



## **Ação cicatrizante de plantas medicinais em feridas diabéticas: revisão de literatura integrativa**

### **Healing action of medicinal plants in diabetic wounds: integrative literature review**

**Any de Castro Ruiz Marques**, Doutora em Ciências Farmacêuticas  
Filiação: Faculdade Ceres (FACERES). São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.  
E-mail: anycrmarques@gmail.com

**Ana Karla Esteves Pereira**, Graduanda em Medicina  
Filiação: Faculdade Ceres (FACERES). São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.  
E-mail: karla.esteves@hotmail.com

**Mariana Chaveiro da Silva**, Graduanda em Medicina  
Filiação: Faculdade Ceres (FACERES). São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.  
E-mail: marianachaveiro95@gmail.com

**Talita Caroline de Oliveira Valentino**, Doutora em Ciências da Saúde  
Filiação: Faculdade Ceres (FACERES). São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.  
E-mail: talitavalentino@gmail.com

**Paulo Jorge Hadad**, Mestre em Educação Médica  
Filiação: Faculdade Ceres (FACERES). São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.  
E-mail: paulohadad@terra.com.br

**Maria Carolina de Conti Coelho**, Especialista em Emergência  
Filiação: Faculdade Ceres (FACERES). São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.  
E-mail: mariacarolina.cc79@gmail.com

**Tamara Veiga Faria**, Doutora em Ciências da Saúde  
Filiação: Faculdade Ceres (FACERES). São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.  
E-mail: tamara.vfd@gmail.com

#### **RESUMO**

**Introdução:** O Diabetes Mellitus tipo II atualmente é uma das doenças que mais acomete a população mundial. Do mesmo modo, as feridas diabéticas nessa população acometida pela doença geram gastos elevados para o sistema de saúde, devido ao alto custo dos medicamentos, prolongado tratamento e retardo no processo de cicatrização. Uma opção terapêutica alternativa no tratamento dessas lesões são as plantas medicinais que podem ser eficientes pela ação cicatrizante. **Objetivo:** Identificar as plantas medicinais utilizadas na abordagem terapêutica e cicatrização de feridas diabéticas em estudos recentes. **Métodos:** Estudo de revisão integrativa nas bases de dados Pubmed/Medline, Cochrane e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os termos foram selecionados de acordo com o vocabulário controlado e por meio dos descritores em saúde (DesC e Mesh): "*diabetic rats*", "*wound healing*" e "*medicinal plants*". **Resultados:** Foram identificados na busca bibliográfica um total de 106 estudos, no qual 15 foram selecionados como elegíveis e incluídos no estudo. A



metodologia observacional predominante foi do tipo experimental (n=7), sendo que majoritariamente foram observados melhora nas feridas diabéticas, pelo efeito cicatrizante das plantas medicinais (n=15), sendo a Aloe- vera a mais citada (n=4), seguido do Azeite de oliva (n=2). O tempo de tratamento alcançou uma variação de 7 a 30 dias com dominância de 14 dias de tratamento (n=4). O veículo predominante estudado nas plantas medicinais foram os extratos alcoólicos, etanólicos ou metanólicos (n=4) e extrato de folhas (n=4), seguido do extrato aquoso (n=3). **Conclusão:** As plantas medicinais apresentadas nessa revisão bibliográfica apresentaram um prevalente efeito cicatrizante no tratamento de feridas diabéticas.

**Palavras-chave:** Ratos Diabéticos, Cicatrização de Feridas, Plantas Mediciniais, Aloe-Vera, Azeite de Oliva.

## ABSTRACT

**Introduction:** Type II Diabetes Mellitus is currently one of the most common diseases affecting the world's population. Similarly, diabetic wounds in this population generate high costs for the health system, due to the high cost of medication, prolonged treatment and delayed healing. An alternative therapeutic option for treating these lesions is medicinal plants, which can be effective because of their healing properties. **Objective:** To identify the medicinal plants used in the therapeutic approach and healing of diabetic wounds in recent studies. **Methods:** Integrative review study using the Pubmed/Medline, Cochrane and BVS databases. The terms were selected according to the controlled vocabulary and using health descriptors (DesC and Mesh): "diabetic rats", "wound healing" and "medicinal plants". **Results:** A total of 106 studies were identified in the literature search, of which 15 were selected as eligible and included in the study. The predominant observational methodology was of the experimental type (n=7), and the majority of diabetic wounds were improved by the healing effect of medicinal plants (n=15), with Aloe vera being the most cited (n=4), followed by olive oil (n=2). O tempo de tratamento alcançou uma variação de 7 a 30 dias com dominância de 14 dias de tratamento (n=4). The predominant vehicle studied in medicinal plants were alcoholic, ethanolic or methanolic extracts (n=4) and leaf extract (n=4), followed by aqueous extract (n=3). **Conclusion:** The medicinal plants presented in this literature review had a prevalent healing effect in the treatment of diabetic wounds.

