
Cicatricial effect of *Libidibia ferrea* L. orabase formulation on traumatic ulcers oral in rats

Efeito cicatrizante de uma formulação orabase de *Libidibia ferrea* L. em úlceras traumáticas bucais de ratos

Received: 2023-01-11 | Accepted: 2023-02-12 | Published: 2023-03-03

Luciana Aleixo dos Santos de Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4424-1925>
Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Brasil
E-mail: meloaleixoluciana@hotmail.com

Carina Toda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0877>
Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Brasil
E-mail: carinatoda@yahoo.com.br

Maria Fugência Costa Lima Bandeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-5578>
Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Brasil
E-mail: fulgencia@ufam.edu.br

Ana Paula Negreiros Nunes Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5090-6877>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: ananegreirosnunes@gmail.com

Antônio Ernando Carlos Ferreira Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4564-3969>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: ernando-junior@hotmail.com

Maria Imaculada de Queiroz Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-272606X>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: imaculadaqueiroz1997@gmail.com

Tatiane Pereira de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1164-2191>
Universidade Federal do Amazonas – UFAM, Brasil
tpsouza@ufam.edu.br

Nikeila Chacon Oliveira Conde

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3615-6328>
Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Brasil
E-mail: nikeilaconde@ufam.edu.br

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the healing effect of an orabase ointment based on *Libidibia ferrea* L. on induced mouth ulcers in rats. This is an experimental "in vivo", descriptive, quantitative study using an experimental model in rats. The animals were divided into 3 groups: Group I (test), Group II (negative control) and Group III (positive control), and evaluated in periods of 1, 5 and 10 days after ulcerative induction. Regarding the diameter of the ulcers, the positive control group did not show a significant difference between the times tested ($p=0.994$). In the intergroup comparison, in the analysis on day 5, the diameters of the ulcers in the Jucá group were significantly smaller compared to the other groups ($p=0.005$). Regarding the weight of the animals, all groups increased or maintained their weight at the end of the ten-day period of the experiment. As for the histopathological pattern, there was a significant difference ($p=0.002$) between the groups, with a better result seen in the test group. There was a significant reduction

in ulcers treated with *L. ferrea* L. orabase ointment when compared to the other groups, confirming the healing activity of the proposed herbal formulation.

Keywords: Healing; Phytotherapy; Oral ulcers; *Libidibia ferrea*.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito cicatrizante de uma pomada orabase a base de *Libidibia ferrea* L. em úlceras bucais induzidas em ratos. Trata-se de um estudo experimental “*in vivo*”, descritivo, quantitativo utilizando um modelo experimental em ratos. Os animais foram divididos em 3 grupos: Grupo I (teste), Grupo II (controle negativo) e Grupo III (controle positivo), e avaliados nos períodos de 1, 5 e 10 dias pós indução ulcerativa. Em relação ao diâmetro das úlceras, o grupo controle positivo não demonstrou diferença significativa entre os tempos testados ($p=0,994$). Na comparação intergrupos, na análise do dia 5, os diâmetros das úlceras do grupo Jucá foram significativamente menores em comparação aos demais grupos ($p=0,005$). Em relação ao peso dos animais, todos os grupos aumentaram ou mantiveram o peso ao final do período de dez dias de experimento. Quanto ao padrão histopatológico, houve diferença significativa ($p=0,002$) entre os grupos, com melhor resultado evidenciado no grupo teste. Houve redução significativa das úlceras tratadas com a pomada orabase de *L. ferrea* L. quando comparada aos demais grupos, comprovando a atividade cicatricial da formulação fitoterápica proposta.

Palavras-chave: Cicatrização; Fitoterapia; Úlceras orais; *Libidibia ferrea*.

INTRODUÇÃO

As lesões ulcerativas comumente presentes na cavidade oral são caracterizadas pela cessação da continuidade do tecido cutâneo-mucoso, acarretando alterações na estrutura anatômica ou função fisiológica dos tecidos afetados. As mesmas podem ser classificadas quanto à causa, em: cirúrgicas, não cirúrgicas; segundo o tempo de reparação, em agudas e crônicas, e, de acordo com a profundidade, em relação à extensão da parede tissular envolvida (epiderme, derme, subcutâneo e tecidos mais profundos, como músculos, tendões, ossos e outros), em graus, I, II, III e IV (BRASIL, 2002).

Clinicamente, podem se apresentar de três formas: menor, maior e herpetiforme. A do tipo menor é a mais frequente, com prevalência de 80% a 90%, caracteriza-se por lesões pequenas, únicas ou múltiplas, ovoides ou arredondadas com base crateriforme, contorno bem definido e halo eritematoso com material amarelado purulento; A maior, conhecida como afta de “Sutton”, apresenta um diâmetro de 10mm ou mais que deixam cicatrizes após a fase de reparação podendo durar até 42 dias, localizando-se, prevalentemente, no palato mole e mucosa labial, é considerada o tipo mais grave; a menos comum é a do tipo herpetiforme, são pequenas e numerosas (chegando a 100 lesões ao mesmo tempo) variando entre 1 a 3mm podendo ulcerar e persistir por cerca de 10 dias (GASMI-BENAHMED et al., 2021; KIGNEL, 2007; SCULLY; GORSKY & LOZADANUR, 2002; ZUNT, 2003).

