

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

IVANISE BRITO DA SILVA

PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS POPULARMENTE NO TRATAMENTO DE
ERISPELA: AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIBACTERIANA E
CICATRIZANTE

Recife

2019

IVANISE BRITO DA SILVA

**PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS POPULARMENTE NO TRATAMENTO
DE ERISPELA: AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIBACTERIANA E
CICATRIZANTE**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos pré-requisitos para a obtenção do Título de Doutor.

Área de concentração: Desenvolvimento Pré-clínico de Produtos Bioativos

Orientadora: Prof^ª Dr^a Karina Perrelli Randau

Recife

2019

Catálogo na fonte
Elaine C Barroso (CRB4/1728)

Silva, Ivanise Brito da

Plantas medicinais utilizadas popularmente no tratamento de erisipela:
avaliação das atividades antibacteriana e cicatrizante / Ivanise Brito da
Silva- 2019.

136 folhas: il., fig., tab.

Orientadora: Karina Perelli Randau

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de
Biociências. Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica.
Recife, 2019.

Inclui referências, apêndices e anexos

1. Plantas medicinais 2. Etnofarmacologia 3. Erisipela I. Randau,
Karina Perelli (orient.) II. Título

615.321

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2019-386

IVANISE BRITO DA SILVA

**PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS POPULARMENTE NO TRATAMENTO
DE ERISPELA: AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIBACTERIANA E
CICATRIZANTE**

Tese apresentada à Universidade Federal de
Pernambuco como parte dos pré-requisitos para
a obtenção do título de Doutor em Inovação
Terapêutica

Aprovada em: 17/09/2019

Banca Examinadora

Prof^ª. Dr^ª. Karina Perrelli Randau (Orientador/ examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^º. Dr. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Dijanah Cota Machado (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof(a). Dr. Mardonny Bruno de Oliveira Chagas (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Evani de Lemos Araújo (Examinador Externo)
Faculdade Pernambucana de Saúde-IMI

A Deus que nunca me desamparou;
Aos meus pais, por serem minha fortaleza.
Dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser a luz que guia meu caminho e a força que me impulsiona todas as vezes que preciso.

Aos meus pais, Severino Ricardo da Silva e Emília Alves de Brito, por estarem sempre do meu lado e terem me dado à oportunidade de estar no mundo.

A minha família, em especial aos irmãos que sempre torceram pelo meu crescimento profissional e pessoal.

A Hilton Lima, que esteve comigo em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis. Obrigada por tudo.

À orientadora professora Dr^a Karina Perrelli Randau, pelo acolhimento e ensinamentos diários.

Ao Prof^o Dr^o Luiz Alberto Lira Soares obtenção dos extratos liofilizados.

Ao Prof^o Dr^o Rafael Ximenes, pela parceria.

À professora Dr^a Cristiane Moutinho, por toda ajuda acolhimento e confiança.

À Dr^a Maiara Celine pela ajuda.

A todos os companheiros do laboratório, em especial a Rafaela Damasceno e Laís Bernardo. Obrigada por estarem sempre por perto!

Ao programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica pela oportunidade de realizar um sonho.

Ao funcionário Paulo Germano, pela atenção, ajuda e paciência.

À Universidade Federal de Pernambuco, onde pude desenvolver e realizar meu trabalho.

Aos professores que aqui conheci e que servirão sempre de inspiração, para minha jornada que está só começando.

Aos companheiros de trabalho do Hospital HEMOPE e Hospital das Clínicas de Pernambuco, por partilharem comigo toda ansiedade, tristezas e alegrias diárias.

Tudo isso não teria sentido sem vocês !!!

RESUMO

Erisipela é uma infecção que envolve as camadas mais superficiais da pele, causada principalmente por bactérias Gram-positivas como: *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*. O tratamento acontece de forma geral, através do uso de penicilinas, entretanto o uso indiscriminado de antibióticos tem provocado resistência dos microrganismos. Esse trabalho objetivou identificar o perfil do paciente portador de erisipela do Distrito Sanitário IV da cidade do Recife e investigar o uso de plantas medicinais entre esses pacientes para tratamento de erisipela. Foram aplicados dois questionários com intuito de verificar o perfil e uso de plantas medicinais e analisar o impacto da doença na qualidade de vida. Além disso, foram realizadas atividades biológicas *in vitro*, investigando atividades antimicrobiana, antibiofilme e cicatrizante de extratos aquosos das espécies vegetais identificadas. 58 pacientes participaram da pesquisa, dos quais, 44 eram mulheres e 14 homens, com média de idade de 54 anos, 26 entrevistados apresentava ensino médio completo, com renda familiar de até 2 salários mínimos. Quanto ao local de acompanhamento da doença foi possível observar que 25 pacientes são tratados no hospital, 18 em postos de saúde, 13 em ambulatorios e 2 em casa. 6 pacientes afirmaram ter se internado em decorrência da doença e 27 pessoas relataram apresentar recidivas, registrando pelo menos 3 crises da doença ao longo da vida. É comum o uso de plantas medicinais entre os pacientes, sendo a aplicação tópica a forma mais frequente do uso. 22 pacientes afirmaram utilizar plantas medicinais para tratamento, contudo somente 2 conhecem os efeitos tóxicos das espécies que utilizam. Quanto ao impacto da doença na qualidade de vida, para 20 pessoas a doença interfere moderadamente, para 16 pacientes apresenta efeito grave, 13 efeito leve, para 4 pessoas a doença não apresenta efeito e para 2 a apresenta efeito extremamente grave, sendo aspectos como prurido, dor e sensibilidade da pele os fatores responsáveis por causar maior incômodo. As plantas *Aloe vera* (babosa); *Artocarpus altilis* (fruta-pão); *Brassica oleracea* (repolho); *Cucurbita pepo* (abóbora); *Daucus carota* (cenoura); *Dioscorea cayennensis* (inhame); *Piper marginatum* (caapeba); *Stachytarpheta cayennensis* (gervão-roxo) foram utilizadas para preparação de extratos aquosos.. Os extratos de *C. pepo*; *B. oleracea* e *S. cayennensis* foram capazes de inibir o crescimento do biofilme de *S. pyogenes*. As cepas *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*, foram resistentes aos extratos, entretanto as cepas *Candida albicans* e *Candida krusei* sofreram inibiçãodos extratos de: *C. pepo*; *B. oleracea*; *A. altilis*; *A. vera* e *D. cayennensis*. A avaliação da migração de fibroblastos *in vitro* demonstrou que os extratos estimulam a

migração celular, entretanto não houve fechamento completo da área da ferida. O melhor resultado foi obtido pelo extrato de *Piper marginatum* verificado fechamento de 85 % da ferida após 24 h de exposição. São escassos os estudos relacionados a tratamento de erisipela, especialmente com relação a tratamentos alternativos. O uso de plantas medicinais entre os pacientes é uma realidade que merece ser vista com atenção, pois o emprego inadequado de plantas pode piorar as lesões, favorecer o crescimento de microrganismos e aumentar a contaminação.

Palavras-chave: Erisipela. Etnofarmacologia. Plantas medicinais.

ABSTRACT

Erysipelas is an infection involving the most superficial layers of the skin caused by Gram-positive bacteria such as *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*. Treatment occurs generally through the use of penicillins, but the indiscriminate use of antibiotics has caused resistance to microorganisms. This study aims to identify the profile of the patient with erysipelas from the Sanitary District IV of the city of Recife and to investigate the use of medicinal plants for the treatment of erysipelas. Two questionnaires were selected to verify the profile and use medicinal plants and analyze the impact of the disease on quality of life. In addition, *in vitro* tests were performed, antimicrobial activity, antibiofilm and healing of aqueous extracts of medicinal plants popularly used for treatment of erysipelas. Fifty-eight patients participated in the study, of which 44 were women, 14 men, most had completed high school, with family income of up to 2 minimum wages. The majority perform hospital monitoring. When investigated about hospitalizations, it was possible to verify that some patients have already been hospitalized due to erysipelas attacks and almost half of them have already relapsed, registering at least 3 lifelong crises. The treatment is mainly done using Benzetacil and / or other antibiotics. The use of medicinal plants is common among patients, and topical application is the most frequent form of use. When asked about the knowledge of toxic effects of the plants they use, most report not knowing. As for the impact of the disease on quality of life, for the majority, the disease moderately interferes with quality of life, with aspects related to itching, pain and skin sensitivity the fact that causes the most impact. *Aloe vera* (aloe vera) plants; *Artocarpus altilis* (breadfruit); *Brassica oleracea* (cabbage); *Daucus carota* (carrot); *Dioscorea cayennensis* (yam); *Piper marginatum* (caapeba); *Stachytarpheta cayennensis* (purple gerbil) were used to prepare aqueous extracts of leaves and the species *Cucurbita pepo* (pumpkin) leaf and seed. A phytochemical evaluation of the extracts revealed a presence of different chemical compounds. It was not possible to detect the MIC of the extracts before *S. pyogenes*. *C. pepo* extracts; *B. oleracea* and *S. cayennensis* were able to inhibit the growth of *S. pyogenes* biofilm. As *C. tropicalis* and *C. parapsilosis* strains were resistant to the extracts, however the extracts of *C. pepo*; *B. oleracea*; *A. altilis*; *A. vera* and *D. cayennensis* described activity against *C. albicans* and *C. krusei* strains. *In vitro* healing activity has shown that the extracts favor cell block but could not completely close the wound area. The best result was *P. marginatum*, where there was a considerable reduction in the open wound area after 24 hours of treatment. There are few studies related to erysipelas treatment, especially

regarding alternative treatments. The use of medicinal plants among patients is a reality that deserves careful attention, as improper use can worsen injuries, favor the growth of microorganisms and increase contamination.

Keywords: Erysipelas. Etnopharmacology. Medicinal plants.

.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1 —	Membro inferior com sinais característicos de erisipela. (A) Rubor; (B) Rompimento de bolha e presença de fibrina; (C) Edema; (D) Lesão bolhosa; (E) Hiperpigmentação.....	23
Figura 2 —	Plantas Medicinais de uso popular por pacientes portadores de Erisipela ...	40
Figura 3 —	Percurso metodológico para aplicação dos questionários.	43
Figura 4 —	Respostas dos pacientes de erisipela sobre o impacto da doença na qualidade de vida. N =55.....	72
Figura 5 —	Atividade antibiofilme de extrato aquoso de folhas e sementes de <i>Cucurbita pepo</i> frente à <i>Streptococcus pyogenes</i>	81
Figura 6 —	Atividade antibiofilme de extrato aquoso de folhas e sementes de <i>Cucurbita pepo</i> frente a cepas fúngicas.....	83
Figura 7 —	Atividade antibiofilme de extrato aquoso de folha de <i>Brassica oleracea</i> frente à <i>Streptococcus pyogenes</i>	84
Figura 8 —	Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de <i>Brassica oleracea</i> frente à <i>Candida albicans</i>	85
Figura 9 —	Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de <i>Artocarpus altilis</i> contra <i>Streptococcus pyogenes</i>	86
Figura 10 —	Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de <i>Artocarpus altilis</i> frente à <i>Candida albicans</i>	87
Figura 11 —	Atividade antibiofilme de extrato aquoso de gel de <i>A. vera</i> frente à <i>Streptococcus pyogenes</i>	88
Figura 12 —	Atividade antibiofilme de extrato aquoso de gel de <i>Aloe vera</i> frente à <i>Candida albicans</i>	89
Figura 13 —	Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de <i>Piper marginatum</i> frente à <i>Streptococcus pyogenes</i>	90
Figura 14 —	Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de <i>Dioscorea cayennensis</i> frente à <i>Streptococcus pyogenes</i>	91
Figura 15 —	Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de <i>Dioscorea cayennensis</i> frente <i>Candida krusei</i>	92
Figura 16 —	Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de <i>Stachytarpheta cayennensis</i> frente à <i>Streptococcus pyogenes</i>	93

Figura 17 —	Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de <i>Daucus carota</i> frente <i>Streptococcus pyogenes</i>	94
Figura 18 —	Viabilidade celular de esplenócitos tratados com extratos aquosos.	95
Figura 19 —	Porcentagem da área de fechamento da ferida, após tratamento com extrato aquoso de <i>Aloe vera</i>	97
Figura 20 —	Micrografias ópticas de fibroblastos L929 (10x) expostos a extrato aquoso de <i>A. vera</i> . (A) 1,56 µg/mL, (B), 6,25 µg/mL (C) e 25 µg/mL. Linha 1 – corresponde ao tempo 0 h e linha 2 – 24 h após tratamento.	98
Figura 21 —	Porcentagem da área de fechamento da ferida, após tratamento com extrato aquoso de <i>A. atilis</i>	99
Figura 22 —	Micrografias ópticas de fibroblastos L929 (10x) expostos a extrato aquoso de <i>A. atilis</i> (A) 1,56 µg/mL, (B), 6,25 µg/mL (C) e 25 µg/mL. Linha 1 – corresponde ao tempo 0 h e linha 2 – 24 h após tratamento.	99
Figura 23 —	Porcentagem da área de fechamento da ferida, após tratamento com extrato aquoso de folhas de <i>C. pepo</i>	100
Figura 24 —	Micrografias ópticas de fibroblastos tratados com o extrato aquoso de folhas de <i>C. pepo</i> (A) 1,56 µg/mL, (B), 6,25 µg/mL (C) e 25 µg/mL. Linha 1 – corresponde ao tempo 0 h e linha 2 – 24 h após tratamento.	101
Figura 25 —	Porcentagem da área de fechamento da ferida, após tratamento com extrato aquoso de folhas de <i>D. carota</i>	102
Figura 26 —	Micrografias ópticas de fibroblastos tratados com o extrato aquoso de folhas de <i>D. carota</i> (A) 1,56 µg/mL, (B), 6,25 µg/mL (C) e 25 µg/mL. Linha 1 – corresponde ao tempo 0 h e linha 2 – 24 h após tratamento.	103
Figura 27 —	Porcentagem da área de fechamento da ferida, após tratamento com extrato aquoso de folhas de <i>S. cayennensis</i>	104
Figura 28 —	Micrografias ópticas de fibroblastos tratados com o extrato aquoso de folhas de <i>S. cayennensis</i> (A) 1,56 µg/mL, (B), 6,25 µg/mL (C) e 25 µg/mL. Linha 1 – corresponde ao tempo 0 h e linha 2 – 24 h após tratamento.	105
Figura 29 —	Porcentagem da área de fechamento da ferida, após tratamento com extrato aquoso de folhas de <i>B. oleraceae</i>	106
Figura 30 —	Micrografias ópticas de fibroblastos tratados com o extrato aquoso de folhas de <i>B. oleraceae</i> (A) 1,56 µg/mL, (B), 6,25 µg/mL (C) e 25 µg/mL. Linha 1 – corresponde ao tempo 0 h e linha 2 – 24 h após tratamento.	107

Figura 31 —	Porcentagem da área de fechamento da ferida, após tratamento com extrato aquoso de folhas de <i>P. marginatum</i>	108
Figura 32 —	Micrografias ópticas de fibroblastos tratados com o extrato aquoso de folhas de <i>P. marginatum</i> (A) 1,56 µg/mL, (B), 6,25 µg/mL (C) e 25 µg/mL. Linha 1 – corresponde ao tempo 0 h e linha 2 – 24 h após tratamento.	109

LISTA DE QUADRO

Quadro 1 —	Microrganismos utilizados na avaliação da atividade antimicrobiana e antibiofilme de extratos aquosos de plantas utilizadas no tratamento de erisipela.....	47
Quadro 2 —	Triagem fitoquímica preliminar de extrato aquoso de folhas e semente de espécies vegetais usadas popularmente para tratamento de erisipela.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 —	Material vegetal utilizado nos ensaios biológicos	45
Tabela 2 —	Sistemas cromatográficos utilizados para a caracterização química dos extratos aquosos.....	46
Tabela 3 —	Plantas medicinais de uso etnofarmacológico com indicação para erisipela	54
Tabela 4 —	Atividade farmacológica de plantas medicinais usadas no tratamento de erisipela.....	59
Tabela 5 —	Perfil do paciente portador de erisipela do Distrito Sanitário IV da cidade de Recife.....	63
Tabela 6 —	Plantas medicinais utilizadas por pacientes portadores de erisipela no DS IV da cidade do Recife.	68
Tabela 7 —	Classificação do comprometimento da qualidade de vida de pacientes portadores de erisipela de acordo com o DLQI- BRA.	70
Tabela 8 —	Concentração Mínima Inibitória (CMI ₅₀ e CMI ₉₀) mg/mL de extratos aquosos de plantas utilizadas popularmente para tratamento de erisipela ...	79

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
AINE	Anti-inflamatórios não esteróides
BCRJ	Banco de células do Rio de Janeiro
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética;
CA-MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina associada à comunidade
CCD	Cromatografia em camada delgada
CMB	Concentração mínima bactericida
CMF	Concentração mínima e fungicida
CMI	Concentração Mínima Inibitória
CT26	Linhagem celular de carcinoma de cólon humano
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DEGTES	Diretoria Executiva de Gestão do Trabalho e Educação na Saúde (RECIFE)
DLQI-BRA	Índice de qualidade de vida em dermatologia
DMEM	Meio Eagle modificado por Dulbecco
EPS	Substância polimérica extracelular
GAS	<i>Streptococos</i> do grupo A
HepG2	Linhagem celular de hepatocarcinoma
IC ₅₀	Concentração inibitória
ICMR	Conselho Indiano de Pesquisa Médica
IPA- PE	Instituto de Pesquisa Agroindústria de Pernambuco
IV	Intravascular
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Meticilina
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Suscetível à Meticilina
MT	Medicina Tradicional
PMR	Prefeitura Municipal de Recife;
PVL	Leucocidina de Panton-Valentine
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
UFC	Unidades Formadoras de Colônia
VRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Vancomicina Resistente

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	OBJETIVOS	21
1.1.1	Objetivo geral	21
1.1.2	Objetivos específicos.....	21
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	22
2.1	ERISPELA	22
2.2	MICRORGANISMOS PRESENTES NAS LESÕES DE PACIENTES COM ERISPELA	25
2.2.1	<i>Streptococcus pyogenes</i>	25
2.2.2	<i>Staphylococcus aureus</i>	26
2.3	MECANISMOS DE DEFESA DOS MICRORGANISMOS CAUSADORES DE DOENÇAS BACTERIANAS	27
2.3.1	Resistência a antibióticos	28
2.3.2	Formação do Biofilme	30
2.4	PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS POPULARMENTE POR PACIENTES PORTADORES DE ERISPELA PARA TRATAMENTO DA DOENÇA.....	31
2.4.1	<i>Aloe vera (L.) Burm.f.</i>	31
2.4.2	<i>Artocarpus altilis</i> (Parkinson ex F. A. Zorn) Fosberg.....	33
2.4.3	<i>Brassica oleracea</i> L	34
2.4.4	<i>Cucurbita pepo</i> L.....	35
2.4.5	<i>Daucus carota</i> L.	36
2.4.6	<i>Dioscorea cayennensis</i> Lam.	37
2.4.7	<i>Piper marginatum</i> Jacq.....	38
2.4.8	<i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.) Vahl	38
3	METODOLOGIA.....	41
3.1	PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS PARA TRATAMENTO DE ERISPELA	41
3.2	PERFIL DOS PACIENTES PORTADORES DE ERISPELA.....	41
3.2.1	Participantes do estudo e local da pesquisa	41
3.2.2	Coleta e análise dos dados	42

3.3	AVALIAÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE PLANTAS USADAS POPULARMENTE PARA TRATAMENTO DE ERISPELA.	44
3.3.1	Obtenção dos extratos aquosos.....	44
3.4.	AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA.....	46
3.5	ISOLADOS CLÍNICOS.....	47
3.6	MEIOS DE CULTURAS	48
3.7	SUSPENSÃO DOS MICRORGANISMOS.....	48
3.8	SOLUBILIZAÇÃO DOS EXTRATOS	48
3.9	DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES MÍNIMA INIBITÓRIA (CMI), MÍNIMA BACTERICIDA (CMB) E MÍNIMA FUNGICIDA (CMF).....	48
3.10	CRESCIMENTO MICROBIANO E FORMAÇÃO DE BIOFILMES.....	49
3.11	VIABILIDADE CELULAR <i>IN VITRO</i> DE ESPLÊNOCITOS FRENTE A EXTRATOS AQUOSOS.	50
3.12	CULTURA E ENSAIO DE MIGRAÇÃO DE FIBROBLASTOS	51
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
4.1	PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS POPULARMENTE NO TRATAMENTO DE ERISPELA	53
4.2	PERFIL DO PACIENTE.....	63
4.3	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES	70
4.4	ANÁLISE FITOQUÍMICA.....	73
4.5	ATIVIDADE ANTIBACTERIANA IDENTIFICADA.....	77
4.6	ATIVIDADE ANTIFÚNGICA.....	79
4.7	ATIVIDADE ANTIBIOFILME DE EXTRATOS AQUOSOS DE PLANTAS MEDICINAIS FRENTE A CEPAS DE BACTÉRIAS E FUNGOS.	80
4.8	VIABILIDADE CELULAR: ESPLÊNOCITOS DE CAMUNDONGOS...	95
4.9	MIGRAÇÃO DE FIBROBLASTOS DA LINHAGEM L9291 APÓS TRATAMENTO COM EXTRATOS AQUOSOS DE PLANTAS UTILIZADAS PARA TRATAMENTO DE ERISPELA.....	97
5	CONCLUSÃO.....	110
	REFERÊNCIAS	113
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	131

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO APLICADO A PACIENTES PORTADORES DE ERISPELA – PERFIL E USO DE PLANTAS.....	132
APÊNDICE C – ARTIGO APROVADO	133
ANEXO A - ANUÊNCIA DA PREFEITURA MUNICIPAL DO RECIFE PARA EXECUÇÃO DO PROJETO	134
ANEXO B - ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA	135
ANEXO C - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DE EM PESQUISA ENVOLVENDO HUMANOS.....	136

1 INTRODUÇÃO

Erisipela é uma infecção que envolve as camadas mais superficiais da pele, causada por bactérias Gram-positivas como estreptococo do grupo A - *Streptococcus pyogenes*, estreptococos β -hemolíticos (B, C e G), *Staphylococcus aureus* e Gram-negativos como *Pseudomonas aeruginosa* (CAETANO; AMORIM, 2005). É uma patologia frequente na prática clínica, que apresenta alta taxa de recidiva, com recorrências de aproximadamente 23 a 29 % dos casos tratados (ALCANTARA; ALCANTARA, 2009). Acomete principalmente membros inferiores e face, apresenta como manifestações clínicas: febre, dor, rubor e edema localizado, contudo, a doença pode evoluir formando vesículas e/ou bolhas de conteúdo seroso, hemorrágico, comprometimento de vasos linfáticos, glomerulonefrite aguda, septicemia, artrite séptica, endocardite e até morte (SANTOS *et al.*, 2011).

O tratamento é feito através da utilização de antibióticos injetáveis como penicilina benzatina, eritromicina, ou clindamicina. Entretanto muitos microrganismos apresentam resistência a esse tratamento, tornando mais difícil a terapia, além disso, o uso do antibiótico isolado não promove a cicatrização da lesão, que pode atuar como porta de entrada para infecções oportunistas (INGHAMMAR; RASMUSSEN; LINDER, 2014).

A busca por plantas medicinais como tratamento alternativo para doenças dermatológicas é uma prática antiga, principalmente quando se trata de patologias que apresentam difícil cicatrização (PARENTE *et al.*, 2009). Normalmente, o potencial dos fármacos a base de plantas medicinais, está associado com a promoção da angiogênese, etapa crítica na cicatrização de feridas. Por favorecer o fornecimento de nutrientes para sustentar o metabolismo celular, além de facilitar a eliminação de substâncias tóxicas através da circulação, aproximadamente 60 % do tecido de granulação é composto por vasos sanguíneos (MAJEWSKA; GENDASZEWSKA-DARMACH, 2011).

A cicatrização é um processo de regeneração tecidual, que envolve três fases: 1º - inflamatória; 2º - proliferativa ou de granulação e 3º - de remodelamento ou de maturação (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005). Plantas medicinais são utilizadas como agentes cicatrizantes quando apresentam constituintes químicos que possuem ação anti-inflamatória, proliferativa e antimicrobiana (FIRDOUS; SAUTYA, 2018).

Há na literatura, estudos que apontam a necessidade da descoberta de novos medicamentos para tratamento de erisipela, visto que os pacientes portadores da doença são tratados empiricamente com antibióticos utilizados na prática clínica, gerando tratamentos

sem êxito e com recidivas (FERREIRA; BOLLAND; THOMAS, 2016; JENDOUBI; ROHDE; PRINZ, 2019).

Diante da dificuldade em encontrar tratamento eficaz para os portadores de erisipela, da cronificação da doença, das recidivas, bem como das consequências diretas e indiretas na qualidade de vida dos pacientes, faz-se necessária a busca por alternativas terapêuticas que sejam eficazes, seguras e de baixo custo.

Uma vez que o tratamento da erisipela é difícil, a busca por novas formas para manejo da doença apresenta-se como uma alternativa importante, inclusive na diminuição de gastos em saúde. Além disso, são escassos os trabalhos da literatura que tratam de plantas medicinais como alternativa para tratamento de erisipela. Por ser uma doença pouco estudada, objetivou-se investigar neste trabalho o perfil do paciente diagnosticado com erisipela e o uso de plantas medicinais entre esses indivíduos como forma de controle da doença. Também foram realizados ensaios biológicos com extratos de plantas para avaliação de atividade antimicrobiana e cicatrizante *in vitro*.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Identificar o perfil do paciente portador de erisipela do Distrito Sanitário IV da cidade do Recife e investigar o uso de plantas medicinais para tratamento de erisipela.

