

35 **Keywords:** *Ximenia americana*; silver nanoparticles; healing activity.

36 INTRODUÇÃO

37 No Brasil, a ameixa brava (*Ximenia americana* L.) é uma das diversas espécies
38 vegetais que apresenta grande versatilidade quanto ao seu uso na medicina tradicional
39 para o tratamento de uma série de enfermidade, incluindo inflamação, infecções,
40 ferimento, prisão de ventre (FRANCO BARROS, 2006).

41 O feito positivo da ameixa no tratamento de lesões pode estar associado ao efeito
42 bactericida dos constituintes presentes na planta. Estudos também apontam que
43 nanopartículas de prata (Ag-NP) possuem atividade antimicrobiana porque podem
44 interagir com as paredes celulares de bactérias, fungos e vírus, promovendo a morte
45 desses micro-organismos (RAJESHKUMAR e BHARATH, 2017). Além disso, estudos
46 apontam que Ag-NP também se podem minimizar os processos inflamatórios locais e
47 facilitar a cicatrização de feridas (ARAÚJO, 2017).

48 Além das Ag-NP, o óxido de zinco (ZnO) é outro material inorgânico que é
49 comumente encontrado em formulações farmacêutica, como incipiente ou base de
50 pomadas com atividade anti-inflamatória e protetores solares. Por apresentar baixíssima
51 toxicidade, biocompatibilidade e não ser considerado metal pesado, o ZnO vem sendo
52 utilizado como material para tratamento dentário (FERNANDES, 2011).

53 O presente estudo investigou o efeito sinérgico de uma formulação baseada na
54 associação de Ag-NP, ZnO e extrato da folha da *X. americana* (Ag-NP/ZnO/Ameixa)
55 na cicatrização e processo de reparo tecidual. Para o estudo, o processo de reparação
56 tecidual foi avaliado em lesões cutâneas provocadas em um modelo animal.

57 MATERIAIS E MÉTODOS

58 O protocolo de pesquisa foi deferido pela Comissão de Ética do Uso em Animais
59 (CEUA/UESPI) da Universidade Estadual do Piauí com o nº 0161/2018. E está
60 cadastrada na plataforma do Sistema Nacional de Gerenciamento de Patrimônio
61 Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN) sob o nº A811623.

62 Para a síntese do ZnO foram preparadas duas soluções aquosas a 0,5 mol L⁻¹ de
63 Zn(NO₃)₂.6H₂O e NaOH. Em um béquer de 400 mL adicionou-se 100 mL da solução de
64 NaOH, e gotejou-se 100 mL de Zn(NO₃)₂. 6H₂O à solução da base, sob agitação
65 magnética a 70°C por 2 horas. Preparou-se as Ag-NP pelo método de fotorredução

66 diretamente sobre as partículas de ZnO, considerando o método proposto por COSTA *et*
67 *al.*, 2019.

68 Para o preparo do extrato da Ameixa brava, coletaram-se as folhas da *X.*
69 *americana* no município de Domingos Mourão – PI, coordenada latitude 4°09'14.8"e
70 longitude 41°18'28.3"W. Preparou-se o extrato conforme estudos anteriores do grupo
71 (PALMA *et al.*,2020). Para realizar o processo de tratamento das lesões cutâneas em
72 camundongos, o compósito de Ag-NP/ZnO/ameixa brava foi preparado com 5mg de
73 Ag-NP para cada 1g de ZnO em 5% do extrato da folha da ameixa.

74 Nos estudos de cicatrização foram utilizados 210 camundongos da espécie *Mus*
75 *musculus* divididos em 7 grupos experimentais: Grupo A (Controle negativo), Grupo B
76 (Controle positivo – Sulfato de neomicina), Grupo C (ZnO), Grupo D (extrato da
77 ameixa), Grupo E (ZnO e extrato da ameixa), Grupo F (Ag-NP/ZnO), Grupo G
78 (Compósito), sendo subdivididos em três subgrupos iguais de acordo com o período de
79 tratamento (7,14 e 21 dias). Na avaliação macroscópica, os animais tiveram a área das
80 lesões circulares aferidas conforme procedimento descrito por RAMSEY *et al.*, 1995.

