



UNISUL

UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA

VICTOR ELIAS LAURINDO

**AVALIAÇÃO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CIRÚRGICAS APÓS
MASTECTOMIA EM CADELAS COM USO DE ÓLEO DE COPAÍBA**

Tubarão

2018

VICTOR ELIAS LAURINDO

**AVALIAÇÃO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CIRÚRGICAS APÓS
MASTECTOMIA EM CADELAS COM USO DE ÓLEO DE COPAÍBA**

Defesa dos resultados do Projeto de Pesquisa apresentado ao Curso de Medicina Veterinária, da Universidade do Sul de Santa Catarina, como requisito parcial para aprovação na unidade de aprendizagem Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientadora: Débora Maria Marques Callado de Oliveira, Ma

Tubarão

2018

VICTOR ELIAS LAURINDO

**AVALIAÇÃO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CIRÚRGICAS APÓS
MASTECTOMIA EM CADELAS COM USO DE ÓLEO DE COPAÍBA**

Defesa dos resultados do Projeto de Pesquisa apresentado ao Curso de Medicina Veterinária, da Universidade do Sul de Santa Catarina, como requisito parcial para aprovação na unidade de aprendizagem Trabalho de Conclusão de Curso II.

Tubarão, novembro de 2018.

Professora e orientadora Débora Maria Marques Callado de Oliveira, Ma
Universidade do Sul de Santa Catarina

Adriano de Souza Neto, Me
Universidade do Sul de Santa Catarina

Ester Meire Costa Gouveia Blazius, Ma.
Universidade do Sul de Santa Catarina

RESUMO

Atualmente o uso de fitoterápicos para tratamento de feridas é muito utilizado, sendo que a aplicação deles ocorre desde os primórdios da humanidade. A flora brasileira tem um poderoso arsenal que frequentemente é estudado para buscar novas opções de tratamentos, dentre essas pesquisas, o óleo de copaíba se destaca no processo de cicatrização de feridas. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito do óleo de copaíba na cicatrização de feridas em cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. Foi realizada a divisão de dois grupos para observar eficácia no tratamento, sendo o avaliador e o tutor cegos para este. Foram estudadas 3 cadelas, no grupo um (n: 2), foi realizado o tratamento da ferida cirúrgica com o óleo de copaíba a 10%, uma vez ao dia, durante 14 dias. No grupo dois (controle; n:1), foi realizado o tratamento da ferida somente com o veículo do composto, pelo mesmo período de tempo. As feridas foram avaliadas de forma macroscópica quanto a presença de exsudato, edema, integridade da pele, deiscência de pontos, fibrose cicatricial e necrose, as quais foram registradas fotograficamente em três tempos distintos (dia 1, 7 e 14). Embora o número de animais do presente estudo seja pequeno, quando avaliados individualmente, os pacientes tratados com o óleo de copaíba demonstraram discreta melhora dos parâmetros de avaliação da cicatrização, principalmente referente à integridade da pele.

Palavras-chave: Fitoterapia, câncer de mama, feridas, cicatrizante.

ABSTRACT

Currently the use of herbal medicines for wound treatment is widely used, and the application of them occurs from the beginnings of mankind. The Brazilian flora has a powerful arsenal that is often studied to find new treatment options, among these research, copaiba oil stands out in the process of wound healing. This study aimed to evaluate the effect of copaiba oil on wound healing in bitches submitted to total unilateral mastectomy. The division of two groups was performed to observe efficacy in the treatment, being the evaluator and the tutor blind to this one. Three bitches were studied in group one (n: 2), surgical wound treatment with 10% copaiba oil was performed once a day for 14 days. In group two (control; n: 1), the wound treatment was performed only with the vehicle of the compound, for the same period of time. Wounds were evaluated macroscopically in the presence of exudate, edema, skin integrity, dot dehiscence, cicatrice fibrosis and necrosis, which were photographed at three different times (days 1, 7 and 14). Although the number of animals in the present study is small, when evaluated individually, patients treated with copaiba oil showed a slight improvement in healing parameters, mainly regarding skin integrity.

Key words: Phytotherapy, breast cancer, wounds, healing

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Etapas da cicatrização de feridas	13
Figura 2: Representação esquemática da especificidade celular imunológica correlacionada temporalmente com as fases de cicatrização.....	17

LISTA DE SIGLAS

OSH – Ovariosalpingohisterectomia

NaCl- Cloreto de sódio

CEUA- Comitê de ética e pesquisa com animais

AGRADECIMENTOS

Deixo aqui meus agradecimentos a minha esposa Daiane Nandi que sempre esteve ao meu lado durante toda essa jornada me apoiando e incentivando, sem o seu apoio a realização desse sonho não estaria acontecendo. Agradeço também a MCA MEDICAL VET por me proporcionarem uma experiência singular no acompanhamento da rotina da clínica veterinária engrandecendo meus conhecimentos, em especial para Médica Veterinária Carina Freccia que está sempre disposta a me ajudar e auxiliar. Agradeço também a minha colega Bianca Thomazi que está sempre me ajudando, e também a minha orientadora Débora Maria Callado por me auxiliar nesta etapa da vida acadêmica. A todos os profissionais que eu conheci e que de alguma maneira contribuíram para o meu crescimento deixo aqui meu muito obrigado!

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1 ANATOMIA DO TEGUMENTO.....	11
2.1.1 PELE	11
2.1.2 EPIDERME	12
2.1.3 DERME	13
2.1.4 HIPODERME	13
2.1.4 ANEXOS DA PELE	14
2.2 CICATRIZAÇÃO	14
2.2.1 HEMOSTASIA.....	15
2.2.2 INFLAMAÇÃO.....	16
2.2.3 PROLIFERAÇÃO	16
2.2.3.1 ANGIOGÊNESE	17
2.2.2.2 FIBROPLASIA	17
2.2.2.3 MATRIZ EXTRACELULAR	17
2.2.2.4 EPITELIZAÇÃO	18
2.2.3 CONTRAÇÕES DA FERIDA	18
2.2.4 REMODELAÇÃO	18
2.3 FITOTERAPIA.....	19
2.3.1 ÓLEO DE COPAÍBA.....	20
2.4 NEOPLASIA MAMÁRIA	22
2.4.1 INTRODUÇÃO.....	22
2.4.2 FATORES PREDISPOONENTES.....	22
2.4.3 MORFOLOGIA	23
2.4.4 EXAMES COMPLEMENTARES.....	24
2.4.5 ABORDAGEM TERAPÊUTICA.....	24
3 MATERIAL E MÉTODOS	26
4 RESULTADOS	28
5 ARTIGO.....	1
6 CONCLUSÃO.....	45
REFERÊNCIAS.....	46
ANEXOS.....	50

1 INTRODUÇÃO

A introdução de fitoterápicos no tratamento de doenças é cada vez mais frequente e uma das suas aplicações tem sido no tratamento de feridas. Essa utilização vem evoluindo desde os primórdios da humanidade, onde era realizada a aplicação de forma tópica ou por via oral. Nos dias atuais, a fitoterapia permanece sendo amplamente utilizada, contudo, disponibilizamos de tecnologia e veículos para analisar os efeitos fitoterápicos sobre as doenças.

O Brasil é reconhecido globalmente como a maior reserva florestal do mundo. Este poderoso arsenal da flora brasileira é constantemente pesquisado com intuito de descobrir novas substâncias para ajudar no processo de cicatrização de feridas. No entanto, ainda há muito a ser descoberto, já que maioria dos estudos ainda é guiada por ditos populares.

Este estudo avaliou o efeito de óleo de copaíba, que é popularmente usado pelos amazonenses para o tratamento de diversas doenças, incluindo a cicatrização de feridas. O óleo de copaíba já foi testado por alguns pesquisadores e há divergências sobre sua funcionalidade no processo de cicatrização, sendo que em algumas pesquisas sua eficácia foi positiva. Para realização desta pesquisa, foram estudadas cadelas as quais foram submetidas à cirurgia de mastectomia unilateral total. Esta é uma cirurgia extensa que proporciona grande área de tecido epitelial a ser cicatrizada, com altas taxas de complicações na cicatrização pós-operatória. O estudo foi dividido em dois grupos. O grupo 1 recebeu como tratamento da ferida cirúrgica com óleo de copaíba a 10% durante 14 dias e o grupo 2, recebeu placebo com óleo mineral pelo mesmo tempo. Os animais foram avaliados visualmente de forma macroscópica e as feridas registradas fotograficamente em três tempos distintos, antes (dia 1) e após o início do tratamento (dias 7 e 14).

Embora as pesquisas com fitoterápicos no tratamento de feridas tenham crescido nos últimos anos, a eficácia do óleo de copaíba ainda é incerta e até o momento, não foi constatada nenhuma pesquisa com seu uso no tratamento de feridas em cães. Se observada a eficácia nesta espécie, o óleo de copaíba poderá tornar-se um importante aliado no tratamento de feridas cirúrgicas de mastectomia em cadelas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANATOMIA DO TEGUMENTO

Segundo Konig e Liebich (2009), o tegumento comum chamado também de pele é o maior órgão dentre os mamíferos. Este órgão forma uma barreira externa no organismo exercendo assim algumas funções:

- Proteção do corpo contra fatores mecânicos, químicos, físicos e biológicos do ambiente;
- Armazenamento e excreção de água, vitaminas, eletrólitos e gordura;
- Termorregulação;
- Defesa imunológica;
- Comunicação;
- Receptores para percepção de pressão, dor, calor e frio;

A perda de 25% da pele pode acarretar em complicações graves levando ao óbito, ou seja, o tegumento é um órgão que tem função vital para o indivíduo. O tegumento pode também refletir sinais de patologias internas apresentando edema, icterícia ou cianose (KONIG; LIEBICH, 2009).

2.1.1 Pele

A pele é formada por epiderme, derme e tecido conjuntivo subcutâneo também chamado de hipoderme, podendo modificar sua espessura em algumas regiões do corpo, ficando mais espessa no sistema digestório, respiratório, urogenital, conjuntivas palpebrais e margens livres das pálpebras superiores e inferiores. As regiões anatômicas do corpo onde a pele é mais espessa são nos coxins e na área aglandular e sem pelo como a ponta do nariz. Sua cor tem variações conforme raça, mas no geral é negra no plano nasal, pálpebras, lábios, vulva, escroto e ânus (CONSTANTINESCU, 2005).

2.1.2 Epiderme

A epiderme é a camada mais superficial da pele, sendo formada por um epitélio estratificado, pavimentoso e queratinizado. A densidade da pelagem e a presença de glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas podem influenciar no tipo de epitélio, tanto quanto na sua espessura ou ausência. Sua constituição se dá pela presença de quatro tipos celulares: células de Merkel, células de Langerhans, melanócitos e ceranócitos. A maior parte da epiderme é constituída por queranócitos, cerca de 85%, outros 15% da composição da epiderme é composta por outros tipos celulares que apesar de estarem presente em menor número são de suma importância para o tegumento. A epiderme pode ser dividida em quatro camadas: camada basal, camada espinhosa, camada granulosa, camada córnea (KONIG; LIEBICH, 2009).

A camada basal é constituída por uma única camada de células cúbicas apoiando-se sobre a membrana basal com capacidade de proliferar-se. Devido ao efeito de vários estímulos e de uma variedade de fatores de crescimento, essas células se dividem e se diferenciam, porém ainda em contato com a membrana basal. Após a divisão e diferenciação essas células seguem para os estratos superiores. Onde a pele é mais fina, a multiplicação é mais rápida do que na pele espessa, talvez porque ocorra uma descamação mais lenta no tecido espesso (LARSSON 2016).