1.1.2 Objetivos específicos

- Identificar o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por erisipela no Distrito Sanitário IV da cidade do Recife;
- Investigar o impacto da doença na qualidade de vida do paciente;
- Obter e caracterizar quimicamente os extratos aquosos de plantas medicinais utilizadas popularmente para tratamento de erisipela;
- Investigar a atividade antimicrobiana e ação antibiofilme dos extratos aquosos *in vitro*;
- Avaliar a viabilidade celular de esplenócitos tratados com extratos aquosos;
- Investigar a atividade cicatrizante *in vitro* através da migração de fibroblastos de extratos aquosos das plantas utilizadas para tratamento de erisipela.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ERISIPELA

A pele, maior órgão do corpo humano, é dividida em duas camadas: a epiderme rica em queratinócitos e a derme rica em fibroblastos. Possui papel crítico na defesa contra uma variedade de patógenos, entretanto quando há rompimento da epiderme, cria-se um ambiente favorável a infecções (ISAAC *et al.*, 2010).

A erisipela é uma doença que apresenta relatos do período antes de Cristo, na Roma, o filósofo Lucrécio (a.C.) denominou-a de Fogo Sagrado ou Fogo de Santo Antônio, devido à sensação de queimor dos membros (OKAJIMA *et al.*, 2004). É uma infecção cutânea, que apresenta comprometimento do plexo linfático, manifestando-se através de placas eritematosas acompanhadas de sinais clássicos de inflamação: dor, calor e edema. As lesões apresentam limites bem demarcados, a pele ganha aspecto de casca de laranja e o paciente apresenta mal-estar generalizado (BERNARDES *et al.*, 2002). A lesão típica da erisipela caracteriza-se por uma faixa eritematosa que evolui rapidamente com formação de edema, pele brilhosa, bordas elevadas e bem demarcadas (FIRMINO, 2010).

Ocorre em qualquer faixa etária, contudo tem maior incidência em idosos, acomete membros inferiores, face e membros superiores. É mais frequente em diabéticos, obesos, mulheres e normalmente o portador da patologia apresenta alguma alteração cutânea que serve de porta de entrada como úlceras, traumas, micoses superficiais e feridas maltratadas (CHARTIER; GROSSHANS, 1996). A imagem abaixo apresenta membros inferiores de pacientes participantes da pesquisa (Figura 1).

Figura 1 - Membro inferior com sinais característicos de erisipela. (A) Rubor; (B) Rompimento de bolha e presença de fibrina; (C) Edema; (D) Lesão bolhosa; (E) Hiperpigmentação.



Fonte: SILVA, 2019

É uma patologia frequente na prática clínica, com uma incidência estimada de 10 a 100 casos por 100.000 habitantes/ano (ALCANTARA; ALCANTARA, 2009). Pode ser causada por bactérias Gram-positivas como *Streptococcus* beta-hemolítico, *Streptococcus* do grupo G e *Staphylococcus aureus*, bem como por cepas Gram negativas *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae* (WOLLINA, 2016). As complicações mais comuns da doença são os edemas da região afetada e a mudança da coloração da pele que fica escurecida. É possível também, evoluir para septicemia, mais frequentemente em crianças ou pacientes imunodeprimidos. Outras complicações menos comuns são: necrose, formação de abscessos, gangrena, tromboflebite, glomerulonefrite aguda, septicemia, artrite séptica, endocardite até morte. Além disso, o paciente convive com recidivas que acontecem em até seis meses após tratamento (SILVESTRE; RIBEIRO, 2010).

Não existe um método específico para o diagnóstico, sendo consideradas apenas as manifestações clínicas dos pacientes para confirmação do diagnóstico (BARTHOLOMEEUSEN *et al.*, 2007). A cultura dos microrganismos das lesões pode ser feita para auxiliar na escolha do tratamento. Não há um tratamento bem estabelecido, além disso, fatores intrínsecos como presença de linfedema, insuficiência venosa, traumatismo na pele e intertrigo interferem na evolução da doença, alterando a eficácia do tratamento (BLÄCKBERG; TRELL; RASMUSSEN, 2015).

O manejo clínico é feito empiricamente, através da administração de antibióticos injetáveis ou de uso oral, grande parte dos pacientes recebe penicilina G cristalina, cefalosporinas ou eritromicina e clindamicina no caso de pacientes alérgicos à penicilina. A terapia com anticoagulante está indicada em casos confirmados ou suspeitos de tromboflebite associada (VINH; EMBIL, 2005). Estudos revelam a possibilidade de associação dos antibióticos com corticoides para tratamento dos pacientes com erisipela. Essa associação tem diminuído o número de recidivas e de internamento (SOLOMON *et al.*, 2018; ORTIZ-LAZO *et al.*, 2019). É perceptível a preocupação em encontrar novos tratamentos para erisipela, entretanto não foi verificado nenhum trabalho brasileiro voltado para essa temática.

2.2 MICRORGANISMOS PRESENTES NAS LESÕES DE PACIENTES COM ERISPELA

As cepas abaixo estão relacionadas com o desenvolvimento e manutenção da doença nos pacientes acometidos com erisipela.

2.2.1 *Streptococcus pyogenes*

Streptococcus pyogenes, também conhecido como estreptococos do grupo A (GAS), é um patógeno humano exclusivo, β -hemolítico, Gram-positivo, responsável por um grande número de doenças, incluindo: faringite, escarlatina, impetigo, erisipela, celulite, septicemia, síndrome do choque tóxico, fasciíte necrotizante. Os GAS destacam-se pela capacidade de produção de um número elevado de proteínas, muitas das quais utilizadas para aumentar a virulência do microrganismo. Estas proteínas são responsáveis por desencadear no paciente uma resposta imunológica inespecífica (FERRETTI *et al.*, 2001).

As doenças estreptocócicas são conhecidas há séculos e os escritos de Hipócrates datados do século IV a.C. descrevem a doença erisipela (pele vermelha), bem como os sintomas da febre infantil. A primeira descrição da infecção estreptocócica é atribuída ao cirurgião austríaco Theodor Billroth, em 1874, quando descreveu o organismo em casos de erisipela e ferida. A espécie foi descrita como "pequenos organismos" isolados ou dispostos em pares, por vezes em cadeias de quatro a vinte ou mais ligações (BILLROTH, 1877 apud FERRETTI, 2016).

Os GAS apresentam os patógenos bacterianos importantes para a clínica, por serem responsáveis por elevado número de doenças, com aproximadamente 18 milhões de casos por ano e 517.000 mortes no mundo. Essa situação epidemiológica gera preocupação para o serviço público de saúde, gerando surtos de febre reumática, complicação imunológica de infecções estreptocócicas, além do aumento das taxas de resistência aos antibióticos, apesar de ainda haver cepas sensíveis à penicilina (BROUWER *et al* 2016).

Os fatores de virulência mais descritos na literatura desses microrganismos são: presença do ácido lipoteicóico, proteína M, proteínas de ligação à fibronectina, pili, proteína H, proteínas de ligação ao colágeno e fator de opacidade (COURTNEY; DALE, 1996). Pesquisas também têm associado à virulência das cepas com a abordagem proteômica, relacionando a expressão de proteínas de com o papel no processo de adesão à célula (FERRETI *et al.*, 2001; RODRÍGUEZ-ORTEGA *et al.*, 2006).

A aderência das bactérias às células humanas está relacionada a dois processos, o primeiro passo envolve uma interação relativamente fraca mediada pelo ácido lipoteicoico que permite que as bactérias superem a repulsão eletrostática, mantendo-as aderidas ao hospedeiro. O segundo mecanismo envolve uma ligação mais forte, mais específica e irreversível de uma variedade de receptores de proteínas ou de carboidratos específicos de tecido a moléculas de superfície de estreptococos (RYAN; JUNCOSA, 2016).

2.2.2 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus é uma bactéria comensal, comumente encontrada na pele e mucosa, responsável por causar desde infecções menores da pele até septicemias e endocardites em humanos (SANTOS *et al.*, 2007). Trata-se de uma bactéria Gram-positiva, microrganismo comum em infecções sistêmicas, responsável por patologias dérmicas superficiais e profundas. Podendo levar a complicações potencialmente fatais, infecções da pele e dos tecidos moles, como também, pneumonia, bacteremia e infecções do pé diabético (CHILLER *et al.*, 2001).

S. aureus é um patógeno versátil associado com infecções no ambiente hospitalar e comunitário. O uso indiscriminado de penicilina, fez com que as cepas bacterianas desenvolvessem resistência. A dificuldade no tratamento estimulou a indústria farmacêutica a desenvolver penicilinas semi-sintéticas, como meticilina, entretanto pouco tempo depois surgiram as estirpes de *S. aureus* Resistente à Meticilina (MRSA) no ambiente hospitalar (BONESSO *et al.*, 2014). Essas cepas apresentam a particularidade de serem resistentes a todas as penicilinas e aos antibióticos betalactâmicos disponíveis, exceto ceftarolina (TOGNERI *et al.*, 2017).

Novas cepas MRSA, conhecidas como CA-MRSA - *S. aureus* resistentes a meticilina associada à comunidade são responsáveis por uma grande variedade de infecções de tecidos e pele como furúnculos, celulite e fasciíte necrosante. São cepas resistentes à associação meticilina/oxacilina, como o próprio nome indica, são encontradas somente nas comunidades (SANTOS *et al.*, 2007). Essas cepas geralmente apresentam *Leucocidina de Panton-Valentine* (PVL) como principal fator de virulência. Trata-se de uma citotoxina formadora de poros, que atua sobre mitocôndrias e leucócitos polimorfonucleares, levando à necrose epitelial e invasão celular (BOYLE-VAVRA; DAUM, 2007).

A resistência adquirida pela cepa MRSA, elevou os gastos para o serviço de saúde, por causar período de hospitalização mais longo, além de taxas mais elevadas de morbidade e

mortalidade, quando comparadas com cepas *S. aureus* Meticilina Susceptível (MSSA) (CHEN *et al.*, 2017). A terapia padrão para infecções por MRSA é realizada com vancomicina, entretanto sua eficácia tem sido questionada, devido à atividade bactericida lenta e o aparecimento de cepas resistentes (McCOOL *et al.*, 2017).

O primeiro *S. aureus* com resistência plena à vancomicina (VRSA- *Staphylococcus aureus* Vancomicina Resistente) foi identificado em Michigan-EUA em 2002 (CHANG *et al.*, 2003). Esta cepa possuía o gene *VanA*, e foi isolada em uma úlcera de pé de paciente de hemodiálise. A aquisição desse gene aconteceu após a transferência de um plasmídeo contendo o transposon do gene *VanA*, Tn1546, de um *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina para um *S. aureus* resistente à oxacilina, que já possuía resistência à gentamicina e produção de beta-lactamase. O transposon foi incluído no plasmídeo estafilocócico e o restante do plasmídeo enterocócico perdeu-se (WEIGEL *et al.*, 2003). Este novo plasmídeo manteve a capacidade de ser transferido para outros estafilococos e de expressar de forma plena a resistência à vancomicina (SEVERIN *et al.*, 2004).

2.3 MECANISMOS DE DEFESA DOS MICRORGANISMOS CAUSADORES DE DOENÇAS BACTERIANAS

A resistência a antibiótico e capacidade de formação de biofilme são mecanismos desenvolvidos pelos microrganismos com finalidade de inativarem substâncias que poderiam causar sua morte.

2.3.1 Resistência a antibióticos

A resistência aos antibióticos pode ser definida como a capacidade que os microrganismos apresentam de resistir aos antimicrobianos. Esse mecanismo de defesa tornou-se um problema de saúde pública, uma vez que encarece e prolonga os tratamentos (ROJAS; ULATE, 2016).

No ambiente hospitalar, a resistência bacteriana pode ser disseminada pela introdução de microrganismos resistentes em uma população susceptível, através do contato com pacientes ou objetos colonizados. As bactérias podem ganhar mobilidade e acessibilidade aos seres humanos através das mãos, roupas dos profissionais de saúde, por instrumentação (ou procedimentos) ou mesmo através da comida (OLIVEIRA; SILVA, 2008).

Nos Estados Unidos, anualmente, aproximadamente dois milhões de pessoas adquirem infecção causada por bactérias resistentes a um ou mais antibióticos e pelo menos 25.000 pessoas morrem com essas infecções, a Europa apresenta o mesmo número de mortes, gerando como consequência, prejuízos financeiros (DJURIC *et al.*, 2016). O Brasil, também apresenta um panorama da resistência bacteriana preocupante, o uso indiscriminado de antibiótico vem favorecendo o surgimento de novas amostras de bactérias resistentes no âmbito hospitalar (SANTOS, 2004; OMS, 2014).

As bactérias podem desenvolver resistência em relação aos antibióticos através de mutações em seu próprio genoma ou pela aquisição de genes que conferem resistência, através de transferência horizontal, sendo este considerado o mecanismo mais relevante. Além disso, elas conseguem criar mecanismos de inativação da droga através da atuação de enzimas (KAWEETEERAWAT *et al.*, 2017). De acordo com os mecanismos de inativação, essas enzimas podem ser classificadas em hidrolíticas modificadoras. β -lactamases são as mais conhecidas enzimas hidrolíticas, responsáveis por inativar penicilinas, cefalosporina, carbapenêmicos e monobactamas (LIU *et al.*, 2019).

As enzimas modificadoras de antibióticos, conhecidas como transferases, são as mais diversas e maiores famílias de enzimas responsáveis pela resistência bacteriana. São responsáveis por inativar os antibióticos impedindo a ligação com seus respectivos alvos. Esta inativação ocorre pela adição de grupos químicos a locais vulneráveis da molécula antibiótica ou do alvo dos antibióticos. Diferentes grupos químicos podem ser transferidos, incluindo acil, fosfato, grupos nucleotidil, ribitoil, glicosil e tiol (GALIMAND *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2016).

Além dos fatores intrínsecos das bactérias, também favorece a criação de cepas resistentes, as transferências de pacientes entre unidades hospitalares. Essa prática proporciona a troca de microrganismos entre as instituições, oferecendo assim uma oportunidade para disseminação de cepas resistentes ou criação de mecanismos de resistência (DONKER *et al.*, 2017).

A resistência desses patógenos provoca aumento da taxa anual de internamento e mortalidade, sendo assim, torna-se necessária maior compreensão de como os antibióticos funcionam e como os microrganismos adquirem resistência, para dessa forma determinar qual maquinaria molecular poderia ser explorado para contornar os mecanismos de defesa bacteriana (GHAI; GHAI, 2017).

2.3.2 Formação do Biofilme

Biofilme é um agregado organizado de microrganismos que vivem dentro de uma matriz polimérica extracelular produzida por eles e estão irreversivelmente ligados. Esta matriz extracelular é parcial ou principalmente composta de proteínas (JAMAL *et al.*, 2017). É possível identificar nessa matriz alguns nutrientes e minerais importantes, polissacarídeos, moléculas de DNA (<1%), RNA (<1%), íons (ligado e livre) e, finalmente, 97 % de água. O fluxo de nutrientes essenciais dentro de um biofilme é atribuído ao teor de água (LEBEAUX; GHIGO; BELOIN, 2014).

Dois critérios são essenciais na formação do biofilme, o critério contextual trata-se de uma comunidade mono ou polimicrobiana de uma superfície sólida, incluindo corpos estranhos (próteses, válvulas artificiais, cateteres). Enquanto o critério morfológico está associado à formação pelos microrganismos de uma matriz extracelular constituída por polímeros complexos (PINILLA *et al.*, 2016).

Durante a maturação do biofilme, as bactérias ligadas à superfície criam um ambiente protetor ao redor deles, secretando Substância Polimérica Extracelular (EPS), evitando assim a entrada de antibióticos no biofilme. Eles também formam canais de água dentro do biofilme para facilitar a troca de nutrientes e resíduos (HALL-STOODLY *et al.*, 2004).

A formação de biofilmes é uma medida usada para o desenvolvimento da resistência. Algumas bactérias toleram concentrações de antibióticos de 10 a 1.000 vezes superiores a concentração mínima inibitória de bactérias geneticamente similares. Essa resistência se deve ao desenvolvimento de várias estratégias de subversão contra o antibiótico (BOUYAHYA *et al.*, 2017).

A espécie *Staphylococcus aureus* apresenta diversos fatores de virulência, sendo a formação de biofilme o mais comum. Essa configuração garante a adesão e o crescimento dessas bactérias dentro dessa estrutura, proporcionando um modo protegido de crescimento que permite a sobrevivência em um ambiente hostil (DAVIS, 2005), além de conferir capacidade de evasão ao sistema imunológico e a múltiplos tratamentos antibióticos (YAZDANI *et al.*, 2006).

Considerando a dificuldade no tratamento de infecções causadas por microrganismos multirresistentes, faz-se necessário a identificação de potenciais agentes terapêuticos que apresentem propriedades antimicrobiana e antibiofilme (TRENTIN *et al.*, 2011). As plantas medicinais têm suas propriedades terapêuticas investigadas pela comunidade farmacêutica e/

científica, estudos demonstram o potencial de compostos derivadas de plantas com propriedade antimicrobiana (SAVOIA, 2012).

2.4 PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS POPULARMENTE POR PACIENTES PORTADORES DE ERISPELA PARA TRATAMENTO DA DOENÇA

2.4.1 *Aloe vera* (L.) Burm.f.

Aloe vera Burm.f. (Xanthorrhoeaceae) é uma planta herbácea, suculenta, que mede até 1 m de altura, de origem provavelmente africana. Conhecida popularmente como aloe ou babosa, apresenta folhas grossas, carnosas e suculentas, denteadas, dispostas em espiral, presas a um caule curto (LORENZI; LACERDA; BACHER, 2015).

É uma planta medicinal que apresenta propriedades cicatrizante, imunomoduladora, antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória (HAI *et al.*, 2019; HEKMATPOU *et al.*, 2019). O uso popular da espécie é feito principalmente através de cataplasma ou *in natura*, para tratar ferimentos, apresentando relatos de propriedades antimicrobiana e cicatrizante, principalmente para tratamento de queimados (DIAS *et al.*, 2018). Suas propriedades medicinais são atribuídas ao gel incolor interno e aos exsudados das camadas externas (LAWRENCE *et al.*, 2009). O gel da planta apresenta na sua composição: proteínas, lipídios, aminoácidos, vitaminas e enzimas (HAMMAN, 2008).

Estudos demonstraram que o tratamento com extratos de gel de *Aloe vera* resultou em cicatrização mais rápida de feridas. Os polissacarídeos da planta promovem a proliferação de fibroblastos e a produção de ácido hialurônico e hidroxiprolina que atuam no processo de cicatrização (CHANTARAWARATIT *et al.*, 2014; HASHEMI; MADANI; ABEDIANKENARI, 2015; BABAEI *et al.*, 2018). Além dos polissacarídeos, existem substâncias antioxidantes incluindo α -tocoferol (vitamina E), carotenoides, ácido ascórbico (vitamina C), flavonoides e taninos (HAMMAN, 2008). A presença de antraquinona como composto ativo, um análogo estrutural da tetraciclina, está relacionada com a atividade antibacteriana da espécie. As antraquinonas atuam como a tetraciclina, inibindo a síntese proteica bacteriana bloqueando o ribossomo (HABEEB *et al.*, 2007).

Estudos *in vitro* utilizando técnica de disco difusão, avaliaram a ação antibacteriana do gel de *A. vera*, demonstrando inibição do crescimento de diferentes cepas: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* (REYNOLDS; DWECK, 1999). *Bacillus cereus* (MTCC 1272), *Escherichia coli* (MTCC 1687), *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC 1688), *Salmonella*

typhi (MTCC 531), *Klebsiella pneumoniae* (MTCC 530) (LAWRENCE *et al.*, 2009), *Shigella flexneri* e *Streptococcus pyogenes* (NEJATZADEH-BARANDOZI, 2013). O extrato de *A. vera* também foi investigado como agente redutor para síntese de nanopartículas de prata (AgNP), atuando de maneira sinérgica na atividade antimicrobiana (LOGARANJAN *et al.*, 2016).

A toxicidade aguda dos extratos hidroalcoólicos de folhas de *A. vera* foi testada em aves usando concentrações que variaram de 40 a 5.020 mg/kg. Os resultados mostraram que o extrato administrado oralmente não apresentou toxicidade para concentrações de até 1280 mg/kg. A concentração de 2.560 mg/kg foi responsável pela morte de dois animais, que apresentaram problemas respiratórios e diminuição da atividade motora. Entretanto neste estudo não foi possível identificar a DL₅₀ do extrato. Diante desse achado, os autores sugerem que a dose letal deve ser maior que 5.020 mg/kg e que a administração do extrato até 1280 mg/kg pode ser considerada segura pois, não causou letalidade nem mudanças no comportamento geral (NGHONJUYI *et al.*, 2016).

Um estudo *in vitro* mostrou que a o gel e as folhas são seguros para uso na pele. Os autores avaliaram a citotoxicidade através do método MTT (brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil tetrazolium]) utilizando queratinócitos, nas concentrações de (0,4, 0,6 e 1,3 mg/mL). A atividade cicatrizante *in vitro* utilizando as mesmas células, foi realizada avaliando a migração celular, considerando tempo de exposição das células ao gel, os autores verificaram que houve 100% de cicatrização em 32 horas de tratamento. Além disso, a viabilidade celular observada foi de aproximadamente 95 %, mesmo na maior concentração testada (FOX *et al.*, 2017).

2.4.2 *Artocarpus altilis* (Parkinson ex F. A. Zorn) Fosberg

Artocarpus altilis (Parkinson ex F. A. Zorn) Fosberg (Moraceae), popularmente conhecido como fruta-pão, é uma árvore florida, originada da Nova Guiné. Sua fruta pode ser consumida cozida ou processada na forma de farinha (ADARAMOYE; AKANNI, 2016).

As folhas são usadas popularmente para tratar inflamação, febre, úlceras, abscessos e diarreia (JAGTAP; BAPAT, 2010). As folhas têm propriedade cicatrizante quando colocadas diretamente sobre as feridas, já as raízes são usadas para tratamento de diarreia, febre e doenças de pele (ZEREGA *et al.*, 2005). O látex misturado com vinagre promove a cicatrização de abscesso, mordidas de cobra e inchaço glandular (HARI *et al.*, 2014). Na Nigéria, as folhas desta planta são usadas popularmente para tratamento de distúrbios hepáticos e renais, hipertensão e diabetes (LANS, 2006).

Análises fitoquímicas de diferentes partes de *Artocarpus altilis* resultaram em isolamento de vários tipos de flavonoides, xantonas e triterpenos (CHAN *et al.*, 2003; HAN *et al.*, 2006; SHIMIZU *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2009). Os flavonoides dessa espécie são estudados, principalmente por sua atividade anti-inflamatória (WEI *et al.*, 2005) e anti-agregante plaquetário (WENG *et al.*, 2006). Além disso, a espécie apresenta-se como uma fonte de nutrientes, por ser rica em fibra, cálcio, ferro, magnésio, potássio, tiamina, niacina, carboidratos, vitaminas e contem baixo teor de gordura (SOUZA *et al.*, 2016).

O extrato aquoso de folhas de *A. altilis*, administrado via oral, apresentou função cardio-protetora sobre lesão de miocárdio. Os autores atribuem os achados cardiológicos com a diminuição de contratilidade e da frequência cardíaca, o que pode ser devido a uma normalização da função celular do seio sinusal, bem como, equilíbrio simpaticizante (NWOKOCHA *et al.*, 2017). Outro trabalho, utilizando extrato metanólico de casca de caule da espécie, avaliou a capacidade protetora sobre tecido renal e hepático de ratos. Os autores sugerem que o mecanismo de proteção oferecida pelo extrato pode envolver a eliminação de radicais livres gerados durante o metabolismo e/ou indução de enzimas antioxidativas. Contudo, mais pesquisas precisam ser realizadas para elucidação de mecanismo de ação (ADARAMOYE; AKANNI, 2016).

2.4.3 *Brassica oleracea* L

O repolho (*Brassica oleracea* L.) é uma planta da família das Brassicaceae, Herbácea, folhosa, apresenta caule ereto, curto, sem ramificações, com raiz principal distinta, folhas lisas de cor verde ou roxa, ou folhas crespas de cor verde (LANA; TAVARES, 2010). A disposição das folhas, uma sobre as outras, forma a parte comestível da planta (MEDEIROS *et al.*, 2004).

Os romanos utilizavam *Brassica* sp., tanto interna, como externamente para limpeza de ferimentos e na forma de cataplasmas no tratamento das feridas. Relatos informam ainda o uso de *Brassica* sp. há mais de um milênio em processos de cicatrização de abscessos, cefalalgias idiopáticas (dores de cabeça de causas desconhecidas), dores reumáticas, tumores, prevenção de tuberculose, auxílio em casos de afonia, desnutrição, anemia, enfermidades do estômago, úlceras internas, hemorroidas, alcoolismo, gota e reumatismo (BALBACH; BOARIM, 1993).

A análise fitoquímica do extrato aquoso da espécie demonstrou a presença de compostos fenólicos, taninos, flavonoides, cumarinas, heterosídeos cardiotônicos, açúcares redutores, triterpenos e esteroides (ROSA *et al.*, 2008). A literatura apresenta propriedade cicatrizante da pomada e bálsamo de folhas repolho (*Brassica oleracea* L.), obtidos através de extração glicólica e maceração. Essas formulações foram usadas para tratar ratos Wistar, que foram submetidos à incisão cirúrgica na região dorsal lateral, os resultados da pesquisa evidenciaram a capacidade cicatrizante, principalmente do bálsamo 10 %. Nesse mesmo estudo, os animais tratados com o bálsamo apresentaram maior depósito de colágeno na lesão (SARANDY, 2007).

A atividade gastroprotetora do extrato hidroalcoólico de folhas de *B. oleracea* L. revelou que o extrato apresenta atividade antiulcerosa, sendo capaz de promover a inibição da formação de úlceras induzida por modelos utilizando etanol e anti-inflamatórios não esteroides. O extrato atuou estimulando a formação de muco e aumentando o pH do estômago, sugerindo que formulações a base de Brassica podem ser usadas como gastroprotetoras. Neste estudo não foi observado toxicidade aguda do extrato (LEMOS *et al.*, 2011).