**Keywords:** Diabetic Rats, Wound Healing, Medicinal Plants, Aloe, Olive Oil.

## INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo I e II apresenta vários fatores genéticos e ambientais que podem resultar na perda progressiva de células  $\beta$  e/ou danos na função que se manifesta clinicamente como hiperglicemia<sup>1</sup>. No mais, alterações microvasculares em pacientes diabéticos podem resultar em fluxo sanguíneo reduzido, principalmente em membros inferiores, e retardar a cicatrização de feridas<sup>2,3</sup>.



As estimativas são de que existam 451 milhões de indivíduos com diabetes Mellitus tipo I e II em todo o mundo e aproximadamente 5 milhões de mortes relacionadas à esta doença em 2017 globalmente<sup>2</sup>. Ainda, as feridas diabéticas causam um enorme fardo tanto a nível individual (qualidade de vida relacionada com a saúde), bem como a nível institucional devido ao custo econômico para tratamento das mesmas estimando que de 1 a 3% das despesas com cuidados de saúde nos países desenvolvidos vão para o tratamento de feridas complexas<sup>4</sup>. Assim, devido ao alto custo de medicamentos, os usos de plantas medicinais podem ser eficazes e economicamente sustentáveis para a população<sup>5</sup>.

Sabendo disso, uma das medidas de tratamento de feridas em pacientes diabéticos é o uso de plantas medicinais com potencial cicatrizante. Alguns autores já mostram resultados positivos com a planta *Alternanthera sessilis*, mostrando-se eficaz no enriquecimento da progressão do fechamento de feridas em células normais e diabéticas de fibroblastos, bem como queratinócitos, em humanos<sup>6</sup>.

Quanto aos resultados do estudo referente o processo de cura tópica à aplicação de *Pimpinella anisum*, indicam a melhora na qualidade de contração de feridas, reepitelização e cicatrização em ratos diabéticos a curto prazo. Em um período de tempo mais longo, a aplicação tópica desta planta melhorou o amadurecimento do fibroblasto, aumentando também a sua taxa de diferenciação na lesão e, em última análise, reduzindo o tamanho do tecido cicatrizado<sup>7</sup>.

Contudo, algumas plantas medicinais ainda não tiveram resultados tão eficazes para o tratamento de feridas diabéticas. No estudo realizado com lupeol, fitoconstituente pertencente à classe dos triterpenos, pouco se sabe sobre seus efeitos na cicatrização de feridas in vitro, embora reconheça que o composto estimula a sobrevivência, migração e contração de queratinócitos epidérmicos e/ou fibroblastos dérmicos<sup>8</sup>. Outro trabalho que também corrobora com poucos efeitos da planta medicinal *Panax ginseng*, revelou que houve poucos efeitos na proliferação dos fibroblastos, que são células que constitui a base do tecido conjuntivo e é a fase mais importante do processo de cicatrização de feridas<sup>9</sup>.

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo identificar as plantas medicinais utilizadas na abordagem terapêutica e cicatrização de feridas diabéticas em estudos recentes.



## MÉTODO

### Desenho de estudo

Estudo de revisão integrativa, conduzido de acordo com as seguintes etapas: elaboração da questão de pesquisa, busca na literatura, categorização dos estudos, avaliação crítica, interpretação dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

### Estratégia de busca

Foram selecionadas para a pesquisa cinco bases de dados de acesso online: Pubmed/Medline, Cochrane, e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Com um vocabulário controlado na estratégia de busca em cada uma das bases de dados bibliográficas, Pubmed/Medline (*MeSH terms*), Cochrane (*MeSH terms*) e BVS (*DeCs terms*), os seguintes termos em português e operadores booleanos foram utilizados: “Humanos” OR “Ratos Wistar” OR “Camundongos” AND “Inflamação” OR “Ferimentos e lesões” OR “Cicatrização” AND “Diabetes” AND “Fitoterapia” OR “Plantas medicinais”. Para os termos em inglês juntamente com seus operadores booleanos foram empregados: “Humans” OR “Rats, Wistar” OR “Mice, Swiss” AND “Inflammation” OR “Wounds and Injuries” OR “Wound Healing” AND “Diabetes” AND “Phytotherapy” OR “Plants, Medicinal”. O Operador booleano AND foi utilizado. A estratégia de busca proposta neste estudo foi realizada no dia 09 de março de 2023.

### Seleção dos estudos

Para conduzir esta pesquisa e guiar a busca e seleção dos estudos primários, uma pergunta de pesquisa norteadora foi formulada de acordo com a estratégia do acrônimo PICO<sup>10</sup>, sendo: P = paciente; I = intervenção; e CO = Comparação e Desfecho (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios de elegibilidade PICOT.

Pergunta PICOT:	Quais plantas medicinais são indicadas para cicatrização de feridas diabéticas?
População	Humanos, ratos e camundongos diabéticos com existência de processo inflamatório, ferimentos ou lesões indicativas de Diabetes Mellitus tipo II.
Intervenção	Plantas medicinais independente da posologia/via de administração.
Comparação	Não se aplica.
Desfecho (Outcome)	Efeito terapêutico positivo na cicatrização de feridas diabéticas.
Tipos de estudo	Quantitativos, qualitativos e mistos.