Outra camada é o estrato espinhoso, chamado desta forma devido aos seus queratinócitos terem formatos de espinhos no microscópio óptico. Há uma variedade de cerca de 20 tipos de queratinas, dentre elas mais ou menos 10 são específicas para as garras, pelos e cascos. Com o andamento da queratinização aumentam as ligações de dissulfeto entre os feixes de queratina compactando-os cada vez mais. A ligação é feita através de duas proteínas, as pacoglobinas e as desmoplaquinas. Já que a epiderme está sujeita a força de atrito, sua constituição é muito resistente para que haja a estabilidade mecânica das células (MILLER et al., 2013).

A camada granulosa é formada por células estreitas e longas com grande quantidade de grânulos basófilos, de fácil coloração com hematoxilina. Estas células sempre estão em processo de queratinização. No seu citoplasma, observa-se dois tipos de grânulos: grânulos lamelares, que são envolvidos por membrana e os grânulos de querato-hialina, que são irregulares e sem membranas. Quando ocorre a apoptose e queratinização os grânulos lamelares e a membrana citoplasmática se fundem indo para o espaço intercelular, ocasionando a vedação para dificultar a passagem de água no espaço intercelular. Porém, essa

vedação não oferece proteção contra substâncias oleosas nas quais ainda podem transpassar a epiderme (MILLER et al., 2013).

A camada córnea é formada pelo fim de uma etapa progressiva iniciada no estrato granuloso, com mecanismos de apoptose, digestão do núcleo de organelas e espessamento de membranas celulares. Dando origem a uma massa compacta envolta por membrana constituída por filamentos de queratina e querato-hialina (LARSSON 2016).

2.1.3 Derme

Composta por um gel rico em mucopolissacarídeos, fibras elásticas e colágenas além de vários tipos celulares. A derme protege de substâncias solúveis ou de tensões e forças compressivas. Também estão instalados neste complexo, os anexos da pele como os folículos de pelo, glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas, músculo eretor do pêlo, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e estruturas nervosas. Sua principal substância é um gel viscoso e elástico originário dos fibroblastos constituído quase que unicamente de mucopolissacarídeos, como a tenascina, fibronectina e mucina (LUCAS, 2008).

Segundo Konig e Liebich (2009), a espessura da derme tem variações dependendo da espécie e da área anatômica do corpo, normalmente é mais desenvolvida no lado extensor das articulações e menos desenvolvida no lado flexor.

2.1.4 Hipoderme

A hipoderme age como uma espécie de tela que unifica tecidos e órgãos subjacentes. É composta por células adiposas podendo exercer a função de isolante térmico e como uma reserva calórica. Em algumas partes do corpo, pode variar suas espessuras e proteger contra traumas, atuando como um amortecedor. Em regiões do corpo onde a movimentação da pele não é necessária essa tela, é inexistente ou há apenas um resquício dela, como por exemplo: sobre lábios, bochechas, pálpebras, pavilhão auricular ou ao redor do ânus (KONIG; LIEBICH, 2009).

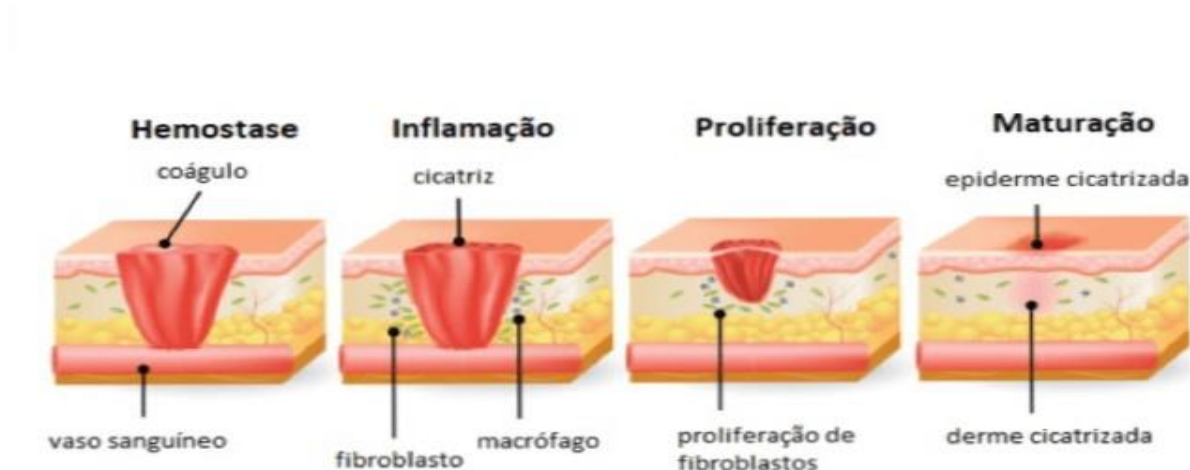
2.1.4 Anexos da pele

A pele possui alguns anexos. Esses anexos são as glândulas, pelos e unhas. As glândulas estão disseminadas por quase toda extensão corporal, normalmente acopladas aos pelos. Sua composição basicamente é feita por lipídeos. Unhas, também chamadas de garras, são compostas por epiderme cornificada, derme e tecido conjuntivo subcutâneo. Pelos crescem por quase todo corpo, sua pigmentação e espessura dependerá da espécie e raça (GUIRRO; GUIRRO, 2002).

2.2 CICATRIZAÇÃO

A cicatrização de feridas é uma atividade fisiológica normal para o reparo e a restauração do seguimento de um tecido após sofrer injúria. É uma sequência de acontecimentos microscópicos, macroscópicos e bioquímicos de alta complexibilidade. Devido ao avanço tecnológico na área molecular, é possível compreender um pouco melhor este evento. Através deste conhecimento, cabe ao clínico proporcionar tratamentos que podem potencializar o processo cicatricial de feridas, sabendo então o momento e maneira de atuar perante cada lesão. A cicatrização é dividida em quatro fases: hemostasia, inflamação, reparação e maturação (Figura 1) (WILLIAMS; MOORES, 2013).

Figura 1- Etapas da cicatrização de feridas.



Fonte: Adaptado de Inova News Room, 2017.

2.2.1 Hemostasia

A maioria das injúrias causadas a organismos vivos propicia modificações nas junções ou nas células endoteliais, podendo ocorrer a ruptura de vasos sanguíneos e o vazamento dos seus elementos. Na fase inicial do reparo, o tamponamento desses vasos é a primeira ação, sendo a vasoconstrição estimulada quase que juntamente com o estímulo da lesão que libera descargas adrenérgicas e a ação de mediadores provenientes da desgranulação de mastócitos, sucedendo a vasoconstrição como resposta primária. (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

Com o extravasamento do conteúdo sanguíneo e seus constituintes, a região injuriada é preenchida principalmente por plaquetas que formam um tampão formado pelas agregações das plaquetas, uma substância rica em fibrina que ocasionará hemostasia e uma barreira para evitar a entrada de microrganismos. Além disso, as plaquetas secretam vários mediadores de fatores de crescimento no local da lesão e glicoproteínas adesivas como a fibronectina e trombospondina que são matrizes celulares provisórias de suma importância. (MENDONÇA; COUTINHO-NETTO, 2009).

2.2.2 Inflamação

A lesão do tecido ocasionará também a liberação de histamina, serotonina e bradicina que farão vasodilatação no local, aumentando a afluência sanguínea, gerando assim, os sinais inflamatórios tal qual calor e rubor. Esta reação inflamatória pode permanecer por até três dias fazendo com que facilite a migração celular para a ferida com a ajuda de mediadores químicos que vão ampliar a permeabilidade vascular e ajudar na exsudação plasmática na chegada de elementos celulares para ferida. Um dos mediadores bioquímicos mais importantes para o processo de cicatrização é a prostaglandina que auxilia na exsudação celular, promove mitose celular e quimiotaxia leucocitária (TAZIMA; ANDRADE; MORIYA, 2008).

Os neutrófilos vindos da circulação são os primeiros a atingirem o tecido inflamado, são também os exemplares celulares predominantes entre o primeiro e segundo dia da inflamação, com a essencial função de destruir microrganismo por fagocitose. As próximas células, a chegar entre o segundo e quinto dia, são os macrófagos que vão ajudar os neutrófilos fazendo a fagocitose de microrganismo ou dos neutrófilos que perderam sua função e levando fragmentos peptídicos para o complexo maior de histocompatibilidade, fazendo uma ponte entre sistema imune inato e adaptativo. Os macrófagos produzem e exportam também mediadores lipídicos, peptídicos, proteínas e enzimas ligadas ao reparo. (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

2.2.3 Proliferação

A proliferação é fracionada em três etapas: angiogênese, fibroplasia e epitelização, que ocasionarão o fechamento da ferida. Essas divisões acontecem no momento onde há a maior fase inflamatória, tendo como característica a formação de tecido granulomatoso, construído por um leito capilar, fibroblastos, macrófagos, colágeno fibronectina e ácido hialurônico. Este processo se desenvolve por volta do terceiro dia após a lesão podendo permanecer por duas a três semanas, sendo ele também o responsável pela formação inicial no processo de cicatrização (TAZIMA; ANDRADE; MORIYA, 2008).

2.2.3.1 Angiogênese

A angiogênese é um processo que ocorre para a formação de novos vasos sanguíneos, que depende da relação da matriz celular provisória com seus mediadores que promovem a chegada e a proliferação das células endoteliais e desenvolvem novos capilares associados aos capilares existentes na borda da lesão (WILLIAMS; MOORES, 2013).

2.2.2.2 Fibroplasia

Em consequência ao trauma, células mesenquimais são transformadas em fibroblastos, seguindo para a inflamação, dividindo-se para dar origem a componentes para produção de matriz celular. Esses fibroblastos só são vistos a partir do terceiro dia, após ter sido feita a limpeza da área traumática pelos leucócitos mononucleados. A síntese de colágeno é, então, a principal função do fibroblasto na fase inflamatória. Para que ocorra a síntese de colágeno, são necessárias oxigenação das células, hidroxililação da prolina e lisina, reação que ocorre por uma enzima feita pelo próprio fibroblasto na presença de outros componentes como: ferro, testosterona, tiroxina, proteínas e algumas vitaminas. A constante degradação do colágeno pelo fibroblasto é o material responsável pela força tênsil na cicatriz que vai sendo substituída aos poucos, em semanas, por ligações cruzadas entre colágenos. (TAZIMA; ANDRADE; MORIYA, 2008).

2.2.2.3 Matriz extracelular

Alguns agentes são necessários para que haja a migração de células endoteliais e a formação de novos capilares tubulares. Além das células e citocinas ali presentes, precisa-se também de fibronectina, colágeno, vibronectina, laminina e tenascina. A matriz extracelular vai auxiliar na manutenção e crescimento dos vasos e também vai funcionar como ponte para a vinda de células para a região lesionada, ela também serve como modulador e reservatório de fatores de crescimento (VALDIRIEZ et al., 2005).

2.2.2.4 Epitelização

Até a trigésima sexta hora após a lesão, fatores de crescimento epidérmicos vão estimular a proliferação de células epiteliais, os ceratinócitos presente na pele podem sintetizar várias citocinas que vão estimular o fechamento da lesão. As células epiteliais seguem da borda da ferida para a região cruenta, ocasionando a neo-epitelização e a contração da ferida, fazendo a redução da sua área. Ocorre também a migração de ceratinocitos que se encontram na parte basal da epiderme revestindo o epitélio para recobrir a lesão. A movimentação das células epiteliais se dá de forma saltatória e desordenada na direção da borda para poder desta forma aproximá-las. (TAZIMA; ANDRADE; MORIYA, 2008).