As características clínicas das lesões apresentam-se com aspecto ovóides e sintomáticas, sendo limitadas à área submetida ao dano e podem apresentar-se com um centro necrótico branco-

amarelado rodeado por uma banda larga eritematosa. Na grande maioria dos casos medem cerca de 1 cm e evoluem para cura espontânea em um período que pode variar de 10 a 14 dias, sem deixar cicatriz (COMPILATO et al., 2009; FITZPATRICK, COHEN & CLARK, 2019; GASMI-BENAHMED et al., 2021).

Em uma visão microscópica, observa-se três estágios da doença: a fase pré-ulcerativa com um infiltrado de linfócitos na lâmina própria acompanhado de degeneração das células epiteliais suprabasais; um estágio ulcerativo, mais avançado, com a presença de um edema e degeneração epitelial progredindo para uma úlcera com uma membrana de fibrina recobrimdo-a e consequente aumento dos infiltrados epiteliais; e, a última fase, de reparação, observa-se a regeneração do epitélio (FITZPATRICK, COHEN & CLARK, 2019).

A mucosa bucal é uma barreira de proteção ao organismo constituída de células epiteliais em sua camada externa e sustentada por tecido conjuntivo, esta integridade tecidual pode ser alterada devido a um estímulo irritativo mecânico, térmico, elétrico ou químico, e, dependendo da intensidade e tempo do mesmo podem ser observadas diversas alterações, principalmente no tecido epitelial. Estímulos mecânicos produz vários tipos de lesões (únicas ou múltiplas), denominadas de lesões ulcerativas traumáticas. (GASMI-BENAHMED et al., 2021; KIGNEL, 2007; VAILLANT & SAMIMI, 2016).

A escolha da terapêutica é inespecífica, baseia-se na gravidade, frequência, sintomatologia e promoção do processo cicatricial, utilizados na maioria das vezes opções terapêuticas paliativas como anti-inflamatórios, imunomoduladores, analgésicos, antibióticos e anestésicos além de medicamentos com propriedades naturais e homeopáticos para restabelecimento das funções orais normais (BELENGUER-GUALLAR; JIMENEZ-SORIANO; CLARAMUNT-LOZANO, 2014; HAMISHEHKAR et al., 2015; HOSEINPOUR, 2011; KIGNEL et al., 2007).

Na odontologia, o uso da fitoterapia pelo cirurgião-dentista somente foi reconhecido e regulamentado como prática integrativa e complementar pela resolução nº082/2008 pelo Conselho Federal de Odontologia. A utilização de plantas medicinais para tratar doenças bucais ou para tratar doenças sistêmicas com manifestações bucais ainda é pouco explorada (OLIVEIRA et al., 2007).

No Brasil 132 espécies de plantas medicinais (52 famílias botânicas) úteis para o tratamento de afecções odontológicas foram descritas por Oliveira et al., 2007. Dentre elas podemos citar Cravo da Índia (*Syzygium aromaticum*), Romã (*Punica granatum*), Tanchagem (*Plantago major* L.), Amoreira (*Morus celtidifolia*), Sálvia (*Salvia officinalis* L.), Camomila (*Matricaria chamomilla* L.), entre outras. Essas plantas têm apresentado ação bactericida e bacteriostática sobre bactérias presentes no biofilme dental e indicadas nos casos de gengivite, abscessos orais, inflamação e aftas (OLIVEIRA et al., 2007; PEREIRA et al., 2006).

Dentre as espécies podemos destacar a *Libidibia ferrea* L., ex *Caesalpinia ferrea* L., conhecida como jucaina, jucá pauferro-verdadeiro ou birá-obi, que é uma espécie da família Leguminosae, uma das maiores famílias dentre as dicotiledôneas com cerca de 650 gêneros e mais de 18 mil espécies (CAVALHEIRO et al., 2009; MARREIRO et al., 2014).

Estudo preliminares sobre o perfil fitoquímicos foram realizados a partir do extrato hidroetanólico das folhas e da casca do caule da *Libidibia ferrea* L. demonstrando a presença de substâncias como flavonoides, saponinas, taninos, cumarinas, esteróides e substâncias fenólicas (ALMEIDA et al., 2021; KOBAYASHI et al., 2015; LINS et al., 2022; MACEDO et al., 2020; MAGALHAES et al., 2015; SILVA et al., 2019). Quanto ao perfil fitoquímico do extrato aquoso da vagem da *Libidibia ferrea* L. foram comprovados a presença de alcaloides, antraquinonas, açúcares, flavonoides, taninos, saponinas, sesquiterpenos, lactonas e triterpenos, apresentando dentre estes, maior concentração de taninos (COSTA et al., 2015; MACEDO et al., 2020; SOUZA et al., 2015). Destacam-se na avaliação dos constituintes químicos, os polifenóis, sugerindo-se que o ácido gálico e o ácido elágico podem ser as possíveis substâncias responsáveis por parte da atividade biológica e terapêutica da vagem (ALMEIDA et al., 2021; LINS et al., 2022; MACEDO et al., 2020; SILVA et al., 2019; SOUZA et al., 2015).

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito cicatrizante de uma pomada orabase de *Libidibia ferrea* L. em úlceras orais induzidas em ratos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas (FAO/UFAM) em parceria com a Universidade Federal do Ceará (UFC). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal do Amazonas (CEEA-UFAM) e pelo Comitê de Ética no uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Ceará sob número 007/2015 e 8625270218, respectivamente.