Fonte: elaborado pelo autor.



Para o rastreamento dos possíveis estudos a serem incluídos nesta revisão integrativa, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: Artigos publicados nos últimos 5 anos que abordam a ação de plantas medicinais na inflamação, ferimentos, lesões ou cicatrização em humanos, ratos ou camundongos diabéticos; estudos nos idiomas inglês, espanhol e português; estudos sem restrição do país de origem; estudos sem restrição de idade e sexo quanto a população; No mais, os critérios de exclusão foram literatura cinzenta; dissertações, teses, editoriais, cartas ao leitor, resumos de eventos, artigos em duplicidade, estudos que não apresentavam abordagem do tema e desfecho proposto e artigos não disponíveis na íntegra.

Todos os estudos identificados por meio da busca inicial nas bases de dados foram arquivados em um banco de dados preparado no *software* Excel (Versão 16.4) no qual foram avaliados, organizados e as duplicações removidas manualmente pela ferramenta de buscar palavras, assim como pelo aplicativo Rayyan<sup>11</sup>.

Um fluxograma foi utilizado para quantificar os artigos escolhidos. A síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa foi apresentada em formato de tabela possuindo os seguintes dados: estudo primário, população, planta medicinal, tempo de tratamento com descrição da posologia e veículo, local da ferida e efeito cicatrizante.

## RESULTADOS

De acordo com a busca eletrônica foram encontradas um total de 106 referências: Pubmed (n=71), Cochrane (n=4), e BVS (n=30). Após excluir 19 estudos duplicados, foram selecionadas 87 referências para avaliação de elegibilidade. Após leitura dos títulos e resumos, um total de 65 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. O texto completo de 22 artigos foi avaliado para elegibilidade, e 7 artigos foram excluídos pelas seguintes razões: não contemplou o diabetes (n=5), não contemplou feridas (n=1), e não contemplou plantas medicinais (n=1). Ao final de todo o processo foram selecionados para inclusão nesta revisão 15 artigos.

A Tabela 2 demonstra a síntese dos estudos incluídos no presente estudo. Os anos de maior publicação foram em 2019 (n=4) e em 2022 (n=4), todos no idioma inglês. A respeito do método científico dos estudos, majoritariamente eram do tipo experimental (n=7), sendo que uma quantidade de n=5 e n=4 estudos manusearam





camundongos e ratos, respectivamente. Outros estudos contemplam a revisão bibliográfica (n=5), ensaio clínico (n=1) e relato de caso (n=1).

Em relação às plantas estudadas, a *Aloe vera* (n=4) foi a mais citada, seguido do Azeite de oliva (n=2), *Centella asiatica* (n=2), bem como duas espécies de *Cinnamomum*. Tanto a *Aloe vera* quanto o Azeite apresentaram bons resultados cicatrizantes em feridas diabéticas (Tabela 2).

O tempo de tratamento dos artigos encontrados variou de 7 dias a 1 mês com dominância de 14 dias de tratamento (n=4). O veículo predominante estudado nas plantas medicinais foram os extratos alcoólicos, etanólicos ou metanólicos (n=4) e extrato de folhas (n=4), seguido do extrato aquoso (n=3). Houve falha na obtenção de dados do tempo de tratamento, posologia e veículo devido ao não relato provenientes dos autores (Tabela 2).

Ainda sobre a Tabela 2, os resultados mostram que os locais das feridas foram por excisão (n=9), incisão (5), pele (n=5), ferida ou pé diabético em animais (n=4), pé diabético em humanos (n=4), e polegar (n=1). Os efeitos cicatrizantes das diversas plantas medicinais na população diabética estudada foram prevaletentes a melhora das feridas (n=15), aumento da síntese de colágeno (n=6), aumento do tecido de granulação (n=4), redução no tamanho da ferida (n=4), melhora da úlcera (n=3), melhora contração da ferida (n=2), aumento na resistência à tração de feridas (n=2), rápida regeneração tecidual (n=2).

No entanto, houve um estudo incerto sobre o poder da *Pimpinella anisum* sobre a cicatrização de feridas<sup>7]</sup>, além da não comprovação da melhora das úlceras do pé diabético em humanos com o uso do extrato de folhas de melão amargo (*Momordica Charantia L.*)<sup>12</sup>. Apenas um estudo relatou eventos adversos com o uso do creme ON101 contendo o extrato de *Plectranthus amboinicus* e *Centella asiatica*<sup>13</sup>.



Tabela 2. Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa (n=15).