2.2.3 Contrações da ferida

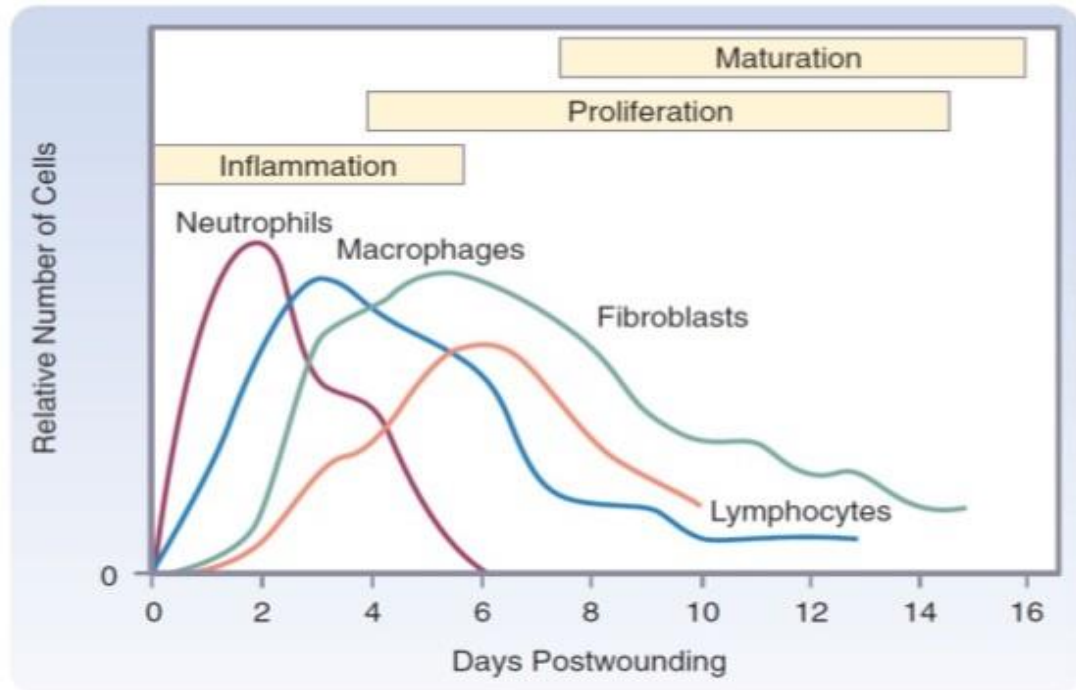
Conforme Tazima, Andrade e Moriya (2008) a contração ocorre por movimentos centrípetos por toda espessura de área lesionada, reduzindo o tamanho da ferida de forma desordenada. É um dos processos que tem muita importância sobre a cicatrização, principalmente em feridas abertas.

2.2.4 Remodelação

É a última etapa, ela acontece no colágeno e na matriz e é um processo longo podendo durar meses. Durante a remodelação, a cicatriz tem uma diminuição no seu tamanho e, por consequência, há redução da força de tensão e redução do eritema. Há reformulação de células de colágeno, a reabsorção de água aumenta, ocorre a firmeza da cicatriz e reduz sua espessura. A neo-vascularização diminui, e no seu término a cicatriz se torna avascular. Uma cicatrização bem-sucedida tende a ter 80% da força da pele íntegra e não possui relevo. Existem variáveis que podem influenciar no processo cicatricial como: idade, estado nutricional, patologias como a diabetes, distúrbios de coagulação, infecção, tamanho da lesão, técnica cirúrgica entre outros fatores. (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003).

A figura a seguir apresenta as fases do processo de cicatrização (Figura 2).

Figura 2 – Representação esquemática da especificidade celular imunológica correlacionada temporalmente com as fases de cicatrização.



Fonte: Mendonça e Coutinho-Netto (2009).

2.3 FITOTERAPIA

A fitoterapia se caracteriza por utilizar plantas medicinais como matérias-primas, que através de seus princípios ativos produzem efeitos farmacológicos. A cura pela fitoterapia é empregada desde os primórdios da medicina, onde as informações são transmitidas por gerações. Com o passar dos séculos, foram surgindo produtos fitoterápicos para a terapia de várias patologias, dentre elas, o tratamento de feridas (CARVALHO & SILVEIRA, 2010).

2.3.1 Óleo de copaíba

O óleo de copaíba é um fitoterápico amplamente utilizado por populares amazonenses como cicatrizante e anti-inflamatório, sendo que sua ação se dá devido a presença de diterpenos na sua composição, entretanto seu real mecanismo de ação segue incerto. (BRITO; OLIVEIRA; REIS, 2000). No Brasil, o óleo de copaíba tem algumas comprovações científicas, dentre elas: laxante, antitetânico, antisséptico do aparelho urinário, anti-inflamatório, cicatrizante e inibidor tumoral. Além disso, seu óleo também é utilizado na indústria cosmética como fixador para perfumes, sabões e cosméticos (PEDREIRA, 2007).

O óleo-resina de copaíba é extraído de árvores do gênero *Copaifera*. Os maiores produtores no Brasil são os estados do Pará e Amazônia, podendo ser encontrado também em outras regiões do norte da América do Sul como Colômbia e Venezuela (TEIXEIRA et al., 2005). O óleo tem coloração que vai de amarela translúcida a marrom, sabor amargo e apresenta um forte cheiro (HECK; VIANA; VICENTINI, 2012).

Composto por 55% de resina e 45% de óleo essencial, seus constituintes químicos são feitos por vários diterpenos, sesquiterpenos, ácido caurenóico e ácido polilático, que proporcionam efeito cicatrizante, analgésico, antisséptico e anti-inflamatório quando administrados pela via subcutânea ou via oral (TEIXEIRA et al., 2005). O ácido caurenóico é descrito como o responsável pela função anti-inflamatória e cicatrizante (HORÁCIO 2017), tendo seu potencial anti-inflamatório comprovado, juntamente com os diterpenos, ao serem testados em ratos com colites ocasionadas por ácido acético (PAIVA et al., 2002).

O óleo de copaíba pode ser recomendado para recompor as funções das membranas mucosas, acelerando assim o processo cicatricial, atuando também como anti-séptico nas vias respiratórias e urinárias. Além disso, existem descrições de seu uso para tratamento de sífilis, tumor de próstata, inflamação dos rins, sinusite, bronquite, tosse, disenteria, reumatismo, câncer de estômago, úlceras, psoríase, problemas pulmonares e como antitetânico no umbigo de recém-nascidos (MARTINS, 1989; TESKE; TRENTINI, 1995).

Lucas (2017) fez um estudo em feridas em equinos e obteve resultado positivo nas feridas tratadas com óleo de copaíba 10% quando comparadas as feridas do grupo controle. Nesta pesquisa, foi possível observar que as feridas tratadas formaram tecido de granulação mais cedo, aumento de fibroblastos e poucos vasos sanguíneos próximo ao sétimo dia de

pesquisa. Sendo assim, ao término do estudo sugeriu-se que o óleo de copaíba acelerou a cicatrização da ferida, obtendo assim efeito benéfico.

A eficácia do óleo de copaíba como agente bactericida foi testada em úlceras cutâneas infectadas em ratos nas quais apresentaram um menor crescimento de bactérias gram-positivas. Sabe-se que feridas com presença de infecção possuem cicatrização tardia quando comparadas à feridas não contaminadas. Sendo assim, a administração do óleo de copaíba pode favorecer o tratamento de feridas, principalmente no caso de feridas com colonização de bactérias gram-positivas (MASSON et al, 2013).

Já Estevão e colaboradores (2013) comprovaram que no grupo tratado com óleo de copaíba, ocorreu maior neovascularização e menor área de necrose em retalhos cutâneos de ratos, obtendo assim melhor reparo tecidual comparado ao grupo controle.

2.4 NEOPLASIA MAMÁRIA

2.4.1 Introdução

A glândula mamária é classificada como sudorípara modificada, tendo como função secreção de leite para a nutrição da prole. É composta por ductos conectados uns aos outros e com massas de epitélio secretor envoltos por tecido conjuntivo, gordura, vasos e nervos (MORAIS; 2016). Além da função nutricional, a glândula mamária oferece imunidade passiva devido às imunoglobulinas presentes no colostro (FOSTER; 2009).

Quando há um distúrbio no crescimento celular, ocorre a proliferação das células de forma anormal e excessiva sobre os tecidos adjacentes do tecido mamário. Mecanismos de homeostase são interrompidos fazendo com que aconteça crescimento desordenado, diferenciação e apoptose celular, resultando na formação de carcinogênese mamária. (RODASKI; PIEKARZ, 2009).

2.4.2 Fatores predisponentes

A formação de neoplasias mamárias em cadelas pode ser influenciada por alguns fatores podendo ser de origem genética, ambiental e hormonal. A realização da ovariossalpingohisterectomia (OSH) antes do primeiro cio pode reduzir a chance do aparecimento de neoplasia mamária em 0,5%. A cada estro, sem a realização da cirurgia de esterilização, essa porcentagem aumenta, sendo que se a cirurgia não for realizada até os dois anos e meio de idade, o animal perderá esse efeito protetor (FONSECA; DALECK, 2000).

A progesterona e o estrógeno promovem o ajuste no crescimento e evolução das glândulas mamárias, devido a isto também, se tornam um dos principais causadores de câncer de mama. A progesterona em excesso gera estímulos no crescimento e na proliferação do tecido epitelial mamário e o estrógeno auxilia no crescimento da massa neoplásica (DE SÁ; 2014).

2.4.3 Morfologia

Cerca de 52% das neoplasias que acometem cadelas são neoplasias mamárias e metade destas tem características malignas (QUEIROGA; LOPES, 2002). As neoplasias benignas podem ser classificados em adenoma simples, adenoma complexo, adenoma basalóide, fibroadenoma de baixa celularidade, fibroadenoma de alta celularidade, tumor misto benigno e papiloma ductal. Os adenomas complexos, fibroadenomas e tumores mistos benignos constituem os grupos mais representativos (MISDROP et al., 1999).

As neoplasias mamárias malignas podem ser classificadas em carcinoma não infiltrativo (in situ), carcinoma complexo, carcinoma túbulo papilífero simples, carcinoma sólido simples, carcinoma anaplásico simples, carcinoma de célula escamosa, carcinoma mucoso, carcinoma lipídico, fibrossarcoma, osteosarcoma, carcinosarcomas e carcinoma ou sarcoma em tumor benigno (MISDROP et al., 1999).

O carcinoma sólido é formado com a proliferação de células epiteliais se organizando de forma sólida, com presença de cordões, lençóis e aglomerados com ausência de lúmen. Seu lóbulo tem formato irregular nutrido por um estroma fibrovascular fino, quanto a seu formato podem ser poligonais ou ovais com pouco citoplasma e de núcleo pequeno com alto índice de mitose. As células neoplásicas podem se infiltrar com facilidade nos vasos linfáticos assim facilitando a ocorrência de metástase nos linfonodos. (GOLDSCHMIDT et al., 2017).

O carcinoma tubular, por exemplo, tem como principal característica proliferar-se no epitélio de forma organizada em formatos tubulares devido sua quantidade de estroma. Expõe pleomorfismo nuclear moderado, com núcleos que podem se hipocromáticos, hipercromáticos ou eucromáticos. Seus núcleos podem se apresentar de forma variada únicos e grandes ou pequenos e múltiplos. Normalmente essa classe de tumor se infiltra em vasos e tecido mamário adjacente causando uma resposta estromal, o que gera uma enorme proliferação miofibroblástica (GOLDSCHMIDT et al., 2017).