A avaliação da genotoxicidade e antigenotoxicidade de extrato hidroalcoólico de folhas da espécie foi realizada *in vivo*, utilizando células sanguíneas, hepáticas, cerebrais e testiculares de ratos tratados com diferentes concentrações do extrato. O estudo revelou ausência de efeitos genotóxicos, pelo ensaio cometa, ou clastogênicos pelo teste de

micronúcleo, em diferentes células de camundongos. Além de revelar diminuição significativa no dano do DNA induzido por doxorubicina (GONÇALVES *et al.*, 2012).

2.4.4 *Cucurbita pepo* L.

Cucurbita pepo L. é uma planta herbácea pertencente à família Cucurbitaceae, produz ramas rasteiras que podem chegar a 6 m de comprimento. Os frutos são conhecidos popularmente como abóbora, moranga ou jerimum (HEIDEN *et al.*, 2007). A abóbora tem sido cultivada em todas as regiões brasileiras, incluindo o Nordeste (RAMOS *et al.*, 2010). A espécie apresenta folhas peltadas, revestidas com pelos ásperos, pecíolos ocos de até 50 cm de comprimento. Flores solitárias, grandes de cor amarelo-alaranjada. Os frutos são consumidos pelo homem e usados na alimentação de animais domésticos (LORENZI; LACERDA; BACHER, 2015).

A planta é usada popularmente em países como China, Argentina, Índia, México e Brasil para tratamento de diabetes e parasitoses, além de ser consumida como vegetal. Caili e colaboradores (2006) em uma revisão sobre atividades farmacológicas da abóbora destacam que o uso popular tem gerado pesquisas investigando o potencial antidiabético, anti-hipertensivo, antitumoral, imunomodulação, antibacteriano, anti-hipercolesterolemico, antiparasitário e anti-inflamatório. As sementes são consideradas vermífugas, o chá das flores é antitérmico, o suco das folhas pisadas é usado externamente para queimaduras e erisipela (LORENZI; LACERDA; BACHER, 2015).

Compostos como flavonoides, esteroides, saponinas e glicosídeos estão presentes na constituição química da espécie. Estas substâncias estão relacionadas com as propriedades: antioxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias (IRSHAD *et al.*, 2010). Suas sementes contêm óleos essenciais (até 50%), albumina, glicosídeo (cucurbitina), resina e minerais, especialmente zinco (CASTILLO; RAMIREZ; CHALALA, 2006). O triterpeno tetracíclico (cucurbitacina) isolado a partir de sementes apresenta atividade antioxidante (GILL; BALI, 2011). *C. pepo* é rica em nutrientes como lipídios e diferentes metais como sódio, magnésio, ferro e potássio (ADNAN *et al.*, 2017).

Um estudo de Shokrzadeh e colaboradores (2010) avaliou a citotoxicidade do extrato hidroalcoólico de folhas de *C. pepo* utilizando as seguintes linhagens celulares: ovarianas de hamster, fibroblastos de ratos, HepG2 (hepatocarcinoma) e CT26 (carcinoma de cólon humano) de culturas. Foi possível observar que o extrato apresentou IC₅₀ menor frente às células cancerígenas e maior para células saudáveis.

2.4.5 *Daucus carota* L.

Daucus carota L. (Apiaceae) é uma herbácea anual ou bianual, ereta, ramificada, com raiz principal tuberosa, de cor alaranjada, de 30-60 cm de altura, nativa da Europa, conhecida popularmente como cenoura. Apresenta folhas compostas, irregulamente pinadas, flores brancas, reunidas em umbelas terminais, formadas apenas no segundo ano do seu desenvolvimento, multiplicam-se apenas por sementes (LORENZI; LACERDA; BACHER, 2015). Trata-se de uma das principais culturas de vegetais cultivadas em todo o mundo (AL-SNAFI, 2017).

Os antigos gregos e romanos consideravam as raízes da cenoura carminativa, emenagoga e eficaz contra icterícia. Todas as partes da planta são utilizadas na Medicina Tradicional (MT) para tratamento de um amplo espectro de doenças como inflamação, hanseníase e infecções (BALASUBRAMANIAM; PARI; MENON, 1998). Popularmente é empregada contra cistite, cálculos renais, gota, edema, problemas menstruais além de também apresentar ação diurética. O uso externo é realizado com suas raízes e folhas para tratamento de dermatites, eczemas, úlceras, fissuras e feridas (LORENZI; LACERDA; BACHER, 2015). Estudos científicos demonstraram que a planta possui ação analgésica e anti-inflamatória (WEHBE; MROUEH; DAHER, 2009), hepatoprotetora (BALASUBRAMANIAM, 1998), cicatrizante (PATIL; KANDHARE; BHISE., 2012), anti-oxidante, anticancerígena e nefroprotetora (SODIMBAKU, *et al.*, 2016).

O estudo fitoquímico do extrato etanólico da raiz *D. carota* revelou a presença de alcaloides, carboidratos, flavonoides, proteínas e polifenóis (PATIL; KANDHARE; BHISE, 2012). É possível encontrar também na espécie compostos como: terpenos, óleo essencial, tanino, caroteno e hidrocaroteno (VASUDEVAN; PARLE, 2006)

Uma avaliação dos componentes nutricionais da folha de *D. carota* revelou a presença de vitamina A, C, β -caroteno e minerais, destacando cálcio e o ferro, além disso, os autores destacam a possibilidade do uso como uma fonte de fibras insolúveis (PEREIRA *et al.*, 2003). O β -caroteno é amplamente estudado devido a sua importância médica. Trata-se do principal precursor dos carotenóides no corpo humano, a vitamina A é essencial para organogênese normal, funções imunes, diferenciação de tecido e visão (AHMAD, *et al.*, 2017).

Um estudo que avaliou a citotoxicidade do óleo essencial de flores de *D. carota* sobre células dendríticas da pele de ratos revelou que o óleo não apresentou citotoxicidade nas concentrações testadas (0,16 – 0,64 μ L/mL) (TAVARES *et al.*, 2008). Bishayee e

colaboradores (1995) comprovam o potencial hepatoprotetor da raiz da espécie, demonstrando que essa ação pode acontecer por estimulação da regeneração do fígado a partir da síntese de proteínas ou acelerar a desintoxicação do órgão através da excreção. Os autores atribuem aos carotenos presentes na planta a capacidade de inibir os efeitos deletérios de radicais livres e consequentemente atuar como protetores celulares.

2.4.6 *Dioscorea cayennensis* Lam.

O inhame (*Dioscorea cayennensis* Lam.) também conhecido por Cará-da-Costa, alcança grande importância sócio-econômica na região Nordeste. Os Estados de Pernambuco e Paraíba são considerados os maiores produtores, por apresentarem condições de ambiente favorável ao seu cultivo (OLIVEIRA, FREITAS, SANTOS, 2001).

D. cayennensis é uma espécie popular e economicamente importante nos países do Ocidente e África Central (OBIDIEGWU, *et al.*, 2009). No Brasil, a espécie tem importância econômica e alimentícia, no Nordeste, produz grandes tubérculos por planta (SANTOS, 2002). A taxonomia dessa espécie ainda é controversa. Alguns autores os consideram parte de um complexo chamado *D. cayennensis*/ *D. rotundata* (MIGNOUNA *et al.*, 2002), enquanto outros consideram duas espécies distintas (MIGNOUNA *et al.*, 2005).

É uma planta monocotiledônea, da família Dioscoreaceae, herbácea, trepadeira, sendo importante por sua raiz tuberosa comestível, formato alongado, de cor castanha-clara (SANTOS *et al.*, 2007). Estudo realizado por Agyare e colaboradores (2018) revelou que a espécie apresenta uso popular em Ghana para tratamento de câncer de “cérebro”. Os autores mencionam que a planta foi citada duas vezes pelos curandeiros locais, destacando que a parte utilizada é a raiz, e a forma de uso é decocção. Entretanto os autores não conseguiram identificar nenhum trabalho científico que justificasse essa indicação do uso popular.

2.4.7 *Piper marginatum* Jacq.

Piper marginatum Jacq (Piperaceae) é um subarbusto ereto e perene, muito ramificado, com hastes articuladas, nativa do Brasil, conhecido como paribaroba, capeba, caapeba, possui folhas amplas, com bases pregueadas, pecíolos de 18 a 24 cm. Flores pequenas e discretas, de cor creme esverdeada (LORENZI; MATOS 2002).

A planta é popularmente utilizada para tratamento de processos inflamatórios, analgésico, hemostático e cicatrizante (D'ANGELO *et al.*, 1997). Popularmente a espécie é utilizada para tratamento analgésico, anti-inflamatório, antimicrobiano, anti-tumoral, febrífugo, problemas gastrointestinais, picadas de inseto, reumatismo, problemas de pele (BRÚ; GUZMAN, 2016) e erisipela (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007). O extrato etanólico de folhas e flores apresentou atividade contra bactérias causadoras de periodontites (GAMBOA *et al.*, 2018).

O óleo essencial da folha da espécie apresenta ação antibacteriana contra *Escherichia coli* (DUARTE *et al.*, 2007). Antifúngico contra *Candida albicans* (DUARTE *et al.*, 2005), também há na literatura relatos do óleo da planta com ação antifúngica contra dermatófitos *Trichophyton rubrum* e *T. mentagrophytes*, com MIC (500, 250 µg/mL respectivamente) o mesmo estudo aponta baixa toxicidade do extrato (CASTAÑO *et al.*, 2014).

2.4.8 *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl

Stachytarpheta cayennensis (Rich.) Vahl (Verbenaceae) é um subarbusto anual ou perene, ereto, muito ramificado, de 70 a 100 cm de altura, apresenta inflorescência terminalis espigadas, com poucas flores de cor azul. Nativa do Brasil cresce a beira de matas e é considerada uma planta daninha, conhecido popularmente como gervão-roxo (LORENZI; MATOS 2002).

S. cayennensis é amplamente conhecido por sua alta importância medicinal em sistemas medicinais tradicionais populares em vários países, usado para tratamentos anti-alérgicos, broncodilatadores, estimulantes da digestão, antiácidos e antidiarréicos anti-inflamatórios, antioxidantes e antimicrobianos (OKOYE *et al.*, 2014). As folhas são usadas na Índia para tratamento de disenteria, febre, inflamação reumática e externamente na forma de banho contra úlceras purulentas (MESIA-VELA *et al.*, 2004). Apresenta efeitos analgésico, antimalárico e anti-inflamatório. A avaliação fitoquímica revelou que plantas do gênero

Stachytarpheta contêm terpenos, flavonoides, iridoides, carboidratos, glicosidos, saponinas, alcaloides, terpenoides e esteróides (PENIDO *et al.*, 2006).

Um estudo *in vitro* avaliou a atividade antimicrobiana de extratos orgânicos de raízes da espécie, demonstrando atividade contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *S. epidermidis*, *S. aureus* e *Streptococcus pyogenes* (SOUZA *et al.*, 2010). O extrato metanólico das folhas de *S. cayennensis* apresenta-se com efeito imunomodulador potente nas respostas imunitárias humorais, além de ação anti-inflamatória, antinociceptiva, antiparasitária e antioxidante (MOREIRA *et al.*, 2007; SOUZA *et al.*, 2011; OKOYE *et al.*, 2014).

Estudo de Idu e colaboradores (2006) documentou que ratos que receberam 25, 50 e 75 g de folhas de *S. cayennensis* em pó, junto com a alimentação por seis semanas, não apresentaram alteração na bioquímica sérica quando comparada com controle. Além disso, imagem de ultra-som de coração, fígado, rim e baço também não mostraram diferença significativa quando comparado aos animais controles.

A Figura 2 apresenta as partes aéreas das plantas medicinais utilizadas popularmente para tratamento de erisipela que foram investigadas neste estudo quanto a composição química, potencial antimicrobiano, antibiofilme e cicatrizante.

Figura 2 - Plantas Medicinais de uso popular por pacientes portadores de Erisipela



Fonte: SILVA, 2019

3 METODOLOGIA

3.1 PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS PARA TRATAMENTO DE ERISPELA

Foi realizada uma revisão integrativa, que identificou plantas medicinais usadas para tratamento de erisipela. Esse tipo de pesquisa permite a análise e inferência do pesquisador sobre questões de interesse (WHITTEMORE; KNAFL, 2005). A busca de artigos foi realizada nas bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Cochrane (COCHRANE), PubMed e ScienceDirect, utilizando como descritores previamente consultados no DECs (Descritores em Ciências da Saúde) “Medicinal plant”; “Therapy”; “Erysipelas”. Para a busca, foi utilizado o booleano “and”.

A pesquisa para elaboração do artigo científico utilizou os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos originais ou de revisão, indexados no período de 1980-2016, trabalhos que apontavam espécie vegetal utilizada para tratamento de erisipela, escritos nos idiomas inglês, português ou espanhol, disponíveis na íntegra e de acesso livre. Foram excluídas publicações no formato teses, dissertações e monografia, artigos que não tinham relação com o tema da pesquisa, publicados em outros idiomas, trabalhos que não estavam disponíveis na íntegra e publicações repetidas. Contudo, para a tese, foi realizada uma nova busca, com os mesmos critérios de busca, expandindo o ano de publicação até 2019.

Os dados dos artigos incluídos foram resumidos em duas tabelas com informação etnofarmacológica e farmacológica. As espécies foram organizadas em ordem alfabética. O site the plant list (www.theplantlist.org) foi usado para validar os nomes científicos e sinônimos das espécies.

3.2 PERFIL DOS PACIENTES PORTADORES DE ERISPELA

3.2.1 Participantes do estudo e local da pesquisa

Participaram da pesquisa 48 pacientes portadores de erisipela, acompanhados em Unidades de Saúde do Distrito Sanitário IV da cidade de Recife. A pesquisa foi realizada mediante carta de anuência da prefeitura da Cidade do Recife (Anexo A). Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, diagnosticados com erisipela, que estavam na fase aguda ou crônica da doença e que estivessem dispostos a participar da pesquisa e assinar o termo de

compromisso livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, com diagnóstico diferente de erisipela ou que se recusaram a participar.

3.2.2 Coleta e análise dos dados

A coleta de dados foi realizada através da aplicação de dois questionários. Os questionários foram aplicados nas unidades de saúde do Distrito Sanitário IV da cidade do Recife e nas residências dos pacientes acompanhados nessas unidades. O acesso a residência foi feito através de visita domiciliar acompanhada pelo Agente Comunitário de Saúde (ACS) responsável pela área que o paciente residia. Essa etapa iniciou em 2016 e estendeu-se até janeiro de 2019.

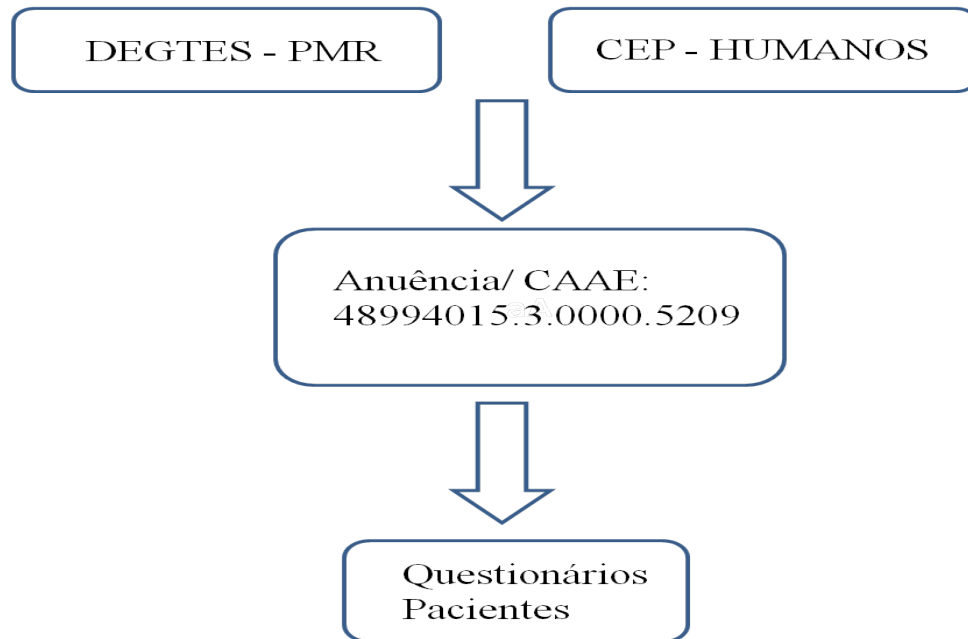
O primeiro instrumento foi elaborado pela autora, para avaliar o perfil dos pacientes, abordando aspectos sociais, econômicos, clínicos e investigando o uso de plantas medicinais entre os participantes. Apresenta 10 questões sobre renda, escolaridade, tempo de doença, número de internações, recidivas, formas de tratamento da doença, uso de plantas medicinais e conhecimento sobre contra-indicação das espécies (Apêndice B).

O segundo questionário avalia o impacto da doença no cotidiano dos entrevistados, o instrumento é conhecido como índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI-BRA, criado no Reino Unido e adaptado e validado para o sul do Brasil (MARTINS; ARRUDA; MUGNAINI, 2004) (Anexo B). Trata-se de um instrumento com 10 questões, apresentando quatro alternativas como respostas, com escores de 0 a 3. Sua avaliação é realizada através do somatório dos escores de cada pergunta, sendo o valor máximo obtido no questionário trinta e o mínimo de zero. A interpretação dos resultados do DLQI é feita com base nos pontos obtidos de acordo com as respostas dos participantes: (0-1 ponto) sem comprometimento da qualidade de vida do paciente; (2-5) comprometimento leve, (6-10) comprometimento moderado, (11-20) comprometimento grave ou (21-30 pontos) comprometimento muito grave. O DLQI investiga a influência da doença no cotidiano dos pacientes, através de informações sobre como a doença influencia a escolha de roupa, presença de dor, interferência no desenvolvimento de tarefas diárias como ir ao trabalho e escola e atividades sexuais.

As entrevistas só foram realizadas após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos UFPE, sob CAAE: 48994015.3.0000.5208, atendendo a resolução 466/2012 (Anexo C). Todos os dados obtidos nos questionários foram tabulados e analisados

no GraphPad Prism 7.0[®]. A figura abaixo apresenta o percurso realizado até a aplicação do questionário (Figura 3)

Figura 3 - Percurso metodológico para aplicação dos questionários.



DEGTEs: Diretoria Executiva de Gestão do Trabalho e Educação na Saúde (RECIFE);
PMR: Prefeitura Municipal de Recife;
CEP: Comitê de Ética e Pesquisa;
CAAE: Certificado de Apresentação para Apreciação Ética;
Fonte: SILVA, 2017

3.3 AVALIAÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE PLANTAS USADAS POPULARMENTE PARA TRATAMENTO DE ERISPELA.

Após busca na literatura sobre plantas medicinais e aplicação de questionários, foi possível elencar as espécies que seriam utilizadas neste trabalho. A seleção considerou aspectos como: uso popular, plantas regionais e baixa toxicidade da espécie.

3.3.1 Obtenção dos extratos aquosos

Foram obtidos extratos aquosos de folhas de *Artocarpus altilis* (Parkinson ex F.A.Zorn) Fosberg (fruta-pão), *Brassica oleracea* L. (Repolho), *Daucus carota* L. (Cenoura), *Dioscorea cayennensis* Lam. (Inhame), *Piper marginatum* Jacq. (Caapeba) *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl (Gervão roxo). Foram usados também folhas e sementes de *Cucurbita pepo* e mucilagem de *Aloe vera* (gel de aparência viscosa e incolor). A escolha pelo método de extração aquoso se deu pela característica do estudo, com abordagem etnofarmacológica, buscou-se utilizar o tipo de extrato que fosse semelhante ao uso popular.

O material vegetal foi identificado no Instituto de Pesquisa Agroindústria de Pernambuco (IPA- PE), onde foi realizado o depósito das exsicatas no herbário Dárdano de Andrade Lima e obtenção do número de tombamento. As folhas e sementes utilizadas na obtenção dos extratos foram secas em estufa a 40 °C, exceto o gel da babosa que foi usado sem passar pelo processo de secagem para realização do extrato, o tempo de exposição a calor variou de acordo com a espécie.

Após essa etapa, o material foi triturado com auxílio de um liquidificador rotativo, e reduzido a pequenos fragmentos. Utilizou-se como solvente água destilada, sendo os extratos obtidos por decocção, a 100 °C por 10 minutos, numa concentração de 5 %. Em seguida foram filtrados e armazenados em placas de Petri, para posterior liofilização por 48 h.

A tabela a seguir apresenta as espécies vegetais utilizadas no estudo, local de coleta, número de tombamento, parte utilizada, peso (g) e quantidade de solvente utilizado (mL), tempo de estufa para secagem do material vegetal e rendimento final após liofilização (Tabela 1).

Tabela 1 - Material vegetal utilizado nos ensaios biológicos

Planta	Local e coleta	Exsicata	Parte Utilizada	Peso (g)	Solvente (mL)	Estufa (h)	Rendimento (g)
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f. (Babosa)	Iguaracy-PE	91437	Mucilagem	50	1.000	*	0,6
<i>Artocarpus altilis</i> (Parkinson ex F.A.Zorn) Fosberg (Fruta-pão)	Aldeia - PE km 13- Camaragibe	91180	Folhas	50	1.000	48	7,4
<i>Brassica oleracea</i> L. (Repolho)	Lagoa de Itaenga – PE	--	Folhas	50	1.000	48	5,3
<i>Cucurbita pepo</i> L. (Abóbora)	Aldeia km 13- PE Camaragibe	91093	Folha Semente	50 40	1.000 800	24	8,0 3,5
<i>Daucus carota</i> L. (Cenoura)	Lagoa de Itaenga – PE	91178	Folha	50	1.000	24	7,5
<i>Dioscorea cayennensis</i> Lam. (Inhame)	Lagoa de Itaenga – PE	91190	Folhas	50	1.000	120	5,7
<i>Piper marginatum</i> Jacq. (Caapeba)	Aldeia - PE km 13- Camaragibe	91805	Folhas	50	1.000	24	3,4
<i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.) Vahl (Gervão roxo)	Aldeia - PE km 13- Camaragibe	89648	Folha	25	500	24	6,2

*: Extrato foi feito com a mussilagem *in natura*; ---: Não foi realizada a exsicata dessa espécie por dificuldade em obtenção de estruturas reprodutivas. PE: Pernambuco. Fonte: SILVA, 2019.

3.4. AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA

Os ensaios fitoquímicos dos extratos aquosos de folhas de: *Aloe vera*; *Artocarpus altilis*; *Brassica oleracea*; *Daucus carota*; *Dioscorea cayennensis*; *Piper marginatum*; *Stachytarpheta cayennensis* e folha e semente de *Cucurbita pepo* foram realizados através da técnica de cromatografia em camada delgada (CCD), em consonância com os procedimentos descritos por Harborne (1998) e Wagner e Bladt (1996) com modificações de Randau *et al.* (2004). As análises foram efetuadas aplicando-se alíquotas (15 µL) dos extratos em placas cromatográficas de gel de sílica (F254), empregando-se diferentes sistemas eluentes, padrões e reveladores adequados. (Tabela 2). Os resultados foram expressos de acordo com a quantidade de bandas reveladas em cada leitura.

Tabela 2 - Sistemas cromatográficos utilizados para a caracterização química dos extratos aquosos

Classe de metabólito	Sistema de Eluição	Padrão	Revelador
Alcaloides	AcOEt-HCOOH-AcOH-H ₂ O ¹	Pilocarpina	Dragendorff
Mono e Sesquiterpenos	Tolueno-AcOEt ²	Timol	Vanilina Sulfúrica
Triterpenos e Esteroides	Tolueno-AcOEt ³	β-sitosterol	Liebermann
Saponinas	AcOEt-HCOOH-AcOH-H ₂ O ¹	Saponina	Vanilina Sulfúrica
Cumarinas	n-Hexano-AcOEt ⁴	Umbeliferona	KOH 10% em EtOH
Flavonoides	AcOEt-HCOOH-AcOH ³ -H ₂ O	Quercetina,	NEU + UV
Fenilpropanoglicosídeos e Derivados Cinâmicos	AcOEt-HCOOH-AcOH ³ -H ₂ O	Verbascosídeo, ácido cafeico	NEU + UV
Taninos Hidrolisáveis	AcOEt-HCOOH-AcOH-H ₂ O ¹	Ácido gálico	NEU + UV
Taninos Condensados	AcOEt-HCOOH-AcOH-H ₂ O ⁵	Epicatequina	Vanilina Clorídrica
Antraquinonas	AcOEt-HCOOH-AcOH-H ₂ O ⁵	Aloína	KOH 10% em H ₂ O

¹100:11:11:27 v/v; ²97:3 v/v; ³90:10 v/v; ⁴95:5 v/v; ⁵100:3:3:3 v/v; ⁶97:3 v/v; AcOEt = Acetato de Etila; HCOOH = Ácido Acético; AcOH = Ácido Fórmico; H₂O = Água; CHCl₃ = Clorofórmio; MeOH = Metanol; UV = Ultravioleta. Cumarina: hexano:acetato (3:2). Fonte: Randau, 2004

3.5 ISOLADOS CLÍNICOS

Foram utilizados isolados bacterianos da coleção de culturas do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco (DA- UFPE) e leveduras da Coleção de Culturas do Departamento de Micologia da UFPE (Coleção de Cultura Micoteca - (URM)). O quadro abaixo apresenta as estirpes utilizadas no ensaio antimicrobiano (Quadro 1).

Quadro 1 - Microrganismos utilizados na avaliação da atividade antimicrobiana e antibiofilme de extratos aquosos de plantas utilizadas no tratamento de erisipela.