Estudo primário	População	Planta medicinal	Tempo de tratamento/Posologia/Veículo	Local da Ferida	Efeito cicatrizante
Oguntibeju (2019) <sup>3</sup>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Camundongo diabético BALB/c.</li><li>2. Ratos diabéticos.</li><li>3. Ratos Wistar fêmeas diabéticas e Ratos Sprague Dawley fêmeas diabéticas.</li><li>4. Ratos diabéticos.</li><li>5. Ratos Sprague Dawley diabéticos.</li><li>6. Ratos diabéticos.</li><li>7. Ratos diabéticos.</li><li>8. Ratos e ratas diabéticos.</li><li>9. Ratos Wistar diabético.</li><li>10. Ratos Wistar diabéticos.</li><li>11. Ratos Wistar diabéticos.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Rosmarinus officinalis;</li><li>2. Carica papaya;</li><li>3. Radix Rehmanniae.</li><li>4. Annona squamosa.</li><li>5. Catharanthus roseus.</li><li>6. Centella asiatica.</li><li>7. Acalypha langiana.</li><li>8. Hylocereus undatus.</li><li>9. Punica granatum.</li><li>10. Aloe vera.</li><li>11. Martynia annua.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 15 dias; óleo essencial; não relata posologia; extrato aquoso.</li><li>2. Frutas verdes.</li><li>3. Extrato da planta por 18 dias.</li><li>4. Extrato alcoólico das folhas por 17 dias.</li><li>5. Extrato etanólico por 10 dias.</li><li>6. Não relatado.</li><li>7. Extrato aquoso de folhas frescas; tópico.</li><li>8. Extratos de folhas, flores e frutas 0,5%.</li><li>9. Nove dias de tratamento.</li><li>10. Extrato.</li><li>11. Extrato das folhas.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Excisão cutânea.</li><li>2. Excisão cutânea.</li><li>3. Modelo de pé diabético em ratos.</li><li>4. Excisão cutânea.</li><li>5. Excisão cutânea.</li><li>6. Excisão cutânea.</li><li>7. Excisão e incisão cutânea.</li><li>8. Excisão cutânea.</li><li>9. Pele.</li><li>10. Excisão e incisão cutânea.</li><li>11. Excisão cutânea.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Sim, aumentou o tecido de granulação.</li><li>2. Sim, aumento do tecido de granulação e a cicatrização de feridas.</li><li>3. Sim, promoção da cicatrização por meio da regeneração, angiogênese e controle da inflamação.</li><li>4. Sim, redução no tamanho da ferida, melhor resistência à tração e epitelização, aumento da síntese de colágeno e a contração da ferida.</li><li>5. Sim, aumentou a taxa de contração da ferida com proliferação do tecido de granulação e rápida deposição de colágeno.</li><li>6. Talvez, pode facilitar a cicatrização de feridas.</li><li>7. Sim, regeneração tecidual rápida em seções de tecido de granulação.</li><li>8. Sim, aumento na resistência à tração; aumento significativo no conteúdo de colágeno dos tecidos de granulação.</li><li>9. Sim, regeneração tecidual e possível uso no tratamento de feridas.</li><li>10. Sim, aumento no conteúdo de colágeno, proteína e DNA em</li></ol>



					tecidos de granulação; efeitos benéficos nas várias fases da ferida cicatrização, como fibroplasia, formação de colágeno e contração. 11. Fibras colágenas bem organizadas, aumento de células fibroblásticas
Zhang et al. (2021) <sup>14</sup>	1. Não relatado. 2. Não relatado	1. Strychnos pseudoquina. 2. Quercetina	1. Extrato alcoólico. 2. Não relatado	1. Não relatado. 2. Não relatado	1. Acelera a cicatrização de feridas. 2. Acelera a cicatrização de feridas.
Chakraborty et al. (2022) <sup>13</sup>	1. n=236 participantes diabéticos. 2. n=25 participantes diabéticos. 3. n=34 participantes diabéticos. 4. n=40 participantes diabéticos. 5. n=10 participantes diabéticos.	1. ON101 creme (extrato de <i>Plectranthus amboinicus</i> e <i>Centella asiatica</i> ). 2. Semelil 3. Azeite de Oliva. 4. Formulação de poliervas (óleo de <i>G. glabra</i> , <i>M. paradisiaca</i> , <i>C. longa</i> , <i>P. odoratissimus</i> , <i>A. vera</i> , <i>C. nucifera</i> ). 5. Semelil (ANGIPARS™ - <i>Melilotus officinalis</i> )	1. Não relatado. 2. Via intravenosa. 3. Não relatado. 4. Não relatado. 5. Oito semanas.	1 - 5: Úlcera em pé diabético.	1. Sim, incidência de cicatrização completa, embora presença eventos adversos. 2. Sim, a área da úlcera do pé foi reduzida. e o fechamento da ferida foi maior que o grupo controle. 3. Sim, o tratamento reduziu a área da úlcera e a profundidade da úlcera. 4. Sim, efeito de cicatrização semelhante à de creme de sulfadiazina de prata padrão. 5. Sim, eficaz na redução do tamanho da ferida em pelo menos 50%.
Hernandez-Hernandez et al. (2021) <sup>15</sup>	Camundongos <i>Mus musculus</i> diabéticos	<i>Jatropha Neopauciflora</i> Pax Latex	Látex tópico 50% a cada 12 h por 7 dias	Corte longitudinal de 1 cm na pele (epiderme, derme, hipoderme)	Sim, latex 50% causou um fechamento de ferida e formação de cicatriz; apresentou várias células (mais abundante os fibroblastos)