Os tumores mistos, por sua vez, mostram uma histologia complexa, já que mostram características do mesênquima e do epitélio, podendo também sofrer mutação para tumores malignos dando origem na maioria das vezes a carcinomas e também a sarcomas. Já nos tumores benignos, tem como característica a presença de elementos epiteliais benignos. Os carcinomas apresentam desenvolvimento nodular focal ou nodular. Os carcinomas nos tumores mistos mostram também crescimento in situ ou infiltrativo, associado a ocupação do estroma por células neoplásicas. (CASSALI et al., 2014).

Ainda, o carcinoma inflamatório é uma das neoplasias malignas das mais agressivas, com alta mortalidade, pois sua evolução ocorre de forma muito rápida, podendo se manifestar na cadeia mamária bilateralmente ao mesmo tempo. Por ocasionar a obstrução dos vasos linfáticos, nota-se dor, membros edematosos e eritema próximo as lesões tumorais (DE SÁ; 2014).

2.4.4 Exames Complementares

O diagnóstico inicial de neoplasia mamária é realizado considerando-se a idade, o histórico reprodutivo (cio, uso de hormônios, abortos, ovariectomia e pseudocios), sinais clínicos como presença de massa mamária e aumento de volume de linfonodos regionais (FERREIRA, 2003). Radiografias torácicas devem ser preconizadas em busca de metástases e devem ser realizadas em três projeções: ventrodorsal e laterolaterais direita e esquerda (SORENMO et al., 2011). A ultrassonografia abdominal é realizada quando há suspeita de possíveis metástases a distância (CAVALCANTI et al., 2014).

O exame citológico tem importantes benefícios em esclarecer aspectos no diagnóstico precoce em lesões de mama, mostrando-se com boa acurácia em seus diagnósticos (SHAFIEE et al., 2013).

O diagnóstico definitivo não pode ser realizado macroscopicamente, porém existem algumas características que, juntas, podem sugerir um comportamento de neoplasia maligna ou benigna: rápido crescimento, presença de inflamação, ulceração, margens mal definidas, linfadenomegalia regional e dispneia a qual pode ser sugestiva de metástase pulmonar (LANA; RUTTEMAN; WITHROW, 2007). O diagnóstico definitivo ocorre rotineiramente por meio do exame histopatológico convencional (Hematoxilina e Eosina), apresentando baixa sensibilidade na identificação de micrometástases e dos tumores isolados (CARVALHO et al., 2016).

2.4.5 Abordagem Terapêutica

Na maioria dos casos, a abordagem terapêutica do câncer de mama em cadelas é cirúrgica, a não ser no caso de carcinoma inflamatório ou em alguns casos de metástase pulmonar. A técnica cirúrgica mais abordada na atualidade é a mastectomia unilateral ou bilateral total, na qual se remove radicalmente uma ou as duas cadeias mamárias, pois sabe-se

que a irrigação da cadeia mamária pode levar a circulação de células cancerígenas. Esta técnica resulta em grande excisão de tecido, dificultando assim sua síntese, ocasionando grande tempo de procedimento cirúrgico e maior desafio para o cirurgião (HEDLUND, 2008).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado nas dependências do Hospital Veterinário UNISUL e da Clínica Veterinária MCA Medical Vet, ambos em Tubarão/SC, mediante autorização da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) e dos tutores dos animais.

Para esta pesquisa, foram estudadas 3 cadelas, com idade acima de 10 anos para padronização da amostra, que foram submetidas à cirurgia de mastectomia unilateral total para exérese de neoplasia mamária. Os animais foram divididos em 2 grupos, grupo controle e grupo de teste. Ambos foram avaliados da mesma forma, porém um grupo recebeu o óleo de copaíba a 10% e o grupo controle recebeu o placebo composto apenas por óleo mineral. O óleo de copaíba e o placebo foram administrados pela via tópica pelo tutor do paciente, uma vez ao dia, durante os 14 dias após a cirurgia até o momento da retirada dos pontos. Os animais obrigatoriamente durante o estudo fizeram uso de roupa cirúrgica, para não terem acesso à ferida cirúrgica. Em todos os procedimentos cirúrgicos foram utilizados fio de poliglactina 910 para a realização da síntese do tecido muscular e subcutâneo e fio de nylon para a dermorrafia.

Após a cirurgia ambos os grupos fizeram uso de analgésico e anti-inflamatório. Ao término da cirurgia era administrado meloxicam 0,2 mg/Kg e dipirona 25 mg/kg por via endovenosa. Na alta do paciente foram prescritos meloxicam 0,1 mg/kg a cada 24 horas durante 3 dias por via oral, dipirona 25 mg/kg a cada 8 horas durante 4 dias por via oral e cloridrato de tramadol 5mg/kg a cada 8 horas durante 4 dias por via oral. A cefalotina foi utilizada na dose de 30mg/kg por via endovenosa no transcirúrgico, como antibioticoprofilaxia.

A avaliação da cicatrização ocorreu em 3 momentos para cada indivíduo: primeiro momento - no dia 1, logo após a cirurgia, segundo momento - no dia 7, quando ocorreu o primeiro retorno do paciente e o terceiro momento - no dia 14, onde foi feita a retirada dos pontos.

Para esta avaliação de cicatrização, usou-se os critérios descritos por Pazzini (2014). Esses critérios consistem em avaliar a presença ou não de exsudato, edema e integridade da pele com uma pontuação de 0 a 3 para cada parâmetro. Além destes critérios, foi avaliada também deiscência de pontos, fibrose tecidual e necrose. Toda avaliação foi registrada com imagens fotográficas e realizada por um único avaliador, cego para os tratamentos, com o auxílio dos médicos cirurgiões que realizaram as respectivas cirurgias.

A distribuição dos pontos na avaliação foi feita da seguinte forma: presença ou ausência de **exsudato** (sendo ausência 0, presença discreta 1, moderada 2 e intensa 3), **edema** (sendo ausência 0, presença discreta 1, moderada 2 e intensa 3) e a **integridade da pele** consiste em graduar sua coloração (sendo pele normal 0, hematoma discreto 1, hematoma moderado 2 e hematoma intenso 3), **deiscência** de pontos (sendo ausência 0, presença discreta 1, moderada 2 e intensa 3), **fibrose cicatricial** (sendo ausência 0, presença discreta 1, moderada 2 e intensa 3) e **necrose** (sendo ausência 0, presença discreta 1, moderada 2 e intensa 3) (PAZZINI 2014). Todas as avaliações foram registradas fotograficamente para auxiliar na qualificação da análise. As variáveis exsudato, edema, integridade da pele, deiscência de pontos, fibrose cicatricial e necrose terão sua frequência (%) distribuídas de acordo com os grupos e tabuladas no software Excel 2016 do pacote do office for Windows 10, porém devido ao pequeno número de (n) não foi possível fazer a análise estatística; logo os dados foram tabulados e postos em gráficos através do software GraphPad Prism versão 7.03 para ser feito uma análise descritiva dos casos.

4 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em forma de artigo científico formatado de acordo com as normas da revista Ciência Rural (Anexo I).

5 ARTIGO

Avaliação de cicatrização de feridas cirúrgicas após mastectomia em cadelas com uso de óleo de copaíba**Evaluation of healing of surgical wounds after mastectomy in bitches using copaiba oil****Victor Elias¹ Débora Maria Marques Callado de Oliveira^{2*}****RESUMO**

Atualmente o uso de fitoterápicos para tratamento de feridas é muito utilizado, sendo que a aplicação deles ocorre desde os primórdios da humanidade. A flora brasileira tem um poderoso arsenal que frequentemente é estudado para buscar novas opções de tratamentos, dentre essas pesquisas, o óleo de copaíba se destaca no processo de cicatrização de feridas. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito do óleo de copaíba na cicatrização de feridas em cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. Foi realizada a divisão de dois grupos para observar eficácia no tratamento, sendo o avaliador e o tutor cegos para este. Foram estudadas 3 cadelas, no grupo um (n: 2), foi realizado o tratamento da ferida cirúrgica com o óleo de copaíba a 10%, uma vez ao dia, durante 14 dias. No grupo dois (controle; n:1), foi realizado o tratamento da ferida somente com o veículo do composto, pelo mesmo período de tempo. As feridas foram avaliadas de forma macroscópica quanto a presença de exsudato, edema, integridade da pele, deiscência de pontos, fibrose cicatricial e necrose, as quais foram registradas fotograficamente em três tempos distintos (dia 1, 7 e 14). Embora o número de animais do presente estudo seja pequeno, quando avaliados individualmente, os pacientes

¹Acadêmico da Universidade do Sul de Santa Catarina, SC, Brasil.

^{II*} Professora Ma. da Universidade do Sul de Santa Catarina, SC, Brasil. E-mail:deboramariacallado@gmail.com.
Autor para correspondência

1 tratados com o óleo de copaíba demonstraram discreta melhora dos parâmetros de avaliação da
2 cicatrização, principalmente referente à integridade da pele.

3
4 **Palavras-chave:** Fitoterapia, câncer de mama, feridas, cicatrizante.

5
6 **ABSTRACT**

7 Currently the use of herbal medicines for wound treatment is widely used, and
8 the application of them occurs from the beginnings of mankind. The Brazilian flora has a
9 powerful arsenal that is often studied to find new treatment options, among these research,
10 copaiba oil stands out in the process of wound healing. This study aimed to evaluate the effect
11 of copaiba oil on wound healing in bitches submitted to total unilateral mastectomy. The
12 division of two groups was performed to observe efficacy in the treatment, being the
13 evaluator and the tutor blind to this one. Three bitches were studied in group one (n: 2),
14 surgical wound treatment with 10% copaíba oil was performed once a day for 14 days. In
15 group two (control; n: 1), the wound treatment was performed only with the vehicle of the
16 compound, for the same period of time. Wounds were evaluated macroscopically in the
17 presence of exudate, edema, skin integrity, dot dehiscence, cicatricial fibrosis and necrosis,
18 which were photographed at three different times (days 1, 7 and 14). Although the number of
19 animals in the present study is small, when evaluated individually, patients treated with
20 copaiba oil showed a slight improvement in healing parameters, mainly regarding skin
21 integrity.

22
23 **Key words:** Phytotherapy, breast cancer, wounds, healing.

1 INTRODUÇÃO

2
3 O uso de plantas medicinais para o tratamento de doenças é uma prática que
4 atravessa milênios, passando esse conhecimento de senso comum, associando cultura e saúde
5 pois estão incorporados a um processo histórico (LORENZI; MATOS, 2002).

6 Ao longo dos anos os produtos provenientes de vegetais foram utilizados de
7 maneira empírica devido ao conhecimento passado por gerações sobre as propriedades de
8 diversas plantas para determinados tratamentos (CARVALHO & SILVEIRA, 2010).

9 O Brasil possui uma flora em potencial com enorme biodiversidade que está
10 sendo frequentemente estudada com o objetivo de descobrirem novos elementos que possam
11 auxiliar na aceleração da cicatrização (MALAFAIA et al., 2006).

12 No que diz respeito a cicatrização de feridas, sua utilização vem sendo
13 mencionada desde a pré-história, onde eram empregados extratos vegetais e plantas, através
14 de emplastos, com a finalidade de estancar hemorragias e favorecer a cicatrização, no qual
15 algumas plantas eram ingeridas para atuar em via sistêmica (SILVA & MOCELIN, 2007).
16 Assim, hodiernamente, encontram-se vários recursos disponíveis que buscam auxiliar na
17 cicatrização e realização de técnicas para o tratamento de feridas (MANDELBAUM ET AL,
18 2003).