1.	<i>Staphylococcus aureus</i> UFPE DA 02
2.	<i>Staphylococcus aureus</i> UFPE DA 671 ***
3.	<i>Streptococcus pyogenes</i> *
4.	<i>Streptococcus pyogenes</i> #
5.	<i>Candida albicans</i> URM 5901
6.	<i>Candida krusei</i> URM 6391
7.	<i>Candida tropicalis</i> URM 6551
8.	<i>Candida parapsilosis</i> URM 6951

*** Isolado clínico resistente à oxacilina * Isolado de Hemocultura # Isolado de ferida
DA – Departamento de Antibióticos. URM Coleção de Cultura Micoteca
Fonte: SILVA, 2019

3.6 MEIOS DE CULTURAS

Os meios de cultura: Roswell Park Memorial Institute (RPMI 1640), Mueller Hinton e Sabourand Dextrose Agar foram utilizados na manutenção das cepas e nos ensaios de avaliação antimicrobiano e antibiofilme.

3.7 SUSPENSÃO DOS MICRORGANISMOS

As suspensões foram padronizadas baseadas na escala 0.5 de McFarland de turbidez (Becton, Dickinson and Company, MD, USA), segundo NCCLS (1999), a partir de solução salina contida em tubos de ensaio. Os isolados de *S. pyogenes* foram previamente semeados em Ágar Sangue a 37 °C por 24 h foram utilizados.

Com ajuda de alças estéreis retirou-se colônias para o preparo das suspensões em solução salina a 0,9 % previamente esterilizada. O espectrofotômetro, a um comprimento de onda de 600 nm, foi utilizado para obtenção de concentração ideal, sendo equivalente a 10^6 unidades formadoras de colônias (UFC) por mL.

3.8 SOLUBILIZAÇÃO DOS EXTRATOS

Todos os extratos foram solubilizados em água destilada. A microdiluição aconteceu através de diluição seriada, com concentrações em mg/mL. Os extratos foram filtrados em filtro de seringa PVDF 13 mm x 0,22 µm estéreis.

3.9 DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES MÍNIMA INIBITÓRIA (CMI), MÍNIMA BACTERICIDA (CMB) E MÍNIMA FUNGICIDA (CMF)

A Concentração Mínima Inibitória (CMI) das amostras foi determinada pelo ensaio de microtitulação proposto pelo Instituto de Normas Laboratoriais e Clínicas (CLSI - Clinical and Laboratory Standards, 2012). Em placas de microtitulação de 96 poços, a amostra foi adicionada (80 µL) no quarto poço a partir do qual foi diluída seriadamente em água deionizada estéril até o décimo segundo poço da mesma fileira. Posteriormente, 40 µL do meio caldo Mueller Hinton (bactéria) ou Sabourand Dextrose (levedura) foi adicionado em todos os poços, exceto no primeiro, que foi preenchido com 200 µl do meio de cultura, correspondendo ao controle de esterilidade.

O antifúngico fluconazol[®] (64 µg/mL) foi usado como controle positivo na atividade antifúngica. O primeiro poço foi preenchido apenas com meio, para servir de controle de esterilidade. A suspensão bacteriana ou fúngica (80 µL; 10⁶ UFC/mL) foi acrescentada no segundo poço até o último poço da fileira. O terceiro poço (que contém microrganismos na ausência da amostra) correspondeu ao controle de crescimento de 100%. As placas foram incubadas a 36°C e a densidade óptica foi medida no tempo zero e após 24 h de incubação usando um leitor de microplacas. As CMI₉₀ e CMI₅₀ corresponderam a menor concentração da amostra capaz de promover a redução de ≥90 % ou ≥50 %, respectivamente, na densidade óptica, em comparação ao controle de crescimento 100 %.

Para a determinação da concentração mínima bacterida (CMB) e fungicida (CMF), alíquotas (10 µL) dos poços contendo concentrações das amostras ≥CMI₅₀ foram inoculadas em placas de Petri contendo meio Mueller Hinton ou Sabourand Dextrose ágar, que foram posteriormente incubados a 36 °C por 24h. A CMB e CMF corresponderam à menor concentração da amostra capaz de reduzir o número de Unidades Formadoras de Colônia (UFC) em 99,9% em relação ao inóculo inicial. Cada ensaio foi realizado em triplicata e três experimentos independentes foram realizados.

3.10 CRESCIMENTO MICROBIANO E FORMAÇÃO DE BIOFILMES

O crescimento bacteriano foi determinado pela diferença entre a densidade óptica a 600 nm (DO₆₀₀) determinada no tempo zero e após o tempo de incubação (35°C por 24h). A formação do biofilme foi avaliada pelo método do cristal violeta de acordo com Trentin et al. (2011) em placas de microtitulação de poliestireno de fundo plano.

Em cada poço foi adicionado 80 µL de água deionizada, 40 µL do meio caldo Mueller Hinton e 80 µL da suspensão bacteriana (10⁸ UFC/mL; em solução salina estéril). A DO₆₀₀ foi realizada nesse momento (tempo zero) usando um leitor de microplacas e as placas foram incubadas a 35 °C por 24h. Após esse período, as placas foram lidas novamente para se determinar o crescimento bacteriano a 600 nm.

A etapa sequencial correspondeu à análise da formação do biofilme que ocorre após a remoção das células planctônicas (células não aderidas) de cada poço da placa. Adicionalmente, os poços foram lavados com NaCl 0,15M estéril (três vezes) e os biofilmes (células aderidas à placa de poliestireno) foram pré-fixados em metanol por 20 min, seguido de uma fixação a 50°C por 60 min e, em seguida, marcados com cristal violeta 0,4% (p/v) por 25 min a 25 °C.

Os poços foram lavados com água para remoção do cristal violeta não aderido e, posteriormente, o corante aderido ao biofilme foi solubilizado em etanol absoluto (20 min) e a absorbância foi mensurada a 570 nm. Todos os experimentos foram realizados em triplicata. A formação dos biofilmes foi determinada através da medida do cristal violeta a 570 nm e os resultados foram expressos como redução do percentual da biomassa do biofilme comparado com o controle (células não tratadas) e contagem da UFC.

3.11 VIABILIDADE CELULAR *IN VITRO* DE ESLENÓCITOS FRENTE A EXTRATOS AQUOSOS.

Camundongos BALB/c, machos ($n = 5$), peso $45,0 \pm 2,0$ g, foram obtidos no Laboratório de Imunologia de Keizo Asami – LIKA, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Cada animal foi mantido em uma gaiola individual, sob condições ambientais controladas (Ciclo claro / escuro de 12 h, temperatura 23 ± 2 °C e umidade $55 \pm 10\%$) com água e comida comercial *ad libitum* (Labina®, Agribbrands of Brazil). Todos os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com o Comitê de Ética em Uso Animal (CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco sob protocolo nº 39/2016.

Os animais foram anestesiados usando por via intramuscular usando cloridrato de xilazina 2% (10 mg/kg) e 10% de cloridrato de cetamina (115 mg/kg). Em seguida foram eutanasiados por deslocamento cervical e os baços dos animais foram removidos e colocados em um Tubo Falcon contendo RPMI 1640 com soro fetal bovino. Cada baço foi transferido para uma placa de Petri para ser fragmentado com ajuda de um bisturi e depois macerado. Após a maceração foi adicionado RPMI e essa suspensão foi transferida para tubo Falcon.

Em seguida os homogeneizados foram sobrepostos em uma camada de Ficoll-Paque™ PLUS, com densidade ajustada para 1,076 mg/mL e centrifugada a $1000 \times g$ durante 25 minutos a temperatura ambiente. A camada celular de interesse foi coletada com ajuda de uma pipeta Pasteur, lavada duas vezes em solução Tampão fosfato-Salina (PBS) e centrifugada duas vezes a $500 \times g$ durante 10 min. As células foram contadas com auxílio de uma câmara de Neubauer.

Os esplenócitos de camundongos (2×10^4 células/poço) foram cultivadas em microplacas estéreis de 96 poços pretas (Greiner Bio-one) em RPMI 1640, suplementados com 10% de soro bovino fetal e 50 µg/mL de gentamicina. Cada extrato foi avaliado em cinco concentrações (6; 12,5; 25; 50 e 100 µg/ mL) em triplicata. As células foram incubadas durante 24 horas a 37 °C e 5% de CO₂. O controle negativo foi realizado com células na

presença apenas do meio de cultura. Após 24 h, foi realizado o ensaio de viabilidade com o kit (ApoTox-Glo™) (Promega), seguindo as orientações do fabricante. A leitura da placa foi feita pelo GloMax® Explorer System, os dados expressos em média e desvio padrão.

3.12 CULTURA E ENSAIO DE MIGRAÇÃO DE FIBROBLASTOS

Foram utilizados fibroblastos de camundongos linhagem L929 provenientes do Banco de células do Rio de Janeiro (BCRJ) e mantidas na sala de cultura do Departamento de Antibióticos/UFPE. A linhagem foi incubada a 37 °C em uma atmosfera de 95% de ar e 5% de CO₂ em frascos de cultura de tecido de 75 cm², com meio de cultura Dulbecco Medium Eagle Modified (DMEM) (Sigma), com 10 mM de tampão Hepes, na presença de Soro Fetal Bovino a 10% e 1% de antibiótico (penicilina/estreptomicina 100 U/mL) (Sigma) de acordo com instruções do BCRJ, trocado a cada três dias. As células foram tripsinizadas (tripsina 0,05% / EDTA 0,02% de Gibco, Grand Island, N.Y., EUA) e cultivadas até aproximadamente 70% de confluência, a cada 3 a 5 passagens, com concentração ajustada para 3x10⁵ células/mL de meio, plaqueadas em garrafa de cultura e mantidas para condução de procedimentos experimentais.

O ensaio de migração de fibroblastos L929 foi realizado após o plaqueamento celular utilizando placas de 24 poços, com meio DMEM suplementado com soro fetal bovino a 10%, com 1% de antibióticos penicilina/estreptomicina, L-glutamina e tampão HEPES 10 mM (Sigma) para obtenção da aderência celular. Após 24h foi realizado um "corte" com uma ponta de pipeta de 100 µL para produzir "incisão" que apresentou entre 1200 e 1500 µm de largura. Em seguida, foi removido o sobrenadante com células soltas e a monocama da ferida foi lavada uma vez com PBS e logo após, incubada com DMEM desprovido de soro fetal (meio incompleto, para que não interferisse na proliferação celular) e os extratos aquosos das plantas: *Aloe vera*; *Artocarpus altilis*; *Brassica oleracea*; *Cucurbita pepo*; *Daucus carota*; *Piper marginatum* e *Stachytapheta cayennensis*, nas concentrações de 25, 6,25 e 1,56 µg/mL.

As concentrações foram testadas em triplicata, em cada poço foi feito um risco correspondente a uma ferida. As placas foram incubadas em estufa para controlar a umidade com temperatura a 37 °C durante 24 h ou até a aproximação das bordas. O controle positivo foi realizado com o meio completo (com soro fetal) e o controle negativo tratado apenas com meio DMEM incompleto. O ensaio de migração de fibroblastos foi realizado segundo a metodologia de Acharya *et al* (2011).

A migração celular foi observada com ajuda do microscópio invertido Nikon XD – 202, utilizando a objetiva de 10 x. Para análise da migração celular foram realizadas fotografias em áreas pré-determinadas nos seguintes intervalos de tempo: 0, 6, 12 e 24 h. As imagens foram adquiridas usando a câmera Option e analisadas no programa image J, para realização da medição da área de fechamento da ferida.

Os dados foram analisados aplicando o teste estatístico ANOVA seguido pelo pós-teste Dunnett. Os valores foram expressos como média $\pm$ desvio padrão e o nível de significância considerado foi de $p < 0,05$. Todos os resultados foram analisados com software GraphPad Prisma (7.0 San Diego, CA, EUA).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS POPULARMENTE NO TRATAMENTO DE ERISIPELA

Para elaboração da revisão 30 artigos foram selecionados, entres esses, 18 apresentaram abordagem etnofarmacológica. Foram identificadas, após a análise desses trabalhos, 50 espécies pertencentes a 37 famílias botânicas diferentes. A tabela 3 apresenta o nome científico das espécies, além de nome popular, parte utilizada, outras indicações de uso, país de origem da publicação e autores dos trabalhos.

Tabela 3 - Plantas medicinais de uso etnofarmacológico com indicação para erisipela

Espécie	Família	Nome popular	Parte da planta usada	Outros usos	País da publicação	Autor
<i>Achillea millefolium</i> L.	Compositae	---	Flores	Diarreia	Lituânia	PETKEVICIUTE <i>et al.</i> , 2010
<i>Adenocalymma alliaceum</i> (Lam.) Mier	Bignoniaceae	Cipó-de alho	Folhas	Reumatismo	Brasil	COELHO-FERREIRA <i>et al.</i> , 2009
<i>Adiantum philippense</i> L	Pteridaceae	---	Folhas	---	Índia	JAIN <i>et al.</i> , 2005
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	Xanthorrhoeaceae	Babosa	Folhas	Úlcera e inchaço, pele, inflamações, queimaduras, eczema.	Brasil	COELHO-FERREIRA <i>et al.</i> , 2009; PEREIRA, 2009
<i>Amygdalus communis</i> L.	Rosaceae	---	Sementes	Enxaqueca, tratamento ocular, febre.	Egito	LEV, 2008
<i>Ballota hirsuta</i> Benth	Lamiaceae	---	Flores	Dislipidemias	Espanha	BENÍTEZ <i>et al.</i> , 2010
<i>Bellis perennis</i> L.	Compositae	---	---	Micose	Irlanda	COADY <i>et al.</i> , 2014
<i>Bidens pilosa</i> L.	Compositae	---	---	Diabetes, feridas, disenteria	Brasil	PEREIRA, 2009
<i>Callaeum antifebrile</i> (Ruiz ex Griseb) D.M. Johnson	Malpighiaceae	---	Folhas	Úlcera e inchaço	Brasil	COELHO-FERREIRA <i>et al.</i> , 2009
<i>Callitris quadrivalvis</i> Rich and A. Rich.	Cupressaceae	---	---	Diarréia e hemorragia.	Egito	LEV <i>et al.</i> , 2008
<i>Cannabis sativa</i> L.	Cannabaceae	---	Flores	Diarreia	Lituania	PETKEVICIUTE <i>et al.</i> , 2010
<i>Carapa guianensis</i> Aubl.	Meliaceae	Andiroba	Sementes	Reumatismo	Brasil	COELHO-FERREIRA <i>et al.</i> , 2009
<i>Cassia fistula</i> L.	Leguminosae	Cedro Canafistula Cordão de ouro	Folhas	Malária, úlcera, reumatismo.	Índia	RANGANATHAN <i>et al.</i> , 2012

<i>Cassia hirsuta</i> L.	Leguminosae	Senna	---	Diabetes, feridas, disenteria, gonorréia, malária, tosse, gases.	Brasil	PEREIRA <i>et al.</i> , 2009
<i>Castanea sativa</i> Mill.	Fagaceae		Frutos	Odontalgia	Espanha	BENÍTEZ <i>et al.</i> , 2010
<i>Cecropia leucocoma</i> Miq.	Urticaceae	Imbaúba branca	Folhas	Reumatismo, gastrite, úlcera , inchaço.	Brasil	COELHO-FERREIRA <i>et al.</i> , 2009
<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	Amaranthaceae	Mastruz	Folhas	Vermes, gastrite, câncer, úlcera, inchaço.	Brasil	COELHO-FERREIRA <i>et al.</i> , 2009
<i>Cichorium intybus</i> L.	Compositae	---	Sementes e raiz	Febre e câncer	Egito	LEV <i>et al.</i> , 2008
<i>Ficus carica</i> L.	Moraceae	Figo	Fruta	Dermatite	Israel	LANSKY <i>et al.</i> , 2008
<i>Ficus sycomorus</i> L.	Moraceae	---	Madeira	Úlceras, tumor, inflamação.	Israel	LANSKY <i>et al.</i> , 2008
<i>Glaucium grandiflorum</i> Boiss. A. and Huet	Papaveraceae	Tarla guulu	Raíz	---	Turquia	SEZIK <i>et al.</i> , 2001
<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	Malvaceae	Vinagreira roxa	Folhas	Reumatismo	Brasil	BENÍTEZ <i>et al.</i> , 2010
<i>Himatanthus articulatus</i> (Vahl.) Woodson	Apocynaceae	Sucuúba do campo	Látex e casca	Infecções do trato urinário	Brasil	COELHO-FERREIRA <i>et al.</i> , 2009
<i>Humulus lupulus</i> L.	Cannabaceae	---	Flores	Insônia e ansiedade	Lituânia	PETKEVICIUTE <i>et al.</i> , 2010
<i>Juglans regia</i> L.	Juglandaceae	---	Casca		Turquia	SEZIK <i>et al.</i> , 2001
<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	Acanthaceae	Japana do Sertão Chambá	Folhas	Reumatismo, dor nas pernas dor de cabeça.	Brasil	COELHO-FERREIRA <i>et al.</i> , 2009
<i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers	Crassulaceae	. Pirarucu Corona-Roxa	Folhas	Úlceras e inchaço	Brasil	COELHO-FERREIRA <i>et al.</i> , 2009
<i>Luffa cylindrica</i> L. M. Roem.	Cucurbitaceae	Bucha	Folha	Erisipela	Brasil	COELHO-FERREIRA <i>et al.</i> , 2009
<i>Lycopersicon esculentum</i> Mill	Solanaceae	Tomate	Toda a Planta	Inchaço nas pernas	Brasil	COELHO-FERREIRA <i>et al.</i> , 2009
<i>Marrubium vulgare</i>	Lamiaceae	---	Partes aéreas	Dislipidemia	Espanha	BENÍTEZ <i>et al.</i> , 2010

L.						
<i>Mentha spicata</i> L.	Lamiaceae	---	---	---	Grécia	KAROUSOU <i>et al.</i> , 2007
<i>Mentha suaveolens</i> Ehrh	Lamiaceae	---	Folhas	Herpes	Espanha	BENÍTEZ <i>et al.</i> , 2010
<i>Mentha X piperita</i> L.	Lamiaceae	---	---	---	Grécia	KAROUSOU <i>et al.</i> , 2007
<i>Momordica charantia</i> L.	Cucurbitaceae	Melao São Caetano	Flores	lesão de pele e icterícia	Brasil	PEREIRA <i>et al.</i> , 2005
<i>Olea europaea</i> L.	Oleaceae	---	Fruto	Psoríase/ Queimaduras	Espanha	BENÍTEZ <i>et al.</i> , 2010
<i>Petiveria alliacea</i> L.	Phytolaccaceae	Mucura-cao Atipim	Folhas	Reumatismo, doenças de pele	Brasil	COELHO E FERREIRA <i>et al.</i> , 2010
<i>Philodendron acutatum</i> Schott.	Araceae	Cipo-imbe; Cipo-tracua	Folhas	Abcessos, dor	Brasil	COELHO E FERREIRA <i>et al.</i> , 2009
<i>Phragmites communis</i> Trin.	Poaceae	---	---	Diurético, alopecia, doenças de pele	Egito	LEV <i>et al.</i> , 2008
<i>Polyscias scutellaria</i> (Burm. F.)	Araliaceae	Cuia-de-paje	Folhas	Simpatias	Brasil	COELHO E FERREIRA <i>et al.</i> , 2009
<i>Portulaca oleracea</i> L.	Portulacaceae	Beldroega	Flores	Inchaço e filariose	Egito	LEV <i>et al.</i> , 2008
<i>Punica granatum</i> L.	Lythraceae	Romã	Flores e sementes	Câncer e processos inflamatórios	Egito	LEV <i>et al.</i> , 2008
<i>Ruta graveolens</i> L.	Rutaceae	Arrruda	---	Carminativo e problemas uterinos.	Brasil	BIESKI <i>et al.</i> , 2015
<i>Sambucus nigra</i> L.	Adoxaceae	Sabuco Sabugo	Flores, folhas	Feridas, furúnculos, espinhas, eczemas, queimaduras, herpes, dermatite, Problemas respiratórios Picadas de insetos.	Península Ibérica; Espanha	RIGAT <i>et al.</i> , 2007; CAVERO <i>et al.</i> , 2011 BENITEZ <i>et al.</i> , 2010.

<i>Scrophularia nodosa</i> L.	Scrophulariaceae	---	---	Inchaço, queimadura, feridas	Irlanda	COADY <i>et al.</i> , 2014
<i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.) Vahl	Verbenaceae	Rinchão Gervão	Folhas	Anemia	Brasil	COELHO-FERREIRA <i>et al.</i> , 2009
<i>Urera baccifera</i> L. Gaudich. ex Wedd	Urticaceae	Urtiga-brava	Raíz	---	Brasil	DAVIS <i>et al.</i> , 1983
<i>Viola odorata</i> L.	Violaceae	---	---	Câncer, inflamação elefantíase	Egito	LEV <i>et al.</i> , 2008
<i>Virola surinamensis</i> (Rol. Ex Rottb.) Warb	Myristicaceae	Mucuiba	Cascas	---	Brasil	DAVIS <i>et al.</i> , 1983
<i>Withania somnifera</i> (L.)	Solanaceae	---	Folhas	Dor	Somália	SAMUELSSON <i>et al.</i> , 1993
<i>Woodfordia fruticosa</i> (L.) Kurz	Lythraceae	---	Flores	Dor de dente	Índia	DAS <i>et al.</i> , 2007

--- Sem informação. Fonte: SILVA, 2019

Nenhum estudo citado na tabela 3 foi desenvolvido exclusivamente para investigar plantas medicinais utilizadas por portadores de erisipela. Os autores identificaram o uso etnofarmacológico das espécies e entre as indicações foi citado também o uso para tratamento da erisipela.

As plantas selecionadas apresentam diferentes indicações populares de uso, por exemplo, diminuição de febre, atuação em processos inflamatórios, promoção da cicatrização, problemas de pele. A escolha das plantas medicinais para tratamento dessa doença deve considerar a capacidade das espécies vegetais de diminuir os sintomas mais presentes na doença: dor, edema, febre e lesões na pele.

Investir em pesquisas com plantas que apresentam potencial terapêutico cria a possibilidade de tratamentos alternativos e gera impacto direto sobre o sistema de saúde do país (SOFOWORA; OGUNBODEDE; ONAYADE, 2013). Brasil e Índia são os países que apresentaram maior número de publicações entre os artigos analisados.

O Brasil apresenta grande biodiversidade, muitos compostos ativos foram isolados de plantas medicinais nativas. O uso de plantas medicinais despertou a curiosidade de pesquisadores e acelerou o interesse em produtos naturais, tanto do meio acadêmico como na indústria farmacêuticas do país (DUTRA *et al.*, 2016). A Índia tem o Conselho Indiano de Pesquisa Médica (ICMR) que incentiva o desenvolvimento de padrões de qualidade para a indústria farmacêutica com a intenção de gerar medicamentos tradicionais ou fitoterápicos de alta qualidade, fato que aumenta a produção e publicação científica do país (TANDON *et al.*, 2017).

Dos 30 artigos selecionados doze apresentavam informações farmacológicas, evidenciadas por ensaios biológicos *in vitro* e *in vivo*. Estes artigos evidenciaram 15 espécies pertencentes a 10 diferentes famílias botânicas (Tabela 4).

Tabela 4 - Atividade farmacológica de plantas medicinais usadas no tratamento de erisipela.

Espécies	Família	Parte da planta usada	Atividade (modelo)	Extrato, composto e concentração	Compostos químicos	País	Referência
<i>Acacia leucophloea</i> (Roxb.) Willd.	Leguminosae	Casca	Antioxidante (<i>in vitro</i>)	Extrato Acetônico 25, 50 and 75 µg/mL	Flavonoides, terpenos, taninos, alcaloides	Índia	SOWNDHARARAJAN <i>et al.</i> , 2015
<i>Andrographis paniculata</i> (Burm. f.)	Acanthaceae	---	Anti-inflamatória (<i>in vitro</i>)	Etanólico 10 µg/mL	---	China	CHAO <i>et al.</i> , 2006
<i>Cassia occidentalis</i> L.	Leguminosaeae	Caule, folha	Toxicidade (<i>in vivo</i>)	Hidroalcóolico 0,625; 1,25; 2, 5 e 5 g/kg	Flavonoides, antraquinonas, triterpenos, saponinas	Brasil	SILVA <i>et al.</i> , 2011
<i>Castanea mollissima</i> Blume <i>Castanea seguinii</i> Dode	Fagaceae	Folhas	Antioxidante (<i>in vitro</i>)	Metanólico 0.319 ± 0.018 0.345 ± 0.022	Taninos	China	HU <i>et al.</i> , 2004
<i>Forsythia suspensa</i> (Thunb.) Vahl	Oleaceae	Sementes	Antioxidante (<i>in vitro</i>)	Óleo da semente 22.35 mg/mL	Óleo essencial e compostos fenólicos	China	GAI <i>et al.</i> , 2013
<i>Ipomoea wolcottiana</i> Rose	Convolvulaceae	Flores	Antibacteriano (<i>in vitro</i>)	Glicosídeos 512 µg/mL	Glicolipídeos	México	CORONA-CASTAÑEDA <i>et al.</i> , 2016.
<i>Piper aduncum</i> L. Leaves	Piperaceae	Folhas	Antifúngico (<i>in vitro</i>)	Metanólico	Alcaloides, esteroides, taninos, flavonoides,	Brasil	BRAGA <i>et al.</i> , 2007

<i>Podophyllum hexandrum</i> Royle	Berberidaceae	Rizoma	Antioxidante (<i>in vivo</i>)	Metanólico 5, 10 e 15 mg	antraquinona α -tocoferol Lignina	Índia	GANIE <i>et al.</i> , 2012
<i>Polygonum hydropiperoides</i> Michx	Polygonaceae	Folhas e flores	Antifúngico (<i>in vitro</i>)	Metanólico	Alcaloides, triterpenos, taninos, esteróides, flavonoides, cumarinas	Brasil	BRAGA <i>et al.</i> , 2007
<i>Portulaca pilosa</i> L.	Portulacaceae	Folhas	Antimicrobiano (<i>in vitro</i>)	Etanólico 500 μ g/mL	Fenóis, taninos, esteróides, triterpenos, carotenóides	Brasil	MENDES <i>et al.</i> , 2011
<i>Portulaca quadrifida</i> L.	Portulacaceae	Caule e folhas	Antimicrobiano (<i>in vitro</i>)	Etanólico 150 mg/mL	Alcaloides, flavonoides	Índia	AHMAD; BEG. 2001
<i>Pothomorphe umbellata</i> (L.) Miq.	Piperaceae	Folhas	Antifúngico (<i>in vitro</i>)	Metanólico	Alcaloides, esteróides, taninos, flavonoides	Brasil	BRAGA <i>et al.</i> , 2007
<i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.) Vahl.	Verbenaceae	Folhas	Antifúngico (<i>in vitro</i>)	Metanólico	Alcaloides, triterpenos, cumarinas e flavonoides	Brasil	BRAGA <i>et al.</i> , 2007
<i>Virola surinamensis</i> (Rol. ex Rottb.) Warb.	Myristicaceae	Folhas	Antimalária (<i>in vitro</i>) Antiulcerogenic (<i>in vivo</i>)	Etanólico (500 mg/ Kg)	Ligninas, monoterpenos, flavonoids	Brasil	LOPES <i>et al.</i> , 1999 HIRUMA-LIMA, et al., 2009

--- Sem informação. Fonte: SILVA, 2019

Esses estudos avaliaram atividades anti-inflamatória, antimicrobiana, antioxidante, toxicológica, propriedades imunomoduladoras e antiprotozoárias de plantas usando métodos *in vitro* e *in vivo*. Brasil e Índia e China apresentaram maior número de publicações. A rica diversidade de plantas medicinais na China fornece uma importante fonte de matérias-primas medicinais, tanto para medicina tradicional quanto para a indústria farmacêutica (PANT *et al.*, 2011).