Alsarayreh et al. (2022) <sup>16</sup>	Ratos Wistar diabéticos	1. G. arabica e M. sylvestris 2. R. coriaria	1 Extrato metanólico das folhas; 200 mg/kg oral por 15 dias 2. Extrato metanólico dos frutos	Pele	Sim, os extratos metanólicos de G. arabica e R. coriaria exibiu potentes propriedades cicatrizantes
Hashemnia et al., (2019) <sup>7</sup>	Ratos Sprague-Dawley diabéticos (n=60)	Pimpinella anisum	10% por 14 dias	Incisão cutânea	Sim, promove a atividade de cicatrização
Fallah et al. (2020) <sup>17</sup>	Ratos Wistar diabéticos machos (n=64)	Teucrium polium	2%, 3%, 4%, 5% and 10% T. polium por 21 dias	Incisão cutânea	Sim, a pomada de T. polium 10% apresentou o melhor efeito de cicatrização de feridas com 89,21% de fechamento de feridas.
Karimi et al. (2019) <sup>18</sup>	Pacientes com pé diabético (n=45)	Azeite de oliva	4 ml/dia por 1 mês	Ferida em pé diabético (sola, calcanhar, dedo do pé)	Sim, o azeite de oliva indicou melhor cicatrização de feridas
Haghani et al (2022) <sup>19</sup>	Não relatado	Aloe vera	Não relatado	Pele	Sim, através da diminuição da glicemia e estímulo da produção das fibras de colágeno e elastina.
El-Ashram et al. (2021) <sup>20</sup>	Modelos animais não especificados	1. Cordia verbenacea; 2. Matricaria species; 3. Astragalus propinquus; 4. Ampelopsis japonica; 5. Cinnamomum cassia; 5. Carthamus tinctorius; 6. Curcuma longa; 7. Blumea Balsamifera	Quantidade não especificada	Feridas diabéticas, cortes, e feridas em geral.	Sim, 6. Curcuma: bloqueando a expressão ou síntese de fator de crescimento induzível por hipóxia-1alpha (HIF-1a)[58]. A terapia com curcumina melhorou a cicatrização de feridas cutâneas em ratos diabéticos, diminuindo a persistência do quadro inflamatório (através da diminuição da expressão de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e MMP-9 e aumentando os níveis de IL-10) e aumentando os níveis de enzimas antioxidantes (através do aumento dos níveis de



					<p>SOD, catalase e GPx) no local da ferida; 7 Aloe vera: Em roedores, o uso do extrato etanólico do gel de Aloe vera reduziu as feridas do pé diabético. As descobertas mostram que o Aloe vera pode ter um efeito benéfico nos processos de cicatrização de feridas, como fibroplasia, formação de colágeno e contração, resultando em cicatrização mais rápida. É provável que a capacidade do gel de Aloe vera de melhorar a cicatrização de feridas em ratos diabéticos se deve ao seu comportamento hipoglicêmico</p>
Daemi et al. (2019) <sup>21</sup>	Camundongos	Cinnamomum verum	5% e 10% As pomadas foram aplicadas topicamente uma vez/dia por 14 dias consecutivos. A área da ferida foi medida nos dias 3, 6, 9 e 14 dias.	Feridas diabéticas.	<p>sim, O tratamento tópico com C. verum inibiu significativamente a taxa de peroxidação lipídica devido ao aumento do status antioxidante do tecido por regulando o TAC. A diminuição do nível de MDA tecidual no C. verum implicam bem o status antioxidante no C. verum. Em estudos anteriores, o aumento do nível de espécies reativas de oxigênio foi associado à taxa de infiltração de neutrófilos no ambiente de alto teor de glicose de feridas diabéticas (Bitar e Al-Mulla 2012; Maggio et al. 2013). A propriedade antioxidante da canela é um fator chave para a melhoria da cicatrização de feridas (Kamath et al. 2003; Farahpour e</p>