Modelo animal e indução ulcerativa

A metodologia utilizada teve como referência o protocolo de Cavalcante et al. (2011). Este modelo experimental foi reproduzido associando a ele o teste terapêutico da nova formulação. O estudo foi realizado utilizando um total de 84 ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia Mammalia*), divididos em três grupos: Grupo I Teste – tratamento com a pomada orabase de *Libidibia ferrea* L.; o Grupo II Controle negativo orabase – tratamento somente com a orabase; e o Grupo III Controle Positivo – tratamento à base de Acetonida de triancinolona (Oncilon®).

Realizou-se o relaxamento e sedação dos animais com Cloridrato de Ketamina 5mg/kg (*Dopalen®* - AgribRANDS Ltda.) associado ao Cloridrato de Xilazina 80mg/kg (*Anasedan®* – AgribRANDS Ltda.), de acordo com as recomendações do fabricante. Ato contínuo, foi induzida a

ulceração traumática na mucosa jugal esquerda, próximo a linha de oclusão com lâmina de bisturi e com auxílio de um demarcador padronizado em 8mm de diâmetro.

Os animais foram observados e pesados diariamente durante 10 dias, período esperado para que houvesse remissão espontânea da lesão. Os animais foram submetidos à eutanásia, nos dias 01, 05 e 10 dias, por superdosagem do barbitúrico (Pentobarbital sódico, 150mg/kg, intravenoso) e uma secção da mucosa jugal contendo a úlcera induzida foi devidamente coleta para avaliação clínica. Houve a perda amostral de dois animais do grupo controle orabase no presente estudo após a sedação e relaxamento muscular, não interferindo no número amostral total.

Aplicação dos fármacos

Para a aplicação tópica, os animais foram minimamente mobilizados, através da técnica da contenção pelo dorso, em seguida, administrou-se a medicação com auxílio de uma *microbrush* estéril. Aplicou-se a pomada orabase de *Libidibia ferrea* L. no Grupo I Teste, somente a orabase no Grupo II, e, a pasta orabase de Acetonida de Triancinolona (Omcilon®) no grupo controle III, quantidade suficiente para cobrir a ulceração. O fármaco foi aplicado duas vezes ao dia, durante 10 dias, após indução ulcerativa.

Teste de atividade cicatrizante em mucosa jugal de ratos

Foi avaliado os seguintes parâmetros clínicos: diâmetro ulcerativo, o peso corpóreo dos animais, bem como o score histopatológico através da análise histológica, nos dias 01, 05 e 10 após a indução ulcerativa. Todas as mensurações foram realizadas pelo mesmo operador previamente calibrado (índice *kappa* igual ou acima de 0,8).

Nos dias citados anteriormente, as úlceras foram mensuradas, com o uso de um paquímetro digital para calcular a área ulcerativa. Para a avaliação da diferença do peso corpóreo, os animais foram pesados no momento anterior à indução das úlceras (peso inicial), 24 horas após o momento da indução e nos dias subsequentes até o momento da eutanásia (peso final), de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Variação de Massa corpórea (\%)} = (\text{Massa final} - \text{Massa inicial}) / (\text{Massa inicial}) \times 100.$$

Após eutanásia e a seleção dos fragmentos da mucosa jugal e sua fixação em formol a 10%, durante 48 horas, decorreu-se o processamento histológico. Os fragmentos foram seccionados em 5 µm de espessura através da utilização de um micrótomo e corados através da coloração histológica de rotina Hematoxilina-eosina.

A leitura das lâminas foi realizada em microscópio óptico (aumento 200x), e as características ulcerativas juntamente com as suas fases cicatriciais foram descritas. As mesmas foram executadas por um único examinador previamente calibrado através do índice *Kappa* (igual

ou acima de 0,8). Os parâmetros histopatológicos foram determinados em scores de 0 a 4, de acordo com a Tabela 1 (Parâmetros histológicos: CAVALCANTE et al., 2011 – adaptado de CHO et al., 2006).

Tabela 1 – Paramêtros Histológicos.

PARÂMETROS HISTOLÓGICOS		
Classificação	Epitélio	Conjuntivo
Escore 0	Sem úlcera	Remodelado
Escore 1	Sem úlcera	Fibrose e inflamação crônica leve
Escore 2	Com úlcera	Fibrose e inflamação crônica moderada
Escore 3	Com úlcera	Processo inflamatório crônico (tecido de granulação)
Escore 4	Com úlcera	Processo inflamatório agudo (vasos dilatados, infiltrado inflamatório misto com neutrófilos).

Fonte: Cavalcante et al. (2011) – adaptado de CHO et al. (2006).

Análise estatística

Na análise dos dados quantitativos, como foi rejeitada a hipótese de normalidade por meio do teste de *Shapiro-Wilk*, foi calculada a mediana e os quartis (Q_i) para confecção do gráfico de box plot e aplicado o teste não paramétrico de *Kruskal-Wallis* para comparação das medianas. (VIEIRA, 2004). Na análise dos dados quantitativos, como foi rejeitada a hipótese de normalidade por meio do teste de *Shapiro-Wilk*, foi calculada a mediana e os quartis (Q_i) para confecção do gráfico de box plot e aplicado o teste não paramétrico de *Kruskal-Wallis* para comparação das medianas. O software utilizado na análise da maioria dos dados foi o programa Minitab versão 18 e o nível de significância fixado na aplicação dos testes estatísticos foi de 5% (VIEIRA, 2004).