A ausência de artigos voltados exclusivamente para tratamento de erisipela sugere que o assunto não é bem explorado no meio acadêmico e revela a necessidade de mais estudos. É necessário investimento acadêmico e farmacêutico em pesquisa para o desenvolvimento de formulações à base de plantas que possam ser usadas como tratamento alternativo para pacientes acometidos por essa doença.

Substâncias antioxidantes são importantes no processo de cicatrização porque atuam no tecido de granulação acelerando o fechamento da lesão, através da eliminação de radicais livres (SHETTY; UDUPA; UDUPA, 2008). Radicais livres podem alterar o funcionamento de muitos complexos moleculares, levando à perda de forma e função. Agentes antioxidantes atuam na proteção contra os danos induzidos por radicais livres (CAPASSO, 2013). A fase inflamatória do período de cicatrização gera um processo conhecido como explosão oxidativa, causada pelas células envolvidas no processo inflamatório. Esse estresse aumenta o consumo de oxigênio, resultando na produção de oxigênio reativo e derivados de nitrogênio. Compostos antioxidantes desta forma tem um papel importante na promoção da cicatrização (TUMEN *et al.*, 2018). O efeito antioxidante previne o dano celular e aumenta a resistência do colágeno fibrilar (SHETTY; UDUPA; UDUPA, 2008).

Essas espécies de plantas são citadas como possibilidade para o tratamento da erisipela, mas não há evidência científica concreta para assegurar esse uso, uma vez que são escassas as pesquisas científicas voltadas para essa área. Os testes envolvendo atividades antimicrobianas são importantes, principalmente contra os microrganismos causadores da doença, e assim garantir o uso da planta frente ao microrganismo responsável pela doença. Além disso, ensaio antioxidante pode ser associado com atividade anti-inflamatória e de cicatrização, uma vez que é importante diminuir o processo inflamatório e promover a cicatrização da pele, impedindo dessa forma as recidivas. Sendo assim, faz-se necessário o desenvolvimento de pesquisas que visem realizar identificação do perfil antimicrobiano, avaliação de imunomodulação, atividades anti-inflamatórias e cicatrizantes dessas espécies vegetais, através de modelo *in vitro* e *in vivo* para identificação correta de plantas medicinais que possam ser usadas no tratamento de erisipela.

Utilizando os mesmos critérios de busca, foi realizada uma atualização, incluindo artigos publicados entre 2017 a 2019. Foram identificados 17 trabalhos que citam plantas medicinais usadas para tratamento de erisipela, sendo 11 de revisão e 6 artigos originais. As espécies diferentes citadas nestes trabalhos mais recentes são: *Amygdalus communis* L., *Aristolochia clematitis* L., *Decalepis hamiltonii* e *Philodendron bipinnatifidum*. Além dessas plantas como *Sambucus nigra* L., *Portula oleracea* e *Forsythia suspensa* também foram citadas. Entretanto permanece a dificuldade em encontrar artigos voltados exclusivamente para plantas medicinais usadas no tratamento de erisipela.

O artigo de revisão publicado apresenta espécies medicinais de uso popular para tratamento de erisipela (Apêndice C) podendo servir de base para futuras pesquisas com essa temática. O trabalho fornece informações sobre diferentes espécies, partes utilizadas e propriedades biológicas de algumas espécies. A maior dificuldade nesse trabalho foi justamente conseguir realizar esse levantamento das espécies, por não haver nenhum outro trabalho voltado exclusivamente para erisipela.

4.2 PERFIL DO PACIENTE

A tabela abaixo apresenta o perfil dos pacientes dessa pesquisa, os dados apresentam informações sociais, relacionadas à doença, ao tratamento e ao uso de plantas (Tabela 5).

Tabela 5 - Perfil do paciente portador de erisipela do Distrito Sanitário IV da cidade de Recife.

<u>SEXO</u>	N	(%)	<u>LOCAL DE TRATAMENTO</u>	N	(%)	<u>USO DE PLANTAS</u>	N	(%)
Feminino	44	76	Hospital	25	43	Não	36	62
Masculino	14	24	Ambulatório	13	22	Sim	22	38
Total	58	100	Posto de saúde	18	31	<u>MODO DE USO DAS PLANTAS</u>		
<u>ESCOLARIDADE</u>			Casa	2	4	Chá	7	28
Analfabeto	2	3	<u>HOSPITALIZAÇÃO</u>			Uso Tópico	18	72
Ensino Fundamental I	17	30	Não	52	90	<u>INDICAÇÃO</u>		
Ensino Fundamental II	5	9	Sim	6	10	Vizinho	11	50
Ensino Médio	26	46	<u>RECIDIVAS</u>			Familiar	6	27
Ensino Superior	7	12	Não	31	53	Médico	5	23
<u>RENDA MENSAL</u>			Sim	27	47	<u>FAIXA ETÁRIA</u>		
Até um salário mínimo	31	53	<u>NÚMERO DE RECIDIVAS</u>			20 – 39	10	17
Até dois salários mínimos	23	40	Menos que três	15	53	40-59	30	52
Mais de três salários	4	7	Entre três e cinco	5	18	60-79	16	28
			Mais de cinco	8	29	80 – 90	2	3

Fonte: SILVA, 2019

Foram investigados 58 participantes da pesquisa, 44 (76%) eram do sexo feminino e 14 (24%) masculino. A média de idade dos entrevistados observada foi 54 anos, o participante mais jovem tinha 28 anos e o mais idoso 88 anos. Resultados semelhantes foram observados no trabalho de Concheiro e colaboradores em 2009, os autores realizaram um estudo retrospectivo em um hospital na Espanha, avaliando o perfil de pacientes diagnosticados com erisipela, num período de cinco anos. Observou-se neste estudo que houve o diagnóstico de 122 indivíduos, sendo 63 mulheres e 59 homens e a idade média dos pacientes 58 anos. Caetano e Amorim (2005) apresentam na sua revisão sobre a doença que o sexo feminino é mais acometido pela erisipela, atingindo principalmente adultos com idades entre 40 e 60 anos.

Quanto a escolaridade, 26 (45%) participantes concluíram o ensino médio, 22 (38%) o ensino fundamental, 7 (12%) tinham ensino superior completo e 3 (5%) afirmaram ser analfabetos. A renda dos pacientes também foi avaliada, observou-se que 31 (53%) declararam viver com menos de um salário mínimo, 23 (40%) afirmaram ganhar entre um e dois salários mínimos e 4 (7%) declararam uma renda mensal de mais de três salários mínimos. O baixo grau de instrução e de renda desperta o olhar para as condições de vida, entendimento e tratamento que esses pacientes apresentam.

Oliveira e colaboradores (2019) apresentam o perfil de pacientes com feridas crônicas e observaram predomínio do sexo masculino, baixa escolaridade e renda de um salário mínimo decorrente de aposentadoria. Outro trabalho realizado no Hospital Universitário de Niterói – RJ, com 39 pacientes acompanhados no ambulatório de feridas, ao traçar o perfil dos pacientes, concluiu que a maioria (61%) apresentava como nível de escolaridade primeiro grau incompleto. Os autores destacam que o baixo grau de escolaridade está ligado a questão social e econômica dos participantes da pesquisa. Por se tratar de pacientes com úlceras crônicas, a doença prolongada pode levar a faltas no trabalho, dificuldade para realização das atividades e aposentadoria precoce, gerando ônus pessoal, social e econômico (OLIVEIRA, LIMA, ARAÚJO, 2008).

A unidade de saúde predominante para realização do tratamento e acompanhamento da doença identificada pelos pacientes foi o hospital, 25 (43%) participantes afirmaram ser acompanhados a nível hospitalar, 18 (31%) afirmaram acompanhar a doença no posto de saúde, 13 (22%) identificaram o ambulatório como local de tratamento e 2 pessoas (4%) afirmaram que realizam o tratamento em casa. Um trabalho realizado no Piauí, num ambulatório de feridas, avaliou a qualidade de vida de pacientes com úlceras vasculogênicas. Participaram da pesquisa 10 pessoas, 7 desses pacientes foram encaminhados da atenção básica, 2 procuraram o serviço por livre demanda e 1 foi encaminhado por uma urgência hospitalar (MONTE *et al.*, 2018). A atenção primária que deveria ser o local de referência para acompanhamento e tratamento de pacientes com doenças crônicas, não está conseguindo desempenhar essa atribuição, e a unidade hospitalar passa a ser o local de tratamento para esses pacientes.

Por se tratar de uma doença que carece um grau de atenção pelo tratamento com antibióticos, muitas vezes administrados pela via intramuscular ou endovenosa e realização de curativo, é preocupante quando o usuário relata fazer acompanhamento apenas domiciliar. Essa afirmação faz pensar que os medicamentos utilizados são provenientes da automedicação e que não há acompanhamento por um profissional de saúde. Quando questionados sobre o

motivo de realizarem tratamento no domicílio, foi dito pelos pacientes que “conseguiram a benzetacil e realizavam a administração em casa mesmo”.

Todos os participantes confirmaram que realizam algum tipo de tratamento para controle da doença. Na investigação, 52 (90%) negaram qualquer tipo de hospitalização relacionada à doença, enquanto 6 (10%) declararam já ter sido hospitalizados com queixa principal de “erisipela”. Concheiro e colaboradores (2009) revelaram em seu estudo que dos 122 pacientes portadores de erisipela internados no hospital, no período de 5 anos (janeiro de 2002 - dezembro 2006), 50 pacientes foram acompanhados a nível ambulatorial e tratados com algum antibiótico. 41 pacientes fizeram uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) antes da hospitalização e 67 realizaram algum tipo de tratamento domiciliar antes da internação hospitalar.

Quando interrogados sobre recidivas da doença, 30 (52 %) negaram episódio de recidiva e 28 (48%) afirmaram apresentar reincidência da doença ao longo da vida. Entre os participantes que afirmaram apresentar mais de um episódio de erisipela, foi possível identificar que: 15 (53%) relataram até 3 episódios, 5 (18%) apresentaram entre 3 e 5 vezes a doença e 8 (29%) declararam ter mais de 5 crises de erisipela, contando desde o início da doença até o momento da pesquisa. Duas pacientes relataram recidivas após apresentarem arbovirose Chikungunya, porém na literatura há poucos trabalhos que relacionam erisipela com arboviroses. Há um relato em 2014 de uma paciente jovem que apresentou concomitantemente erisipela e Chikungunya (SCHECHTE *et al.*, 2014).

O serviço de dermatologia do hospital de Santa Maria em Lisboa apresenta erisipela e celulite como as doenças de maior causa de internamento. Um estudo realizado entre julho de 2012 e junho de 2017 revelou que aconteceram 372 internamentos neste intervalo, com 348 pacientes. Entre os pacientes identificados no estudo, 79 relataram apresentar episódio prévio de erisipela e 24 afirmaram ter internamento prévio devido à doença. Quanto ao uso de antibioticoterapia profilática 15 pacientes realizaram e 193 pacientes relataram possuir alguma porta de entrada no corpo. O mesmo estudo revela que foram realizadas culturas de 262 internamentos, contudo somente 82 pacientes tiveram microrganismos isolados, a cultura foi feita utilizando amostra do exsudado da ferida e/ou sangue do paciente. Relataram ainda que 66 pacientes apresentaram complicações como: abscesso, linfangite, ulceração, necrose, bolha e comprometimento osteoarticular. Esses pacientes apresentaram média de internamento de 11 dias. Os autores relacionam o internamento prolongado (mais de 14 dias) com aumento dos gastos públicos, pela necessidade de maior investigação no que se refere às complicações tardias, necessidade de procedimentos invasivos como drenagem e

desbridamento, período maior de antibiotecoterapia e consequente desenvolvimento de cepas resistentes, aumento do risco de infecções hospitalares. Além disso, o internamento por muitos dias interfere na rotina dos pacientes e consequentemente na qualidade de vida dos mesmos (RODA *et al.*, 2019).

Em relação ao tempo em que o paciente apresenta a doença, 27 (47%) afirmaram ter erisipela há menos de um ano, 17 (29%) convivem com a doença entre 1 e 5 e 14 (24 %) apresentam a ter erisipela há mais de 5 anos.

Com relação ao uso de fármacos para tratamento da doença, 49 pacientes (74%) afirmaram usar benzilpenicilina benzatina (benzetacil[®]), 3 (4,5%) kollagenase[®], 1 (1,5%) utiliza Ácido Graxo Essencial. Além disso, antibióticos como cloranfenicol[®], ampicilina[®], amoxicilina[®], ciprofloxacino[®] e azitromicina[®] foram citados como drogas utilizadas para o tratamento, algumas vezes em paralelo com a Benzetacil[®]. Caetano e Amorim (2004) apresentam a penicilina G como medicamento de referência para tratamento da doença, além disso, para manejo ambulatorial, os autores apontam as seguintes drogas possibilidade de tratamento: amoxicilina, ciprofloxacino, eritromicina, claritromicina, todas via oral. Em caso de internamento ampicilina, vancomicina, penicilina G. Além disso, pode-se usar os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e anticoagulantes, para controle da dor e prevenção de trombose respectivamente.

Um estudo realizado na Polônia, no departamento de dermatologia da Universidade de Rzeszow, entre janeiro de 2016 e abril de 2018, investigou o tratamento utilizado nos pacientes internado por erisipela/celulite. Participaram da pesquisa 59 pacientes, que estiveram internados por uma média de sete dias. O tratamento com antibiótico que apresentou melhor resultado foi à associação de amoxicilina com clavulonato, gerando uma média de 6,5 dias de internamento, em segundo lugar aparece cefalosporina com 7,2 dias. O tratamento com clindamicina apresentou média de internamento de 8,4 dias, não sendo considerada a forma adequada para tratamento da doença a nível hospitalar (KOSIOR; REICH, 2019).

O estudo realizado por Krasagakis e colaboradores (2010) na Grécia, avaliou o tratamento hospitalar de pacientes diagnosticados com erisipela. Trata-se de um estudo retrospectivo que incluiu portadores da doença, sem complicações, internados entre 1994 a 2002. Os autores compararam o tratamento feito com penicilina e outros antibióticos, foi possível identificar que o tratamento de escolha baseou-se no uso de penicilina G administrada intravenosa (IV), em segundo lugar ficou o tratamento realizado com

macrolídeos. Os pacientes tratados com penicilina apresentaram regressão da febre mais rápida, entretanto os dois grupos tiveram episódios de recidivas da doença.

Na França, o tratamento realizado com amoxicilina sozinha ou associada à clavulonato tem apresentado boa aceitação (KLOTZ *et al.*, 2019). Um trabalho de revisão sistemática e meta-análise evidenciou que é necessária a realização de pesquisas que objetivem identificar o fármaco mais adequado para tratamento da doença, a via de administração e duração do tratamento e assim criar protocolos para acompanhamento clínico (BRINDLE *et al.*, 2019).

Quando questionados sobre o uso de plantas, 22 (38%) pacientes afirmaram fazer uso de espécies medicinais para tratamento de erisipela e 36 (62%) negaram utilizar qualquer planta como forma de tratamento para a doença. Na revisão integrativa publicada em 2018 foi possível identificar 54 espécies vegetais de 37 famílias diferentes, usadas popularmente para tratamento da doença (SILVA *et al.*, 2018).

Uma pesquisa realizada em um Distrito Rural do Municipal de Itapira-SP, investigou o uso de plantas medicinais por moradores do distrito, 40 pessoas participaram da pesquisa e 80% afirmaram usar plantas medicinais, desses 9 seguiam um protocolo de preparo e 23 afirmaram usar com receita própria. Entre os entrevistados, 20 não acreditavam que as plantas apresentam efeito tóxico, 17 afirmaram que as plantas são menos tóxicas que os remédios alopáticos e 3 participantes acreditam que plantas medicinais podem fazer tanto mal quanto remédio alopático (MARTELLI; CARVALHO, 2019).

Em 2008, um estudo realizado em Governador Valadares - MG revelou o uso de plantas medicinais em usuários do Programa de Saúde na Família. Nesse estudo foi possível evidenciar que 37% dos participantes usavam plantas constantemente, 55% usavam raramente e 8 % não utilizavam (BRASILEIRO *et al.*, 2008). A fitoterapia acompanha a humanidade há muitos anos, ultrapassando a limitação do “chá”. Falar de plantas medicinais e fitoterápicos remete a processos culturais e conhecimento popular, acumulado e passado entre as gerações (MARQUES *et al.*, 2019).

As plantas mais citadas pelos participantes desta pesquisa estão categorizadas na tabela 6. Babosa (5), fruta-pão (5), aroeira (4), caju-roxo (3), gengibre (2), caapeba (2), Hamamelis (2) e pitanga (2) foram citadas mais de uma vez. Espécies como acerola, cenoura, barbatimão, gervão, folha de pitanga, mastruz, folha de fumo, flor de cone e arruda apresentaram apenas uma citação entre os entrevistados (Tabela 6).

Tabela 6 - Plantas medicinais utilizadas por pacientes portadores de erisipela no DS IV da cidade do Recife.

Nome Popular	Nome Científico	Nº de Citação
Babosa	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	5
Fruta pão	<i>Artocarpus altilis</i> (Parkinson) Fosberg	5
Aroeira	<i>Schinus terebinthifolius</i> var. <i>acutifolius</i> Engl.	4
Caju Roxo	<i>Anacardium occidentale</i> L	3
Caapeba	<i>Piper marginatum</i> Jacq	2
Gengibre	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	2
Hamamelis	<i>Hamamelis virginiana</i> L.	2
Outros		11

Fonte: SILVA, 2019

Algumas dessas espécies também foram encontradas na revisão integrativa sobre plantas medicinais usadas popularmente para erisipela (SILVA *et al.*, 2018). Entre os participantes que afirmaram usar plantas medicinais para tratamento, a forma de uso mais citada foi tópica com 15 citações (68%), além disso, foi relatado também o chá como forma de uso.

Plantas medicinais com potencial cicatrizante devem apresentar propriedades: anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana e analgésica. Além disso, normalmente apresentam na sua constituição química flavonoides, saponinas e polifenóis (SAINI; DHIMAN; NANDA, 2018). Uma revisão sistemática, publicada em 2018, apresenta diferentes propriedades da babosa, citando ação: protetora, cicatrizante, anti-inflamatória, regenerativa, proliferativa. (LORDANI *et al.*, 2018). A planta é um dos constituintes da cobertura VERHAGAZE[®] que apresenta na sua composição extrato de *Aloe vera* em gel (1,5mL), colágeno (2,0 g), glicerina (5,3mL) e conservantes - parabenos (0,1g) (OLIVEIRA; SOARES; ROCHA, 2010). Ensaios *in vitro* comprovam o poder proliferativo e cicatrizante de *A. vera* (MORIYAMA *et al.*, 2016).

Quanto a como foi feita a indicação da planta, 11 pacientes afirmaram usar plantas para tratamento de erisipela indicadas pelo vizinho, 6 identificaram algum familiar como o responsável pela indicação e 5 responderam que receberam orientação de profissionais de saúde (médico e/ou enfermeiro). Uma pesquisa realizada em Governador Valadares - MG demonstrou que 2454 usuários de unidades de saúde da família utilizavam plantas medicinais com diferentes finalidades. Os autores verificaram que o uso motivado por tradição familiar, influência de amigos, e pela crença que se trata de um remédio natural foram os mais

declarados. Além disso, os participantes afirmaram usar plantas por questões financeiras, já que apresentam menor custo, por curiosidade, influência de propaganda da televisão, indicação médica e outros. Somente 13 pessoas declararam usar por indicação médica (BRASILEIRO *et al.*, 2008).

Outro trabalho realizado no Mato Grosso, em 2010, em duas unidades básicas de saúde, contemplou 302 usuários. A investigação sobre uso de plantas medicinais entre os participantes demonstrou que 92% dos pacientes utilizavam plantas. Quando interrogados sobre quem realizou a indicação terapêutica das espécies obteve-se como principal fonte de informação os familiares (68,7%), seguido pelos amigos e vizinhos (24,3%), profissionais de saúde (0,9%) e outros modos de informação (6,1%) (LIMA *et al.*, 2014).

Apesar de haver um intervalo de tempo considerável entre o ano da publicação de Brasileiro (2008) e Lima (2014), é possível observar que os profissionais de saúde ainda apresentam um pequeno papel em relação à indicação de plantas medicinais, e os familiares e/ou vizinhos tem importante contribuição na propagação do conhecimento e indicação de plantas com finalidade terapêutica. Há na literatura trabalhos voltados para identificação das principais dificuldades enfrentadas pelos serviços de saúde para inserção da fitoterapia nas unidades de saúde, destacando-se como entraves: estrutura física precária, capacitação dos profissionais e envolvimento de todos os integrantes da equipe, pois algumas classes de trabalhadores apresentam resistência em aceitar a fitoterapia como um potencial terapêutico no SUS, aceitação dos prescritores que não conhecem e não acreditam nas propriedades farmacológicas das plantas e fitoterápicos e por fim necessidade de parceria entre serviço e centros de ensino (ARAÚJO *et al.*, 2014).

Os prescritores precisam de capacitação para indicar com mais frequência e segurança os fitoterápicos disponíveis na rede de saúde e as plantas medicinais presentes nas suas regiões (MACHADO; CZERMAINSKI; LOPES 2012). Por falta de contato com o assunto durante a graduação, os profissionais de saúde não realizam as prescrições com segurança durante a prática clínica. Além disso, é limitado o conhecimento sobre atividade farmacológica, efeitos adversos, interações com outros medicamentos e toxicidade das plantas, dificultando sua indicação (LOPES, OBICI, ALBIERO, 2012).

Entre os pacientes que afirmaram usar plantas medicinais para tratamento de erisipela, foi possível observar que 20 (91%) usuários relataram desconhecer qualquer contraindicação ou efeito tóxico das plantas que utilizam e apenas 2 (9%) afirmaram conhecer.

Por desconhecerem os efeitos nocivos os pacientes utilizam plantas e fitoterápicos associados com outros fármacos e muitas vezes não informam aos prescritores a realização da

associação. (GELATTI; OLIVEIRA; COLET, 2016). Nicoletti e colaboradores (2010) apresentaram 40 plantas medicinais que podem sofrer interação com medicamento sintético e potencializar ou inibir sua ação. Os autores reforçam a necessidade dos prescritores conhecer seus pacientes e saber suas crenças e hábitos. O trabalho aponta também a importância do dispensador do medicamento, destacando para esse fim o profissional farmacêutico, que é o mais capacitado da equipe multiprofissional para explicar e conduzir o uso seguro e racional dos medicamentos (NICOLETTI *et al.*, 2010).

4.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES

O questionário sobre qualidade de vida (DLQI) foi respondido por 55 participantes, 3 participantes não responderam esse questionário. Os escores obtidos entre os pacientes variaram de 0 a 24 pontos, com média de $8,61 \pm 5,46$ pontos. Foi possível observar que 36 % dos pacientes apresentaram comprometimento moderado da qualidade de vida na semana anterior, 29 % comprometimento grave, 24 % leve, 7 % não apresentaram e 4 % apresentaram comprometimento muito grave (Tabela 7).

Tabela 7 - Classificação do comprometimento da qualidade de vida de pacientes portadores de erisipela de acordo com o DLQI- BRA.

Score	Classificação	Frequência
0 -1	Sem efeito	4 (7 %)
2- 5	Efeito leve	13 (24 %)
6 - 10	Efeito moderado	20 (36 %)
11- 20	Efeito grave	16 (29%)
21 - 30	Efeito extremamente grave	2 (4%)
	Total	55 (100 %)

Fonte: SILVA, 2019

Doenças de pele criam prejuízos físicos e psicológicos aos pacientes acometidos, por se tratar de um órgão de proteção e ser visível, as doenças que apresentam acometimento na pele deixam os indivíduos mais expostos (LUDWING *et al.*, 2009). Sentimentos como vergonha, ansiedade e tristeza são comuns aos pacientes que apresentam problemas dermatológicos, principalmente quando são aparentes (AZULAY; AZULAY 1997). Uma pesquisa envolvendo 205 participantes revelou que quanto maior a extensão da dermatose mais prejuízo é gerado para os pacientes e que doenças como vitiligo e psoríase apresentam

maior comprometimento da qualidade de vida, quando comparado com doenças como acne, hiperpigmentação e dermatite (LUDWING *et al.*, 2009).