81 Cinco animais de cada grupo experimental de lesão cutânea foram eutanasiados
82 nos dias 7, 14 e 21 após o procedimento cirúrgico. As feridas circulares foram
83 removidas para a análise histológica conforme procedimento descrito por BARRETO,
84 2017. Para a avaliação da força de tração foi utilizada a máquina universal de ensaio
85 mecânico. A tração ocorreu com velocidade constante. A análise estatística dos dados
86 coletados foi realizada conforme procedimentos já descritos (LEAL *et al.*,2016).

87 **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

88 As caracterizações estruturais do ZnO revelaram que o material já apresenta boa
89 cristalinidade, logo após a síntese, permitindo seu uso como base da formulação.
90 Imagens de microscopia mostraram ainda que o ZnO é formado por nanopartículas que
91 se agregam em partículas maiores e Espectros de Energia Dispersiva de raios X (EDX)
92 revelaram a presença da Ag no material.

93 Nos estudos da atividade de cicatrização, observou-se que a partir do 7º dia nos
94 grupos A, B, C e E as crostas estavam amareladas e com menor firmeza. Os demais
95 grupos a crosta era mais escura e com maior firmeza. Ao comparar os grupos
96 experimentais, as médias de contração não apresentaram diferenças estatísticas

97 significativas. Depois de completado 21 dias, após a cirurgia, reepitelização total e
98 surgimento de novos pelos.

99 Os resultados da resistência cicatricial com 7 dias sugerem que os grupos C, E, F
100 e G apresentaram uma resistência da pele, estatisticamente significativa. O grupo G
101 (compósito) apresentou resistência somente ligeiramente superior. Considerando apenas
102 esses resultados coletados após 7 dias da cirurgia, poderia-se inferir que inicialmente
103 todas as formulações atuam de forma semelhante. Contudo, com 21 dias de tratamento
104 percebeu-se que o grupo G apresentou valores estatísticos mais elevados para os testes
105 de resistência do tecido reparado, quando comparados a todos os outros grupos.

106 No intervalo de sete dias, na análise histológica, não foram observadas
107 diferenças expressivas entre os grupos. Com 14 dias, ocorreu reepitelização completa
108 em todos os grupos, o tecido de granulação se apresentou mais maduro, sendo a MEC
109 mais densa. Os fibroblastos se tornaram mais evidentes, notadamente nos Grupos D, F e
110 G. No grupo do Compósito (G), os fibroblastos se organizaram em feixes paralelos à
111 superfície cutânea. Aos 21 dias, observou-se em todos os grupos redução intensa dos
112 capilares sanguíneos neoformados. Os resultados observados corroboram com a
113 pesquisa realizada por Pessoa *et al.* (2012).

114 Notou-se uma expressiva diferença na disposição das fibras colágenas do grupo
115 G em relação aos demais grupos, com significativo aumento na quantidade das fibras
116 nos 14º dia de pós-operatório (PO), ($p < 0,05$), corroborando com os resultados
117 encontrados por Carvalho *et al.* (2009) ao utilizar o extrato aquoso de *X. americana* a
118 20% em feridas de camundongos. Segundo Moura *et al.* (2014), a colagenização de uma
119 ferida representa um dos fatores mais significativos para a recuperação dérmica após a
120 agressão. Durante o processo de cicatrização, a síntese do colágeno ocorre pela ação dos
121 fibroblastos. A deposição continuada de colágeno no sítio cicatricial contribui para a
122 gradativa elevação da resistência do tecido no local da ferida. O que pode ser
123 comprovado que o grupo G obteve maior resistência cicatricial no intervalo de 7 e 21
124 dias.

125 CONCLUSÃO

126 Conclui-se que o compósito formado pelo extrato da folha da ameixa óxido de
127 zinco e nanopartículas de prata promove um reparo tecidual de resistência cicatricial
128 superior às demais amostras, superando a apresentada pelo sulfato de neomicina (grupo

129 controle). Esse dado revela o efeito sinérgico dos componentes do compósito. Portanto,
130 o compósito apresenta potencial aplicação como formulação para tratamento de
131 ferimentos.