RESULTADOS

A atividade foi avaliada segundo três critérios: diâmetro ulcerativo, variação de peso corpóreo e escore histopatológico.

Diamêtro ulcerativo

Os resultados de acordo com os grupos experimentais podem ser observados no quadro 1 e gráfico 1. Na comparação intragrupos, todos os animais reduziram as áreas ulcerativas do 1° ao 10° dia, contudo em relação ao Grupo III, não foram encontradas diferenças entre os diâmetros das feridas entre o 1° e 5° dia, bem como entre o 5° e 10° dia. Em relação ao Grupo II e Grupo I houve redução significativa do 1° ao 10° ($p=0,004$). A representação clínica das áreas ulcerativas correspondentes aos grupos e dias podem ser observadas na figura 1.

Quadro 1 – Diâmetro das úlceras orais nos dias 01, 05 e 10. (Média EPM/Teste de Kruskal-wallis/Pós teste de Dunn).

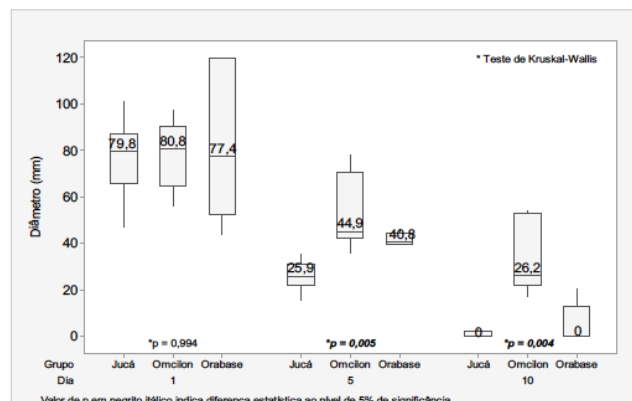
Grupo	Diâmetro da úlcera		
	1 dia	5 dias	10 dias
Grupo I (teste)	79,35±6,76	25,97±6,79	3,15±3,02
Grupo II (negativo)	77,35±6,76	41,95±6,79	9,98±3,68
Grupo III (positivo)	80,82±6,76	52,81±6,72	30,25±6,52

Figura 1- Representação clínica das úlceras orais tratadas com Orabase, Pomada orabase de Extrato de Jucá e Oncilon® nos dias 01, 05 e 10. Legenda: Grupo I – teste (jucá); Grupo II – negativo (orabase); Grupo III – positivo (Omcilon®).



Já na comparação intergrupos (gráfico 1), no 1º dia de análise, não foram encontradas diferenças significativas entre os 3 grupos analisados, apresentando diâmetro médio de úlceras similares ($p=0,994$). Entretanto, no 5º dia, os diâmetros das úlceras do grupo Jucá foram significativamente menores em comparação aos demais grupo ($p=0,005$), sendo estes não diferindo entre si significativamente. No dia 10, o grupo Omcilon® demonstrou áreas ulcerativas maiores que os grupos Jucá e Orabase, com diferença estatística significativa ($p=0,004$).

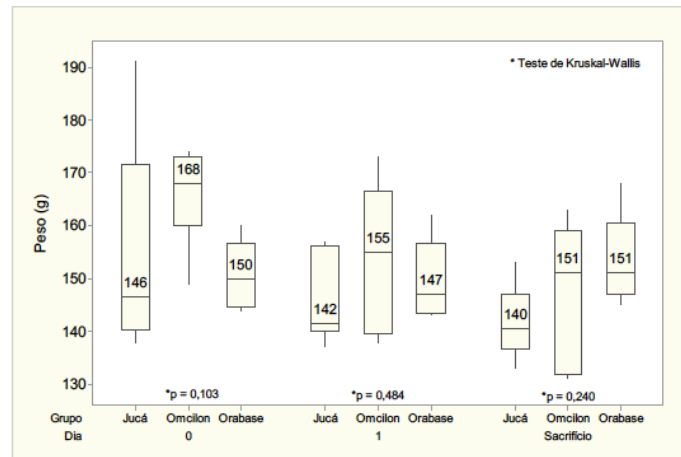
Gráfico 1 – Comparação dos diâmetros da lesão em relação aos grupos nos diferentes dias.



Varição do peso corpóreo

Todos os grupos testados aumentaram ou mantiveram o peso ao final do período de 10 dias, não demonstrando diferença estatística significativa ($p=0,240$). Entretanto, o ganho de peso foi menor no grupo Omcilon®, o qual apresentou menor peso corpóreo entre os dias 01 e 05, em relação aos outros grupos testados, sem significância estatística ($p=0,484$), conforme representado no gráfico 2.

Gráfico 2 – Comparação dos pesos em relação aos grupos em três diferentes momentos.