Outro estudo realizado com 1.000 pacientes, que apresentavam diferentes dermatites, evidenciou que 21,5 % não demonstraram efeito negativo da doença sobre a qualidade de vida; 34,2 % apresentaram "pouco efeito", 21,6 %, "efeito moderado", 19,3 %, "grande efeito" e 3,4 %, efeito extremo sobre a qualidade de vida (TABORDA *et al.*, 2010).

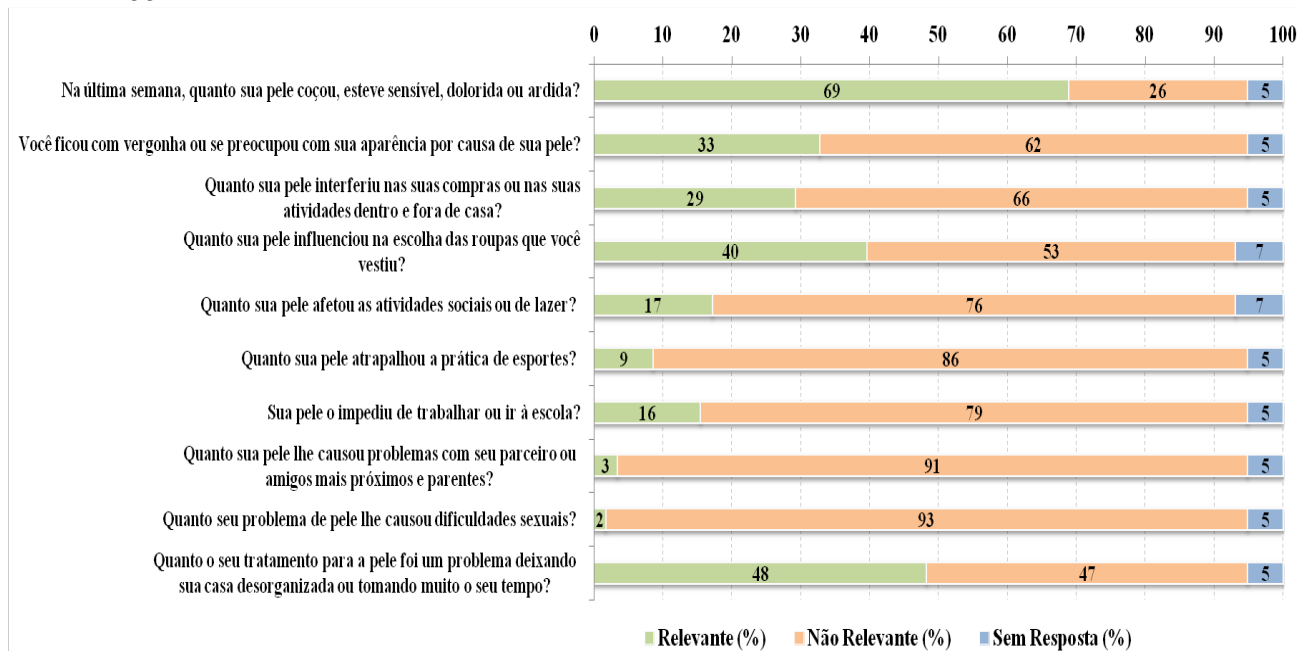
Uma pesquisa realizada com 130 participantes, adultos, portadores de dermatose crônica, atendidos em um centro de saúde de dermatologia do sul do Brasil, no período de 2012 a 2014, avaliou a qualidade de vida desses pacientes, obtendo uma média de score de 5 (caracterizando efeito leve da doença sobre a qualidade de vida). Entre os participantes, 72 % afirmaram que a doença não interferiu nas atividades diárias como compras, passeios, lazer. 64 % não precisaram mudar o estilo de roupa. A doença não afetou a prática de exercício físico para 78 % dos participantes. Assim como 84,7 % mencionaram não ter tido impedimentos de trabalhar ou estudar em virtude de problemas com a pele. 83,2 % afirmaram não apresentar problemas nas suas relações interpessoais (parceiro, amigos, parentes) em decorrência da pele. E para 90 % dos participantes a doença não criou nenhuma dificuldade para manter a vida sexual. Os autores acreditam que esses resultados estão ligados ao tempo médio do diagnóstico, menos de 10 anos na população estudada, ao fato de realizarem acompanhamento num centro de referência em dermatologia, usarem medicamentos, boa adesão ao tratamento e contar com o suporte social e apoio da equipe de psicologia da unidade de saúde (CALVETTI *et al.*, 2017).

Um estudo realizado em Portugal com 548 pessoas, diagnosticadas com doenças com diferentes dermatoses, sendo as mais frequentes: acne, celulite, dermatite atópica, dermatite de contacto, psoríase e vitiligo também investigou a qualidade de vida desses pacientes. Os autores encontraram que a maioria dos participantes apresentaram score total entre 2 e 5 (efeito leve da patologia na qualidade de vida). 29,4 % não sentem efeitos da patologia na sua vida; 16,1 % apresentam efeitos moderados; 11,3 % relataram efeitos graves e 2,0 % efeitos extremos (FONSECA; BATISTA, 2017).

Uma avaliação sobre o impacto das dermatoses em pacientes com Diabetes Mellitus constatou que a maior influência das dermatoses nesses pacientes está relacionada com a sensação dolorosa na pele, seguido de dificuldade na higienização pessoal e interferência no relacionamento interpessoal com parentes ou amigos (RODRIGUES; SZYMANIAK; SOBRINHO, 2010).

A relação entre as respostas dos pacientes considerando cada pergunta do DLQI está expressa no gráfico abaixo (Figura 4). Pode-se observar que na última semana o que mais impactou os pacientes foi a sensibilidade da pele (prurido, dor e ardência) e na organização da casa e comprometimento do tempo do paciente, pode-se observar também que a doença interfere na escolha de roupa. O item considerado menos relevante estava relacionado à atividade sexual e relacionamento com parceiros, amigos e ou familiares.

Figura 4 - Respostas dos pacientes de erisipela sobre o impacto da doença na qualidade de vida. N=55



Fonte: SILVA, 2019

Uma vez que a predominância dos participantes desse estudo foi mulheres e idosos, se justifique o fato de a doença apresentar um impacto considerável na arrumação da casa e escolha de roupa e não ter tanta relevância no aspecto sexual. Vale à pena destacar também o aspecto da aparência, pois o fato do paciente apresentar vergonha pela sua aparência devido a problemas na pele pode desencadear problemas psicológicos, o que dificulta mais o tratamento.

Outro ponto relevante está nas respostas que envolvem trabalho, estudo, lazer e prática de esportes. As respostas obtidas devem ser interpretadas considerando o perfil dos entrevistados, que já não estão mais em idade escolar, a maioria está aposentada, referindo baixa renda familiar, o que diminui as possibilidades de lazer e não sofre impacto sobre escola ou trabalho. A doença pode não apresentar relevância na prática de exercício físico, pelas

limitações fisiológicas, que são independentes da doença por questões culturais, já que não somos uma população que tem a prática de exercício físico como rotina diária. Logo os resultados obtidos nesta pesquisa não podem inferir que a erisipela não atrapalha a prática de exercícios físicos, atividades de lazer e ou na frequência escolar ou de trabalho.

Em 2012, aproximadamente 31% da população mundial de adultos não praticavam exercício físico, com proporções diferentes a depender da região em que habitavam. E a inatividade aumentava com o passar dos anos, sendo também maior no sexo feminino e em países de alta renda. Essa pesquisa aponta que no Brasil, naquele ano, 50 % das mulheres adultas eram inativas, já os homens estavam na faixa compreendida entre 40 e 49 % de inatividade física (HALLAL *et al.*, 2012).

Yabuuti e colaboradores (2019) apresentaram o perfil de idosos praticantes de exercício físico de um município de São Paulo. Participaram da pesquisa 97 idosos, cadastrados no programa HIPERDIA, que apresentavam diferentes comorbidades, os autores identificaram que o período de tempo relatado pelos participantes foi entre “menos de um mês e “mais de dez anos”, mas a média do estudo foi entre 1 e 5 anos.

4.4 ANÁLISE FITOQUÍMICA

O perfil fitoquímico, realizado através de Cromatografia de Camada Delgada revelou a presença de diferentes compostos químicos (Quadro 2).

Quadro 2 - Triagem fitoquímica preliminar de extrato aquoso de folhas e semente de espécies vegetais usadas popularmente para tratamento de erisipela

Extratos aquosos Compostos químicos	<i>Cucurbita pepo</i> L Abóbora (Semente)	<i>Cucurbita pepo</i> L Abóbora (Folha)	<i>Piper marginatum</i> Jacq. Caapeba	<i>Artocarpus altalis</i> Fruta-pão	<i>Aloe vera</i> Babosa	<i>Dioscorea</i> <i>cayennensis</i> Lam. Inhame	<i>Daucus carota</i> Cenoura	<i>Stachytarpheta</i> <i>cayennensis</i> Gervão roxo	<i>Brassica oleracea</i> Repolho
Alcaloides	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Mono e Sesquiterpenos	++	-	+	-	-	-	-	+	-
Triterpenos e Esteróides	++	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	+	-	+	-	-	+	-
Saponina	-	-	-	-	-	++	-	-	-
Cumarinas	-	-	++	-	-	-	+	-	+
Flavonoides	-	-	++	++	-	-	++	++	-
Fenilpro- panoglicosídeos	-	-	+	-	-	-	++	-	-
Derivados Cinâmicos	-	-	+	-	-	-	+	+	-
Taninos hidrolisáveis	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Taninos condensados	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Antraquinona	-	-	-	-	++	-	-	-	-

+++ = Acima de cinco bandas; ++ = Entre três e cinco bandas; + = De uma a duas bandas
-: = Ausência de bandas. Fonte: SILVA, 2019

A análise fitoquímica do extrato aquoso de semente da *Cucurbita pepo* identificou nas sementes a presença dos compostos químicos: mono e sesquiterpenos e triterpenos e esteroides. Enquanto o extrato de folhas da espécie não apresentou nenhum composto investigado. González e colaboradores (2010) realizaram o perfil fitoquímico de extrato aquoso de sementes da espécie e identificaram as seguintes classes químicas: alcaloides, esteroides, triterpenos e flavonoides. Outro trabalho sobre a composição química das sementes de *Cucurbita pepo* L., destaca a presença de ácidos graxos e terpenóides, entre estes, esteróides e carotenoides (BOMBARDELLI; MORAZZONI, 1997). O extrato metanólico da semente apresentou saponinas e taninos e o etanólico flavonoide, alcaloide e esteroide (CHONOKO; RUFAI, 2011)

Cucurbitáceas são conhecidas por serem fontes de glicose, frutose, aminoácidos essenciais, vitaminas, polissacarídeos solúveis em água, fibras dietéticas, glicosídeos fenólicos, flavonoides, terpenóides e minerais (CHEN *et al.*, 2005). A presença de cucurbitacina na sua composição química está relacionada com seus efeitos anti-inflamatório (ATTARD; MARTINOLI, 2015), imunomodulador, citotóxico e hepatoprotetor (ARJAIBI, FATHI; HALAWEISH, 2017). Não foram encontrados na literatura artigos que abordam o perfil fitoquímico de extratos aquosos obtidos de folhas de *C. pepo*, inviabilizando a comparação dos achados desse trabalho.

A avaliação do extrato aquoso de folhas de *Piper marginatum* Jacq revelou a presença de sete compostos químicos diferentes: esteroides, alcaloides, mono e sesquiterpenos, cumarinas, flavonoides fenilpropanoglicosídeos e derivados cinâmicos.

Com relação à espécie *Artocarpus altilis*, trata-se de uma fruta comestível rica em minerais, vitaminas, nutrientes e compostos antioxidantes (JAGTAP; BAPAT., 2010). O extrato metanólico de folhas da espécie revelou a presença de flavonoides e triterpenoides (PATIL *et al.*, 2002). Há na literatura registros do potencial antioxidante de flavonoides identificados em extrato metanólico da casca do caule da espécie (ADARAMOYE; AKANNI, 2016). Neste estudo foi possível identificar flavonoides no extrato aquoso de folhas da espécie, entretanto nenhuma outra classe química foi verificada. A existência de poucos estudos relacionados a prospecção fitoquímica da espécie dificulta a discussão com outros autores, especialmente quando se trata de investigação envolvendo extrato aquoso.

Foi possível observar neste estudo a presença de triterpenos e antraquinonas no extrato aquoso do gel de *Aloe vera*. Domingues-Fernandez e colaboradores (2012) e Martins (2010) descrevem que a constituição do gel é principalmente de água e carboidratos complexos, ácidos e sais orgânicos, bem como enzimas, saponinas, polifenóis, vitaminas e diversos minerais. As substâncias identificadas em *A. vera* incluem uma combinação de polissacarídeos e derivados acetilados de polissacarídeos, glicoproteínas, antraquinonas, flavonoides, taninos, esteroides, aminoácidos, enzimas, saponinas, proteínas, vitaminas, minerais como ferro, potássio, manganês e sódio (PARENTE *et al.*, 2013). Flavonoides, ácido ascórbico, β -caroteno e α -tocoferol, foram identificados no extrato aquoso da folha de *A. vera* (OZSOY; CANDOKEN; AKEV, 2009).

A análise fitoquímica do extrato aquoso de folhas de *Dioscorea cayennensis* evidenciou apenas a presença de saponina. O gênero *Dioscorea* agrupa 600 espécies de plantas herbáceas trepadeiras, distribuídas em torno de trópicos. Numerosas espécies silvestres servem como alimento em diferentes países em África, Ásia, América Latina e

Austrália. Espécies como *Dioscorea alata* L., *D. bulbifera* são usada na fitoterapia, homeopatia e medicina popular para tratamento de reumatismo, cólicas, espasmos intestinais, dores e como agentes abortivos (WAIZEL, 2009). Ramos e colaboradores encontraram saponinas nos tubérculos de diferentes espécies do gênero. (RAMOS *et al.*, 2015).

O extrato aquoso de folhas de *Daucus carota* apresentou cumarina, fenilpropanoglicosídeos, flavonoides e derivados cinâmicos. O extrato etanólico de raízes de *Daucus carota* L. revelou a presença de alcaloides, carboidratos, flavonoides, proteínas e polifenóis (PATIL; KANDHARE; BHISE, 2012). Outro estudo envolvendo investigação fitoquímica de extrato etanólico de raízes da espécie corroborou com os achados descritos por Patil e colaboradores, evidenciando a presença de alcaloides, carboidratos, ácido clorogênico, flavonoides, fenóis, óleo essencial, terpenoides e cumarina (SIVANANTHAM; THANGARAJ, 2015). Fatores climáticos, época e local da coleta e tipo de extrato podem interferir na evidência desses compostos químicos, criando a possibilidade de achados químicos diferentes (JUNIOR; SCHEFFER, 2009).

A avaliação fitoquímica do extrato aquoso de folhas de *Stachytarpheta cayennensis* revelou a presença de esteroides, flavonoides e derivados cinâmicos. O extrato bruto metanólico da folha dessa espécie apresentou-se negativo para cumarinas e derivados antracênicos, entretanto, evidenciou a presença de flavonoides e taninos, além de alcaloide e saponina (ALMEIDA, 2014).

Este estudo identificou a presença apenas de cumarina no extrato aquoso de *Brassica oleracea*. O Extrato hidroalcoólico obtido de folhas dessa espécie apresentou flavonoides, terpenos e esteróis (LE MOS *et al.*, 2011). Gonçalves e colaboradores (2012) enfatizaram no seu trabalho a presença de flavonoides. O estudo realizado por Carvalho e colaboradores (2008) evidenciou como a maturação da planta e o tipo de extrato pode interferir no aparecimento ou não dos compostos químico. O extrato etanólico de *B. oleracea* apresentou flavonoides, triterpenos e esteróides para os extratos nos estágios IV (mudas com 40 dias) e V (mudas com 60 dias). A avaliação fitoquímica da espécie no estágio V revelou ainda a possível presença de taninos e heterosídeos cardiotônicos. Os extratos aquosos dos estágios IV e V revelaram positivamente a presença de açúcares redutores, compostos fenólicos, taninos, flavonoides, cumarinas, heterosídeos cardiotônicos, triterpenos e esteróides. Os extratos etanólicos e aquosos do estágio VII (mudas com 80 dias) revelaram a presença de açúcares redutores, compostos fenólicos, flavonoides, taninos e heterosídeos cardiotônicos. Os extratos em diclorometano, para todas as fases fenológicas, apresentaram resultados

negativos para todas as classes analisadas, devido à diferença na polaridade (CARVALHO *et al.*, 2008).

É possível encontrar na literatura dados fitoquímicos de extratos orgânicos, contudo há poucos trabalhos com extratos aquosos. Por terem sido obtidos com água é de se esperar que os compostos químicos presentes neste estudo sejam diferentes dos descritos em estudos que usaram diferentes solventes orgânicos. Outro fator que pode levar a diferentes resultados é a parte da planta utilizada, bem como período da coleta, região entre outros.

4.5 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA IDENTIFICADA

Não foi possível observar atividade antibacteriana de nenhum extrato avaliado contra as cepas testadas. Verificou-se crescimento bacteriano, caracterizada pela turbidez do meio, em todos os poços, até mesmo nas maiores concentrações (2.000 µg/mL).

Farias (2012) avaliou o efeito antibacteriano dos extratos hidroalcoólico (70%) de folhas, casca, polpa e semente de *Cucurbita pepo* frente a isolados ATCC de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, o estudo revelou que não houve atividade dos extratos contra nenhuma cepa testada.

Os extratos metanólicos e de acetato de etila de frutos de *Artocarpus altilis* foram testados contra *Enterococcus faecalis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus mutans*. Os valores da CMI encontrados no extrato metanólico foram 0,9 mg para *S. mutans* (Zona de Inibição: 13 mm) e *S. aureus* (12 mm), 0,6 mg do para *E. faecalis*. O extrato de acetato de etila apresentou CMI de 0,6 mg, 0,9 mg e 1,2 mg para inibição de *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *E. faecalis*, respectivamente (PRADHAN *et al.*, 2013).

Uma investigação com extrato de *Aloe vera* mostrou que o extrato da seiva obteve ação mais eficaz do que o extrato de folhas contra todos os microrganismos testados. O extrato aquoso da seiva apresentou CMI de 100 µg/mL contra *P. aeruginosa* e *Bacillus subtilis*. Os extratos da seiva (preparados com metanol e acetona) apresentaram CMI inferior a 6,25 µg/mL contra as cepas *Escherichia coli* ATCC/25923, *P. aeruginosa* ATCC/27853, *Bacillus subtilis* NCTC/8236, *S. aureus* ATCC/25923 e *Aspergillus niger*. Os autores concluem que a espécie apresenta potencial antimicrobiano (ABAKAR; BAKHIET; ABADI, 2017).

Fração proteica de folhas de *Daucus carota* foi testada frente a bactérias: *B. subtilis* CCT 0516; *E. coli* ATCC 2536; *P. aeruginosa* ATCC 25619 e *S. aureus* ATCC 29213. Foi possível observar que houve atividade sobre *S. aureus* e *E.coli* somente nas concentrações

entre 1,9 até 15, 5 µg/mL, não havendo mais atividade nas concentrações de 31 a 1000 µg/mL. *P. aeruginosa* e *B. subtilis* não sofreram inibição em sob nenhuma concentração (LEITE, 2010).

Estudos têm relatado a propriedade antibacteriana das folhas de *Brassica oleracea* contra bactérias Gram-positivas. O extrato aquoso da inflorescência foi testado frente as espécies: *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*. O extrato teve CMI de 0,1 µg/mL *B. cereus* e *S. aureus*, 10 µg/mL para *B. subtilis* e 50 µg/mL para *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *C. albicans* e *C. neoformans*.

A ausência de atividade antibacteriana evidenciada neste estudo possivelmente está relacionada com o tipo de extrato utilizado. Bona e colaboradores (2012) compararam a atividade antimicrobiana de extratos vegetais aquosos e etanólicos apontando que os valores referentes às atividades inibitórias dos extratos aquosos, seja por difusão em disco, em poço ou microdiluição, foram menores do que os obtidos para os extratos etanólicos. Eles associaram seus achados com o fato de os extratos apresentarem diferentes metabólitos de acordo com o método solvente utilizado.

4.6 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

As cepas fúngicas escolhidas são causadoras de infecções oportunistas, as espécies de *Candida* estão presentes entre os pacientes com infecção hospitalar, com exposição prévia a antibiótico e imunocomprometidos (MARTÍNEZ; RUBIO, 2016). O gênero *Candida* é responsável por infecções locais e sistêmicas, apresentando às espécies *Candida tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, e *C. albicans* como os agentes mais patogênicos. Esses microrganismos também desenvolveram resistência aos antifúngicos. Valendo-se de mutações ou aumento da expressão de genes, esses patógenos tornaram-se resistentes aos agentes azólicos (MENEZES; MENDES; CUNHA, 2009).

A CMI das cepas fúngicas usadas neste trabalho estão descritas abaixo. As cepas de *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* não sofreram inibição frente a nenhum extrato testado. Os extratos de *C. pepo* apresentaram atividade frente a *C. albicans* e *C. krusei*, o extrato de *B. oleracea*, *Artocarpus altilis* e *Aloe vera* apresentaram atividade apenas contra a cepa *C. albicans* e o extrato de *D. cayennensis* apresentou atividade frente a *C. krusei*. Os extratos *D. carota* e *P. marginatum* e *S. cayennensis* não tiveram atividade contra nenhuma cepa fúngica e as espécies *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* foram resistentes a todos os extratos testados (Tabela 8).

Tabela 8 - Concentração Mínima Inibitória (CMI₅₀ e CMI₉₀) mg/mL de extratos aquosos de plantas utilizadas popularmente para tratamento de erisipela

	<i>C. pepo</i> (folha)	<i>C. pepo</i> (semente)	<i>B.</i> <i>oleracea</i>	<i>D.</i> <i>cayennensi</i>	<i>A.</i> <i>Altilis</i>	<i>A.</i> <i>vera</i>
<i>Candida albicans</i>	0,03	0,03	0,03		0,03	0,03
<i>Candida krusei</i>	CMI ₉₀ :1,00 CMI ₅₀ :0,50	CMI ₉₀ :1,00 CMI ₅₀ :0,25	-	CMI ₅₀ :0,50	-	-

- : atividade não detectada. Fonte: SILVA, 2019

Candida albicans apresenta polimorfismo, o que faz com que a espécie consiga modificar sua forma de acordo com as condições do ambiente, além de favorecer a colonização de diferentes tecidos (MODRZEWSKA; KURNATOWSKI, 2013). É um fungo oportunista, trata-se do patógeno mais comum nas candidíases cutâneas e da orofaringe (REX *et al.*, 2000). A candidíase cutânea aguda pode-se apresentar de diferentes formas: intertrigo (localizado nas dobras da pele) produzindo intenso eritema, edema, exsudato purulento e pústulas, erosão interdigital foliculite (principalmente em pacientes com HIV), onicomicose e paroníquia (PORRO; YOSHIOK, 2000).

Um estudo de caso-controle com 294 pacientes, que objetivava avaliar os fatores de riscos para ocorrência de erisipela e celulite em pernas, atribuiu como fator de recorrência a presença de intertrigo. Revelando 60% dos pacientes apresentavam porta de entrada para microrganismos e aproximadamente 10% correspondia ao intertrigo. Além disso, eles associaram a presença de intertrigo com infecções fúngicas, especialmente (*Tinea pedis*) (DUPUY *et al.*, 1999). O tratamento convencional da erisipela é feito apenas com antibiótico, entretanto estudos já apontam a presença de fungos na lesão, informações como essa precisam ser consideradas na hora de estabelecer a escolha de uma droga. No caso de pesquisas envolvendo produtos naturais como tratamento alternativo, é importante que se considere todo potencial farmacológico das espécies estudadas, enfatizando propriedade antimicrobiana frente bactérias e fungos.

Os extratos de *C. pepo* apresentaram CIM de 0,03 mg/mL, destacando que o aumento da concentração para 1 mg/mL foi capaz de inibir o crescimento de 90 % das cepas (*C. albicans* e *C. krusei*). Valverde (2007) realizou a investigação antifúngica dos extratos etanólicos da polpa do fruto e semente da espécie, também contra *C. albicans* ATCC e *C. krusei* (ATCC e isolado clínico), entretanto, os extratos testados não foram capazes de inibir o crescimento das cepas, mostrando resistência dos microrganismos.

