelização nas margens das feridas. Nos grupos tratados com membrana de gelatina (GEL) e membrana bioativa contendo β -cariofileno (GEL/ β -CEF), o leito da ferida apresentou aspecto mais organizado, sugerindo evolução mais favorável do processo cicatricial em relação ao grupo sem intervenção.

Figura 11: Registro fotográfico dos grupos experimentais nos dias 0 e 7 após a indução da ferida, evidenciando os diferentes tratamentos aplicados

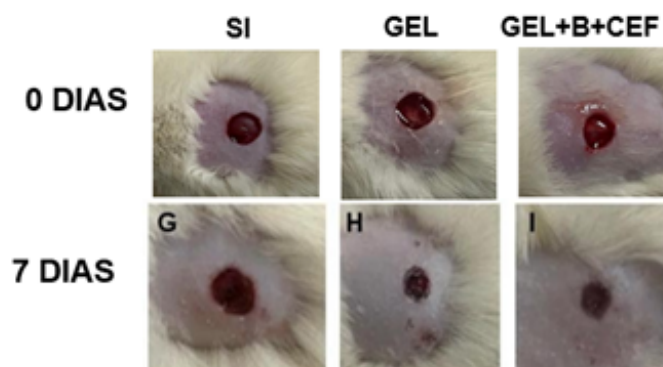


Figura 11: SI: Animais isentos de tratamento; GEL: Animais tratados com membrana de gelatina; GEL/ β -CEF: Animais tratados com membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno. Os animais foram tratados imediatamente após a lesão cirúrgica e avaliados 7 dias após a confecção da ferida cutânea aberta.

Aos 14 dias após a indução da ferida, verificou-se redução significativa da área das lesões em todos os grupos experimentais. As feridas apresentaram leito mais seco, presença de tecido de granulação mais maduro e evidências mais claras de reepitelização periférica. Observou-se ainda diminuição da crosta superficial e maior aproximação das bordas da ferida. Macroscopicamente, os grupos tratados com membranas de gelatina, especialmente o grupo GEL/ β -CEF, apresentaram aspecto compatível com estágio mais avançado do processo de cicatrização, caracterizado por maior organização tecidual e menor área residual da lesão.

Figura 12: Registro fotográfico dos grupos experimentais nos dias 0 e 14 após a indução da ferida, evidenciando os diferentes tratamentos aplicados

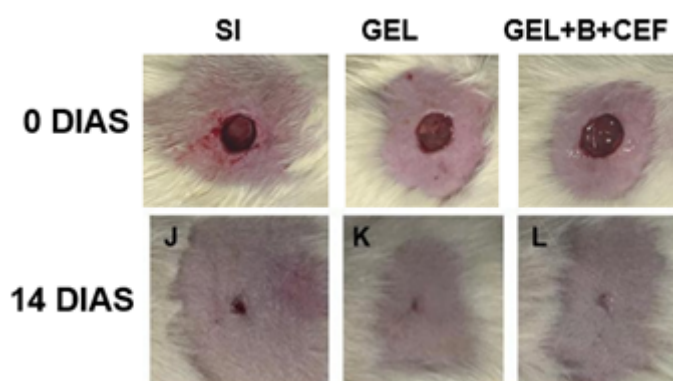


Figura 12: SI: Animais isentos de tratamento; GEL: Animais tratados com membrana de gelatina; GEL/ β -CEF: Animais tratados com membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno. Os animais foram tratados imediatamente após a lesão cirúrgica e avaliados 14 dias após a confecção da ferida cutânea aberta.

Aos 21 dias de avaliação, observou-se fechamento quase completo das feridas na maioria dos animais, com presença de tecido cicatricial bem

estabelecido e coloração cutânea mais homogênea na área previamente lesionada. As bordas da ferida encontravam-se praticamente reaproximadas, evidenciando estágio avançado da fase de remodelamento tecidual. Em alguns casos, permaneceu discreta marca residual da lesão, indicativa do processo final de reorganização da matriz extracelular e maturação da cicatriz.

Figura 13: Registro fotográfico dos grupos experimentais nos dias 0 e 21 após a indução da ferida, evidenciando os diferentes tratamentos aplicados

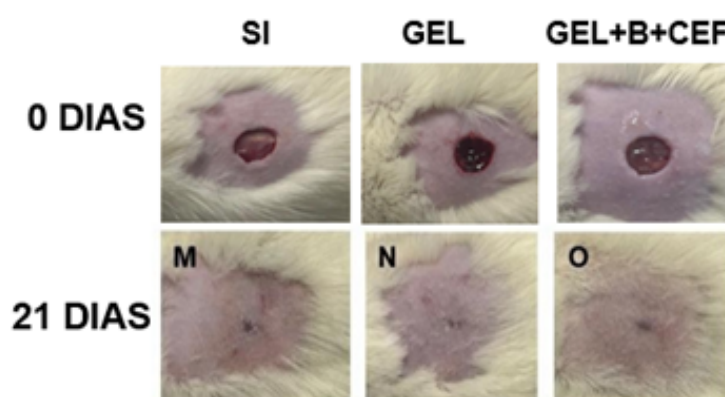


Figura 13: SI: Animais isentos de tratamento; GEL: Animais tratados com membrana de gelatina; GEL/ β -CEF: Animais tratados com membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno. Os animais foram tratados imediatamente após a lesão cirúrgica e avaliados 21 dias após a confecção da ferida cutânea aberta.

5.3 Efeito da GEL/ β -CEF sobre a composição histomorfológica das feridas

A análise histomorfológica das lesões cutâneas foi conduzida com o propósito de avaliar, em nível tecidual, os efeitos do tratamento com membranas bioativas de gelatina incorporadas com β -cariofileno (GEL/ β -CEF) no processo de cicatrização. As avaliações foram realizadas de maneira qualitativa e semiquantitativa, utilizando cortes histológicos corados com Hematoxilina-Eosina (HE), nos períodos de 3, 7, 14 e 21 dias após a indução das feridas.

Inicialmente, foi feita a análise semiquantitativa do infiltrado inflamatório, possibilitando a classificação da resposta inflamatória ao longo do tempo e

entre os diferentes grupos experimentais. Posteriormente, procedeu-se à análise qualitativa das alterações histomorfológicas em cada período, contemplando aspectos como o processo inflamatório, a formação de tecido de granulação, a proliferação de fibroblastos, a deposição de colágeno e a reepitelização.

5.3.1 Avaliação semiquantitativa do infiltrado inflamatório

A avaliação semiquantitativa da resposta inflamatória foi conduzida por meio da análise de secções histológicas coradas com HE, levando em conta tanto a intensidade quanto o tipo de infiltrado inflamatório presente na região da ferida cirúrgica. A intensidade foi determinada com base na proporção de células inflamatórias observadas no campo microscópico, sendo estabelecidos os seguintes escores: discreta (+1), quando essas células representaram menos de 10% da população celular; moderada (+2), quando corresponderam entre 10% e 50%; e intensa (+3), quando ultrapassaram 50% do total de células observadas.

A intensidade da reação inflamatória ocorreu entre os dias 3, 7, 14 e 21, sendo foi possível observar que no 3º dia pós-lesão não houve uma diminuição significativa na intensidade da reação inflamatória nos grupos. Nos animais tratados com GEL/B-CEF ($3,00 \pm 0,00$), o grupo SI ($3,00 \pm 0,00$) e GEL ($2,83 \pm 0,17$ p <0,001). No 7º dia pós-lesão nos animais do grupo GEL/B-CEF ($2,17 \pm 0,20$) quando comparado aos grupos SI ($2,0 \pm 0,20$, p <0,001) e GEL ($2,0 \pm 0,20$). No 14º dia, no grupo GEL/B-CEF ($1,17 \pm 0,20$ p <0,001), o grupo SI ($3,00 \pm 0,00$) e GEL ($2,83 \pm 0,17$ p <0,001). Por fim, no 21º dia pós-cirúrgico não foi observada diferença estatística entre os grupos.

Figura 14: Efeito das membranas bioativas de GEL/ β -CEF sobre a intensidade da reação inflamatória no 3º, 7º, 14º e 21º dia pós-lesão

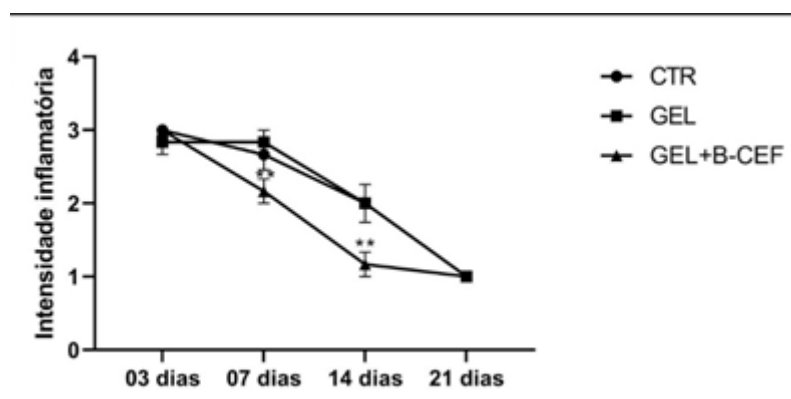


Figura 14: SI: Animais isentos de tratamento; GEL: Animais tratados com membrana de gelatina pura; GEL/ β - CEF: Animais tratados com membranas bioativas de gelatina com β -CEF; os animais foram tratados e avaliados no 3º, 7º, 14º e 21º dia após a confecção da ferida. **p <0,001 quando comparado ao grupo SI e <0,01 quando comparado ao grupo GEL. Os valores estão representados média $\pm$ E.P.M. ANOVA duas vias, seguido pelo pós-teste deTukey (n = 6/grupo).

A classificação do infiltrado inflamatório foi realizada com base na análise morfológica das células predominantes, incluindo neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Com base nessa avaliação, a resposta inflamatória foi definida como aguda quando houve predomínio de neutrófilos e/ou eosinófilos; subaguda, na presença de equilíbrio entre células polimorfonucleares e mononucleares; crônica inespecífica, quando se observou maior número de linfócitos e/ou plasmócitos; ou crônica granulomatosa, quando predominavam macrófagos e células gigantes multinucleadas.

Essa análise semiquantitativa possibilitou uma comparação objetiva da evolução da resposta inflamatória entre os grupos SI, GEL e GEL/ β -CEF, além de permitir a avaliação de sua modulação ao longo do período experimental, servindo como base para a interpretação das alterações histomorfológicas descritas nas subseções subsequentes.

Ao avaliar a intensidade e o tipo de infiltrado inflamatório em lâminas coradas por HE, três dias após o procedimento cirúrgico, observou-se que os grupos SI e GEL apresentaram inflamação de alta intensidade, com mais de 50% de células inflamatórias concentradas no centro da lesão. O grupo GEL/ β -CEF exibiu infiltrado leucocitário semelhante, sendo também classificado como de intensidade. Em todos os grupos, a categorização do tipo da inflamação foi classificada como aguda, evidenciada pelo predomínio de células polimorfonucleares, como neutrófilos e macrófagos (tabela 2).