19 O óleo de copaíba no Brasil é muito utilizado por amazonenses como anti-
20 inflamatório e em processos de cicatrização de feridas. A ação anti-inflamatória foi
21 comprovada cientificamente devido a presença de ácido caurenóico e diterpenos, entretanto
22 seu real mecanismo de ação segue incerto (BRITO; OLIVEIRA; REIS, 2000)

23 Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito do óleo de copaíba
24 em feridas cirúrgicas de cadelas que foram submetidas à mastectomia unilateral total e
25 averiguar sua eficácia no processo de cicatrização.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado nas dependências do Hospital Veterinário UNISUL e da Clínica Veterinária MCA Medical Vet, ambos em Tubarão/SC, mediante autorização da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) e dos tutores dos animais.

Para esta pesquisa, foram estudadas 3 cadelas, com idade acima de 10 anos para padronização da amostra, que foram submetidas à cirurgia de mastectomia unilateral total para exérese de neoplasia mamária. Os animais foram divididos em 2 grupos, grupo controle e grupo de teste. Ambos foram avaliados da mesma forma, porém um grupo recebeu o óleo de copaíba a 10% e o grupo controle recebeu o placebo composto apenas por óleo mineral. O óleo de copaíba e o placebo foram administrados pela via tópica pelo tutor do paciente, uma vez ao dia, durante os 14 dias após a cirurgia até o momento da retirada dos pontos. Os animais obrigatoriamente durante o estudo fizeram uso de roupa cirúrgica, para não terem acesso à ferida cirúrgica. Em todos os procedimentos cirúrgicos foram utilizados fio de poliglactina 910 para a realização da síntese do tecido muscular e subcutâneo e fio de nylon para a dermorrafia.

Após a cirurgia ambos os grupos fizeram uso de analgésico e anti-inflamatório. Ao término da cirurgia era administrado meloxicam 0,2 mg/Kg e dipirona 25 mg/kg por via endovenosa. Na alta do paciente foram prescritos meloxicam 0,1 mg/kg a cada 24 horas durante 3 dias por via oral, dipirona 25 mg/kg a cada 8 horas durante 4 dias por via oral e cloridrato de tramadol 5mg/kg a cada 8 horas durante 4 dias por via oral. A cefalotina foi utilizada na dose de 30mg/kg por via endovenosa no transcirúrgico, como antibioticoprofilaxia

A avaliação da cicatrização ocorreu em 3 momentos para cada indivíduo: primeiro momento - no dia 1, logo após a cirurgia, segundo momento - no dia 7, quando ocorreu o primeiro retorno do paciente e o terceiro momento - no dia 14, onde foi feita a retirada dos pontos.

Para esta avaliação de cicatrização, utilizaram-se os critérios descritos por Pazzini (2014). Esses critérios consistem em avaliar a presença ou não de exsudato, edema e integridade da pele com uma pontuação de 0 a 3 para cada parâmetro. Além destes critérios, foi avaliada também deiscência de pontos, fibrose tecidual e necrose. Toda avaliação foi registrada com imagens fotográficas e realizada por um único avaliador, cego para os tratamentos, com o auxílio dos médicos cirurgiões que realizaram as respectivas cirurgias.

A distribuição dos pontos na avaliação foi feita da seguinte forma: presença ou ausência de **exsudato** (sendo ausência 0, presença discreta 1, moderada 2 e intensa 3), **edema** (sendo ausência 0, presença discreta 1, moderada 2 e intensa 3) e a **integridade da pele** consiste em graduar sua coloração (sendo pele normal 0, hematoma discreto 1, hematoma moderado 2 e hematoma intenso 3), **deiscência** de pontos (sendo ausência 0, presença discreta 1, moderada 2 e intensa 3), **fibrose cicatricial** (sendo ausência 0, presença discreta 1, moderada 2 e intensa 3) e **necrose** (sendo ausência 0, presença discreta 1, moderada 2 e intensa 3) (PAZZINI 2014). Todas as avaliações foram registradas fotograficamente para auxiliar na qualificação da análise. As variáveis exsudato, edema, integridade da pele, deiscência de pontos, fibrose cicatricial e necrose terão sua frequência (%) distribuídas de acordo com os grupos e tabuladas no software Excel 2016 do pacote do office for Windows 10, porem devido ao pequeno número de (n) não foi possível fazer a análise estatística; logo os dados foram tabulados e postos em gráficos através do software GraphPad Prism versão 7.03 para ser feito uma análise descritiva dos casos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados foram obtidos através da análise macroscópica de cicatrização descrita por Pazzini (2014). Foram analisados exsudato, edema, integridade da pele, deiscência, fibrose cicatricial e necrose da ferida cirúrgica.

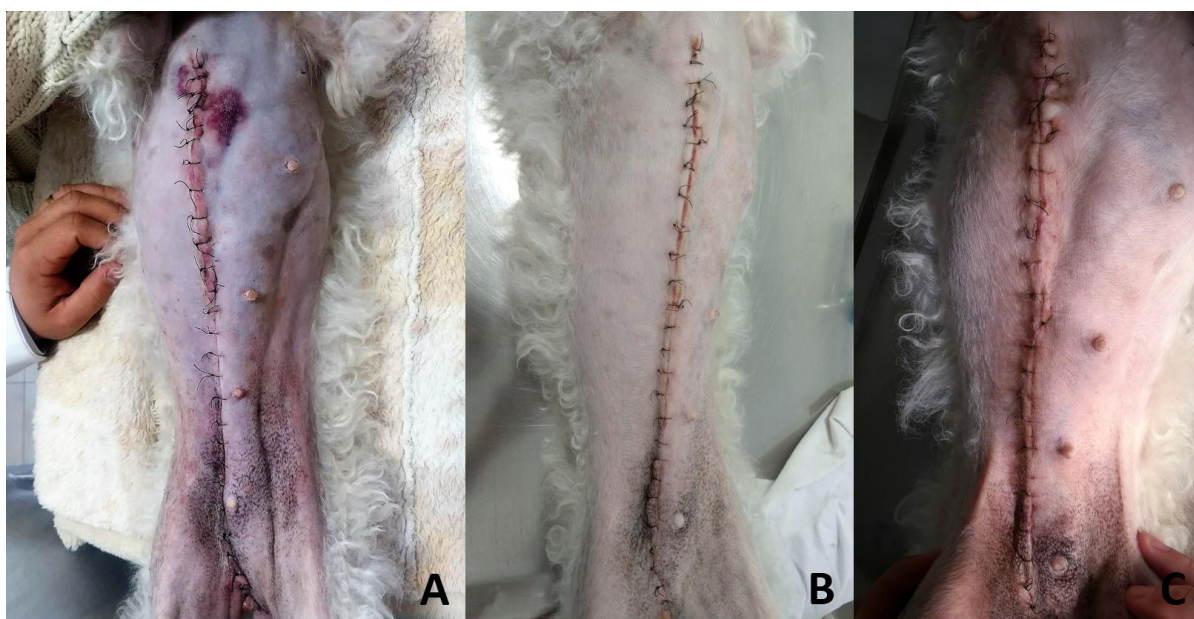
O primeiro paciente (Tabela 1) avaliado foi um cão da raça Poodle, de 12 anos, pesando 4.8 quilos, que fez parte do grupo de teste.

Tabela 1- Descrição da avaliação macroscópica do paciente 1.

PACIENTE 1	DIA 1	DIA 7	DIA 14
ESXUDATO	0	0	0
EDEMA	1	0	0
INTEGRIDADE DA PELE	2	0	0
DEISCÊNCIA DE PONTOS	0	0	0
FIBROSE CICATRICIAL	0	0	0
NECROSE	0	0	0

Neste paciente no dia 7 do estudo, não foi mais observado o hematoma classificado como moderado observado no dia 1. O edema classificado como discreto no primeiro dia do estudo também não foi mais visto no dia 7, sendo observado portanto, melhora em dois parâmetros avaliados ao longo do tratamento com o óleo de copaíba, edema e hematoma da ferida.

1 Figura 1: Análise macroscópica do paciente um. A: Dia 1. B: Dia 7. C: Dia 14.



2
3
4 O segundo paciente (Tabela 2) avaliado foi um cão sem raça definida de 11 anos,
5 pesando 12 quilos, que fez parte do grupo de teste.

6
7 Tabela 2- Descrição da avaliação macroscópica do paciente 2.

PACIENTE 2	DIA 1	DIA 7	DIA 14
ESXUDATO	1	1	0
EDEMA	0	0	0
INTEGRIDADE DA PELE	1	0	0
DEISCÊNCIA DE PONTOS	0	0	0
FIBROSE CICATRICIAL	0	0	0
NECROSE	0	0	0

8
9
10 Na avaliação deste paciente o seroma classificado como discreto permaneceu do dia 1
11 da pesquisa até o dia 7, reduzindo no dia 14. No entanto, o hematoma classificado como
12 discreto no dia 1, não foi mais observado no dia 7. Assim, pôde-se observar melhora em dois
13 parâmetros avaliados com o tratamento, seroma e hematoma.

Figura 2: Análise macroscópica do paciente dois. A: Dia 1. B: Dia 7. C: Dia 14.



O terceiro paciente (tabela 3) avaliado foi um cão da raça Pinscher de 14 anos, pesando 4.5 quilos que faz parte do grupo controle.

Tabela 3- Descrição da avaliação macroscópica do paciente 3.

PACIENTE 3	DIA 1	DIA 7	DIA 14
ESXUDATO	0	0	0
EDEMA	0	0	0
INTEGRIDADE DA PELE	1	1	0
DEISCÊNCIA DE PONTOS	0	0	0
FIBROSE CICATRICIAL	0	0	0
NECROSE	0	0	0

No caso do paciente 3, o hematoma classificado como leve no primeiro dia permaneceu na avaliação do sétimo dia. Apesar de não estar mais presente na avaliação do dia 14, o hematoma classificado como leve neste paciente tratado com o placebo, tardou aproximadamente 14 dias para desaparecer.

1 Figura 3: Análise macroscópica do paciente três. A: Dia 1. B: Dia 7. C: Dia 14.



2
3
4 Em todos os pacientes não foram observadas alterações nos parâmetros avaliados no
5 dia 14 no momento da retirada dos pontos, porém, o aspecto cicatricial macroscópico
6 aparentou ser um pouco melhor no grupo teste na análise do observador indo de encontro com
7 o estudo feito na cicatrização de feridas com o uso do óleo de copaíba em equinos de
8 (LUCAS et.al, 2017). O único parâmetro presente em todos os pacientes desde o primeiro dia
9 pós-cirúrgico foi o hematoma. No caso do paciente 1 que fez o uso do óleo copaíba, o
10 hematoma classificado como moderado (2) foi observado apenas no dia 1. Em contrapartida,
11 o hematoma classificado como discreto (1) no primeiro dia no paciente 3, que fez uso do
12 placebo, permaneceu até próximo ao dia 14 da pesquisa (gráfico 1). Outra característica da
13 lesão observada foi o edema discreto (1) no paciente 1 (tratado), que foi visível apenas no
14 primeiro dia da pesquisa (gráfico 2) e o seroma discreto(1) no paciente 2 (tratado) nos dias 1 e
15 7 da pesquisa (gráfico 3).