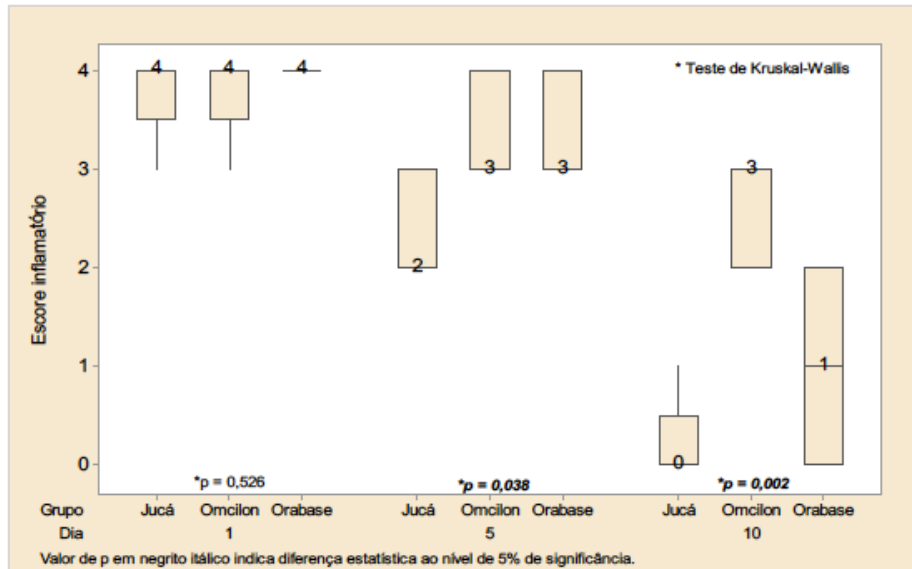


Escores histológicos

No gráfico 3, no 1º dia de análise os animais apresentaram úlceras com padrão histológico classificado como score 4, sem diferenças estatísticas entre os grupos analisados ($p=0,526$). A partir do 5º dia de análise, na comparação entre os grupos foram encontradas diferenças significativas entre o grupo Jucá e os grupos Omcilon® e Orabase. Os grupos Omcilon® e Orabase apresentaram score 3 e não diferiram entre si. No dia 10, observou-se menos escore histológico no grupo Jucá (score 0), seguido do grupo Orabase (score 1), ambos diferentes estatisticamente do grupo Omcilon® (score 3).

Quando analisada a evolução dos escores de úlcera do 1º ao 10º dia de cicatrização, o grupo Jucá demonstrou diminuição significativa dos escores histológicos de úlceras entre os dias 01 e 05 e entre os dias 05 e 10. O grupo Orabase, por sua vez, não apresentou diminuição significativa entre os dias 01 e 05, contudo demonstrou a diferença entre os dias 05 e 10. O grupo Omcilon®, por fim, não demonstrou diminuição dos escores histológicos entre os dias 01 e 05 e 05 e 10.

Gráfico 3 – Comparação dos scores em relação aos grupos e períodos experimentais.

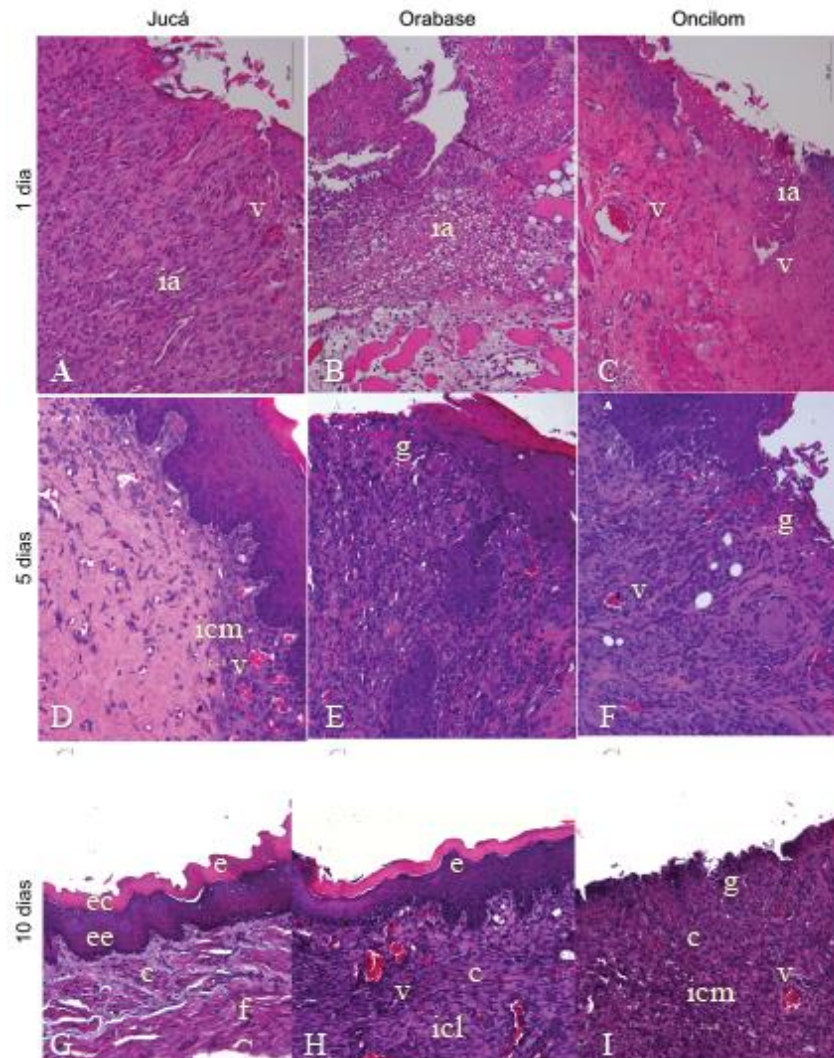


Na figura 2, podemos observar os parâmetros histológicos das úlceras nos grupos testados. Ao analisar o 1º dia, em todos os grupos verificou-se a média de score 4, apresentando extensa úlcera recoberta por membrana fibrinogranulocítica sob a qual há tecido conjuntivo com intenso processo inflamatório agudo exibindo vasos dilatados associado a numerosos granulócitos polimorfonucleares neutrófilos além de áreas de necrose.