Tabela 2: Avaliação da intensidade e tipo de infiltrado inflamatório das feridas residuais 3 dias após a confecção cirúrgica

Grupo	Animal	Intensidade da Reação Inflamatória	Neut.	Eosin.	Linf.	Plasm.	Macr.	C.G.
-------	--------	------------------------------------	-------	--------	-------	--------	-------	------

SI	R1	+2	+2	+1	+1	+1	+2	+1
	R2	+3	+3	+1	+1	+1	+2	+1
	R3	+3	+3	+1	+1	+1	+3	+1
	R4	+3	+3	+1	+1	+1	+3	+1
	R5	+3	+3	+1	+1	+1	+2	+1
	R6	+3	+2	+1	+1	+1	+3	+1
GEL	R1	+3	+2	+1	+1	+1	+2	+1
	R2	+3	+3	+1	+1	+1	+2	+1
	R3	+3	+2	+1	+1	+1	+2	+1
	R4	+2	+3	+1	+1	+1	+2	+1
	R5	+3	+3	+1	+1	+1	+2	+1
	R6	+3	+2	+1	+1	+1	+3	+1
GEL/β-CEF	R1	+3	+2	+1	+1	+1	+1	+1
	R2	+3	+2	+2	+1	+1	+1	+1
	R3	+3	+2	+2	+1	+1	+1	+1
	R4	+3	+2	+1	+1	+1	+1	+1
	R5	+3	+2	+1	+1	+1	+2	+1
	R6	+3	+3	+2	+1	+1	+2	+1

Tabela 2: SI: Animais isentos de tratamento; GEL: Animais tratados com membrana GEL pura; GEL/ β -CEF: Animais tratados com membranas bioativas de gelatina com β -CEF; Neut.: Neutrófilos; Eosin.: Eosinófilos; Linf.: Linfócitos; Plas.: Plasmócitos; Macr.: Macrófagos; Cél. Gig.: Células Gigantes. LEVE +1: < 10%; MODERADA+2: Entre 10 e 50%; SEVERA +3: > 50%. **p<0,01 GEL/ β -CEF quando comparado ao grupo SI. Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Tukey (n= 6/grupo).

A resposta inflamatória no 7º dia permaneceu mais intensa nos grupos SI e GEL, caracterizada pela presença superior a 50% de células inflamatórias. Em contraste, o grupo GEL/ β -CEF apresentou menor intensidade inflamatória, sendo classificado como moderado. Quanto ao infiltrado inflamatório, o grupo SI foi classificado como inflamação aguda, devido ao predomínio de células polimorfonucleares. Por sua vez, no grupo tratado com GEL/ β -CEF, observou-se uma acentuada redução do infiltrado, configurando um padrão inflamatório predominantemente mononuclear.

A redução das principais células envolvidas na manutenção da fase inflamatória permite inferir que o tratamento com β -CEF contribuiu para a modulação da inflamação, favorecendo a aceleração do processo de cicatrização, conforme demonstrado na tabela. Esse achado está de acordo com os resultados da análise da área residual das feridas, na qual, no 7º dia, os animais do grupo GEL/ β -CEF apresentaram uma redução significativamente maior da área das lesões em comparação aos grupos SI e GEL.

Esses dados sugerem uma sobreposição entre as fases inflamatória e proliferativa, o que contribui para um reparo tecidual mais eficiente e em menor tempo. Tal resultado reforça a hipótese de que o tratamento promove uma

transição mais rápida entre as fases da cicatrização, resultando em uma redução mais acentuada das feridas (tabela 3).

Tabela 3: Avaliação da intensidade e tipo de infiltrado inflamatório das feridas residuais 7 dias após a confecção cirúrgica

Grupo	Animal	Intensidade da Reação Inflamatória	Neut.	Eosin.	Linf.	Plasm.	Macr.	C.G.
SI	R1	+3	+2	+1	+1	+1	+3	+1
	R2	+2	+3	+1	+1	+1	+2	+1
	R3	+2	+3	+1	+1	+1	+3	+1
	R4	+3	+3	+1	+1	+1	+3	+1
	R5	+3	+3	+1	+1	+1	+2	+1
	R6	+3	+2	+1	+1	+1	+3	+1
GEL	R1	+3	+2	+1	+1	+1	+2	+1
	R2	+3	+3	+1	+1	+1	+2	+1
	R3	+3	+2	+1	+1	+1	+2	+1
	R4	+3	+3	+1	+1	+1	+2	+1
	R5	+3	+3	+1	+1	+1	+3	+1
	R6	+2	+2	+1	+1	+1	+3	+1
GEL/β-CEF	R1	+2	+2	+1	+1	+1	+2	+1
	R2	+2	+2	+2	+1	+1	+1	+1
	R3	+2	+2	+2	+1	+1	+1	+1
	R4	+2	+2	+1	+1	+1	+1	+1
	R5	+2	+2	+1	+1	+1	+2	+1
	R6	+2	+3	+2	+1	+1	+2	+1

Tabela 3: SI: Animais isentos de tratamento; GEL: Animais tratados com membrana de colágeno pura; GEL/ β-CEF: Animais tratados com membranas bioativas de gelatina contendo β-CEF, R: Rato; Neut.: Neutrófilos; Eosin: Eosinófilos; Linf.: Linfócitos; Plas.: Plasmócitos; Macr.: Macrófagos; Cél. Gig.: Células Gigantes. LEVE+1: < 10%; MODERADA+2: Entre 10 e 50%; SEVERA +3: > 50%. *p<0,05 GEL/ β -CEF quando comparado ao grupo SI. Kruskal-Wallis, seguido pelo pós- teste de Tukey (n= 6/grupo).

No 14º dia após a cirurgia, observou-se que os grupos SI e GEL apresentaram diminuição na intensidade do processo inflamatório, sendo este classificado como leve a moderado, com menos de 10% ou entre 10% e 50% de células inflamatórias. Nesses grupos, a predominância de células mononucleares, como linfócitos e macrófagos, no centro da ferida caracteriza a inflamação como crônica inespecífica. Em contraste com os demais, os animais tratados com GEL/β-CEFF também demonstraram redução da inflamação, porém esta foi classificada como leve ou ausente, correspondendo a menos de 10% de células inflamatórias na área da lesão (tabela 4).

Tabela 4: Avaliação da intensidade e tipo de infiltrado inflamatório das feridas residuais 14 dias após a confecção cirúrgica.

Grupo	Animal	Intensidade da Reação Inflamatória	Neut.	Eosin.	Linf.	Plasm.	Macr.	C.G.
SI	R1	+2	+1	+1	+1	+1	+2	+1
	R2	+2	+1	+1	+2	+1	+1	+1
	R3	+2	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R4	+2	+1	+1	+2	+1	+2	+1
	R5	+2	+1	+1	+2	+1	+2	+1
	R6	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
GEL	R1	+2	+1	+1	+2	+1	+1	+1
	R2	+2	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R3	+2	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R4	+2	+1	+1	+2	+1	+2	+1
	R5	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R6	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
GEL/β-CEF	R1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R2	+2	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R3	+1	+2	+1	+1	+1	+2	+1
	R4	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R5	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R6	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1

Tabela 4: SI: Animais isentos de tratamento; GEL: Animais tratados com membrana de colágeno pura; GEL/ β- CEF: Animais tratados com membranas bioativas de gelatina contendo β-CEF; R: Rato; Neut.: Neutrófilos; Eosin: Eosinófilos; Linf.: Linfócitos; Plas.: Plasmócitos; Macr.: Macrófagos; Cél. Gig.: Células Gigantes. LEVE +1: < 10%; MODERADA+2: Entre 10 e 50%; SEVERA +3: > 50%.

Observa-se que, ao comparar com os grupos SI e GEL, a fase proliferativa no grupo GEL/β-CEF já se encontra em estágio final, sendo então sucedida pela fase de remodelação. Esse achado está em concordância com os resultados histológicos observados no sétimo dia, quando o mesmo grupo apresentou redução no número de células polimorfonucleares e avanço da fase proliferativa em relação aos demais grupos (Nunes et al., 2022).

No 21º dia pós-cirúrgico, todos os grupos apresentaram reação inflamatória leve ou ausente, o que é esperado, uma vez que as etapas mais avançadas do reparo tecidual são caracterizadas pela diminuição progressiva do estímulo quimiotático, resultando na redução do infiltrado leucocitário, conforme o curso natural do processo de cicatrização.

Tabela 5: Avaliação da intensidade e tipo de infiltrado inflamatório das feridas residuais 21 dias após a confecção cirúrgica.

Grupo	Animal	Intensidade da Reação Inflamatória	Neut.	Eosin.	Linf.	Plasm.	Macr.	C. G.
SI	R1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R2	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R3	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R4	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R5	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R6	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
GEL	R1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R2	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R3	+1	+1	+1	+2	+1	+1	+1
	R4	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R5	+1	+1	+1	+2	+1	+1	+1
	R6	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
GEL/β-CEF	R1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R2	+1	+1	+1	+2	+1	+1	+1
	R3	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R4	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R5	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	R6	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1

Tabela 5: SI: Animais isentos de tratamento; GEL: Animais tratados com membrana de colágeno pura; GEL/ β- CEF: Animais tratados com membranas bioativas de gelatina contendo β-CEF; R: Rato; Neut.: Neutrófilos; Eosin: Eosinófilos; Linf.: Linfócitos; Plas.: Plasmócitos; Macr.: Macrófagos; Cél. Gig.: Células Gigantes. LEVE +1: < 10%; MODERADA+2: Entre 10 e 50%; SEVERA +3: > 50%.

5.3.2 Avaliação histomorfológica das feridas cutâneas

A análise histopatológica foi conduzida de forma descritiva e semiquantitativa em lâminas coradas por Hematoxilina-Eosina (HE), levando em conta parâmetros como intensidade da resposta inflamatória, tipo de infiltrado inflamatório, formação de tecido de granulação, grau de vascularização, proliferação de fibroblastos, deposição de fibras colágenas e processo de epitelização nos períodos de 3, 7, 14 e 21 dias após o procedimento cirúrgico.

No terceiro dia de pós-operatório, os grupos SI e GEL evidenciaram infiltrado inflamatório mais acentuado, com predominância de neutrófilos, presença de edema difuso e migração de adipócitos para a região central da lesão. Por outro lado, o grupo tratado com GEL/β-CEF apresentou menor densidade de infiltrado inflamatório e redução do edema tecidual, indicando

uma possível modulação precoce da resposta inflamatória. Além disso, o grupo sem intervenção (SI) apresentou epitélio descontínuo, com ausência de reepitelização efetiva, associado a intenso infiltrado leucocitário difuso, edema intersticial evidente e tecido de granulação pouco desenvolvido, com escassa neovascularização, reduzida presença de fibroblastos e mínima deposição de fibras colágenas finas e desorganizadas. De forma diferente, no grupo tratado com membrana de gelatina (GEL), observou-se redução moderada do infiltrado inflamatório e do edema, além de início de migração epitelial nas bordas da lesão, formação incipiente de tecido de granulação, discreta angiogênese e aumento no número de fibroblastos, acompanhados de deposição inicial de fibras colágenas delicadas. Por sua vez, o grupo tratado com GEL/ β -CEF apresentou menor intensidade de infiltrado inflamatório e edema, além de tecido de granulação mais evidente e organizado, com maior densidade de fibroblastos e neovascularização mais pronunciada, bem como deposição mais evidente de fibras colágenas, indicando progressão mais precoce para a fase proliferativa do reparo tecidual.