16 Nenhum paciente deste estudo apresentou efeito adverso relacionado ao
17 tratamento com o óleo de copaíba.

O óleo de copaíba é um recurso natural bastante pesquisado na atualidade, sua utilidade pode ir de planta medicinal a perfumes ou até mesmo óleo combustível. (GIORGETTI; NEGRI; RODRIGUES, 2007) No uso na medicina, ele vem sendo utilizado e testado por sua suposta ação anti-inflamatória, antibiótica e cicatrizante (VEIGA et.al, 2007; HERRERO-JÁUREGUI et.al, 2011). Além de outras propriedades para o seu uso foi visto em pesquisas que o óleo é seguro em altas dosagem sem apresentar toxicidade (SACHETTI et.al, 2009; SACHETTI et.al, 2011)

A opção do uso de óleo de copaíba na concentração de 10 % foi feita devido ao resultado positivo da pesquisa na cicatrização de feridas em ratos conforme descrito por Estevão (2013). A administração do óleo de copaíba puro sobre feridas teve um efeito contrário ao desejado segundo Cavalcante Neto et.al (2005), ocasionado o retardo na ferida cutânea em ratos. No entanto, a utilização do óleo em baixa concentração como a 1%, por exemplo, obteve sucesso em feridas por queimaduras em ratos quando comparado ao grupo controle (GHIESBRECHT 2011). No estudo feito por Lucas et.al (2017) em feridas cirúrgicas abertas, o óleo de copaíba a 10% também foi efetivo com o aumento na formação de tecido de granulação, neovascularização e proliferação de fibroblastos acelerando a cicatrização.

A ação anti-inflamatória, segundo estudos, ocorre devido a sua composição ter uma grande quantidade de β -cariofileno (SACHETTI et.al, 2009) responsáveis por se ligarem a receptores canabíoides que também são responsáveis pela liberação de citocinas pró-inflamatórias (GERTSCH et.al, 2008; CUSTÓDIO; VEIGA JUNIOR, 2012). Logo, a inflamação é uma das primeiras etapas do processo de cicatrização; se neste período houver uma modulação no processo inflamatório, esta pode ser favorável para a cicatrização, pois é nesta etapa que ocorre o aumento de fibroblastos e formação de matriz extracelular que geram o suporte básico para a cicatrização e remodelação (MANDELBAUM et.al, 2003; MENDONÇA; COUTINHO NETO, 2009).

O efeito anti-inflamatório do óleo de copaíba foi semelhante ao da dexametasona em estudo que avaliou a cicatrização de lesões cirúrgicas feitas na língua em ratos, no entanto, no grupo que usou o óleo não foi observado efetividade na redução do edema (TEIXEIRA et.al, 2017), indo contra o apresentado pelo paciente um de nossa pesquisa, que apresentou edema no dia (1) e após a aplicação do óleo de copaíba, no dia (7), não havia mais a presença de tal característica.

A formação de neovascularização no local da lesão e outra característica pesquisa na administração de óleo de copaíba em retalhos de tecidos cutâneos de ratos nos quais apresentaram uma melhor coloração e uma maior neovascularizações perante o grupo controle (ESTEVÃO et.al, 2009). Desta forma, estima-se que houve a formação de novos vasos no local da lesão com o uso do óleo de copaíba em nossos pacientes (1) e (2), tendo eliminado completamente seus hematomas no dia 7 da pesquisa.

Uma das consequências mais comuns em cirurgias de tecidos mamários é o seroma devido ao descolamento do tecido, presença de espaço morto e a perda extensa de vasos linfáticos e sanguíneos (HASHEMI et.al; 2008). O uso de substâncias oleosas pode dificultar a eliminação do seroma, pois pode manter a ferida úmida por mais tempo conforme o trabalho de Moura et.al (2018) com o uso de óleo de copaíba. O paciente dois apresentou discreto seroma na região pélvica onde havia a maior massa tumoral e ser retirada, contudo, o seroma discreto se manteve até o dia 7 da pesquisa. Na retirada de pontos não havia quaisquer resquício de seroma.

CONCLUSÃO

De acordo com o presente estudo, conclui-se que o óleo de copaíba apresentou uma leve melhora em quesito integridade de pele no processo de cicatrização. Tendo em vista que esta foi uma avaliação cicatricial de forma macroscópica não invasiva, sabe-se que para uma melhor acurácia para uma análise de um estudo visual seria necessário um (n) maior, porém o curto período para o estudo, a baixa casuística de pacientes encaminhados para o procedimento de mastectomia e a exclusão de pacientes implicaram no baixo (n) da pesquisa, sugerindo assim uma continuidade futura para um resultado mais conciso e coeso.

AGRADECIMENTO (S)

Os autores agradecem a Clínica Veterinária MCA Medical Vet por fornecerem os dados referente a pesquisa executada e o Hospital Veterinário Unisul.

COMITÊ DE ÉTICA E BIOSSEGURANÇA

Protocolo de Submissão do CEUA nº 18.024.5.05.IV

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

We have no conflict of interest to declare.

REFERÊNCIAS

- BRITO, M. V. H., OLIVEIRA, R. V. B.; REIS, J. M. C. Estudo macroscópico do estômago de ratos após administração do óleo de Copaíba. **Revista Paraense de Medicina**, 14 (3): 29-33, 2000.
- CAVALCANTE NETO, AT et al. Análise comparativa entre o óleo-resina de copaíba e o digluconato de clorexidina no processo de cicatrização tecidual. Estudo histológico em dorso de ratos. **Rev. de Odont. da UNESP**, v. 34, n.2, p. 107-112, 2005.

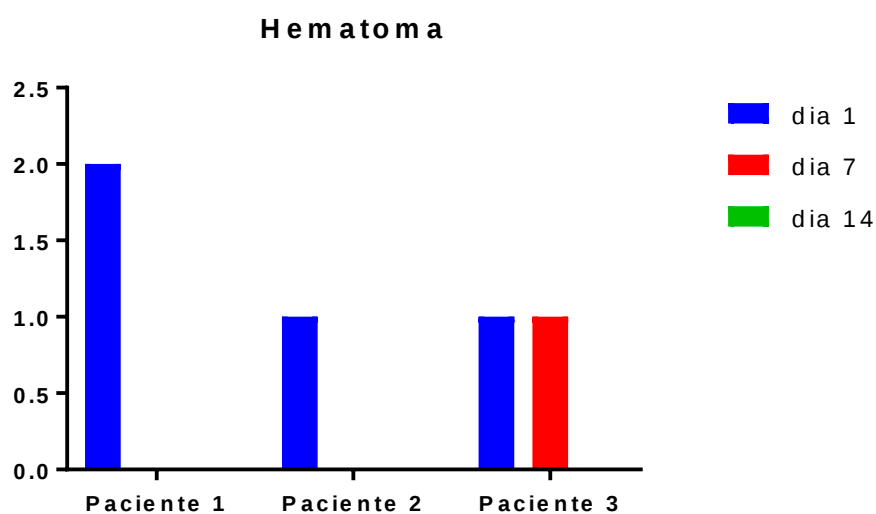
- 1 CARVALHO, A. C. B.; SILVEIRA, D. Drogas vegetais: uma antiga nova forma de utilização
2 de plantas medicinais. **Brasília Médica**, v.48, n.2, p.219-237, 2010.
- 3 CUSTÓDIO DL, VEIGA JUNIOR VF. Bálsamos verdadeiros e comuns. **Rev bras**
4 **farmacogn.** 2012; 22 (6): 1-15.
- 5 ESTEVÃO, LRM et al. Neoangiogênese de retalhos cutâneos em ratos tratados com óleo de
6 copaíba. **Pesq. Agropc. Bras.**, V.44, n.4, p.406-412, 2009.
- 7 ESTEVÃO, LRM et al. Efeitos da administração tópica de pomada de óleo de copaíba
8 (*Copaifera langsdorffii*) na viabilidade de retalhos cutâneos de ratos. **Acta Cir. Bras.**,
9 Vol. 28, n 12, p. 863-869, 2013.
- 10 GERTSCH J, et al. O beta-cariofileno é um canabinóide dietético. **Proc Natl Acad Sci EUA**
11 **A.** 2008; 105 (26): 9099-104.
- 12 GIEBRECHT, PCP Efeitos da pomada de óleo de copaíba na queimadura cutânea em
13 rato. 2011. 62f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) **Universidade de Vila Velha, ES.**
- 14 GIORGETTI M, NEGRI G, RODRIGUES E. Plantas brasileiras com possível ação sobre o
15 sistema nervoso central - um estudo de fontes históricas do século XVI ao XIX. **J**
16 **Ethnopharmacol.** 2007; 109: 338-47.
- 17 HASHEMI E et al. Seroma Formation After Surgery for Breast Cancer. **World Journal of**
18 **Surgical Oncology**, December 2009
- 19 HERRERO-JÁUREGUI C, CASADO MA, ZOGHBI MGB, SILVA RCM. Variabilidade
20 química da oleorresina de *Copaifera reticulata* Ducke . **Biodiversos Chem.** 2011; 8: 674-85.
- 21 LORENZI, H. F; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais do Brasil, nativas e exóticas.** São
22 Paulo Instituto Plantarum, 2002.
- 23 LUCAS, Flavia de Almeida et al. Copaiba oil in experimental wound healing in horses.
24 **Ciência Rural**, v. 47, n. 4, 2017

- 1 MALAFAIA, O; CAMPOS, A. C. L., TORRES, O.; GOLDENBERG, S. **Os fitoterápicos e**
2 **seu potencial na cicatrização em cirurgia.** Acta Cirúrgica Brasileira. 21: 1-2, 2006.
- 3 MANDELBAUM SH, SANTIS EP, MANDELBAUM MHS. Cicatrização: conceitos atuais e
4 recursos auxiliares-Parte I. **An Bras Dermatol.** 2003; 78 (4): 393-410.
- 5 MENDONÇA RJ. E COUTINHO-NETO J. “Aspectos Celulares da Cicatrização”. **Um Bras**
6 **Dermatol.** 2009; 84 (3): 257-62
- 7 MOURA, A et al. Tratamentos de feridas cutâneas experimentais com extrato e óleo de
8 copaíba. **Revista Acadêmica: Ciência Animal**, [S.l.], v. 15, p. 111 - 112, ago. 2018.
- 9 PAZZINI, J.M. **Plasma rico em plaquetas empregado a cirurgia reconstrutiva em coelhos**
10 **(*Oryctolagus cuniculus*):** avaliação da exequibilidade da técnica, achados macroscópicos e
11 histopatológicos. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual
12 Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, São Paulo, 2014.
- 13 SACHETTI CG, CARVALHO RR, PAUMGARTTEN FJR, LAMEIRA OA, CALDAS
14 ED. Toxicidade no desenvolvimento de oleoresina de copaíba (*Copaifera reticulata*
15 *Ducke* , *Fabaceae*) em ratos. **Food Chem Toxicol.** 2011; 49: 1080-5.
- 16 SACHETTI CG, FASCINELI ML, SAMPAIO JA, LAMEIRA OA, CALDAS ED. Avaliação
17 da toxicidade aguda e potencial neurotóxico do óleo-copaíba (*Copaifera reticulata*
18 *Ducke* , *Fabaceae*). **Rev bras farmacogn.** 2009; 19 (4): 937-41.
- 19 SILVA, D.M.; MOCELIN, K.R. O cuidado de enfermagem ao cliente portador de feridas sob
20 a ótica do cuidado transcultural. Nursing (São Paulo), v. 9, n. 105, p. 8188, 2007.
- 21 SILVEIRA, D. Drogas vegetais: uma antiga nova forma de utilização de plantas medicinais.
22 **Brasília Médica**, v.48, n.2, p.219-237, 2010
- 23 TEIXEIRA FB, DE BRITO SILVA R, LAMEIRA OA. Copaiba oil-resin (Copaifera
24 reticulata Ducke) modulates the inflammation in a model of injury to rats' tongues. **BMC**
25 **Complement Altern Med.** 2017;17(1):313. Published 2017 Jun 14