No 5º dia, evidenciou-se que durante a evolução ocorreu a substituição por fibrose e inflamação crônica moderada, além da epitelização. Nos grupos do Omcilon® e Jucá (score 3), observou-se acúmulo focal de macrófagos, por vezes de aparência epitelióide, circundado por linfócitos, predominantemente.

No último dia experimental (dia 10), observou-se a total recuperação cicatricial das lesões ulcerativas no grupo do Jucá, com proliferação de tecido epitelial escamoso e um tecido conjuntivo completamente remodelado, com abundância de fibras colágenas dispostas e orientadas paralelamente e presença de fibroblastos e fibrócitos.

Figura 2: Escores histológicos de úlceras orais tratadas com Omcilon®, Orabase e Jucá nos dias 01, 05 e 10. H&E. Legenda – v: vasos sanguíneos ectásicos; f: fibras colágenas; e: tecido epitelial remodelado; ec: estrato córneo; ee:estrato espinhoso; c: tecido conjuntivo; icl: infiltrado inflamatório crônico leve; icc: infiltrado inflamatório crônico moderado; ia: infiltrado inflamatório agudo; g: tecido de granulação.



DISCUSSÃO

As úlceras aftosas são umas das afecções crônicas orais mais comuns, apesar de hoje ter uma etiologia idiopática, acredita-se que a destruição tecidual local parece ser uma resposta tecidual mediada por linfócitos T, onde exibem uma zona central de ulceração recoberta por uma membrana fibrinopurulenta. As reações inflamatórias compartilham as mesmas características mesmo que advindas de diferentes estímulos, onde demonstram histopatologicamente uma zona de ulceração. Abaixo da área ulcerativa o tecido conjuntivo exibe um aumento na vascularização e infiltrado inflamatório misto, que consiste em linfócitos, histiócitos e leucócitos polimorfonucleares (NEVILLE et al., 2016).

Durante a fase de processo cicatricial que pode variar de 10 a 14 dias, há presença de formação de tecido de granulação que corresponde ao primeiro produto de crescimento fibroblástico e endotelial, conferindo uma barreira física a lesão ulcerativa. Oliveira et al. (2010) avaliaram os efeitos do tratamento tópico da *L. ferrea* L. em feridas cutâneas de caprinos. As avaliações das feridas foram feitas do ponto de vista clínico, bacteriológico, morfométrico e histopatológico nos períodos pré-determinados (7, 14 e 21 dias).

Os resultados obtidos demonstraram que a utilização tópica da pomada apresentou eficiência significativa no auxílio da reparação cicatricial de feridas cutâneas de caprinos sem apresentar toxicidade. Resultados semelhantes foram encontrados por SOARES et al. (2013), onde avaliaram a atividade cicatrizante da *Caesalpinia ferrea* ex. TUL. Var ferrea e da *Aloe vera* (L.) BURN. F. em lesões cutâneas totais em ratos, contudo, as duas pomadas fitoterápicas não apresentaram diferença estatística significativa, portanto, ambos produtos farmacêuticos apresentam um poder cicatrizante quando comparado ao grupo controle utilizado.

Segundo Koivisto et al. (2014) as lesões ulcerativas são comuns na cavidade bucal, seu processo de reparo de forma coordenada e progressiva culmina no restabelecimento da integridade e função da área lesionada, durante este processo regenerador há acontecimentos fisiopatológicos como coagulação sanguínea, inflamação, reepitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e remodelação do tecido conjuntivo. O que corrobora com os achados durante a avaliação experimental deste estudo onde no primeiro dia de avaliação, os três grupos (Jucá, Orabase e Omcilon®) apresentaram escores histológicos semelhantes (score 4), onde foi visualizado a presença de extensa área de ulceração associada a presença de membrana fibrinogranulocítica, intenso infiltrado inflamatório com polimorfonucleares neutrófilos, vasos sanguíneos ectásicos, edema e áreas de necrose. No 5º dia de avaliação, os grupos Orabase e Omcilon® continuaram apresentando extensas áreas de ulceração associadas a membrana fibrinogranulocítica, com presença de infiltrado inflamatório ora agudo ora misto, com presença de vasos sanguíneos ectásicos. No grupo Jucá, entretanto, já foi possível visualizar recobrimento por epitélio e/ou tecido conjuntivo apresentando infiltrado inflamatório crônico, com presença de células mononucleares e áreas de deposição de fibras colágenas. No 10º dia de análise, foram vistos nos grupos Juca e Orabase regiões de recobrimento epitelial, associada, por vezes, a leve infiltrado inflamatório crônico. Enquanto isso, no grupo Omcilon®, ainda foram visualizadas áreas de descontinuidade de epitélio associadas com infiltrado inflamatório misto.

As células presentes durante o processo inflamatório são de extrema importância para reparação tecidual, pois atuam contra a contaminação da área lesionada por agentes externos, promovendo toda proliferação e remodelação tecidual. Contudo a persistência destas células pode ocasionar no atraso de reparação gerando sintomatologia dolorosa e formação de tecido fibrótico exuberante (FITZPATRICK, COHEN & CLARK, 2019; GASMI-BENAHMED et al., 2021). Este achado pode ter relação com a avaliação do peso corpóreo, no presente estudo, todos os

animais ganharam peso durante o período do estudo, apesar de não apresentarem diferenças estatísticas significativas entre os grupos. Porém, é importante notar que no grupo tratado com Omcilon® ocorreu menor ganho de peso em relação aos outros grupos, bem como foi o que apresentou maior tempo de cicatrização, demonstrando que o tempo de cicatrização de úlceras bucais pode influenciar na capacidade de alimentação dos animais.