Figura 13: Fotomicrografias representativas da análise histológica das feridas cutâneas excisionais coradas por Hematoxilina-Eosina (HE) 3 dias após a indução da ferida.

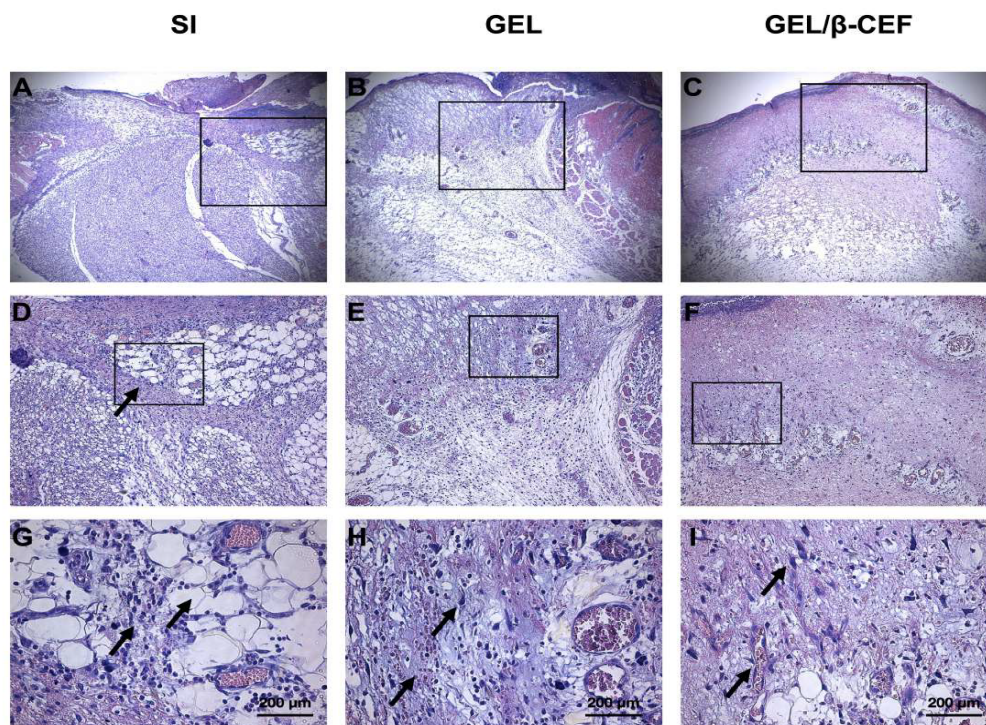


Figura 13. Avaliação histológica do processo de cicatrização cutânea aos 3 dias pós-lesão nos grupos sem intervenção (SI), tratado com membrana de gelatina (GEL) e tratado com membrana de gelatina contendo beta-cariôfileno (GEL/β-CEF). Cortes corados por hematoxilina e eosina (HE), apresentados em diferentes aumentos. No grupo SI, observa-se epitélio descontínuo, com ausência de reepitelização, associado a **intenso infiltrado leucocitário**, **edema intersticial evidente** (setas pretas) e tecido de granulação pouco desenvolvido. O estroma apresenta baixa densidade de fibroblastos e deposição mínima de fibras colágenas finas e desorganizadas. No grupo GEL, nota-se redução moderada do infiltrado inflamatório e do edema, com início de migração epitelial nas bordas da lesão e formação incipiente de tecido de granulação, caracterizado por **discreta angiogênese** e aumento de **fibroblastos fusiformes** (setas pretas). Observa-se deposição inicial de fibras colágenas delicadas. No grupo GEL/β-CEF, verifica-se menor intensidade de infiltrado inflamatório, discreto edema e tecido de granulação mais evidente e organizado, com **maior densidade de fibroblastos fusiformes organizados** e **neovascularização mais pronunciada** (setas pretas). As fibras colágenas mostram-se mais evidentes, ainda finas, porém mais organizadas, indicando progressão mais precoce para a fase proliferativa. Em conjunto, os achados demonstram resposta inflamatória mais controlada e ativação mais precoce do reparo tecidual no grupo GEL/β-CEF em comparação aos grupos SI e GEL.

No 7º dia pós-operatório, os grupos SI e GEL ainda apresentaram resposta inflamatória pronunciada, caracterizada pela presença abundante de células inflamatórias no leito da lesão e no tecido conjuntivo adjacente. No grupo SI, observou-se o epitélio descontínuo ou com reepitelização ainda incipiente nas bordas da lesão, associado a infiltrado leucocitário intenso e difuso no leito da ferida, além de edema intersticial residual. O tecido de granulação mostrou-se pouco organizado, com escassa neovascularização, reduzida presença de fibroblastos e deposição limitada de fibras colágenas, ainda finas e desorganizadas. Um pouco diferente, no grupo GEL, verificou-se redução moderada do infiltrado inflamatório e do edema em comparação ao SI, além de início mais evidente de formação de tecido de granulação. Nesse grupo, observou-se maior presença de fibroblastos e capilares neoformados, bem como início de deposição de fibras colágenas delicadas, indicando progressão para a fase proliferativa do reparo tecidual. Em contraste, no grupo tratado com GEL/β-CEF observou-se redução evidente do infiltrado

inflamatório, discreto edema e neovascularização mais evidente, associada à formação de tecido de granulação mais desenvolvido e organizado. Esse tecido apresentava rede vascular densa e organizada, além de elevada quantidade de células fusiformes compatíveis com fibroblastos metabolicamente ativos. Adicionalmente, verificou-se deposição mais evidente de fibras colágenas no estroma, sugerindo progressão mais precoce para a fase proliferativa do processo de cicatrização. Além disso, observou-se maior densidade de fibroblastos ativos e deposição mais pronunciada de fibras colágenas no estroma, acompanhadas de reepitelização mais avançada nas margens da ferida. Em conjunto, esses achados indicam que o tratamento com a membrana contendo beta-cariofileno favoreceu uma resposta cicatricial mais avançada aos 7 dias pós-lesão, caracterizada por maior organização do tecido de granulação, angiogênese e fibroplasia.

Figura 14: Fotomicrografias representativas da análise histológica das feridas cutâneas excisionais coradas por Hematoxilina-Eosina (HE) 7 dias após a indução da ferida

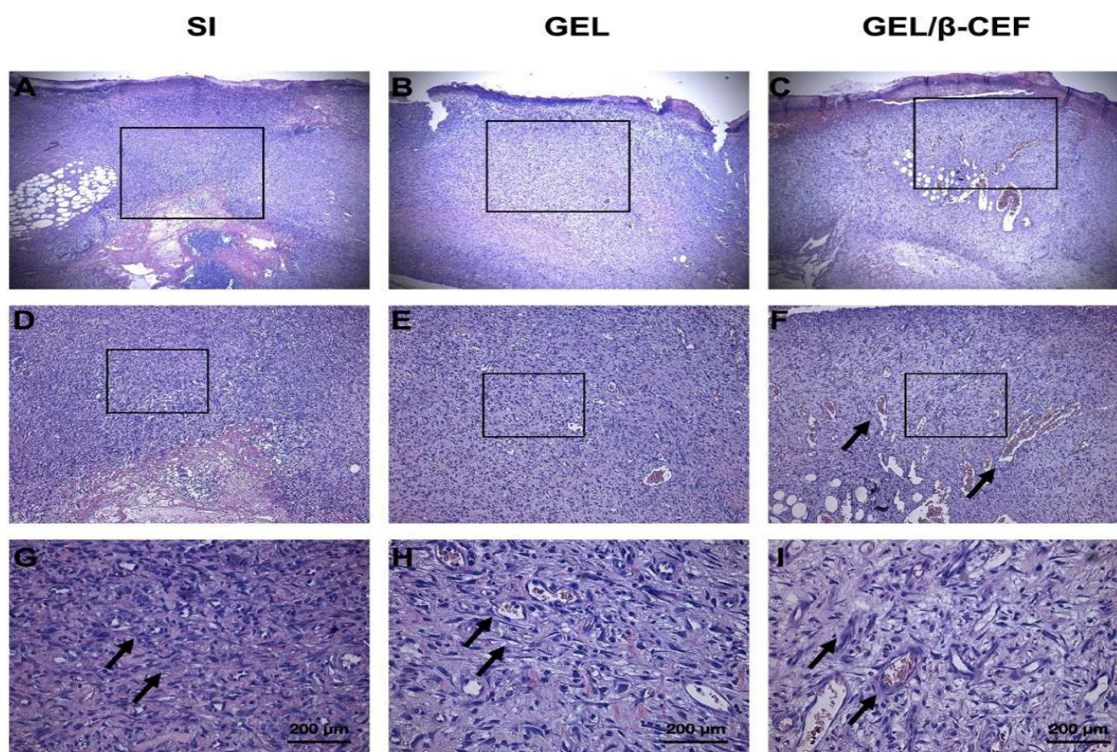


Figura 14. Avaliação histológica do processo de cicatrização cutânea aos 7 dias pós-lesão nos grupos sem intervenção (SI), tratado com membrana de gelatina (GEL) e tratado com membrana de gelatina contendo beta-cariofileno (GEL/β-CEF). Cortes corados por hematoxilina e eosina (HE), apresentados em diferentes aumentos. No grupo SI, observa-se reepitelização ainda incompleta, associada a **infiltrado leucocitário moderado a intenso**, edema residual e tecido de granulação pouco organizado. O estroma apresenta fibras colágenas finas e desorganizadas, com **fibroblastos distribuídos de forma irregular** (setas pretas). No grupo GEL, verifica-se redução do infiltrado inflamatório e do edema, com **reepitelização mais evidente nas bordas da lesão** e formação de tecido de granulação mais desenvolvido. Observa-se organização e **aumento de fibroblastos fusiformes e neovascularização inicial** (setas pretas), além de deposição de fibras colágenas mais evidentes, porém ainda frouxamente organizadas. No grupo GEL/β-CEF, observa-se **reepitelização mais avançada**, com epitélio mais contínuo, além de tecido de granulação mais organizado, caracterizado por **maior organização e densidade de fibroblastos e neovascularização evidente** (setas pretas), com presença de capilares contendo hemácias. As fibras colágenas apresentam-se mais abundantes e com início de organização, indicando progressão mais avançada da fase proliferativa. Em conjunto, os achados demonstram que o tratamento com GEL/β-CEF promoveu melhor organização do tecido de granulação e aceleração do processo cicatricial em comparação aos grupos SI e GEL.