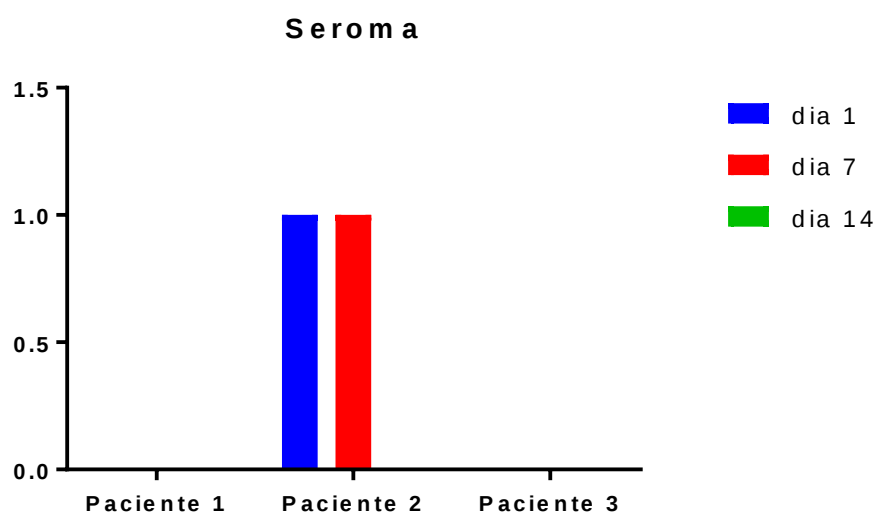
1 VEIGA JÚNIOR VF, ROSAS EC, CARVALHO MV, HENRIQUES MGMO, PINTO
 2 AC. Composição química e atividade antiinflamatória de óleos de copaíba de *Copaifera*
 3 *cearensis* Huber ex Ducke. *Copaifera reticulata* Ducke e *Copaifera multijuga* Hayne - Um
 4 estudo comparativo **J Ethnopharmacol.** 2007; 112: 248–54.

5 Gráficos

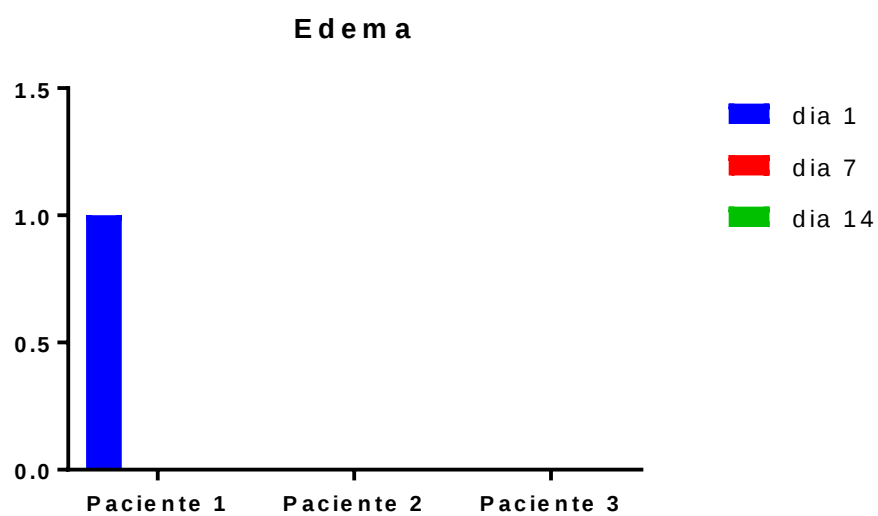
6 Gráfico 1- Comparação dos hematomas apresentados pelos três pacientes no primeiro, sétimo
 7 e décimo quarto dia.



8
 9 Gráfico 2- Comparação dos seromas apresentados pelos três pacientes no primeiro, sétimo e
 10 décimo quarto dia.



- 1 Gráfico 3- Comparação dos edemas apresentados pelos três pacientes no primeiro, sétimo e
- 2 décimo quarto dia.



6 CONCLUSÃO

De acordo com o presente estudo, conclui-se que o óleo de copaíba apresentou uma leve melhora no quesito integridade de pele no processo de cicatrização. Tendo em vista que esta é uma avaliação cicatricial de forma macroscópica não invasiva, sabe-se que para uma melhor acurácia devido a análise subliminares da característica do estudo visual seria necessário um número maior na população pesquisada, porem o curto período para o estudo, a pouca casuística dos casos de tumor mamário e a exclusão de pacientes implicaram no (n) da pesquisa sugerindo assim uma continuidade futura para um resultado mais conciso e coeso.

REFERÊNCIAS

- BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, p. 27–51, 2005.
- BRITO, M. V. H., OLIVEIRA, R. V. B.; REIS, J. M. C. Estudo macroscópico do estômago de ratos após administração do óleo de Copaíba. **Revista Paraense de Medicina**, 14 (3): 29-33, 2000.
- CALDAS, S.A et.al. Aspectos clínico-patológicos das neoplasias mamárias em cadelas (Canis familiaris)*. **Rev. Bras. Med. Vet.**, [s/i], v. 38, n. 2, p.81-85, dez. 2016.
- CARVALHO, A. C. B.; SILVEIRA, D. Drogas vegetais: uma antiga nova forma de utilização de plantas medicinais. **Brasília Médica**, v.48, n.2, p.219-237, 2010.
- CASSALI, G. D. et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors - 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 4, n. 2, p. 153–180, 2014.
- CONSTANINESCU, M. G. **Anatomia de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S/A, 2015.
- DE SÁ, SONIA. **Análise citológica vs histopatológica no diagnóstico de tumores de canídeos**. 2014. 58 f. Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro. Vila Real, 2014.
- ESTEVIÃO, LRM et al. Efeitos da administração tópica de pomada de óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii*) na viabilidade de retalhos cutâneos de ratos. **Acta Cir. Bras.**, Vol. 28, n 12, p. 863-869, 2013
- FERREIRA, E. et al. Protocol for the anatomopathological examination of canine mammary tumors. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.55, 2003. p.105-109.
- FONSECA, C. S. DALECK, C. R. **Neoplasias mamarias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovariectomia como terapia adjuvante**. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 30, n.4, p.731-735. 2000
- FOSTER, R. A. Sistema Reprodutivo das Fêmeas. In: McGAVIM, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 4º Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 18, p. 1263-1314, 2009.
- GOLDSCHMIDT, Michael H.; PEÑA, Laura; ZAPPULLI, Valentina. Tumors of the Mammary Gland. In: MEUTEN, Donald J. **Tumors in Domestic Animals**. 5. ed. Ames: John Wiley & Sons, Inc., 2017. Cap. 17. p. 723-765

GUIRRO, E. C. de O.; GUIRRO, R. **Fisioterapia dermatofuncional: fundamentos-recursos-patologias**. 3.ed. São Paulo: Manole, 2002.

HECK, Michele Cristina; VIANA, Lilian Ávila; VICENTINI, Veronica Elisa Pimenta. Importância do óleo de Copaifera sp.(Copaíba). **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 7, n. 1, 2012

HEDLUND, C.S. **Cirurgias do Sistema Reprodutor**. Cirurgia de Pequenos Animais. 3. ed. Mosby Elsevier, p.731-732, 2008.

HORÁCIO, Bianca Oliveira. Ação antiinflamatória do óleo de copaíba: possível contribuição no tratamento da síndrome metabólica. **Revista Científica FAEMA**, v. 8, n. 1, p. 144-160, 2017.

KONIG, H, E; LIEBICH, H. **Anatomia dos animais domésticos**. 4. ed. Porto Alegre: Editora Artmed S.A, 2009.

LANA, S. E. et al. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J. & VAIL, D.M., **Withrow&MacEwen's Small Animal ClinicalOncology**4.ed. St. Louis: Saunders Elsevier, p.619-636, 2007.

LANA, S. E.; RUTTEMAN, G. R.; WITHROW, S.J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J. & VAIL, D.M., Withrow & MacEwen's Small. **Animal Clinical Oncology** 4.ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p.619-636.

LARSSON, CARLOS EDUARDO. Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária, São Caetano do Sul, SP, Interbook, 2016. p 5-6.

LORENZI, H. F; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais do Brasil, nativas e exóticas**. São Paulo Instituto Plantarum, 2002.

LUCAS, Flavia de Almeida et al. Copaiba oil in experimental wound healing in horses. **Ciência Rural**, v. 47, n. 4, 2017.

LUCAS, R. Semiologia da Pele. In: **Semiologia Veterinária : A arte do diagnóstico**. [s.l: s.n.], v. 1p. 641–676 2008.

MALAFAIA, O; CAMPOS, A. C. L., TORRES, O.; GOLDENBERG, S. **Os fitoterápicos e seu potencial na cicatrização em cirurgia**. Acta Cirúrgica Brasileira. 21: 1-2, 2006.

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, É. P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares-Parte I Cicatrization: current concepts and auxiliary resources-Part I. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 78, n. 4, p. 393–410, 2003.

MARTINS, J. E. C. **Plantas medicinais de uso na Amazônia**. 2. ed. Belém: CEJUP, 1989.

MASSON, D. S. et al. Atividade antimicrobiana do óleo-resina de copaíba (*Copaifera langsdorffii*) em bactérias de significância clínica em úlceras cutâneas. **Rev. Bras. Pl. Med**, v. 15, n. 4 supl I, p. 664-669, 2013.

MENDONÇA, R. J.; COUTINHO-NETTO, J. Aspectos celulares da cicatrização. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 3, p. 257–262, 2009.

MISDROP, W.; ELSE, R.W.; HELLMÉN, E.; et al. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. In: **World Health Organization international histological classification of tumors of domestic animals** 2ed. v.VII. Washington, D.C. Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology, 1999.

MORAES, I.A. Morfologia da Glândula Mamária. In: _____. **Fisiologia da glândula mamária**. Abril, p. 2-3, 2016.

PAIVA L. A, et al. Investigation on the wound healing activity of oleo-resin from *Copaifera langsdorffii* in rats. **Phytotherapy Research** 16 (8): 737-9, 2002.

PAZZINI, J.M. **Plasma rico em plaquetas empregado a cirurgia reconstrutiva em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*):** avaliação da exequibilidade da técnica, achados macroscópicos e histopatológicos. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, São Paulo, 2014.

PEDREIRA, E. N. **Avaliação do efeito inibidor tumoral do óleo resina de copaíba in natura (*Copaifera reticulata*) e manipulado artesanalmente no modelo de carcinogênese bucal experimental DMBA induzida**. Tese de Doutorado do programa de Patologia Bucal. Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru: Universidade de São Paulo, 2007.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos – novas perspectivas. In: Congresso de Ciências Veterinárias, Oeiras, 2002. **Anais...** p.183-190, 2002.

RODASKI, S.; PIEKARZ, C. H. Epidemiologia e etiologia do câncer. In: DALECK, C. R.; DE NARDI B. A.; RODASKI S. **Oncologia em cães e gatos**. 1º Ed. São Paulo: Roca, cap. 1, p. 1-22, 2009.

SHAFIEE, R. et al. Diagnosis, classification and grading of canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: an Clinico Cytohistopathological study with environmental factors influencing public health and medicine. **Cancer Cell International**. v.13, n.1, 2013. 79p.

SORENMO, K.U. et al. Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage, Clinical Features, and Cell Differentiation Markers of Canine Mammary Gland Neoplasms. **Veterinary Pathology**. v.48, n.1, 2011. p.85-97.

TAZIMA, M. D. F. G. S.; ANDRADE, Y. A. M. V; MORIYA, T. Biologia da ferida e cicatrização. **Medicina**, v. 41, n. 3, p. 255–260, 2008.