132 REFERÊNCIAS

133 BARRETO, M. P. V. Efeito da laserterapia e propólis na cicatrização de feridas de ratos
134 diabéticos. Dissertação. Pós-graduação em Biologia Estrutural e Funcional da
135 Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), p. 29-30, 2017.

136 COSTA, M. J. S. et al. Photocurrent Response and Progesterone Degradation by
137 Employing WO₃ Films Modified with Platinum and Silver Nanoparticles.
138 **ChemPlusChem**, v. 83, p. 1153-1161, 2018.

139 DE ARAÚJO, J. C. Eficácia do curativo de hidrogel com nanopartículas de prata na
140 cicatrização de feridas crônicas: estudo clínico randomizado. **Dissertação**. Pós-
141 Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), p. 45,
142 2017.

143 FERNANDES, L. H. M.G.; ABAD, E.; MAIA, K. D.; FREIRE, M.L.P. B.; FREIRE,
144 M. V. Resposta da polpa dental humana protegida com óxido de zinco em apicogênese.
145 **Rev. bras. odontol**, v. 68, n. 1, p. 86-90, jan./jun. 2011.

146 FRANCO, E.A.P.; BARROS, R.F.M. Uso e diversificação de plantas medicinais no
147 quilombo olho d'água dos Pires, Esperantina, Piauí. **Revista Brasileira de Plantas**
148 **Medicinais**, Botucatu, v.8, n.9, p.78-88, 2006.

149 LEAL, Seânia Santos et al . EFICÁCIA DA FONOFORSE COM *XIMENIA*
150 *AMERICANA* L. NA INFLAMAÇÃO DE TENDÃO DE RATOS. **Rev Bras Med**
151 **Esporte**, São Paulo , v. 22, n. 5, p. 355-360, Oct. 2016.

152 MOURA-JÚNIOR M. J, ARISAWA E. Â, MARTIN A. A, DE CARVALHO J.P, DA
153 SILVA J. M, SILVA J. F. Effects of low-power LED and therapeutic ultrasound in the
154 tissue healing and inflammation in a tendinitis experimental model in rats. **Lasers Med**
155 **Sci**. v.29, n.1, p. 301-11, 2014.

156 PALMA, A. F. M.; MARQUES, L. K. M.; CARNEIRO, R. S.; CARVALHO, G. F. S.;
157 FERREIRA, D. C. L.; SANT'ANA, A. E. G.; MAIA FILHO, A. L. M.; MARQUES,
158 R.B.; ALVES, W. S.; UCHÔA, V. T. Avaliação dos Extratos do caule e Folhas da
159 *Ximania americana* L. na Cicatrização de Feridas Excisionais Aguda em Pele de
160 Camundongo. **Revista Virtual de Química**, v.12, n.1, p. 1-14, 2020.

161 PESSOA, W. S.; ESTEVÃO, L. R. M; MENDONÇA, F. S.; BARATELLA-EVÊNCIO,
162 L.; SIMÕES, R. S.; BARROS, M. E. G.; ARANTES, R. M. E.; RA-CHID, M. A.;
163 EVÊNCIO-NETO, J. Effects of angico extract(*Anadenanthera colubrina* var. *cebil*) in
164 cutaneous wound healing in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 27, n.10, p. 655 – 670,
165 2012.

166 RAMSEY, D.T.; POPE, E. R., WAGNER-MANN, C., BERG, J.N., SWAIM, S. F..
167 Effects of three occlusive dressing materials on healing of fullthickness skin wounds in
168 dogs. **Am J Vet Res**.v.56, n.7, p. 941-9, 1995.

169 RAJESHKUMAR S. and BHARATH L.V. Mechanism of plant-mediated synthesis of
170 silver nanoparticles A review on biomolecules involved, characterisation and
171 antibacterial activity. **Chemico-Biological Interactions**, v.273, p. 219- 227, 2017.