Verificou-se que no 14º dia, ocorreu uma diminuição geral da resposta inflamatória em todos os grupos avaliados, associada a uma maior organização do tecido conjuntivo na área da lesão, especialmente nos grupos submetidos aos tratamentos. O grupo SI exibiu epitélio reconstituído, porém ainda com arquitetura irregular, persistência de infiltrado inflamatório discreto a moderado e áreas residuais de edema, além de tecido conjuntivo parcialmente organizado, com fibras colágenas moderadamente abundantes, porém frouxas e desorganizadas, e presença limitada de anexos cutâneos. Discretamente melhor, no grupo GEL, observou-se epitélio mais contínuo e organizado, com redução do infiltrado inflamatório e do edema, tecido de granulação mais maduro, menor densidade vascular e maior organização de fibroblastos, acompanhados de fibras colágenas mais espessas e parcialmente orientadas,

além de discreta presença de anexos cutâneos. Em contraste, no grupo GEL/ β -CEF, destacou-se o epitélio completamente reconstituído e bem organizado, infiltrado inflamatório mínimo e ausência de edema, além de estroma denso e organizado. Marcado pela presença de fibroblastos metabolicamente ativos e uma deposição mais estruturada de fibras colágenas na matriz extracelular, com fibras colágenas espessas e alinhadas paralelamente, menor celularidade fibroblástica e características compatíveis com fase avançada de remodelação, bem como melhor preservação ou reorganização de anexos cutâneos.

Além disso, foram identificados sinais iniciais de regeneração dos anexos cutâneos, com a presença de estruturas compatíveis com folículos pilosos e glândulas sebáceas bem desenvolvidas nos grupos GEL e GEL/ β -CEF. Em contrapartida, o grupo SI apresentou apenas brotos epiteliais discretos, indicativos de rudimentos de anexos cutâneos, o que sugere um processo regenerativo menos avançado.

Figura 15: Fotomicrografias representativas da análise histológica das feridas cutâneas excisionais coradas por Hematoxilina-Eosina (HE) 14 dias após a indução da ferida

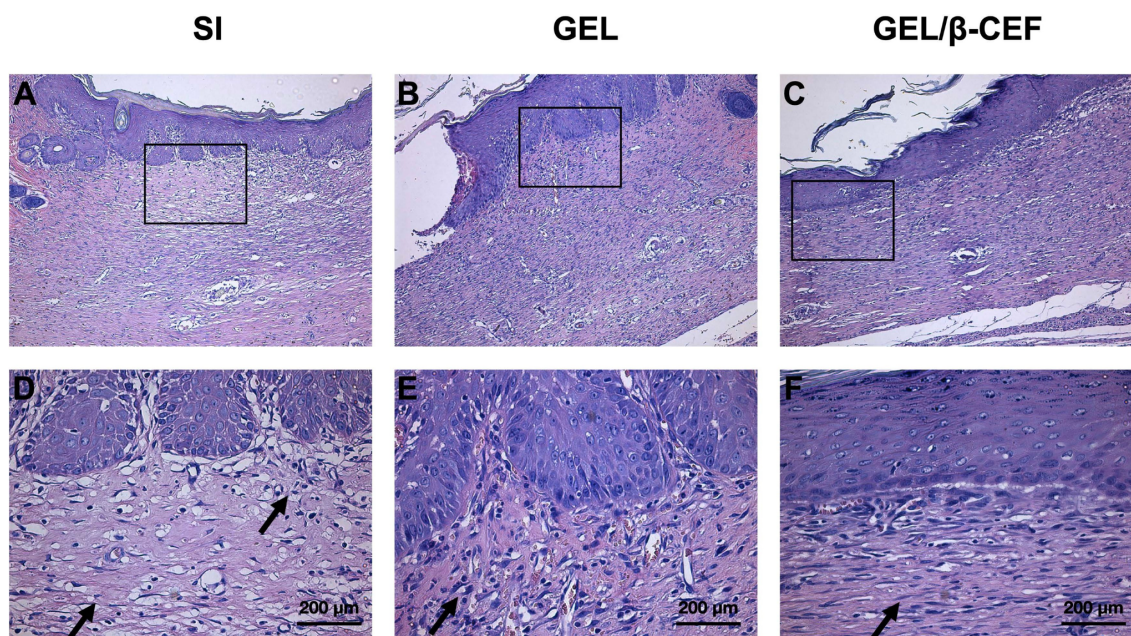


Figura 15. Avaliação histológica do processo de cicatrização cutânea aos 14 dias pós-lesão nos grupos sem intervenção (SI), tratado com membrana de gelatina (GEL) e tratado com membrana de gelatina contendo beta-cariofileno (GEL/β-CEF). Cortes corados por hematoxilina e eosina (HE), apresentados em diferentes aumentos. No grupo SI, observa-se epitélio reconstituído, porém com arquitetura ainda irregular, associado a **infiltrado leucocitário discreto a moderado (seta preta)** e áreas residuais de edema. O tecido conjuntivo apresenta **fibras colágenas moderadamente abundantes, porém frouxas e desorganizadas (seta preta)**, com fibroblastos distribuídos de forma irregular. No grupo GEL, verifica-se epitélio mais contínuo e organizado, com redução do infiltrado inflamatório e do edema. O estroma apresenta fibras colágenas mais espessas e parcialmente orientadas, além de **fibroblastos com distribuição mais organizada (seta preta)**. Observa-se ainda **redução da densidade vascular**, compatível com progressão da fase de remodelação. No grupo GEL/β-CEF, observa-se epitélio bem estruturado, com arquitetura semelhante à pele íntegra, associado a infiltrado inflamatório mínimo. O tecido conjuntivo apresenta **fibras colágenas densas, espessas e bem organizadas (seta preta)**, predominantemente paralelas à superfície, além de **menor celularidade fibroblástica e vascularização discreta**, características compatíveis com fase mais avançada de remodelação. Em conjunto, os achados indicam que o grupo GEL/β-CEF apresenta maior grau de maturação e organização do tecido cicatricial aos 14 dias, em comparação aos grupos SI e GEL.

Os grupos tratados com GEL e GEL/β-CEF, no dia 21º dia, mostraram tecido reparado com características morfológicas mais próximas da pele intacta, evidenciando um estágio avançado do remodelamento cicatricial. Na derme, observou-se uma reorganização progressiva da matriz extracelular, com feixes de colágeno densos, espessos e alinhados de maneira mais paralela, indicando maior maturação e estabilidade estrutural do tecido recém-formado.

Além disso, foi possível notar uma reconstrução mais evidente das estruturas cutâneas anexas, como folículos pilosos bem definidos e integrados ao tecido circundante, sugerindo um processo de regeneração tecidual mais eficaz nos grupos tratados. Esse padrão histológico demonstra não apenas a consolidação do tecido cicatricial, mas também a reorganização funcional da arquitetura dérmica.

No grupo GEL, verificou-se epitélio mais contínuo e organizado, com

redução do infiltrado inflamatório e ausência de edema, além de estroma mais organizado, caracterizado por fibroblastos alinhados e fibras colágenas mais espessas e orientadas paralelamente, com vascularização reduzida, compatível com fase de remodelação mais avançada, e discreta presença de estruturas anexiais. Por sua vez, o grupo GEL/ β -CEF apresentou epitélio bem diferenciado e com arquitetura semelhante à pele íntegra, infiltrado inflamatório praticamente ausente e ausência de edema. O tecido conjuntivo exibiu alto grau de maturação, com fibras colágenas densas, espessas e bem organizadas, menor celularidade fibroblástica e vascularização discreta. Notavelmente, observou-se a presença de folículo piloso bem formado, indicando regeneração de anexos cutâneos, além de melhor organização geral do tecido.

Em contraste, o grupo SI apresentou epitélio reconstituído, porém com discreta irregularidade na espessura epidérmica, associado a infiltrado leucocitário residual discreto e ausência de edema significativo. O tecido conjuntivo subjacente apresentava organização moderada, com fibroblastos ainda relativamente numerosos e fibras colágenas de espessura variável, dispostas de forma parcialmente paralela, porém ainda com áreas de desorganização, além de vascularização discreta e presença limitada de anexos cutâneos. Esses resultados indicam que, sem intervenção terapêutica, o remodelamento tecidual ocorreu de maneira mais lenta e desorganizada, sugerindo que os tratamentos, especialmente a membrana bioativa contendo β -cariofileno, promoveram uma progressão mais eficiente das fases finais da cicatrização e estruturalmente mais próxima do tecido normal quando comparado aos grupos SI e GEL.

Figura 16: Fotomicrografias representativas da análise histológica das feridas cutâneas excisionais coradas por Hematoxilina-Eosina (HE) 21 dias após a indução da ferida

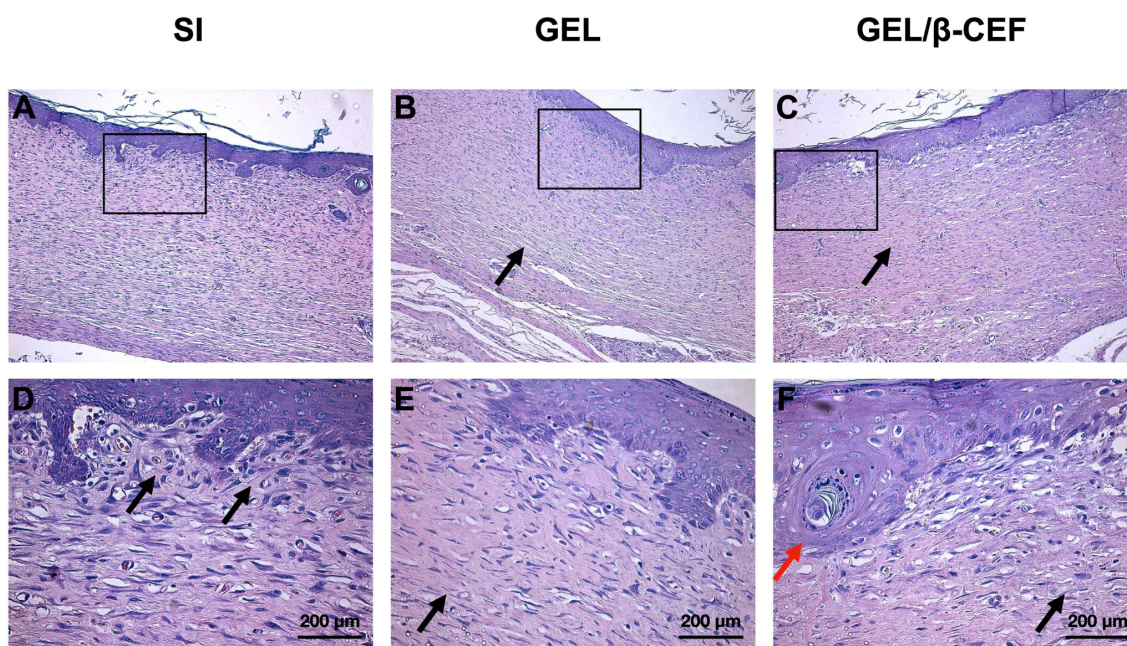


Figura 16. Avaliação histológica do processo de cicatrização cutânea aos **21 dias pós-lesão** nos grupos sem intervenção (SI), tratado com membrana de gelatina (GEL) e tratado com membrana de gelatina contendo beta-cariofileno (GEL/β-CEF). Cortes corados por hematoxilina e eosina (HE), apresentados em diferentes aumentos. No grupo SI, observa-se epitélio reconstituído com discreta irregularidade, estroma moderadamente organizado e fibras colágenas ainda parcialmente desorganizadas, além de **maior celularidade residual (setas pretas)**. No grupo GEL, nota-se epitélio mais contínuo e organizado, com estroma mais estruturado e fibras colágenas mais espessas e orientadas paralelamente, além de redução da celularidade e da vascularização (**setas pretas**). No grupo GEL/β-CEF, observa-se epitélio bem diferenciado, com arquitetura semelhante à pele íntegra, e tecido conjuntivo altamente organizado, com fibras colágenas densas, espessas e bem alinhadas (**setas pretas**). Destaca-se ainda a presença de **fóliculo piloso bem formado (seta vermelha)**, indicando regeneração de anexos cutâneos. Em conjunto, os achados demonstram maior maturação e organização do tecido cicatricial no grupo GEL/β-CEF em comparação aos grupos SI e GEL.