TESKE, M.; TRENTINI, A. M. **Herbarium**: compêndio de fitoterapia. 2 ed. Curitiba: Herbarium Laboratório Botânico, 1995.

VALDURIEZ, P. et al. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 41, n. 3, p. 27–51, 2005.

WILLIAMS, J; MOORES, A. **Manual de Feridas em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Rocha LTDA, 2013.

ANEXO I- Normas para publicação da revista científica do centro de ciências rurais

1. CIÊNCIA RURAL - Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos, revisões bibliográficas e notas referentes à área de Ciências Agrárias, que deverão ser destinados com exclusividade.

2. Os artigos científicos, revisões e notas devem ser encaminhados via eletrônica e editados **preferencialmente em idioma Inglês**. Os encaminhados em Português poderão ser traduzidos após a 1º rodada de avaliação para que ainda sejam revisados pelos consultores ad hoc e editor associado em rodada subsequente. Entretanto, caso **não traduzidos** nesta etapa e se **aprovados** para publicação, terão que ser **obrigatoriamente traduzidos para o Inglês** por empresas credenciadas pela Ciência Rural e obrigatoriamente terão que apresentar o certificado de tradução pelas mesmas para seguir tramitação na CR.

Empresas

credenciadas:

- American Journal Express (<http://www.journalexpress.com/>)
- Bioedit Scientific Editing (<http://www.bioedit.co.uk/>)
- BioMed Proofreading (<http://www.biomedproofreading.com>)
- Edanz (<http://www.edanzediting.com>)
- Editage (<http://www.editage.com.br/>) 10% discount for CR clients. Please inform Crural10 code.
- Enago (<http://www.enago.com.br/forjournal/>) Please inform CIRURAL for special rates.
- GlobalEdico (<http://www.globaledico.com/>)
- JournalPrep (<http://www.journalprep.com>)
- Paulo Boschcov (paulo@bridgetextos.com.br, bridge.textecn@gmail.com)
- Proof-Reading-Service.com (<http://www.proof-reading-service.com/pt/>)

As despesas de tradução serão por conta dos autores. Todas as linhas deverão ser numeradas e paginadas no lado inferior direito. O trabalho deverá ser digitado em tamanho A4 210 x 297mm com, no máximo, 25 linhas por página em espaço duplo, com margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5cm, fonte Times New Roman e tamanho 12. O máximo de páginas será **15 para artigo científico, 20 para revisão bibliográfica e 8 para nota, incluindo tabelas, gráficos e figuras**. Figuras, gráficos e tabelas devem ser

disponibilizados ao final do texto e individualmente por página, sendo que não poderão ultrapassar as margens e **nem estar com apresentação paisagem**.

Tendo em vista o formato de publicação eletrônica estaremos considerando manuscritos com páginas adicionais além dos limites acima. No entanto, os trabalhos aprovados que possuírem páginas além do estipulado terão um custo adicional para a publicação ([vide taxa](#)).

3. O artigo científico (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)) **deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão e Referências; Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição; Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.** Alternativamente pode ser enviado um dos modelos ao lado ([Declaração Modelo Humano](#), [Declaração Modelo Animal](#)).

4. A revisão bibliográfica (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)) **deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução; Desenvolvimento; Conclusão; e Referências. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.** Alternativamente pode ser enviado um dos modelos ao lado ([Declaração Modelo Humano](#), [Declaração Modelo Animal](#)).

5. A nota (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)) **deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Texto (sem subdivisão, porém com introdução; metodologia; resultados e discussão e conclusão; podendo conter tabelas ou figuras); Referências. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.** Alternativamente pode ser enviado um dos modelos ao lado ([Declaração Modelo Humano](#), [Declaração Modelo Animal](#)).

6. O preenchimento do campo "**cover letter**" deve apresentar, obrigatoriamente, as seguintes informações em inglês, **exceto** para artigos **submetidos em português** (lembrando que preferencialmente os artigos devem ser submetidos em inglês).

- a) What is the major scientific accomplishment of your study?
- b) The question your research answers?
- c) Your major experimental results and overall findings?
- d) The most important conclusions that can be drawn from your research?
- e) Any other details that will encourage the editor to send your manuscript for review?

Para maiores informações acesse o seguinte [tutorial](#).

7. Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no formato pdf no endereço eletrônico da revista www.scielo.br/cr.

8. Descrever o título em português e inglês (caso o artigo seja em português) - inglês e português (caso o artigo seja em inglês). Somente a primeira letra do título do artigo deve ser maiúscula exceto no caso de nomes próprios. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário. Esses devem aparecer nas palavras-chave, resumo e demais seções quando necessários.

9. As citações dos autores, no texto, deverão ser feitas com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação, conforme exemplos: Esses resultados estão de acordo com os reportados por MILLER & KIPLINGER (1966) e LEE et al. (1996), como uma má formação congênita (MOULTON, 1978).

10. Nesse [link](#) é disponibilizado o **arquivo de estilo** para uso com o software **EndNote** (o EndNote é um software de gerenciamento de referências, usado para gerenciar bibliografias ao escrever ensaios e artigos). Também é disponibilizado nesse [link](#) o **arquivo de estilo** para uso com o software **Mendeley**.

11. As Referências deverão ser efetuadas no estilo ABNT (NBR 6023/2000) conforme normas próprias da revista.

11.1. Citação de livro:
JENNINGS, P.B. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia : Saunders, 1985. 2v.

TOKARNIA, C.H. et al. (Mais de dois autores) **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus : INPA, 1979. 95p.

11.2. Capítulo de livro com autoria:
GORBAMAN, A. A comparative pathology of thyroid. In: HAZARD, J.B.; SMITH, D.E. **The thyroid**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1964. Cap.2, p.32-48.

11.3. Capítulo de livro sem autoria:
COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In: _____. **Sampling techniques**. 3.ed. New York : John Willey, 1977. Cap.4, p.72-90.
TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. Fluidoterapia. In: _____. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. São Paulo : Roca, 1985. p.29-40.

11.4. Artigo completo:
O autor deverá acrescentar a url para o artigo referenciado e o número de identificação DOI (Digital Object Identifiers), conforme exemplos abaixo:

MEWIS, I.; ULRICH, CH. Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Sitophilus granarius* (Coleoptera: Curculionidae) and *Plodia interpunctella* (Lepidoptera: Pyralidae). **Journal of Stored Product Research**, Amsterdam (Cidade opcional), v.37, p.153-164, 2001. Available from: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(00\)00016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(00)00016-3)>. Accessed: Mar. 18, 2002. doi: 10.1016/S0022-474X(00)00016-3.

PINTO JUNIOR, A.R. et al (Mais de 2 autores). Response of *Sitophilus oryzae* (L.), *Cryptolestes ferrugineus* (Stephens) and *Oryzaephilus surinamensis* (L.) to different concentrations of diatomaceous earth in bulk stored wheat. **Ciência Rural**, Santa Maria (Cidade opcional), v. 38, n. 8, p.2103-2108, nov. 2008. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782008000800002&lng=pt&nrm=iso>. Accessed: Mar. 18, 2009. doi: 10.1590/S0103-84782008000800002.

SENA, D. A. et al. Vigor tests to evaluate the physiological quality of corn seeds cv. 'Sertanejo'. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 47, n. 3, e20150705, 2017. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-

84782017000300151&lng=pt&nrm=iso>. Accessed: Mar. 18, 2017. Epub 15-Dez-2016. doi: 10.1590/0103-8478cr20150705 (Artigo publicado eletronicamente).

11.5. Resumos:

RIZZARDI, M.A.; MILGIORANÇA, M.E. Avaliação de cultivares do ensaio nacional de girassol, Passo Fundo, RS, 1991/92. In: JORNADA DE PESQUISA DA UFSM, 1., 1992, Santa Maria, RS. **Anais...** Santa Maria : Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, 1992. V.1. 420p. p.236. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

11.6. Tese,

dissertação:

COSTA, J.M.B. **Estudo comparativo de algumas características digestivas entre bovinos (Charolês) e bubalinos (Jafarabad)**. 1986. 132f. Monografia/Dissertação/Tese (Especialização/ Mestrado/Doutorado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

11.7. Boletim:

ROGIK, F.A. **Indústria da lactose**. São Paulo : Departamento de Produção Animal, 1942. 20p. (Boletim Técnico, 20). (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

11.8. Informação

verbal:

Identificada no próprio texto logo após a informação, através da expressão entre parênteses. Exemplo: ... são achados descritos por Vieira (1991 - Informe verbal). Ao final do texto, antes das Referências Bibliográficas, citar o endereço completo do autor (incluir E-mail), e/ou local, evento, data e tipo de apresentação na qual foi emitida a informação.

11.9. Documentos

eletrônicos:

MATERA, J.M. **Afecções cirúrgicas da coluna vertebral: análise sobre as possibilidades do tratamento cirúrgico**. São Paulo : Departamento de Cirurgia, FMVZ-USP, 1997. 1 CD. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

GRIFON, D.M. Arthroscopic diagnosis of elbow displasia. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prague, Czech Republic. **Proceedings...** Prague: WSAVA, 2006. p.630-636. Online. Available from: <<http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture22/Griffon1.pdf?LA=1>>. Accessed: Mar. 18, 2005 (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

UFRGS. **Transgênicos**. Zero Hora Digital, Porto Alegre, 23 mar. 2000. Especiais. Online. Available from: <<http://www.zh.com.br/especial/index.htm>>. Accessed: Mar. 18, 2001(OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

ONGPHIPHADHANAKUL, B. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. **Maturitas**, (Ireland), v.34, n.2, p.179-184, Feb 15, 2000. Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. Online. Available from: <<http://www.Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm>>. Accessed: Mar. 18, 2007.

MARCHIONATTI, A.; PIPPI, N.L. Análise comparativa entre duas técnicas de recuperação de úlcera de córnea não infectada em nível de estroma médio. In: SEMINARIO LATINOAMERICANO DE CIRURGIA VETERINÁRIA, 3., 1997, Corrientes, Argentina. **Anais...** Corrientes : Facultad de Ciencias Veterinarias - UNNE, 1997. Disquete. 1 disquete de 31/2. Para uso em PC. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

12. Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados figuras e terão o número de ordem em algarismos arábicos. A revista não usa a denominação quadro. As figuras devem ser disponibilizadas individualmente por página. Os desenhos figuras e gráficos (com largura de no máximo 16cm) devem ser feitos em editor gráfico sempre em qualidade máxima com pelo menos 300 dpi em extensão .tiff. As tabelas devem conter a palavra tabela, seguida do número de ordem em algarismo arábico e não devem exceder uma lauda.

13. Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

14. Será obrigatório o cadastro de todos autores nos metadados de submissão. O artigo não tramitará enquanto o referido item não for atendido. Excepcionalmente, mediante consulta prévia para a Comissão Editorial outro expediente poderá ser utilizado.

15. Lista de verificação (Checklist [.doc](#), [.pdf](#)).

16. Os artigos serão publicados em ordem de aprovação.

17. Os artigos não aprovados serão arquivados havendo, no entanto, o encaminhamento de uma justificativa pelo indeferimento.

18. Em caso de dúvida, consultar artigos de fascículos já publicados antes de dirigir-se à Comissão Editorial.

19. Todos os artigos encaminhados devem pagar a [taxa de tramitação](#). Artigos reencaminhados (**com decisão de Reject and Rsubmit**) deverão pagar a taxa de tramitação novamente. Artigos arquivados por **decurso de prazo** não terão a taxa de tramitação reembolsada.

20. Todos os artigos submetidos passarão por um processo de verificação de plágio usando o programa “Cross Check”.