Durante o processo cicatricial, as células se multiplicam e migram participando ativamente na formação do tecido de granulação, os fibroblastos são as células mais abundantes do tecido conjuntivo, produzindo grande parte da matriz extracelular (MEC) que o compõe como colágeno tipo I e II e elastina além de outras proteases responsáveis pela remodelação da MEC (SHAW & MARTIN, 2009; ISAAC et al., 2012; KENDAL & FEGHALI-BOSTWICK, 2014). Esta característica pode ser observada principalmente no último dia de avaliação experimental (dia 10) no grupo tratado com a pomada orabase de *L. ferrea* L. Ao comparar os grupos incluídos nos testes deste estudo e analisar os resultados, evidencia-se a eficácia da pomada orabase a base de *L. ferrea* L. proposta para a cicatrização das úlceras orais. Os ratos do grupo teste apresentaram processo cicatricial mais rápido e eficiente em relação aos demais grupos. A utilização de *Libidibia ferrea* L. no tratamento de feridas mostra-se benéfico, principalmente nos primeiros dias pós-operatório, favorecendo o reparo tecidual, essa resposta pode estar relacionada aos componentes da formulação visto que a vaselina sólida e líquida tem ação emoliente e a *L. ferrea* L. atividade cicatrizante e anti-inflamatória já comprovadas em literatura (KOBAYASHI et al., 2015; LINS et al., 2022; OLIVEIRA et al., 2010; SOARES et al., 2013). Não existem trabalhos publicados demonstrando a atividade cicatricial de formulações orabase de *L. ferrea* L. para tratamento de lesões ulcerativas orais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Houve redução significativa das úlceras tratadas com a pomada orabase de *L. ferrea* L. quando comparada aos demais grupos, comprovando a atividade cicatricial da formulação fitoterápica proposta quando utilizada para tratamento de úlceras traumáticas bucais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho foi financiado por bolsa CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), Ministério da Educação do Brasil e Universidade Federal do Amazonas – UFAM.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA N.C.O.S., SILVA F.R.P., CARNEIRO A.L.B., LIMA E.S., BARCELOS J.F.M., FURTADO S.C. *Libidibia ferra* (jucá) anti-inflammatory action: A systematic review of *in vivo* and *in vitro* studies. Plos One. 16(11):2021.

BELLENGUER-GUALLAR I, JIMENEZ-SORIANO Y, CLARAMUNT-LOZANO A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent.* 6(2):168-174, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Políticas de Saúde. Manual de condutas para úlceras neutróficas e traumáticas. 2.ed. Brasília: 55p, 2002.

CAVALCANTE, G. M., PAULA, R. J. S., SOUSA, L. P., SOUSA, F. B., MOTA, M. R. L., ALVES A. P. N. N. Experimental model of traumatic ulcer in the cheek mucosa of rats. *Acta Cirúrgica Brasileira.* 26: 227–234, 2011.

CAVALHEIRO M.G., FARIAS D.F., FERNANDES G.S., NUNES E.P., CAVALCANTI F.S., VASCONCELOS I.M., MELO V.M.M., CARVALHO A.F.U. Atividades biológicas e enzimáticas do extrato aquoso de sementes de *Caesalpinia ferrea* Mart., Leguminosae. *Rev Bras Farmacogn.* 19(2B): 586-91, 2009.

CHO SA, PARK JH, SEOK SH, JUHN JH, KIM SJ, JI HJ, CHOO YS, PARK JH. Effect of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on 5-FU-induced ulcerative mucositis in hamster buccal pouches. *Exp Toxicol Pathol.* (57)4: 321-328, 2006.

COMPILATO D., CIRILLO N., TERMINE N., KERR A.R., PADERNI C., CIAVARELLA D., CAMPISI G. Long-standing oral ulcers: proposal for a new: “S-C-D classification system”. *J Oral Pathol Med.* 38: 241-253, 2009.

COSTA L.M., GUILHON-SIMPLICIO F., SOUZA T.P. *Libidibia ferrea* (Mart ex Tul.) L.P. queiroz var *ferrea*: pharmacological, phytochemical and botanical aspects. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 7(4), 2015.

FITZPATRICK S. G., COHEN D. M., CLARK A. N. Ulcerated Lesions of the oral mucosa: clinical and histologic review. *Head and Neck Pathology*, 2019.

GASMI B.A., NOOR S.M., MENZEL A., GASMI A. Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. *Archives of Razi Institute.* 76(5): 1155-1163, 2021.

HAMISHEHKAR H., NIKHODCHI A., GHANBARZADEH S., KOUHSOLTANI M. Triamcinolone Acetonide Oromucoadhesive Paste for Treatment of Aphthous Stomatitis. *Adv. Pharm Bull.* 5(2): 227-282, 2015.

ISAAC C, REGO FMP, LADEIR PRS, ALTRAM SC, OLIVEIRA RC, ALDUNATE JLCB, PAGGIARO AO, PEREIRA MC. Construção de substituto da pele composto por matriz de colágeno porcino povoada por fibroblastos dérmicos e queratinócitos humanos: avaliação histológica. *Rev Bras Cir Plást.* (27) 4: 503-508, 2012.