Os grupos tratados com GEL e GEL/β-CEF de forma geral apresentaram um padrão histológico compatível com uma evolução mais favorável da cicatrização, evidenciada por menor intensidade do infiltrado inflamatório, maior atividade fibroblástica e deposição de colágeno progressivamente mais organizada ao longo dos períodos analisados. Esses resultados sugerem uma transição mais eficiente entre as fases inflamatória, proliferativa e de remodelamento do processo cicatricial.

No grupo GEL/β-CEF, observou-se, em especial, uma reorganização tecidual mais precoce e estruturalmente mais ordenada, indicando que a presença do β-cariofileno na membrana bioativa pode ter contribuído tanto para a modulação da resposta inflamatória quanto para a aceleração da dinâmica reparativa. De modo geral, os achados histológicos reforçam o potencial terapêutico deste biomaterial bioativo na promoção de uma cicatrização mais

eficiente e estruturalmente mais próxima das características do tecido cutâneo normal.

6 DISCUSSÃO

Os avanços na compreensão do mecanismo de cicatrização das feridas têm início logo após a lesão tecidual, compreender esse fenômeno de forma integrada é fundamental para entender como a base molecular e celular que compõe esse processo têm auxiliado na busca por alternativas terapêuticas e métodos profiláticos capazes de acelerar o reparo tecidual, contribuindo para o restabelecimento da homeostasia do organismo e para a redução de possíveis complicações (LIANG, Y. et al., 2022).

A busca por novas alternativas terapêuticas que promovam o fechamento mais rápido das feridas tem sido alvo constante de diversas pesquisas (Baker et al., 2023). Dentre as inúmeras propriedades biológicas atribuídas ao β -cariofileno, como atividade anti-inflamatória, antioxidante e antialérgica, optou-se por sua incorporação em uma formulação à base de gelatina. Os lipossomas, por sua vez, são estruturas vesiculares com elevada biocompatibilidade e biodegradabilidade, capazes de incorporar moléculas apolares e promover sua liberação lenta, sustentada e controlada, reduzindo a degradação e aumentando a biodisponibilidade do composto (Ullan, H. et al., 2021).

A avaliação da incorporação do β -cariofileno às membranas de gelatina indicou adequada associação do composto à matriz polimérica, resultado compatível com estudos prévios que demonstram elevada eficiência de encapsulação de fármacos em sistemas lipossomais (Zhang, H. et al., 2023). Assim, as membranas GEL/ β -CEF mostraram-se adequadas para a produção de biomateriais biodegradáveis, considerando que a gelatina é um biopolímero natural, flexível, altamente biocompatível e biodegradável, amplamente utilizado em aplicações biomédicas (AHN, S. S. et al. 2022).

Nesse contexto, as membranas GEL/ β -CEF apresentaram características macroscópicas homogêneas e deposição aparentemente uniforme do composto bioativo, sugerindo potencial eficácia no processo de cicatrização de feridas, especialmente no que se refere à modulação da

resposta inflamatória e ao aumento das taxas de epitelização observadas nos animais tratados (Santos et al., 2025).

O modelo experimental utilizado neste estudo é amplamente empregado em pesquisas relacionadas à regeneração tecidual, mostrando-se adequado para atender aos objetivos propostos. Além disso, a utilização de roedores favorece o manejo e o controle das condições experimentais. Vale ressaltar que uma parcela significativa do conhecimento atual acerca do reparo cutâneo e da organização celular tem origem em modelos cirúrgicos de lesão cutânea desenvolvidos em roedores (Macedo, N. B. et al., 2021).

Inicialmente, avaliou-se a capacidade do β -cariofileno em influenciar a contração da ferida, um componente essencial do reparo cutâneo que ocorre por meio do movimento das bordas lesionadas e do remodelamento das fibras colágenas e dos miofibroblastos. Neste estudo, as lesões foram realizadas na região dorsal dos animais, por se tratar de uma área menos suscetível à contaminação por fezes e saliva (Macedo, N. B. et al., 2021).

De forma relevante, o grupo tratado com GEL/ β -CEF apresentou redução mais precoce da área residual das feridas, achado que pode estar relacionado à diminuição do edema e da migração leucocitária observadas nesse grupo, além dos conhecidos efeitos anti-inflamatórios do β -cariofileno descritos na literatura (Natesan et al., 2018). Nas primeiras horas após a lesão, a resposta inflamatória inicial promove a ativação da cascata de coagulação e a formação de um coágulo de fibrina, que atua como matriz provisória para o recrutamento celular e progressão do reparo (Nunes et al., 2022).

A análise histológica das feridas permitiu observar, no 3º dia pós-operatório, uma resposta inflamatória aguda em todos os grupos, caracterizada por intenso infiltrado de células polimorfonucleares, especialmente neutrófilos, além da presença de macrófagos e início da neovascularização, achados compatíveis com a fase inicial do processo cicatricial (Nascimento, M. da S. et al., 2023).

Nos grupos SI e GEL, observou-se intensa migração de adipócitos para a região central da lesão, o que pode contribuir para a manutenção do estado inflamatório, uma vez que essas células são reconhecidas como fontes importantes de citocinas e mediadores inflamatórios (Natesan et al., 2018). Em contraste, no grupo tratado com GEL/ β -CEF, essa migração mostrou-se menos

pronunciada, sugerindo um microambiente tecidual mais favorável à progressão do reparo (Francisco, H. S., 2022).

Inicialmente, investigou-se a capacidade do β -cariofileno de acelerar o processo de contração da lesão. A contração da ferida é um aspecto crucial da reparação cutânea, ocorrendo por meio do deslocamento das bordas lesionadas, do remodelamento das fibras de colágeno e da ação dos miofibroblastos. Esse processo pode ser monitorado periodicamente por meio da mensuração da área da lesão (Mohanto, S. et al., 2023).

No 7º dia pós-lesão, os animais tratados com GEL/ β -CEF apresentaram maiores taxas de contração da ferida quando comparados aos demais grupos, o que sugere que o β -cariofileno pode favorecer a diferenciação de miofibroblastos e a aproximação mais eficiente das bordas da lesão (Chen et al., 2019). Nessa fase, a resposta inflamatória mostrou-se moderada no grupo tratado, enquanto permaneceu mais intensa nos grupos SI e GEL, facilitando a sobreposição da fase inflamatória com a fase proliferativa (Dickson, K. et al., 2023).

Nos grupos SI e GEL, as células polimorfonucleares e mononucleares na derme superficial permaneceram intensas, enquanto no grupo GEL/ β -CEF foram moderadas, favorecendo a sobreposição das fases inflamatória e proliferativa e, conseqüentemente, melhorando a cicatrização (Ferreira, A. C. G. R. et al., 2024).

Além disso, o grupo GEL/ β -CEF apresentou tecido de granulação mais exuberante, com presença de células fusiformes, intensa vascularização e deposição de fibras colágenas mais espessas, indicando aceleração do processo cicatricial. A adequada vascularização é fundamental para o fornecimento de oxigênio e nutrientes, sendo essencial para a proliferação celular e organização do tecido em reparo (Fadlan, N. I. M. et al., 2022).

No que se refere ao processo de epitelização, todos os grupos apresentaram evolução ao longo do período experimental, porém os animais tratados com GEL/ β -CEF demonstraram taxas mais elevadas nos períodos iniciais, especialmente no 3º e 7º dias pós-lesão. Esse achado sugere que o β -cariofileno pode favorecer a migração e proliferação de queratinócitos a partir das bordas da ferida, etapa fundamental para o fechamento adequado da lesão (Shang, S. et al., 2024).

A atividade cicatrizante da membrana bioativa foi avaliada em ratos, utilizando um modelo de cicatrização por segunda intenção, caracterizado por maior complexidade devido à ausência de aproximação das bordas da ferida (Wang, X. et al.;2022). Nos 3º e 7º após a indução da lesão, foi possível observar a evolução dos efeitos biológicos da formulação. No terceiro dia, não apresentou diferenças significativas na contração da ferida, observou-se menor infiltrado inflamatório no grupo tratado com membrana bioativa contendo extrato B-CEF, indicando modulação precoce da resposta inflamatória aguda (Gushiken, L. F. S. et al.,2022).

Ressalta-se que no 7º No sétimo dia, a taxa de contração das feridas foi significativamente maior no grupo tratado com a membrana bioativa contendo extrato aquoso B-CEF, evidenciando progressão acelerada da cicatrização. A análise histológica revelou tecido de granulação mais organizado, início da reepitelização e aumento da vascularização na área da lesão. Esse achado foi corroborado pelos dados de epitelização, que demonstraram aumento significativo da taxa de cobertura epitelial nos grupos tratados, sugerindo que a formulação favoreceu uma resposta proliferativa mais eficiente e precoce (Dickson, K. et al., 2023).

A análise da área de redução das feridas indicou que o tratamento com GEL/ β -CEF esteve associado a uma aceleração do processo de contração da lesão, especialmente nos 14º e 21º dias pós-operatórios, quando comparado ao grupo sem intervenção. Nos primeiros dias, as alterações foram discretas, o que é esperado, uma vez que essa fase é marcada por edema, formação de crosta e início da resposta inflamatória MARTINS, C. et al.,2021).