					Habibi 2012). O sistema de defesa antioxidante defeituoso na condição diabética tem sido aceitos, e derivados de plantas (extratos, óleos essenciais e ativos compostos) têm sido sugeridos para melhorar o efeito antioxidante (Eo et al. 2016). O estresse oxidativo na área da ferida aumenta o dano de proteínas, nucleotídeos e níveis lipídicos
Gharaboghaz et al. (2020) <sup>22</sup>	Camundongos BALB machos	1. Teucrium polium 2. Aloe vera	5% e 10% de Teucrium polium e Aloe vera por 14 dias	Pele	Sim, o uso concomitante de Teucrium polium e Aloe vera administração tem melhores efeitos para diminuir a área da ferida.
Dos Santos et al. (2020) <sup>23</sup>	1 participante diabético do sexo masculino, com 62 anos, portador de diabetes mellitus tipo 2 há 13 anos.	Piper amalago L	Folhas O extrato aquoso das folhas de Piper amalago L. foi preparado em água fervente, durante o processo de fervura as folhas secas foram submersas na água fervente e deixadas por cinco minutos. O polegar lesionado foi submerso na solução e as folhas foram colocadas sobre a lesão por 15 dias.	Polegar esquerdo	Sim, foi indicado melhoras no processo de cicatrização, de acordo com o autor.
Rosyid et al. (2018) <sup>12</sup>	Pacientes com ulcerações em pés diabéticos (n=30), sendo divididos em 2 grupos.	Melão amargo (Momordica Charantia L.)	Extrato de folhas  Os pacientes receberam 6 g/dia de extrato de folhas de melão amargo, por 4 semanas, no grupo de tratamento (n = 15) e placebo	Pé	Não, foi comprovado que os extratos de folhas de melão amargo não têm efeito nos níveis séricos de TNF- $\alpha$ e na melhora das úlceras do pé diabético



			(n = 15) no grupo controle		
Loo et al. (2021) <sup>24</sup>	Camundongos C57BL/6	Pereskia bleo	Aplicação tópica de bleógeno pB1 (1 nmol/ferida; n = 12 feridas; 6 camundongos), K29k]pB1 (1 nmol/ferida; n = 12 feridas; 6 camundongos) e EGF (1 nmol/ferida; n = 12 feridas; 6 camundongos), durante 14 dias.	Incisão cutânea	Sim, a partir do 4º dia após a lesão, as feridas tratadas topicamente com EGF, bleógeno pB1 ou K29k]pB1 por cinco dias consecutivos cicatrizaram a uma taxa significativamente mais rápida

Fonte: elaborado pelo autor.



## DISCUSSÃO

A presente revisão de literatura integrativa com total de 15 artigos incluídos, demonstrou em sua grande maioria uma melhora na cicatrização de feridas diabéticas. Em especial, foi obtido quatro estudos com o *Aloe Vera*, no qual apresentou resultados positivos na recuperação de tegumento. Estudo *in vitro* já tinha demonstrado a aceleração da cicatrização de feridas com a proliferação e migração de fibroblastos<sup>25</sup>. No mais, outros dois artigos no atual estudo mostraram que o Azeite de oliva também obteve resultados assertivos na cicatrização de lesões diabéticas. Dessa forma, há concordância com um estudo anterior que também mostrou uma melhora na cicatrização úlceras de pressão em camundongos<sup>26</sup>.

Em contrapartida, por meio do estudo de Hashemnia et al.<sup>7</sup> (2019), foi evidenciado uma ineficácia da *Pimpinella anisum* quanto à cicatrização de feridas, no entanto, foi demonstrado que sementes dessa planta foram uma fonte promissora de cura natural de feridas<sup>27</sup>.

Estudo com *Cinnamomum verum* (*C. verum*) demonstraram que a administração tópica sob feridas diabéticas resultou em um avanço na cicatrização em camundongos BALB, havendo uma melhor proliferação celular e efeito antioxidante, tratados com 5 e 10% de *C. verum*<sup>17</sup>. Ademais, há conformidade com um estudo do mesmo ano, onde mostra um progresso na regeneração epitelial das feridas em camundongos da mesma espécie, porém, não se tratando de feridas diabéticas, sendo tratados com 2 e 4% de *C. verum*<sup>28</sup>.

Rosyid et al.<sup>12</sup> (2018) realizaram um estudo de comparação com a planta *Momordica Charantia L.*, no qual, 30 pacientes com idades entre 30 - 65 anos, com ulcerações diabéticas nos pés, graus II e III, foram divididos em 2 grupos, de tratamento e placebo, e submetidos aos estudos recebendo 6 g/dia de extrato de folhas de melão amargo por 4 semanas; em conclusão dos resultados apresentados em estudo, não houve melhora das úlceras do pé diabético dos pacientes ou demonstra na melhora nos níveis séricos de TNF- $\alpha$ <sup>12</sup>. Todavia, um estudo realizado de janeiro a julho de 2020, em camundongos BALB não diabéticos (n=30), que foram divididos em grupos pelo tempo de tratamento, entre 7 e 14 dias, e na forma tópica de gel e creme a 1%, feitos na Universidade Nacional de Trujillo, no Peru, demonstrou que, o extrato acetônico de *Momordica Charantia L.*, auxiliou no processo de





cicatrização de feridas, tendo a formulação de creme 1% como o tratamento mais eficaz, possuindo um efeito antimicrobiano e antioxidante<sup>29</sup>.