4.7 ATIVIDADE ANTIBIOFILME DE EXTRATOS AQUOSOS DE PLANTAS MEDICINAIS FRENTE A CEPAS DE BACTÉRIAS E FUNGOS.

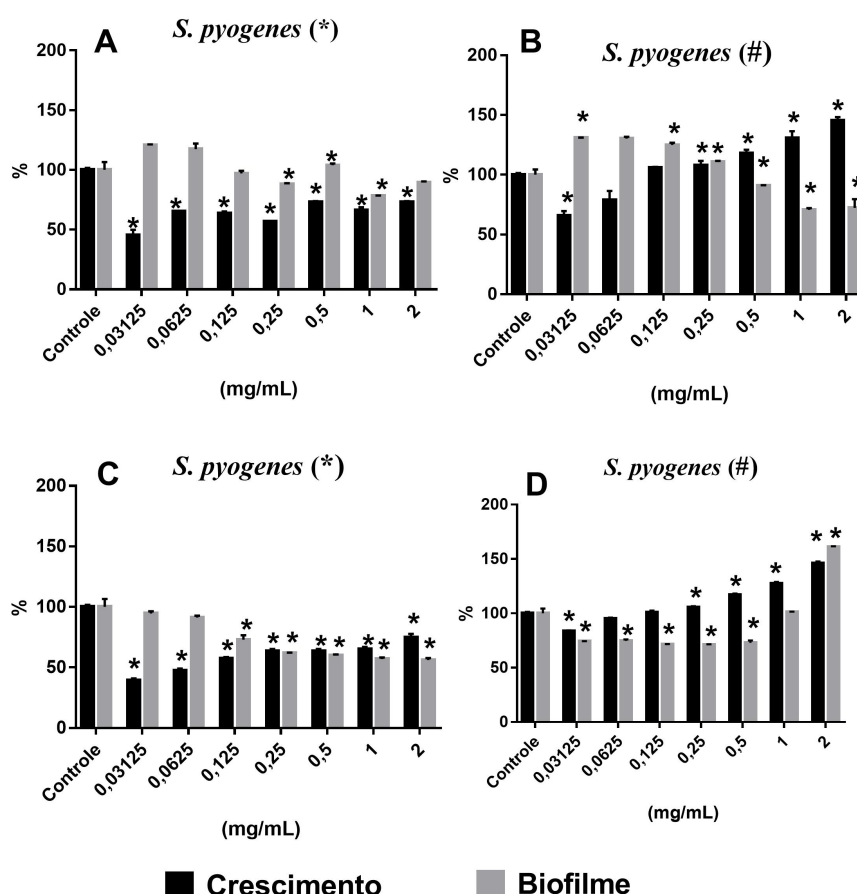
A atividade antibiofilme foi realizada para investigar a capacidade de formação de biofilme das cepas: *S. pyogenes* isolados de hemocultura e de ferida, *C. albicans* e *C. krusei*, bem como a capacidade inibição dos extratos. Essa investigação é importante, visto que muitos microrganismos usam o biofilme como um mecanismo de defesa, então a descoberta de compostos que possam atuar nessa formação é importante para os futuros fármacos.

O extrato aquoso de folhas de *C. pepo* sobre a cepa *S. pyogenes* isolado de hemocultura inibiu o crescimento bacteriano em diferentes concentrações. Na menor concentração houve o maior percentual de inibição de crescimento bacteriano (54,7%), contudo, foi possível observar nessa concentração a formação de biofilme, com um crescimento 20% maior que o controle. De acordo com os valores observados, a inibição do crescimento bacteriano do extrato de folha de abóbora não foi dose dependente, visto que na maior concentração houve inibição de apenas 26,7% e permanência do biofilme com inibição de apenas 10,6% da massa de biofilme.

Um estudo realizado com extrato metanólico de folhas de *C. pepo* demonstrou que o extrato apresentou efeito melhor até mesmo do que cloranfenicol frente a bactérias multirresistentes, com concentrações menores que 1024 µg/mL (NOUMEDM, 2013).

A cepa *S. pyogenes* isolada de ferida apresentou um padrão um pouco diferente, observando nas maiores concentrações do extrato mais crescimento de microrganismos e diminuição do biofilme bacteriano quando comparado com o controle. A maior concentração do extrato estimulou o crescimento bacteriano em 45,4% e inibiu a formação de biofilme 27,7%. Entretanto a menor concentração inibiu o crescimento bacteriano em 34,2%, mas não foi capaz de atuar no biofilme, que se apresentou 30% maior que o controle (Figura 5).

Figura 5 - Atividade antibiofilme de extrato aquoso de folhas e sementes de *Cucurbita pepo* frente à *Streptococcus pyogenes*.



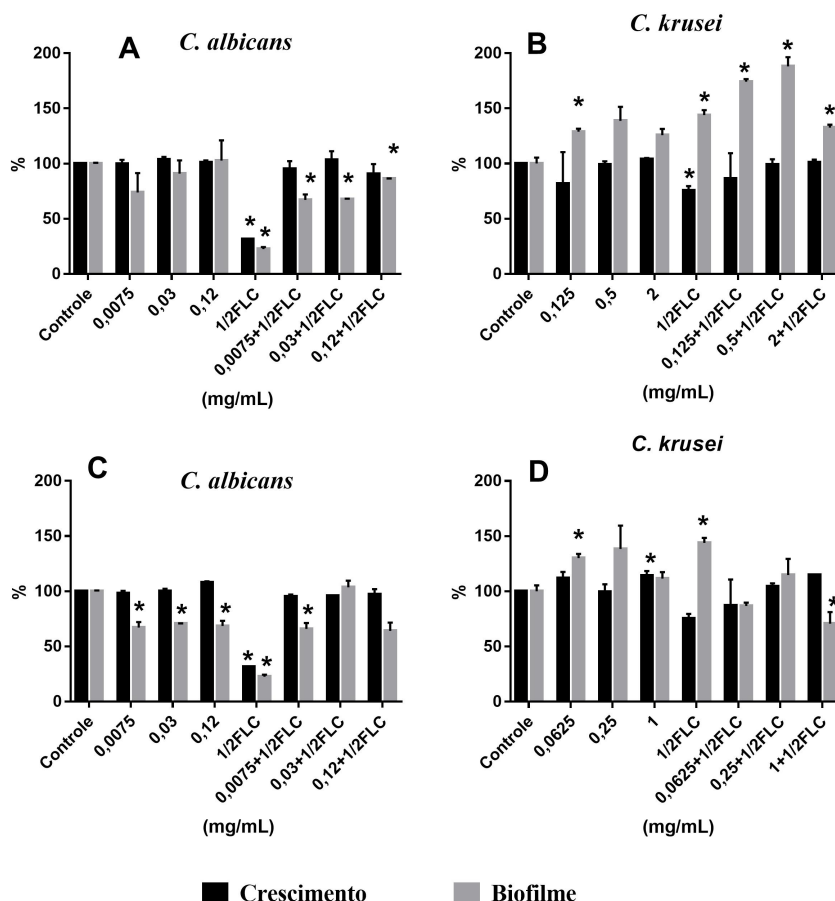
A e B – Extrato aquoso de folhas de *C. pepo*; C e D – Extrato aquoso de sementes de *C. pepo*. (*) Cepa isolada de hemocultura; (#) Cepa isolada de ferida. *: Indica diferença significativa ($p \leq 0,05$) comparado com o grupo sem tratamento.
Fonte: SILVA, 2019.

O extrato aquoso de sementes de *C. pepo* inibiu o crescimento bacteriano da cepa *S. pyogenes* isolada de hemocultura nas menores concentrações alcançando para 0,0312 mg/mL 60% de inibição de crescimento bacteriano, entretanto com o aumento das concentrações houve redução desse potencial de inibição. Para o biofilme, houve inibição da formação para concentrações maiores que 0,125 mg/mL, atingindo 44% de inibição da massa do biofilme na maior concentração (2 mg/mL). A cepa isolada de exsudato de ferida na presença do extrato de semente de abóbora nas maiores concentrações apresentou maior crescimento bacteriano e de biofilme, quando comparado ao controle. E manteve-se em todas as outras concentrações com o crescimento maior que o padrão até a concentração 0,125 mg/mL. Quanto a formação de biofilme dessa cepa, as concentrações de 0,125 até 0,5 apresentaram inibição de aproximadamente 29%.

Trabalho avaliando o perfil antimicrobiano de extratos metanólicos e etanólicos de sementes de *C. pepo* evidenciou atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* e *Salmonella typhi*. Foi utilizado o método de disco difusão e os extratos foram testados em concentração de 500 a 2000 µg. Com obtenção de halos de 7 a 9 mm (CHONOKO; RUFAI, 2011). O extrato acetônico de sementes, na concentração de 100 mg/mL apresentou atividade contra *Bacillus subtilis* (MTCC No. 10224), *Bacillus cereus* (MTCC No. 10211), *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC No. 14676) e *Staphylococcus aureus* (MTCC No. 9542) (ETHIRAJ; BALASUNDARAM, 2016).

A atividade antifúngica e antibiofilme dos extratos aquosos de folhas e sementes de *C. pepo* está expressa na figura abaixo. O fluconazol apresentou efeito inibitório contra a cepa *C. albicans*, o extrato de sementes apresentou ação contra a formação do biofilme para cepa *C. albicans*, com inibição de aproximadamente 35% nas concentrações 0,0075 até 0,12 mg/mL. Os extratos de folha e semente não apresentaram atividade contra o crescimento fúngico. A cepa *C. krusei* apresentou mais formação de biofilme quando comparada com *C. albicans* e não foi sensível ao fluconazol (Figura 6).

Figura 6 - Atividade antibiofilme de extrato aquoso de folhas e sementes de *Cucurbita pepo* frente a cepas fúngicas.



A e B – Extrato aquoso de folhas. C e D – Extrato aquoso de sementes.

*: Indica diferença significativa ($p \leq 0,05$) comparado com o grupo sem tratamento.

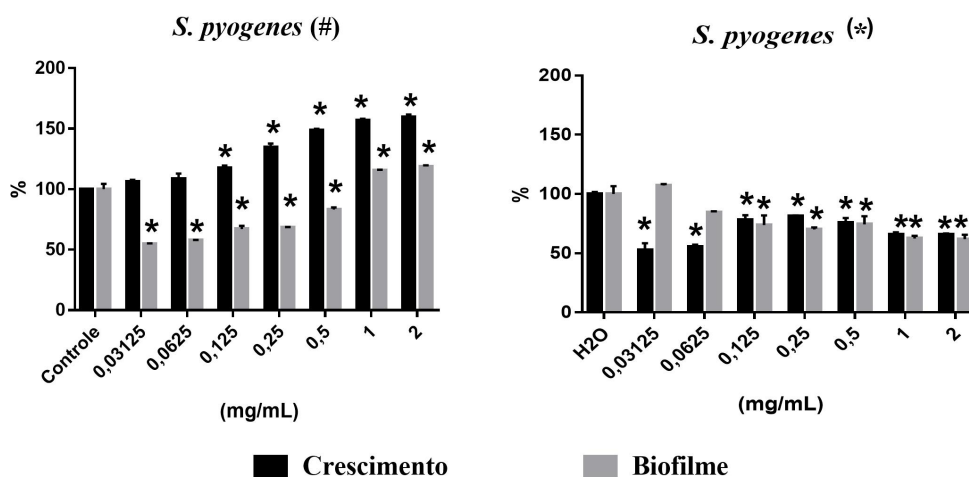
1/2 FLC = 1/2 MIC fluconazol. Fonte: SILVA, 2019.

Valverde (2007) avaliou o efeito antifúngico de extrato etanólico de sementes e polpa de *C. pepo* frente às espécies de *Candida*: *C. albicans* (ATCC 76615) e ATCC (13803) *C. krusei* (ATCC 6258), *C. guilliermondii* (LM 02), *C. krusei* (LM 11) e *C. tropicalis* (LM 13), as cepas LM foram isoladas da cavidade bucal de pacientes. Os extratos avaliados não apresentaram ação antifúngica contra nenhuma cepa testada.

O extrato aquoso de folhas de *Brassica oleracea* teve ação inibindo o crescimento bacteriano e formação de biofilme apenas contra a cepa *S. pyogenes* isolada de hemocultura. Na concentração 0,0312 mg/mL houve o melhor nível de inibição do crescimento bacteriano (47,4%), contudo, essa concentração não inibiu a formação do biofilme. Nas concentrações testadas entre 0,25 e 2 mg/mL houve inibição de 30 – 38% da formação do biofilme. A

análise do extrato frente a cepa *S. pyogenes* isolada de ferida revelou que não houve inibição do crescimento bacteriano, pelo contrário, observou-se aumento do crescimento com elevação da dose, em relação a formação de biofilme, houve inibição apenas nas menores concentrações (45 %) até 0,5 mg/mL o que sugere que o extrato pode ter atuado como meio nutritivo para crescimento de microrganismos (Figura 7).

Figura 7 - Atividade antibiofilme de extrato aquoso de folha de *Brassica oleracea* frente à *Streptococcus pyogenes*.

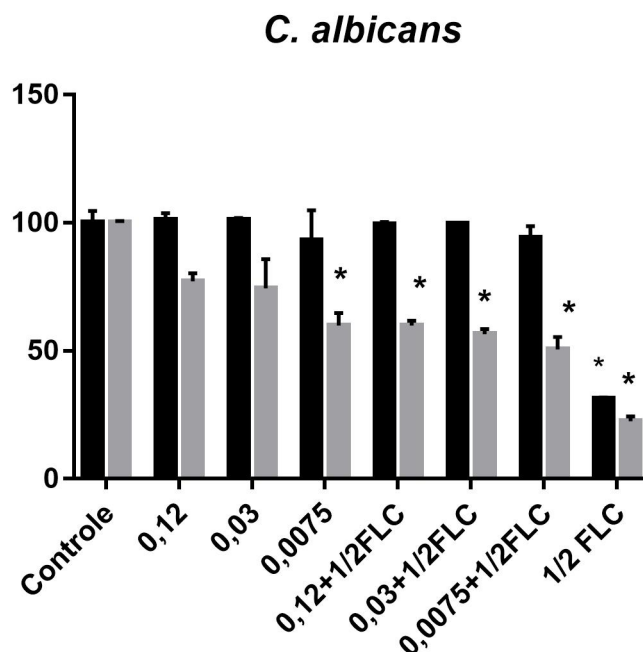


(#) Cepa isolada de ferida; (*) Cepa isolada de hemocultura. Controle: Sem tratamento.

*: Indica diferença significativa ($p \leq 0,05$) comparado com o grupo sem tratamento. Fonte: SILVA 2019

Quanto à avaliação antifúngica do extrato aquoso de folhas de *Brassica oleracea* pode-se observar que não houve atividade sobre o crescimento fúngico e a cepa foi sensível ao Fluconazol. O aumento da concentração do extrato não apresentou atividade a contra a formação de biofilme (Figura 8).

Figura 8 - Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de *Brassica oleracea* frente à *Candida albicans*.



* Indica diferença significativa ($p \leq 0,05$) comparado com o grupo sem tratamento. $\frac{1}{2}$ FLC = $\frac{1}{2}$ MIC fluconazol. Fonte: SILVA, 2019

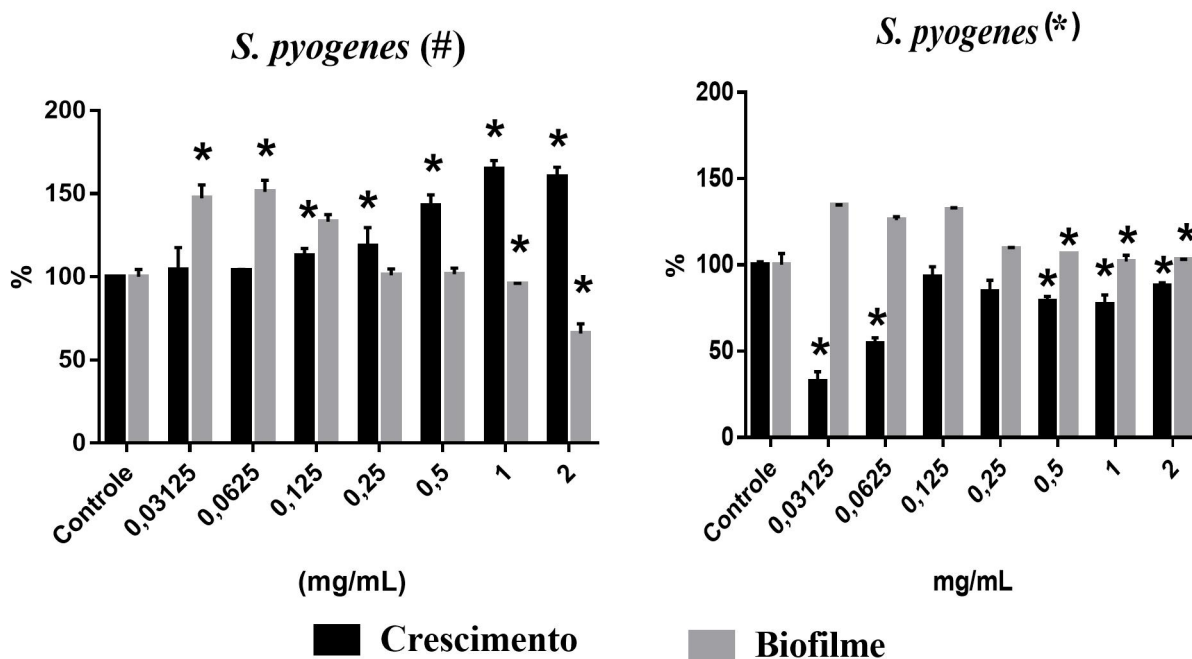
Compostos fenólicos isolados das folhas de *B. oleracea* apresentaram moderada atividade antimicrobiana contra cepas de *S. aureus* ATCC 25923 *E. faecalis* ATCC 29212 *B. subtilis* ATCC 6633 *M. catarrhalis* ATCC 25238 *E. coli* ATCC 35218, *C. tropicalis* ATCC 13803 *C. albicans* ATCC 10231, formando halos de inibição com 12 a 20 mm (AYAZ *et al.*, 2008).

Vale e colaboradores testaram o potencial antimicrobiano de *B. oleracea* frente a bactérias gram-positivas e gram-negativas, obtendo MICs entre 7 e 25 mg/mL. Os autores concluem que o potencial antimicrobiano deve ser testado frente a outros microrganismos e que necessita de mais estudos, pois são escassos na literatura pesquisas com esse objetivo (VALE *et al.*, 2015).

O extrato aquoso das folhas de *Artocarpus altilis* conseguiu inibir o crescimento bacteriano da cepa *S. pyogenes* isolado de hemocultura nas menores concentrações (0,03125 mg/mL - 67,6%), entretanto o biofilme nessa concentração estava com uma massa 35% maior que a do controle. A elevação das concentrações interferiu na diminuição da formação do biofilme, de maneira discreta, porém isso não foi observado no crescimento bacteriano, que continuou crescendo mesmo com o aumento das concentrações do extrato. Por outro lado à

cepa *S. pyogenes* isolada de ferida, além de não sofrer inibição do crescimento, também não apresentou ação contra biofilme nas maiores concentrações (Figura 9).

Figura 9 - Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de *Artocarpus altilis* contra *Streptococcus pyogenes*



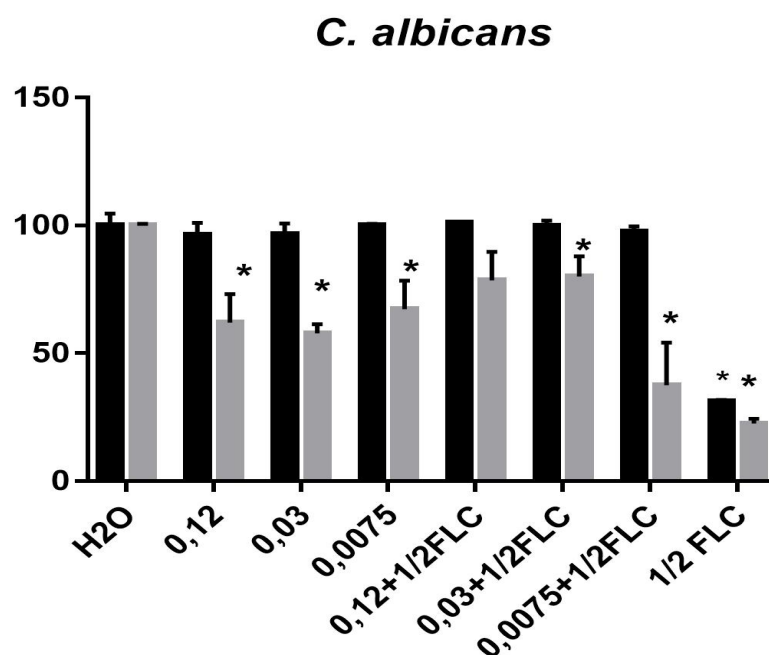
(#) Cepa isolada de ferida; (*) Cepa isolada de hemocultura. Controle: Sem tratamento.

*: Indica diferença significativa ($p \leq 0,05$) comparado com o grupo sem tratamento.
Fonte: Autor, 2019.

Extratos metanólicos do fruto de *A. altilis* apresentou atividade sobre as cepas *S. aureus*, *B. cereus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *S. typhimurium*, *K. pneumoniae*, *C. albicans*, com MICs de 63 a 500 $\mu\text{g/mL}$ (JALAL *et al.*, 2015).

A atividade antifúngica do extrato frente a *Candida albicans* está expressa abaixo. A cepa foi sensível ao fluconazol tanto em relação ao crescimento como formação de biofilme. O extrato aquoso de *A. altilis* foi capaz de inibir a formação de biofilme em até 42 % na concentração de 0,03 mg/mL (Figura 10).

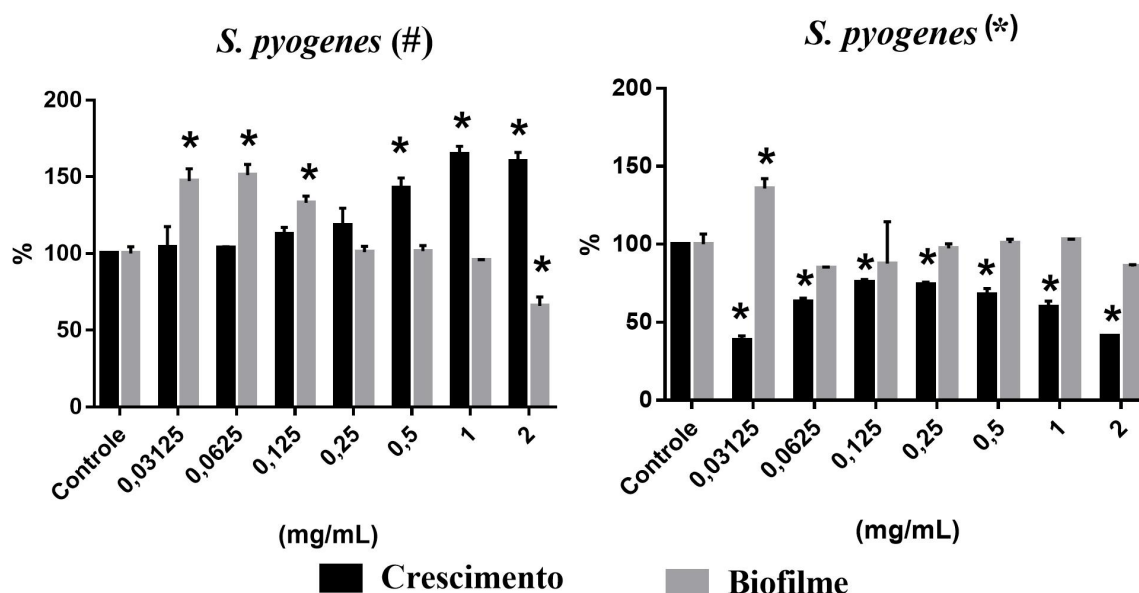
Figura 10 - Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de *Artocarpus altilis* frente à *Candida albicans*.



*Indica diferença significativa ($p \leq 0,05$) comparado com o grupo sem tratamento.
 Fonte: SILVA, 2019. $\frac{1}{2}$ FLC = $\frac{1}{2}$ MIC fluconazol.

O extrato aquoso do gel de *A. vera* conseguiu atuar no crescimento da cepa *S. pyogenes* isolada de hemocultura na maior e menor concentração (inibindo 59,1 e 61,5 % respectivamente), entretanto não conseguiu inibir a formação de biofilme, mantendo valores próximos do controle, o que possibilita afirmar que o referido extrato atuou sobre o biofilme. Já a cepa *S. pyogenes* isolada da ferida cresceu mesmo na presença das maiores concentrações do extrato, entretanto nessa concentração foi possível observar diminuição do biofilme (34,2 %). Dessa forma pode-se relacionar a atividade antibiofilme do extrato frente a esta cepa com o aumento da concentração (Figura 11)

Figura 11 - Atividade antibiofilme de extrato aquoso de gel de *A. vera* frente à *Streptococcus pyogenes*.



(#) Cepa isolada de ferida; (*) Cepa isolada de hemocultura. Controle: Sem tratamento. *: Indica diferença significativa ($p \leq 0,05$) comparado com o grupo sem tratamento. Fonte: Autor, 2019.

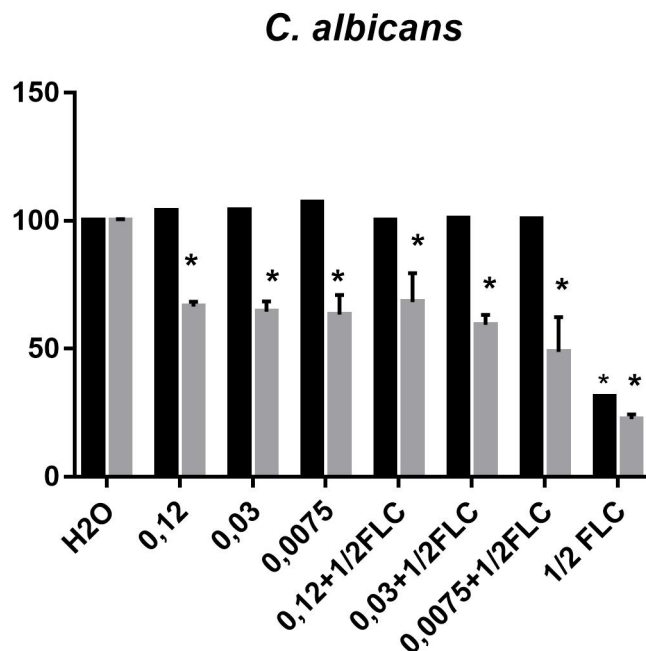
Uma investigação usando 6 cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) demonstrou que o extrato aquoso folhas de *A. vera* (concentrações de 5 a 20 mg/mL) apresenta atividade antibacteriana e antibiofilme contra as cepas (SADDIQ; GHAMDI, 2018). Extrato glicólico de folhas de *Aloe vera* apresentou efeito fungistático sobre *C. albicans* (BERNARDES *et al.*, 2012).