Entre os dias 14 e 21, embora a contração das feridas tenha sido equivalente entre os grupos, o tratamento com a membrana bioativa contendo B-CEF, proporcionou diferenciais qualitativos relevantes, como ausência de infiltrado inflamatório, epitélio mais homogêneo e sinais de remodelação mais avançada. Isso demonstra que, além do fechamento, a formulação favoreceu uma cicatrização mais organizada, impactando diretamente na qualidade do reparo (Dickson, K. et al., 2023). Consolidando os achados, observa-se que a formulação promoveu modulação inflamatória precoce, estímulo à angiogênese, organização do tecido de granulação e indução da reepitelização (Grillo, A. C. A. et al.,2025)

Na análise histológica, ao 14º dia pós-cirúrgico, notou-se uma redução da reação inflamatória das células polimorfonucleares em todos os grupos, principalmente nos animais tratados com B-CEF que apresentaram um perfil inflamatório crônico inespecífico. Surpreendentemente, esses resultados mostraram que o grupo tratado com B-CEF já se encontrava no final da fase proliferativa com consequente avanço para a fase de remodelação, fato não observado nos grupos SI e GEL (Costa, L. de O. et al., 2023)

Finalmente, no 21º dia, a resposta inflamatória foi leve ou ausente em todos os grupos. Especialmente nos animais tratados com B-cariofileno, notou-se a presença de folículos pilosos formados, proliferação fibroblástica bem acentuada, além de fibras colágenas bem entrelaçadas, indicando um avanço da fase de proliferação (Hassanshahi, A. et al., 2022).

No processo de epitelização, os anexos epiteliais estimulados pela liberação dos fatores de crescimento e a migração dos queratinócitos da ferida são os principais responsáveis pelo reparo tecidual. Nesta etapa, os fibroblastos migram, o colágeno e a fibronectina também são produzidos para formar tecido de granulação, que têm como objetivo preencher o espaço da ferida e fornecer um suporte para adesão, migração, crescimento e diferenciação celular durante o reparo da lesão (Peng, W. et al., 2022).

Esses efeitos estão associados à modulação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) e de vias de sinalização inflamatória, como NF- κ B, reconhecidas como alvos do β -cariofileno (Chen et al., 2019). Suas propriedades antioxidantes também podem reduzir o estresse oxidativo no leito da ferida, favorecendo o reparo tecidual (Johnson, B. Z. et al., 2020).

O β -cariofileno mostrou importante atuação na fase inflamatória, além disso, atua na fase proliferativa, pois promove a migração de fibroblastos, o que corrobora com a literatura. Diante do conjunto de achados discutidos, o tratamento com GEL/ β -CEF destaca-se como uma alternativa promissora no contexto da cicatrização de feridas por segunda intenção, associando propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, angiogênicas e cicatrizantes. No entanto, estudos adicionais são necessários para aprofundar a compreensão dos mecanismos envolvidos e para avaliar a segurança e eficácia dessa abordagem em modelos clínicos humanos (Reddy, M. S. B. et al., 2021).

Os resultados obtidos estão em consonância com evidências da literatura, que apontam o β -cariofileno como capaz de estimular a produção de colágeno por meio da ativação de fibroblastos e da modulação do microambiente cicatricial (Viveiros, M. M. H. et al., 2022). Nesse contexto, os achados do presente estudo sugerem que a incorporação do β -cariofileno em membranas bioativas de gelatina contribui para a regulação de processos-chave da cicatrização, destacando-se no controle da resposta inflamatória, na aceleração da fase proliferativa e na organização da matriz extracelular (Costa, L. O. et al., 2023).

De forma geral, os resultados do presente estudo indicam que a incorporação do β -cariofileno às membranas bioativas de gelatina pode favorecer a modulação de eventos importantes do processo cicatricial, incluindo controle da resposta inflamatória, estímulo à angiogênese, organização do tecido de granulação e progressão da reepitelização. Esses efeitos contribuem para a formação de um microambiente tecidual mais favorável ao reparo cutâneo (Johnson, B. Z. et al., 2020).

Assim, o conjunto de evidências apresentado sugere que a formulação GEL/ β -CEF apresenta potencial terapêutico como biomaterial para o tratamento de feridas por segunda intenção. Entretanto, estudos adicionais são necessários para aprofundar a compreensão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos e para avaliar a segurança e eficácia dessa abordagem em modelos clínicos mais amplos (Liu et al., 2021; Liang et al., 2022).

7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa científica em modelos animais deve seguir rigorosamente a legislação brasileira vigente, contemplando todas as etapas do estudo de forma ética e responsável. É expressamente proibido submeter os animais a situações de dor, sofrimento ou estresse desnecessários em qualquer fase da pesquisa científica. Dessa forma, a legislação brasileira apresenta diretrizes rigorosas quanto à utilização de animais em pesquisas, visando garantir o bem-estar animal.

O rato é amplamente utilizado em estudos experimentais devido às suas características fisiológicas e à sua relevância como modelo biológico para investigação científica (Masson-Meyers et al., 2020).

Nesse contexto, a Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), presente em cada instituição de pesquisa ou ensino, é o órgão responsável por avaliar, autorizar e fiscalizar todos os procedimentos envolvendo experimentação animal. Assim, para a realização de estudos com animais, o pesquisador deve elaborar um projeto detalhado e submetê-lo previamente à apreciação da CEUA. Sem a devida autorização desse comitê, a utilização de animais em pesquisas não é permitida.

Atualmente, diversas leis e resoluções nacionais visam assegurar que o uso de animais em pesquisas científicas ocorra de maneira ética e segura, garantindo condições adequadas de manejo, minimizando riscos e preservando o bem-estar animal durante todo o desenvolvimento experimental (Brasil, 2008).

A Resolução Normativa CONCEA/Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação nº 49, de 7 de maio de 2021, estabelece que apenas profissionais devidamente capacitados, com treinamento e cursos reconhecidos, estão habilitados a manipular animais em biotérios e laboratórios. Essa exigência visa garantir que as pesquisas sejam conduzidas de forma segura, ética e tecnicamente adequada, assegurando condições apropriadas de manejo e preservando o bem-estar animal durante todo o desenvolvimento experimental (Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações, 2021).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados demonstram que as membranas bioativas de gelatina contendo β -cariofileno (GEL/ β -CEF) promoveram aceleração do processo cicatricial em feridas cutâneas excisionais em modelo animal. O tratamento favoreceu a redução da área residual da ferida, a modulação da resposta inflamatória e a melhora da organização histomorfológica do tecido cicatricial.

Observou-se diminuição do infiltrado inflamatório, aumento da proliferação fibroblástica, deposição colágena mais organizada e maior índice de epitelização, indicando progressão mais eficiente pelas fases inflamatória, proliferativa e de remodelação.

Assim, conclui-se que as membranas GEL/ β -CEF apresentam potencial como biomaterial promissor para o tratamento de feridas cutâneas por segunda

intenção, por atuarem de forma integrada nos principais eventos biológicos do reparo tecidual.

REFERÊNCIAS

AHMAD, M. Y. et al. Functionalized Lanthanide Oxide Nanoparticles for Tumor Targeting, **Medical Imaging, and Therapy. Pharmaceuticals**, [s. l.], v. 13, n. 11, 2021.

AHMED, A. A. et al. Capsules with Ileocolonic-Targeted Release of Vitamin B2, B3, and C (ColoVit) Intended for Optimization of Gut Health: Development and Validation of the Production Process. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 15, n. 5, 2023.

AITCHESON, S. M. et al. Skin Wound Healing: Normal Macrophage Function and Macrophage Dysfunction in Diabetic Wounds. **Molecules**, [s. l.], v. 26, 2021.

ALHARBI, B. et al. Decreased *Neisseria gonorrhoeae* genotypic diversity following COVID-19 restrictions in Queensland, Australia 2020. **Epidemiology and Infection**, [s. l.], v. 151, p. e67, 2023.

AMALRAJ, A. et al. Preparation and Characterization of Liposomal β -Caryophyllene (Rephyll) by Nanofiber Weaving Technology and Its Effects on Delayed Onset Muscle Soreness (DOMS) in Humans: A Randomized, Double-Blinded, Crossover-Designed, and Placebo-Controlled Study. **ACS Omega**, [s. l.], v. 5, n. 37, p. 24045–24056, 2020.

ANSARI, M.; DARVISHI, A. A review of the current state of natural biomaterials in wound healing applications. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 12, 2024.

ANSARI, Mojtaba; DARVISHI, A. A review of the current state of natural biomaterials in wound healing applications. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 12, p. 1309541, 2024.

AUGUSTINE, R. et al. Electrospun chitosan membranes containing bioactive and therapeutic agents for enhanced wound healing. **International journal of biological macromolecules**, [s. l.], 2020.

AZEVEDO, C. F. de; QUIRINO, Z. G. M.; BRUNO, R. Estudo farmacobotânico de partes aéreas vegetativas de aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae). [s. l.], v. 17, p. 26–35, 2015.

AHN, S. S. et al. β -Caryophyllene Ameliorates 2, 4-Dinitrochlorobenzene-Induced Atopic Dermatitis through the Downregulation of Mitogen-Activated Protein Kinase/EGR1/TSLP Signaling Axis. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 23, p. 14861, 2022.

BAGHER, A. M. Intraplantar β -Caryophyllene Alleviates Pain and Inflammation in STZ-Induced Diabetic Peripheral Neuropathy via CB2 Receptor Activation. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 26, 2025a.

BAGHER, A. M. Topical β -Caryophyllene for Dermatologic Disorders: Mechanisms, Human Evidence, and Clinical Translation. **Pharmaceuticals**, [s. l.], 2025b.

BAKER, P. et al. Skin Barrier Function: The Interplay of Physical, Chemical, and Immunologic Properties. **Cells**, [s. l.], v. 12, 2023.

BARRETO, R. S. S. et al. A Systematic Review of the Wound-Healing Effects of Monoterpenes and Iridoid Derivatives. **Molecules**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 846–862, 2014.

BEZERRA, J. J. L. Usos Medicinais De Schinus Terebinthifolia Raddi (Anacardiaceae) Em Diferentes Regiões Do Brasil: Uma Revisão. *Ethnoscientia - Brazilian Journal of Ethnobiology and Ethnoecology*, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 88–108, 2022.

BICALHO, F. F. et al. Cicatrização De Feridas Pós-Cirúrgicas: Novas Abordagens Terapêuticas Para Melhorar A Cicatrização E Reduzir Infecções. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [s. l.], v. 6, n. 11, p. 3094–3103, 2024.

BIKLE, D.; CHRISTAKOS, S. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 16, p. 234–252, 2020.

BRASIL. L11794. [S. l.], 2008. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2008/lei/l11794.htm. .

BRASIL. Plantas Medicinais de Interesse ao SUS – Rensis. [S. l.], 2023.

BROUSSARD, K.; POWERS, J. Wound Dressings: Selecting the Most Appropriate Type. **American Journal of Clinical Dermatology**, [s. l.], v. 14, p. 449–459, 2013.

BRUMBERG, V. et al. Modern Wound Dressings: Hydrogel Dressings. *Biomedicines*, [s. l.], v. 9, 2021.

BRUNEAU, M. et al. Systems for stimuli-controlled release: Materials and applications. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, [s. l.], v. 294, p. 355–371, 2019.

CAO, H. et al. Gelatin-based biomaterials and gelatin as an additive for chronic wound repair. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 15, 2024a.