Outra planta com resultados eficazes no tratamento de feridas diabéticas foi da espécie *Curcuma longa*, comprovando seu ótimo efeito quando administrado em óleo essencial, o que contrapõe o resultado de uma outra espécie do mesmo gênero de curcuma, *Curcuma zanthorrhiza Roxb*, que apenas tem como função o tratamento direto da doença Diabetes Mellitus tipo II, ou seja, não havendo resultados significativos para feridas provocadas pela patologia<sup>30</sup>.

O vegetal da espécie *Teucrium polium*, resultou numa excelente medida de tratamento contemplando feridas in vivo de ratos diabéticos, quando se administrou pomadas na concentração de 10% do extrato da planta<sup>17</sup> e sua ação também foi comprovada em outro estudo utilizando ratos, porém, esses não contemplavam feridas diabéticas, e sim incisões cirúrgicas além do uso de filmes à base do vegetal que aumenta a contração da ferida e oferece uma recuperação mais rápida da ferida do animal em estudo<sup>31</sup>.

Assim, diante dos resultados obtidos, o uso de plantas medicinais para o tratamento de feridas diabéticas têm sido amplamente investigado. No entanto, faz-se necessário a continuidade de estudos para melhor comprovação de sua eficácia, a começar pela padronização dos modelos em estudo experimental, patologia, tempo de uso e posologia, seja por meio do uso individual ou concomitante das plantas medicinais.

Este estudo apresentou algumas limitações. Primeiro, salientam-se as restrições relativas aos números de bases de dados selecionadas para a busca dos estudos. Segundo, o período de publicação das pesquisas, no qual, selecionamos com base nos últimos cinco anos. Terceiro, selecionamos artigos nos idiomas em inglês, português e espanhol. Quarto, a não inclusão de literaturas não usuais.

## CONCLUSÃO

Maioritariamente, as plantas medicinais apresentadas apresentaram efeito cicatrizante em feridas diabéticas, sendo destacadas a Aloe- vera e o azeite de oliva. O uso de plantas medicinais no tratamento de feridas diabéticas tem sido explorado como uma abordagem complementar em conjunto com os cuidados médicos convencionais. Algumas plantas possuem propriedades que podem auxiliar na



cicatrização, redução da inflamação e combate a infecções, que são questões importantes no tratamento de feridas em indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo II.

#### FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

#### CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.



## REFERÊNCIAS

1. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19–40. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>.
2. Song K, Chambers AR. Diabetic Foot Care. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. Publicado em 25 de julho de 2022. PMID: 31971750.
3. Oguntibeju OO. Medicinal plants and their effects on diabetic wound healing. *Vet World*. 2019;12(4):653–663. Disponível em: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.653-663>.
4. Labib AM, Winters R. Complex Wound Management. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 35015410.
5. Pedroso RDS, Andrade G, Pires RH. Medicinal plants: an approach to rational and safe use. *Physis*. 2021;31:1–19. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312021310218>.
6. Muniandy K, Gothai S, Tan WS, Kumar SS, Mohd Esa N, Chandramohan G, et al. In Vitro Wound Healing Potential of Stem Extract of *Alternanthera sessilis*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018;2018:3142073. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/3142073>.
7. Hashemnia M, Nikousefat Z, Mohammadalipour A, Zangeneh MM, Zangeneh A. Wound healing activity of *Pimpinella anisum* methanolic extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Wound Care*. 2019;28(Suppl 10):S26–36. Disponível em: <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.sup10.s26>.
8. Beserra FP, Xue M, De Azevedo Maia GL, Rozza AL, Pellizzon CH, Jackson CJ. Lupeol, a pentacyclic triterpene, promotes migration, wound closure, and contractile effect in vitro: Possible involvement of PI3K/Akt and p38/ERK/MAPK pathways. *Molecules*. 2018;23(11):2819. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules23112819>.
9. Namgoong S, Lee H, Han SK, Lee HW, Jeong SH, Dhong ES. Effect of Panax ginseng extract on the activity of diabetic fibroblasts in vitro. *Int Wound J*. 2019;16:737–45. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iwj.13091>.
10. Munn Z, Stern C, Aromataris E, Lockwood C, Jordan Z. What kind of systematic review should I conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18:1–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0468-4>.
11. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:1–10. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
12. Rosyid FN, Dharmana E, Suwondo A, Heri Nugroho KHS, Sugiarto. The effect of bitter melon (*Momordica charantia* L.) leaves extract on TNF- $\alpha$  serum levels and diabetic foot ulcers improvement: Randomized controlled trial. *Biomed Pharmacol J*.



2018;11:1413–21. Disponível em: <https://doi.org/10.13005/bpj/1505>.

13. Chakraborty R, Borah P, Dutta PP, Sen S. Evolving spectrum of diabetic wound: Mechanistic insights and therapeutic targets. *World J Diabetes*. 2022;13:696–716. Disponível em: <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i9.696>.

14. Zhang W, Chen L, Xiong Y, Panayi AC, Abududilibaier A, Hu Y, et al. Antioxidant Therapy and Antioxidant-Related Bionanomaterials in Diabetic Wound Healing. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:1–14. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.707479>.