KENDALL R, FEGHALI-BOSTWICK C. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Frontiers in Pharmacology.* (5)123: 2014.

KIGNEL J. Estomatologia: Bases do diagnóstico para o clínico geral. São Paulo: Santos, 2007.

KOBAYASHI Y.T.S., ALMEIDA V.T., BANDEIRA T., ALCANTARA B.N., da SILVA A.S.B., BARBOSA W.L.R., da SILVA P.B., MONTEIRO M.V.B., ALMEIDA M.B. Avaliação fitoquímica e potencial cicatrizante do extrato etanólico dos frutos de Jucá (*Libidibia ferrea*) em ratos Wistar. Bras J Vet Res Anim. 52(1): 34-40, 2015.

KOIVISTO L, HEINO J, HAKKINEN L, LARJAVA H. Integrins in wound healing. Adv Wound Care. (3) 12: 762-783, 2014.

LINS, M.A.; GUIMARÃES, V.M.M.; CASAROTO, A.R.; da SILVA, M.J.A.; VASCONCELLOS, M.C.; LIMA, E.S.; MELO, L.A.S.; BANDEIRA, M.F.C.L.; CONDE, N.C.O; TODA, C. Cytotoxicity and potential anti-inflammatory activity *Libidibia ferrea* L. extract on RAW 264.7 macrophages. Conjecturas, 22(5), 2022.

MACEDO N.S., SILVEIRA Z.S., BEZERRA A.H., COSTA J.J.G.M., COUTINHO H.D.M., ROMANO B., CAPASSO R., CUNHA F.A.B., SILVA M.V. *Caesalpinia ferrea* C. Mart (Fabaceae) Phytochemistry, Ethnobotany, and Bioactivities: A Review. Molecules. 25: 3831, 2020.

MAGALHAES L.S., PUSSENTE C.G., AZEVEDO L.R., CRESPO J.M.R.S. Avaliação da atividade antibacteriana do extrato de *Caesalpinia ferrea* Martius e desenvolvimento de uma formulação fitocosmética. Revista Científica da Faminas. (11)1: 2015.

MARREIRO R.O., BANDEIRA M.F.C.L., SOUZA T.P., ALMEIDA M.C., BENDAHAM K., VENANCIO G.N., RODRIGUES I.C., COELHO C.N., MILERIO P.S.L.L., OLIVEIRA G.P., CONDE N.C.O. Evaluation of the stability and antimicrobial activity of an ethanolic extract of *Libidibia ferrea*. Clinical and Investigation Dentistry. (6):9-13, 2014.

NEVILLE, B.W.; DAMM, D.D.; ALLEN, C.M.; BOUQUOT, J.E. Patologia Oral e Maxilofacial. Trad. 4a Ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

OLIVEIRA F.Q., GOBIRA B., GUIMARAES C., BATISTA J., BARRETO M., SOUZA M. Espécies vegetais indicadas na odontologia. Rev Bras Farmacogn. (17)3, 2007.

OLIVEIRA A.F., BATISTA J.S., PAIVA E.S., SILVA A.E., FARIAS Y.J.M.D., DAMASCENO C.A.R., BRITO P.D., QUEIROZ S.A.C., RODRIGUEZ C.M.F., FREITAS C.I.A. Avaliação da atividade cicatrizante do jucá (*Caesalpinia ferrea* Mart. Ex. Tul var. *ferrea*) em lesões cutâneas de caprinos. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais. 12(3): 302-310, 2010.

PEREIRA M.S.V., RODRIGUES O.G., FEIJÓ F.M.C., ATHAYDE A.C.R., LIMA E.Q.L., SOUSA M.R.Q. Atividade antimicrobiana de extratos de plantas do semi-árido paraibano. Agropecuária Científica no Semi-árido. (2)1: 37-43, 2006.

SCULLY Y.C., GORSKY M., LOZADA-NUR F. Aphthous ulcerations. Dermatologic Therapy. (15): 185-205, 2002.

SHAW T, MARTIN P. Wound repair at a glance. *J Cell Sci*, (15)122: 3209-3213, 2009.

SILVA, F. M.; HANNA, A. C.; SOUZA, A.A.; FILHO, F. A. Z., CANHOTO, O. M. F.; MAGALHAES, A. Integrative analysis based on HPLC-DAD-MS/MS and NMR of *Bertholletia excelsa* biomass residues: determination of ellagic acid derivatives. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 30(4): 830- 836, 2019.

SOARES J.A., de BARROS M., GONÇALEZ W.P., CRISCI A.R., JORGE M.H.S. Avaliação cicatrizante da *Caesalpinia ferrea* ex. TUL. var *ferrea* e da *Aloe vera* (L.) Burn f. em lesões cutâneas totais em ratos. *Pers. Online: biol. & saúde*. 11(3): 33-42, 2013.

SOUZA T.P., COSTA L.M., SIMPLICIO F.G. *Libidibia ferrea* (Mart. Ex tul) L.P. queiroz var. *ferrea*: pharmacological phytochemical and botanical aspects. *Int J Pharm Pharm Sci*. (7)4: 48-53, 2015.

VAILLANT L., SAMIMI M. Aphthes et ulcérations buccales. *Presse med*. 2016.

ZUNT SL. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Dermatol Clin*. Jan. 21 (1):33-39, 2003.