CAO, H. et al. Gelatin-based biomaterials and gelatin as an additive for chronic wound repair. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 15, p. 1398939, 2024b.

CEDILLO-CORTEZANO, M. et al. Use of Medicinal Plants in the Process of Wound Healing: A Literature Review. **Pharmaceuticals**, [s. l.], v. 17, 2024.

CHEN, X. et al. Critical review of controlled release packaging to improve food safety and quality. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [s. l.], v. 59, p. 2386–2399, 2019.

CHEN, R.-F. et al. Modulation of vascular endothelial growth factor and mitogen-activated protein kinase-related pathway involved in extracorporeal shockwave therapy accelerate diabetic wound healing. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 69–79, 2019.

CHILDS, D.; MURTHY, A. Overview of Wound Healing and Management. **The Surgical clinics of North America**, [s. l.], v. 97 1, p. 189–207, 2017.

CONTRERAS, Y. J. et al. Impact of Chronic Wounds on Quality of Life: A Review from the Perspective of Humanized Care. **Nursing Depths Series**, [s. l.], 2025.

COSTA, L. de O. et al. Nutroterapia no tratamento de feridas e queimaduras: artigo de revisão. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. 24013–24028, 2023.

DAI, C.; SHIH, S.; KHACHEMOUNE, A. Skin substitutes for acute and chronic wound healing: an updated review. **Journal of Dermatological Treatment**, [s. l.], v. 31, p. 639–648, 2020.

DENG, X.; GOULD, M.; ALI, M. A. A review of current advancements for wound healing: Biomaterial applications and medical devices. **Journal of Biomedical Materials Research**. Part B, Applied Biomaterials, [s. l.], v. 110, n. 11, p. 2542–2573, 2022a.

DENG, X.; GOULD, M.; ALI, M. A. A review of current advancements for wound healing: Biomaterial applications and medical devices. **Journal of Biomedical Materials Research**. Part B, Applied Biomaterials, [s. l.], v. 110, n. 11, p. 2542–2573, 2022b.

DICKSON, K. et al. Antibacterial and analgesic properties of beta-caryophyllene in a murine urinary tract infection model. **Molecules**, [s. l.], v. 28, n. 10, p. 4144, 2023.

ERFURT-BERGE, C.; RENNER, R. Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Wunden. **Der Hautarzt**, [s. l.], v. 71, p. 863–869, 2020.

FADILAH, N. I. M. et al. The Discovery and Development of Natural-Based Biomaterials with Demonstrated Wound Healing Properties: **A Reliable Approach in Clinical Trials**. **Biomedicines**, [s. l.], v. 10, 2022.

FARAHANI, M.; SHAFIEE, A. Wound Healing: From Passive to Smart Dressings. **Advanced Healthcare Materials**, [s. l.], v. 10, 2021.

FERREIRA, A. C. G. R. et al. Cicatrização cutânea: uma revisão da literatura. **Journal Archives of Health**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. e2004–e2004, 2024.

FERREIRA, M. C. de M. et al. Inovações Tecnológicas No Cuidado Em Feridas E Curativos. *Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza*, [s. l.], v. 5, 2023.

FRANCISCO, H. S. Produção científica acerca de novas tecnologias no tratamento de feridas. [s. l.], 2022.

GHAZWANI, M. et al. Beta Caryophyllene-Loaded Nanostructured Lipid Carriers for Topical Management of Skin Disorders: Statistical Optimization, In Vitro and Dermatokinetic Evaluation. **Gels**, [s. l.], v. 9, n. 7, 2023.

GOLDWASSER, J. et al. Transcriptional Regulation of Human and Rat Hepatic Lipid Metabolism by the Grapefruit Flavonoid Naringenin: Role of PPAR α , PPAR γ and LXR α . *PLoS ONE*, [s. l.], v. 5, n. 8, p. e12399, 2010.

GRILLO, A. C. A. et al. Mecanismos do Envelhecimento Cutâneo: Revisão das Principais Teorias. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 1559–1577, 2025.

GUEST, J. et al. Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK. *BMJ Open*, [s. l.], v. 5, 2015.

GUO, S.; DIPIETRO, L. A. Factors Affecting Wound Healing. **Journal of Dental Research**, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 219–229, 2010.

GUSHIKEN, L. F. S. et al. Beta-caryophyllene as an antioxidant, anti-inflammatory and re-epithelialization activities in a rat skin wound excision model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, [s. l.], v. 2022, p. 9004014, 2022.

HASSANSHAHI, A. et al. Macrophage-Mediated Inflammation in Skin Wound Healing. **Cells**, [s. l.], v. 11, 2022.

HOLANDA, É. U.; CAMPELO, M. W. S.; Campelo, A. P. B. S. Membranas Bioativas Utilizadas Em Associação À Substâncias E Biomateriais Sintéticos E Naturais. **Medicina: Longe dos holofotes, perto das pessoas** 3, [s. l.], 2022.

ISHIBASHI, Y. et al. Effect of UV Irradiation of Pre-Gel Solutions on the Formation of Collagen Gel Tubes. **Gels**, [s. l.], v. 9, n. 6, 2023.

ISHISE, H. et al. Hypertrophic scar contracture is mediated by the TRPC3 mechanical force transducer via NF κ B activation. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 5, p. 11620, 2015.

JHA, N. et al. β -Caryophyllene, A Natural Dietary CB2 Receptor Selective Cannabinoid can be a Candidate to Target the Trinity of Infection, Immunity, and Inflammation in COVID-19. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 12, 2021.

JOHNSON, B. Z. et al. The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. **Biomedicines**, [s. l.], v. 8, 2020.

JUNIOR, B. M.; GUERRA, L. D. da S. Plantas medicinais e fitoterápicos – esperanças no mundo capitalista contemporâneo: revisão integrativa sobre contribuições econômicas para o Brasil. **JMPHC | Journal of Management & Primary Health Care** | ISSN 2179-6750, [s. l.], v. 15, n. spec, p. e032–e032, 2023.

KALLIS, P. J.; FRIEDMAN, A. J. Collagen Powder in Wound Healing. **Journal of drugs in dermatology**: JDD, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 403–408, 2018.

KAPP, S.; SANTAMARIA, N. The financial and quality-of-life cost to patients living with a chronic wound in the community. **International Wound Journal**, [s. l.], v. 14, 2017.

KAUR, G. et al. Biomaterials-Based Regenerative Strategies for Skin Tissue Wound Healing. **ACS applied bio materials**, [s. l.], 2022.

KLIEMANN, B. S. et al. Epidemiological profile of patients with chronic lower extremity ulcers in two public hospitals in southern Brazil. **Portuguese Journal of Dermatology and Venereology**, [s. l.], 2024.

KOLIMI, P. et al. Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. **Cells**, [s. l.], v. 11, 2022.

KOYAMA, S. et al. Beta-caryophyllene enhances wound healing through multiple routes. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 14, 2019a.

KOYAMA, S. et al. Beta-caryophyllene enhances wound healing through multiple routes. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 14, 2019b.

LEFÈVRE-UTILE, A. et al. Five Functional Aspects of the Epidermal Barrier. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, 2021.

LI, M. et al. Gelatin methacryloyl hydrogels functionalized with endothelin-1 for angiogenesis and full-thickness wound healing. **Journal of materials chemistry. B**, [s. l.], 2021.

LIANG, Y. et al. Antibacterial biomaterials for skin wound dressing. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 17, p. 353–384, 2022.

LIMA, B. D. S. Estudos De Liberação, Permeação, Adesão E Estabilidade De Membranas De Gelatina Contendo Ácido Úsnico Na Forma Lipossomal Para O Tratamento De Queimaduras. [s. l.], 2017.

LINDER, K. E. Structure and function of the skin. **Paediatric Dermatology**, [s. l.], 2020.

LIU, G. et al. Longitudinal changes in the inferior cerebellar peduncle and lower limb motor recovery following subcortical infarction. **BMC Neurology**, [s. l.], v. 21, p. 320, 2021.

LO, Z. J. et al. Clinical and economic burden of wound care in the tropics: a 5-year institutional population health review. **International Wound Journal**, [s. l.], v. 17, p. 790–803, 2020.

LOTFOLLAHI, Z. The anatomy, physiology and function of all skin layers and the impact of ageing on the skin. **Wound Practice and Research**, [s. l.], 2024.

MACEDO, N. B. et al. Bioactive Compounds From *Schinus terebinthifolius* Raddi and Their Potential Health Benefits. [s. l.], p. 363–402, 2021.

MACHADO, K. da C. et al. A systematic review on the neuroprotective perspectives of beta-caryophyllene. **Phytotherapy research: PTR**, [s. l.], v. 32, n. 12, p. 2376–2388, 2018.

MANTOVANI, A. et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. **The Journal of Pathology**, [s. l.], v. 229, n. 2, p. 176–185, 2013.

MARTINS, C. et al. *Schinus terebinthifolius* Raddi: Scientometric Analysis. Research, Society and Development, [s. l.], 2021.

MASSON-MEYERS, D. S. et al. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. **International Journal of Experimental Pathology**, [s. l.], v. 101, n. 1–2, p. 21–37, 2020.

MATOS, E. S. et al. Os bioestimuladores de colágeno no tratamento do envelhecimento cutâneo e a atuação do farmacêutico. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 12, n. 14, p. e05121444423–e05121444423, 2023.

MEERAN, M. et al. β -Caryophyllene, a natural bicyclic sesquiterpene attenuates doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity via activation of myocardial cannabinoid type-2 (CB2) receptors in rats. *Chemico-biological interactions*, [s. l.], v. 304, p. 158–167, 2019.

MELO, B. M. Hidrogéis biomiméticos adesivos à base de gelatina funcionalizada por compostos fenólicos. [s. l.], 2024.

MENDONÇA, R. J. de; COUTINHO-NETTO, J. Aspectos celulares da cicatrização. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s. l.], v. 84, p. 257–262, 2009.

MIGUEL, S. et al. An overview of electrospun membranes loaded with bioactive molecules for improving the wound healing process. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [s. l.], v. 139, 2019.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÕES. MCTI. [S. l.], 2021. MIRANDA, L. S. G.; AMADO, J. D. N.; ALVES, P. J. P. Feridas complexas:

abordagem por equipa multidisciplinar. Uma scoping review. **Nursing Edição Brasileira**, [s. l.], v. 26, n. 306, p. 10030–10037, 2023.

MOHAMED, S. A.; HARGEST, R. Surgical anatomy of the skin. **Surgery (Oxford)**, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 1–7, 2022.

MOHANTO, S. et al. Advancements in gelatin-based hydrogel systems for biomedical applications: A state-of-the-art review. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 253, p. 127143, 2023.

MOO, C.-L. et al. Antibacterial Activity and Mode of Action of β -caryophyllene on *Bacillus cereus*. **Polish Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 1–6, 2020.

MOO, C.-L. et al. Antibacterial Activity and Mode of Action of β -caryophyllene on *Bacillus cereus*. **Polish Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 49–54, 2020.