15. Hernandez-Hernandez AB, Alarcon-Aguilar FJ, Garcia-Lorenzana M, Rodriguez-Monroy MA, Canales-Martinez MM. *Jatropha Neopauciflora* Pax Latex Exhibits Wound-Healing Effect in Normal and Diabetic Mice. *J Evidence-Based Integr Med*. 2021;26:1–10. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2515690X20986762>.

16. Alsarayreh AZ, Oran SA, Shakhanbeh JM, Khleifat KM, Al Qaisi YT, Alfarrayeh II, et al. Efficacy of methanolic extracts of some medicinal plants on wound healing in diabetic rats. *Heliyon*. 2022;8:e10071. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10071>.

17. Fallah Huseini H, Abdolghaffari AH, Ahwazi M, Jasemi E, Yaghoobi M, Ziaee M. Topical Application of *Teucrium polium* Can Improve Wound Healing in Diabetic Rats. *Int J Low Extrem Wounds*. 2020;19(2):132–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1534734619868629>.

18. Karimi Z, Behnammoghadam M, Rafiei H, Abdi N, Zoladl M, Talebianpoor MS, et al. Impact of olive oil and honey on healing of diabetic foot: A randomized controlled trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:347–54. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CCID.S198577>.

19. Haghani F, Arabnezhad MR, Mohammadi S, Ghaffarian-Bahraman A. Aloe vera and Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus. *Rev Bras Farmacogn*. 2022;32(2):174–87. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s43450-022-00231-3>.

20. El-Ashram S, El-Samad LM, Basha AA, El Wakil A. Naturally-derived targeted therapy for wound healing: Beyond classical strategies. *Pharmacol Res*. 2021;170:105749. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105749>.

21. Daemi A, Lotfi M, Farahpour MR, Oryan A, Ghayour SJ, Sonboli A. Topical application of *Cinnamomum* hydroethanolic extract improves wound healing by enhancing re-epithelialization and keratin biosynthesis in streptozotocin-induced diabetic mice. *Pharm Biol*. 2019;57(1):799–806. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1687525>.

22. Gharaboghaz MNzadeh, Farahpour MR, Saghaie S. Topical co-administration of *Teucrium polium* hydroethanolic extract and Aloe vera gel triggered wound healing by accelerating cell proliferation in diabetic mouse model. *Biomed Pharmacother*. 2020;127:110189. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110189>.

23. Santos VLP, Ribas JLC, Lima CP, Campos R, Garcia AC, Budel JM, et al. The wound healing effect of aqueous extract from *Piper amalago* L. in diabetic patient. *Explore*. 2020;16(5):368–71. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.explore.2019.12.001>.



24. Loo S, Kam A, Li B Bin, Feng N, Wang X, Tam JP. Discovery of Hyperstable Noncanonical Plant-Derived Epidermal Growth Factor Receptor Agonist and Analogs. *J Med Chem.* 2021;64(11):7746–59. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00551>.
25. Teplicki E, Ma Q, Castillo DE, Zarei M, Hustad AP, Chen LJ. The Effects of Aloe vera on Wound Healing in Cell Proliferation, Migration, and Viability. *Wounds.* 2018;30(8):263–8.
26. Donato-Trancoso A, Monte-Alto-Costa A, Romana-Souza B. Olive oil-induced reduction of oxidative damage and inflammation promotes wound healing of pressure ulcers in mice. *J Dermatol Sci.* 2016;83(1):60–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.03.012>.
27. Ghilisi Z, Kallel R, Krichen F, Hakim A, Zeghal K, Boudawara T, et al. Polysaccharide from *Pimpinella anisum* seeds: Structural characterization, anti-inflammatory and laser burn wound healing in mice. *Int J Biol Macromol.* 2020;156:1530–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.201>.
28. Seyed Ahmadi SG, Farahpour MR, Hamishehkar H. Topical application of Cinnamon verum essential oil accelerates infected wound healing process by increasing tissue antioxidant capacity and keratin biosynthesis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2019;35(11):686–94. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/kjm2.12120>.
29. Sagástegui-Guarniz WA, Silva-Correa CR, Villarreal-La Torre VE, González-Blas MV, Sagástegui-Guarniz WO, Calderón-Peña AA, et al. Wound healing by topical application of *Momordica charantia* L. formulations on mice. *Vet World.* 2021;14(11):2699–704. Disponível em: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.2699-2704>.
30. Dosoky NS, Setzer WN. Chemical composition and biological activities of essential oils of curcuma species. *Nutrients.* 2018;10(9):1196. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu10091196>.
31. Kharroubi M, Bellali F, Karrat A, Bouchdoug M, Jaouad A. Preparation of Teucrium polium extract-loaded chitosan-sodium lauryl sulfate beads and chitosan-alginate films for wound dressing application. *AIMS Public Health.* 2021;8(4):754–75. Disponível em: <https://doi.org/10.3934/publichealth.2021059>.