NASCIMENTO, M. da S. et al. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Brazilian pepper) leaves extract: in vitro and in vivo evidence of anti-inflammatory and antioxidant properties. **Inflammopharmacology**, [s. l.], v. 31, p. 2505–2519, 2023.

NGUYEN, V. et al. Association Between Anatomical And Clinical Outcomes Of Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated With Antivascular Endothelial Growth Factor. **Retina (Philadelphia, Pa.)**, [s. l.], v. 41, n. 7, p. 1446–1454, 2021.

NGUYEN, H. M. et al. Biomedical materials for wound dressing: recent advances and applications. **RSC Advances**, [s. l.], v. 13, p. 5509–5528, 2023a.

NGUYEN, H. M. et al. Biomedical materials for wound dressing: recent advances and applications. **RSC Advances**, [s. l.], v. 13, p. 5509–5528, 2023b.

NUNES, M. A. S. et al. *Schinus terebinthifolius* Leaf Lectin (SteLL) Reduces the Bacterial and Inflammatory Burden of Wounds Infected by *Staphylococcus aureus* Promoting Skin Repair. **Pharmaceuticals**, [s. l.], v. 15, 2022.

OLIVEIRA, C. et al. Polymeric biomaterials for wound healing. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 11, 2023a.

OLIVEIRA, C. et al. Polymeric biomaterials for wound healing. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 11, 2023b.

OLIVEIRA, C. et al. Polymeric biomaterials for wound healing. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 11, 2023c.

OLIVEIRA, A. et al. Therapeutic advances in wound healing. **Journal of Dermatological Treatment**, [s. l.], v. 33, p. 2–22, 2020.

OLSSON, M. et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. **Wound Repair and Regeneration**, [s. l.], v. 27, 2018.

OPNEJA, A.; KAPOOR, S.; STAVROU, E. X. Contribution of platelets, the coagulation and fibrinolytic systems to cutaneous wound healing. **Thrombosis research**, [s. l.], v. 179, p. 56–63, 2019.

PEÑA, O. A.; MARTIN, P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, [s. l.], v. 25, p. 599–616, 2024.

PENG, W. et al. Recent progress of collagen, chitosan, alginate and other hydrogels in skin repair and wound dressing applications. *International journal of biological macromolecules*, [s. l.], 2022.

PEREIRA, A. de J. S.; SILVA, A. G.; ALBUQUERQUE, V. G. R. Tratamento De Feridas Crônicas E Agudas: O Impacto Dos Cuidados Contínuos. *LUMEN ET VIRTUS*, [s. l.], v. 16, n. 48, p. 5962–5978, 2025.

REDDY, M. S. B. et al. A Comparative Review of Natural and Synthetic Biopolymer Composite Scaffolds. *Polymers*, [s. l.], v. 13, 2021.

ROCHA, L. P. B. da et al. Uso de plantas medicinais: Histórico e relevância. Research, *Society and Development*, [s. l.], v. 10, n. 10, p. e44101018282–e44101018282, 2021.

RODRIGUES, M. et al. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological reviews*, [s. l.], v. 99 1, p. 665–706, 2019a.

ROSAS, E. et al. Anti-inflammatory effect of *Schinus terebinthifolius* Raddi hydroalcoholic extract on neutrophil migration in zymosan-induced arthritis. *Journal of ethnopharmacology*, [s. l.], v. 175, p. 490–8, 2015.

RUIZ, P. B. de O.; LIMA, A. F. C. Average direct costs of outpatient, hospital, and home care provided to patients with chronic wounds. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, [s. l.], v. 56, p. e20220295, 2022.

SANTANA, E. S. et al. Tecnologias e práticas avançadas no cuidado em feridas crônicas: revisão integrativa. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, [s. l.], v. 7, n. 15, p. e151303, 2024.

SANTOS, A. D. et al. *H. pectinata* (L.) Poit - Traditional uses, phytochemistry and biological-pharmacological activities in preclinical studies: A systematic review. *Journal of Ethnopharmacology*, [s. l.], v. 333, p. 118478, 2024.

SANTOS, O. J. dos et al. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) in the healing process of gastrotomy in rats. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*, [s. l.], v. 25 3, p. 140–6, 2012.

SATCHANSKA, G.; DAVIDOVA, S.; PETROV, P. D. Natural and Synthetic Polymers for Biomedical and Environmental Applications. *Polymers*, [s. l.], v. 16, 2024.

SEN, C. Human Wound and Its Burden: Updated 2022 Compendium of Estimates. *Advances in Wound Care*, [s. l.], v. 12, p. 657–670, 2023.

SERRA, M. B. et al. From Inflammation to Current and Alternative Therapies Involved in Wound Healing. **International Journal of Inflammation**, [s. l.], v. 2017, p. 3406215, 2017.

SHANG, S. et al. A bioactive composite hydrogel dressing that promotes healing of both acute and chronic diabetic skin wounds. **Bioactive Materials**, [s. l.], v. 34, p. 298–310, 2024.

SHARIATZADEH, F. J. et al. Enhancing wound healing and minimizing scarring: A comprehensive review of nanofiber technology in wound dressings. *Progress in Materials Science*, [s. l.], 2024.

SHI, C. et al. Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, [s. l.], v. 8, 2020.

SILVA, N. C. da et al. Morfofisiologia da pele e o processo de envelhecimento cutâneo. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. e16051, 2024.

SILVA, M. M. da et al. Schinus terebinthifolius: phenolic constituents and in vitro antioxidant, antiproliferative and in vivo anti-inflammatory activities. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s. l.], v. 27, p. 445–452, 2017.

SILVA et al. Uma Abordagem Anatomofisiologica Da Pele. In: O Cuidado Em Saúde Baseado Em Evidências - VOLUME 6, 2024. Anais [...]. [S. l.]: **Editora Científica Digital**, 2024. p. 79–96.

SMIGIEL, K. S.; PARKS, W. Macrophages, Wound Healing, and Fibrosis: Recent Insights. **Current Rheumatology Reports**, [s. l.], v. 20, p. 1–8, 2018.

SOUSA, F. G. F. e et al. Análise histórica de diagnósticos de enfermagem relacionados a feridas e lesões de pele: Historical analysis of nursing diagnoses related to wounds and skin lesions. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, [s. l.], v. 90, n. 28, 2019.

SOUZA, P. S. Aproveitamento de resíduos vegetais para material de reforço na produção de filmes biodegradáveis à base de gelatina. [S. l.], 2024. Tese.

STEPHEN-HAYNES, J. Prevention of skin tears: intrinsic and extrinsic factors. **British journal of nursing**, [s. l.], v. 32 Sup20, p. 22–28, 2023.

SU, L. et al. The emerging progress on wound dressings and their application in clinic wound management. **Heliyon**, [s. l.], v. 9, 2023.

SWANEY, M.; KALAN, L. Living in Your Skin: Microbes, Molecules, and Mechanisms. **Infection and Immunity**, [s. l.], v. 89, 2021.

TAKEO, M.; LEE, W.; ITO, M. Wound healing and skin regeneration. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. a023267, 2015.

TEJEDOR, A.; CALATAYUD, G. Schinus terebinthifolius (Brazilian pepper tree). *CABI Compendium*, [s. l.], v. CABI Compendium, p. 49031, 2025.

THANG, N. H.; CHIEN, T. B.; CUONG, D. X. Polymer-Based Hydrogels Applied in Drug Delivery: An Overview. **Gels**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 523, 2023.

TISI, A. et al. Nanoceria Particles Are an Eligible Candidate to Prevent Age-Related Macular Degeneration by Inhibiting Retinal Pigment Epithelium Cell Death and Autophagy Alterations. **Cells**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 1617, 2020.

TOSCANO, C. M. et al. Annual Direct Medical Costs of Diabetic Foot Disease in Brazil: A Cost of Illness Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 89, 2018.

TOTTOLI, E. M. et al. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 12, 2020.

TRICCO, A. C. et al. A systematic review of cost-effectiveness analyses of complex wound interventions reveals optimal treatments for specific wound types. **BMC medicine**, [s. l.], v. 13, p. 90, 2015.

ULIANA, M. P. et al. Composition and biological activity of Brazilian rose pepper (*Schinus terebinthifolius* Raddi) leaves. *Industrial Crops and Products*, [s. l.], v. 83, p. 235–240, 2016.

ULLAH, H. et al. Improvement of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction by β -Caryophyllene: A Focus on the Nervous System. *Antioxidants*, [s. l.], v. 10, 2021.

VARGAS, V. H. de. Aplicação de diferentes estratégias para o aprimoramento das propriedades de filmes biodegradáveis à base de gelatina. [s. l.], 2022.

VEITH, A. P. et al. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 146, p. 97–125, 2019.

VELUT, G. et al. Etiology of Acute Febrile Illnesses in Adults in the Defense Community in French Guiana. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 110, n. 4, p. 819–825, 2024a.

VELUT, G. et al. Etiology of Acute Febrile Illnesses in Adults in the Defense Community in French Guiana. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 110, n. 4, p. 819–825, 2024b.

VERSTEEG, H. et al. New fundamentals in hemostasis. **Physiological reviews**, [s. l.], v. 93 1, p. 327–58, 2013.

VIVEIROS, M. M. H. et al. Anti-inflammatory effects of α -humulene and β -caryophyllene on pterygium fibroblasts. **International journal of Ophthalmology**, [s. l.], v. 15, n. 12, p. 1903, 2022.

WALLACE, H. et al. Wound Healing Phases. [s. l.], 2019.

WANG, X. et al. Probiotic-Mediated Biosynthesis of Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Applications against Pathogenic Strains of Escherichia coli O157:H7. **Polymers**, [s. l.], v. 14, n. 9, 2022.

WANG, Y. et al. β -caryophyllene reduces inflammation to protect against ischemic stroke by suppressing HMGB1 signaling. **Molecular Medicine**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 112, 2025.

WILKINSON, H. N.; HARDMAN, M. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. **Open Biology**, [s. l.], v. 10, 2020.

WILLENBORG, S.; INJARABIAN, L.; EMING, S. Role of Macrophages in Wound Healing. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, [s. l.], 2022.

XUE, M.; JACKSON, C. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. **Advances in Wound Care**, [s. l.], v. 4, p. 119–136, 2015.

YAN, S. et al. Controlled release of curcumin from gelatin hydrogels by the molecular-weight modulation of an oxidized dextran cross-linker. *Food Chemistry*, [s. l.], v. 418, p. 135966, 2023.

YOUSEF, H.; ALHAJJ, M.; SHARMA, S. Anatomy, Skin (Integument), **Epidermis**. [s. l.], 2019.

YU, R.; ZHANG, H.; GUO, B. Conductive Biomaterials as Bioactive Wound Dressing for Wound Healing and Skin Tissue Engineering. **Nano-Micro Letters**, [s. l.], v. 14, 2021.

ZHANG, H. et al. Developing natural polymers for skin wound healing. **Bioactive Materials**, [s. l.], v. 33, p. 355–376, 2023.