Outro estudo avaliou o potencial antifúngico de extratos etanólico e aquosos de *A. vera* contra *Aspergillus niger* and *Candida albicans*. Foi possível observar que os dois extratos atuaram inibindo o crescimento de *A. Níger*, contudo o etanólico apresentou maior halo de inibição. Já a cepa *C. albicans* apresentou resistência e não apresentou halo de inibição. Os autores acreditam que a falta de atividade frente à cepa pode estar relacionada com fatores climáticos e compostos químicos presentes na espécie que foi usada para obtenção dos extratos (SANIASIAYA *et al.*, 2017).

A atividade antibiofilme frente *C. albicans* do extrato aquoso de *Aloe vera* verificou que a cepa foi sensível ao fluconazol e o extrato conseguiu apresentar atividade contra o

crescimento de biofilme, mas não foi capaz de inibir o crescimento da cepa (Figura 12).

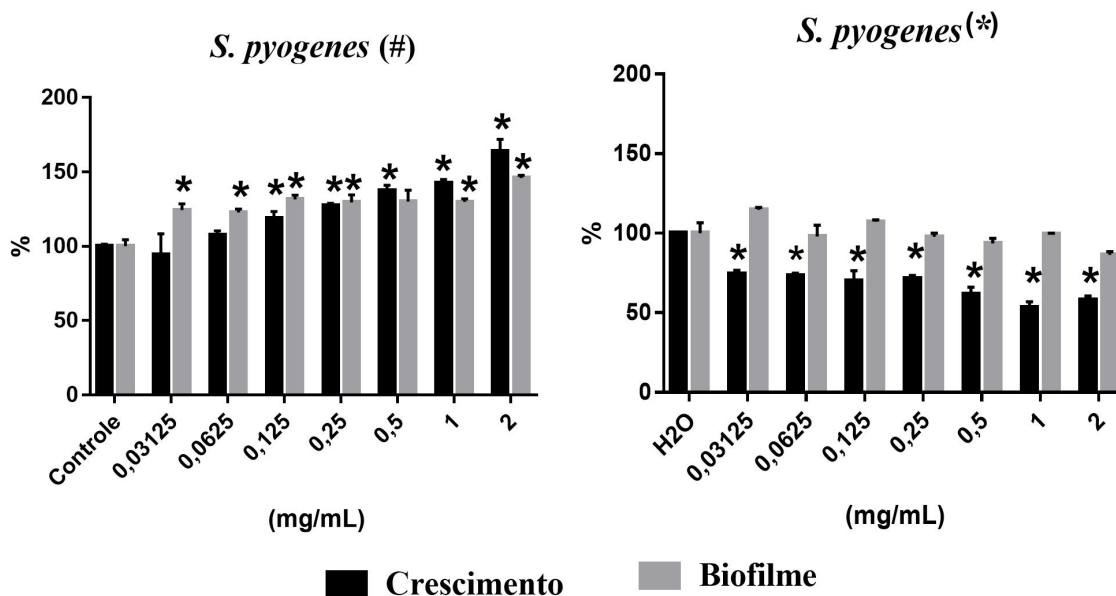
Figura 12 - Atividade antibiofilme de extrato aquoso de gel de *Aloe vera* frente à *Candida albicans*.



*Indica diferença significativa ($p \leq 0,05$) comparado com o grupo sem tratamento.
 Fonte: SILVA, 2019. $\frac{1}{2}$ FLC = $\frac{1}{2}$ MIC fluconazol.

O extrato de folhas de *Piper marginatum* diminuiu o crescimento da cepa *S. pyogenes* isolada de hemocultura, apresentando a melhor inibição na concentração 1 mg/mL. Contudo, não conseguiu atuar na formação do biofilme, mantendo valores próximos do controle, assim como o extrato da babosa. Para a cepa *S. pyogenes* isolada de ferida o extrato estimulou o crescimento e formação do biofilme. A concentração de 2 mg/mL atuou no crescimento bacteriano, aumentando em 63,7% em relação ao controle, quanto ao biofilme, houve elevação de 45,9% (Figura 13).

Figura 13 - Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de *Piper marginatum* frente à *Streptococcus pyogenes*.

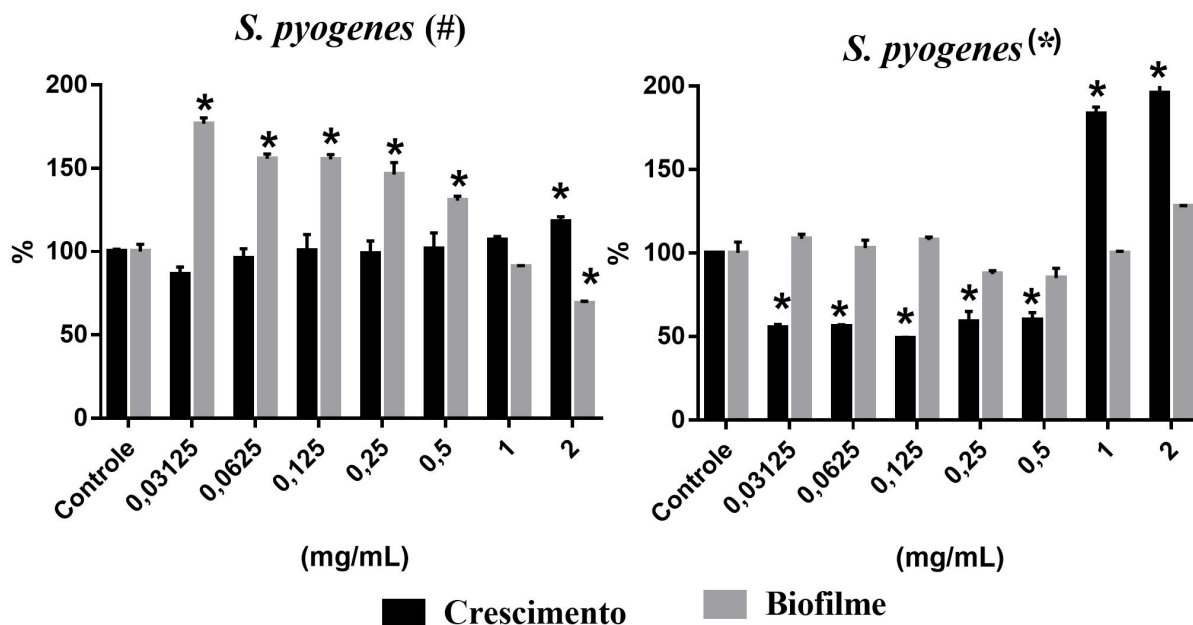


(#) Cepa isolada de ferida; (*) Cepa isolada de hemocultura. Controle: Sem tratamento. * Indica diferença significativa ($p \leq 0,05$) comparado com o grupo sem tratamento. Fonte: Autor, 2019.

Extrato metanólico feito de partes aéreas da planta apresentou atividade contra: *Trichophyton longifusus*, *Candida albicans*, *Aspergillus favus*, *Microsporum canis*, *Fusarium solani* e *Candida glabrata* (TABOPDA *et al.*, 2008).

Quando analisamos a cepa *S. pyogenes* isolado do exsudato de ferida tratados com extrato de *Dioscorea cayennensis* foi possível notar que houve diminuição do biofilme na maior concentração (30 %), entretanto não obteve-se diminuição do crescimento bacteriano, que permaneceu com valores semelhantes ao do controle (Figura 14).

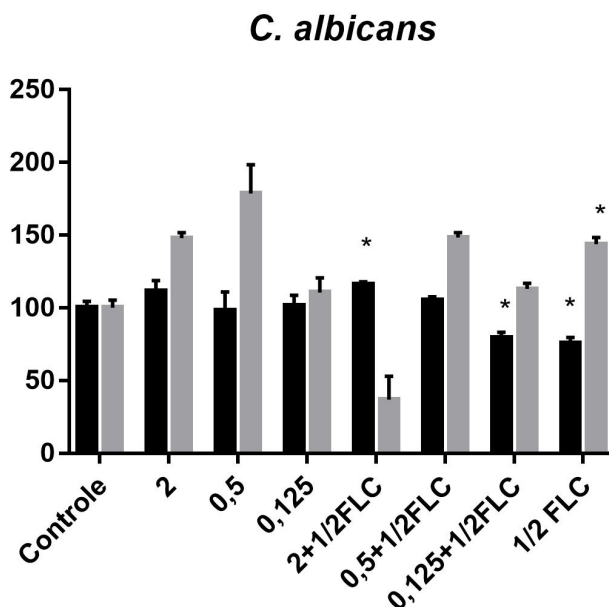
Figura 14 - Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de *Dioscorea cayennensis* frente à *Streptococcus pyogenes*.



(#) Cepa isolada de ferida; (*) Cepa isolada de hemocultura. Controle: Sem tratamento. * Indica diferença significativa ($p \leq 0,05$) comparado com o grupo sem tratamento. Fonte: Autor, 2019.

A atividade antifúngica do extrato foi testada contra a cepa de *Candida krusei* a cepa mostrou-se resistente ao fluconazol e ao extrato em todas as concentrações. Também houve crescimento de biofilme (Figura 15).

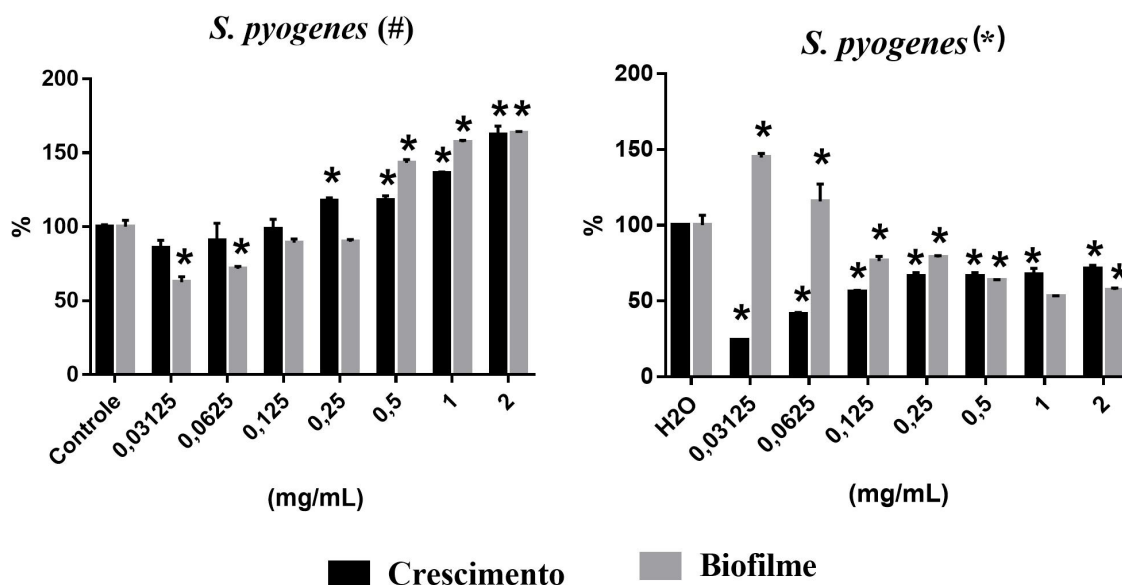
Figura 15 - Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de *Dioscorea cayennensis* frente *Candida krusei*



*Indica diferença significativa ($p \leq 0,05$) comparado com o grupo sem tratamento.
 Fonte: SILVA, 2019. $\frac{1}{2}$ FLC = $\frac{1}{2}$ MIC fluconazol.

O extrato aquoso de folhas de *Stachytarpheta cayennensis* atuou inibindo o crescimento na menor concentração testada contra a cepa *S. pyogenes* isolada de hemocultura (78,7 %), entretanto o biofilme manteve-se presente em todas as concentrações testadas, diminuindo apenas a partir da concentração 1 mg/mL (47%). A cepa *S. pyogenes* isolada de ferida sofreu estímulo do extrato para crescimento bacteriano e do biofilme, especialmente nas maiores concentrações. Esse padrão de resistência dessa cepa foi mantido durante a avaliação com os diferentes extratos (Figura 16).

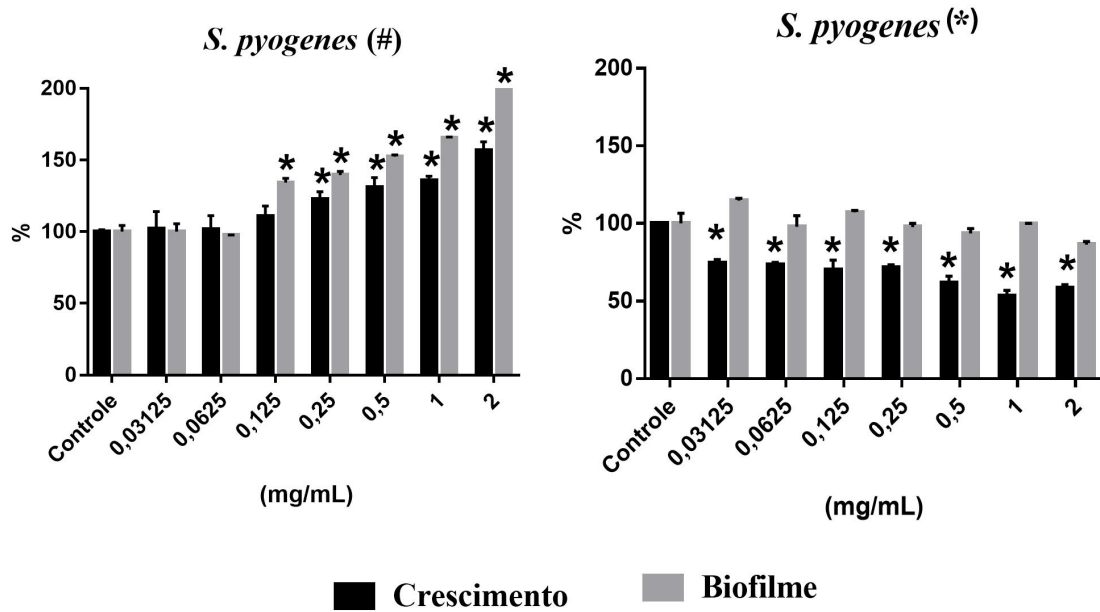
Figura 16 - Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de *Stachytarpheta cayennensis* frente à *Streptococcus pyogenes*.



(#) Cepa isolada de ferida; (*) Cepa isolada de hemocultura. Controle: Sem tratamento. * Indica diferença significativa ($p \leq 0,05$) comparado com o grupo sem tratamento. Fonte: Autor, 2019.

A atividade antibiofilme do extrato aquoso das folhas de *Daucus carota* frente a bacterias *S. pyogenes* revelou que o extrato apresentou inibição do crescimento frente a cepa isolada de hemocultura, contudo não foi capaz de inibir a formação do biofilme, foi possível verificar também que as concentrações capazes de apresentar inibição do crescimento estavam entre 0,03 e 1 mg/mL. A concentração maior apresentou um comportamento semelhante ao controle negativo. A cepa isolada de ferida apresentou crescimento e formação de biofilme bem mais acentuada, e o aumento da concentração do extrato favoreceu o crescimento dos microrganismos (Figura 17).

Figura 17 - Atividade antibiofilme de extrato aquoso das folhas de *Daucus carota* frente *Streptococcus pyogenes*.

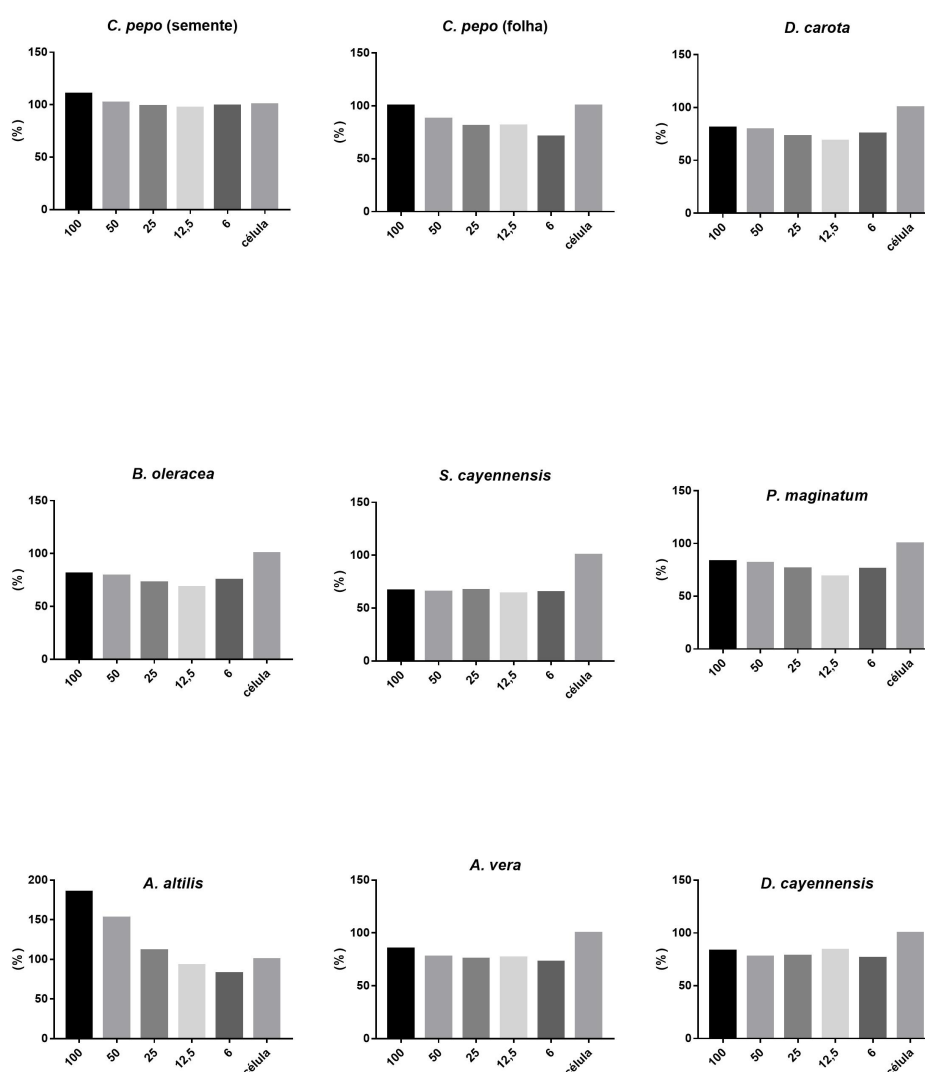


(#) Cepa isolada de ferida; (*) Cepa isolada de hemocultura. Controle: Sem tratamento. * Indica diferença significativa ($p \leq 0,05$) comparado com o grupo sem tratamento. Fonte: Autor, 2019.

4.8 VIABILIDADE CELULAR: ESLENÓCITOS DE CAMUNDONGOS

A viabilidade celular dos esplenócitos tratados com extratos aquosos está expressa em porcentagem. Esse ensaio foi realizado com objetivo de identificar o comportamento celular na presença dos extratos. Foram utilizadas as concentrações: 6; 12,5; 25; 50 e 100 μg , o controle positivo foi feito utilizando apenas células na presença de meio. (Figura 18).

Figura 18 – Viabilidade celular de esplenócitos tratados com extratos aquosos.



Fonte : Silva, 2019

Foi possível verificar que os extratos apresentaram baixa toxicidade celular, além disso, o extrato de *A. altilis* promoveu proliferação celular nas maiores concentrações em 24 horas de exposição.

O ensaio consiste na avaliação da atividade da protease que serve de marcador de viabilidade celular. Para isso, utiliza-se o peptídeo fluorogênico, o glicil-phenilalanil-aminofluorocoumarina (GF-AFC), que penetra a membrana de células viáveis e é clivado gerando um sinal fluorescente proporcional ao número de células vivas. Caso a célula não esteja com a membrana celular íntegra a protease se torna inativa e não emite fluorescência.

Estudos realizados com essas espécies vegetais já relatam baixa toxicidade de extratos brutos das mesmas. Shokrzadeh (2010), para extrato de *C. pepo*; Guo e Mei (2016) na revisão demonstram diferentes ensaios de toxicidade realizados com extratos de *A. vera*. Nwokocha e colaboradores (2017) associam o extrato aquoso de *A. altilis* como cardioprotetor através de redução de contratilidade e de áreas de infarto no tecido cardíaco. Mesia-Vela e colaboradores evidenciaram atividades farmacológicas de extratos aquosos de *S. cayennensis*, os autores não evidenciaram efeitos tóxicos. Singh e colaboradores (2012) evidenciaram ação hepatoprotetora de sementes de *D. carota*.

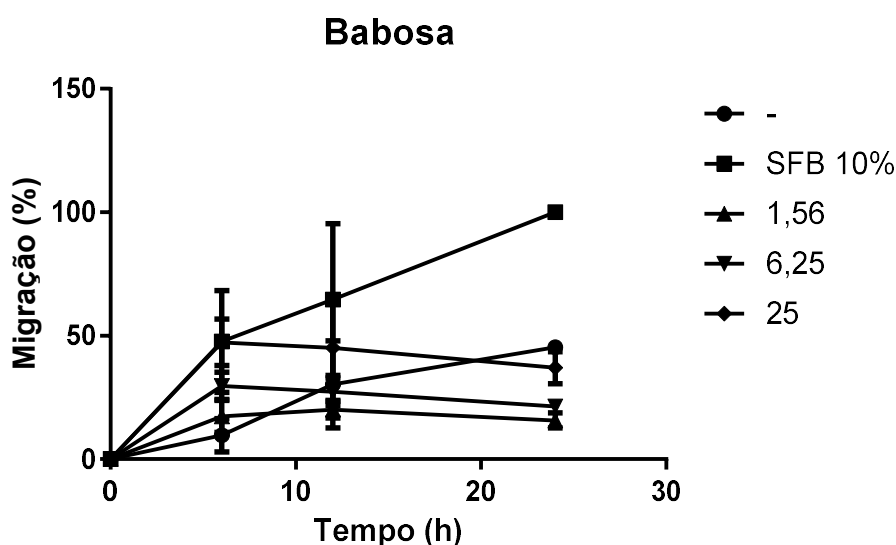
4.9 MIGRAÇÃO DE FIBROBLASTOS DA LINHAGEM L9291 APÓS TRATAMENTO COM EXTRATOS AQUOSOS DE PLANTAS UTILIZADAS PARA TRATAMENTO DE ERISPELA

A capacidade dos extratos aquosos de induzir a migração celular foi investigada após rompimento da monocamada celular, através do estabelecimento de um “traço” feito propositalmente, para avaliar o poder dos extratos de estimular a migração dos fibroblastos. As células foram expostas aos extratos durante 24 h.

Este experimento é utilizado como uma alternativa para investigação da atividade cicatrizante uma vez que a lesão causada nas células *in vitro* mimetiza as lesões cutâneas. Gerando aumento dos teores de fatores de crescimento e citocinas no local da lesão, os quais induzem à migração e proliferação celular da ferida (LIANG *et al.*, 2007).

O gráfico abaixo representa a migração celular dos fibroblastos tratados com extrato aquoso de *Aloe vera*, em 24 horas foi possível observar o fechamento de 100 % do controle positivo, enquanto que a maior concentração do extrato apresentou uma média de 37 % de fechamento de área e o controle negativo apresentou média de 47 % de área. Apesar de haver migração das células, não foi verificada diferença estatística entre os grupos (Figura 19).

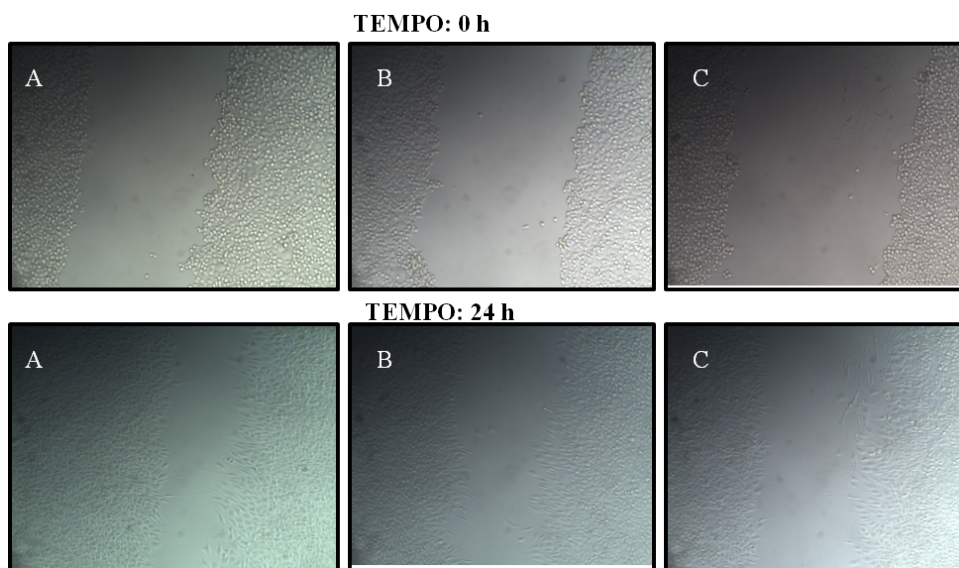
Figura 19 - Porcentagem da área de fechamento da ferida, após tratamento com extrato aquoso de *Aloe vera*.



- : Controle negativo. SBF 10: Soro Fetal Bovino 10 % - controle positivo. Fonte: SILVA, 2019.

As micrografias ópticas de fibroblastos tratados com o extrato aquoso de *A. vera* nas diferentes concentrações comparando o tempo zero e 24 h. Houve aproximação das bordas das feridas, entretanto não foi observado fechamento completo (Figura 20).

Figura 20 - Micrografias ópticas de fibroblastos L929 (10x) expostos a extrato aquoso de *A. vera*. (A) 1,56 µg/mL, (B), 6,25 µg/mL (C) e 25 µg/mL. Linha 1 – corresponde ao tempo 0 h e linha 2 – 24 h após tratamento.



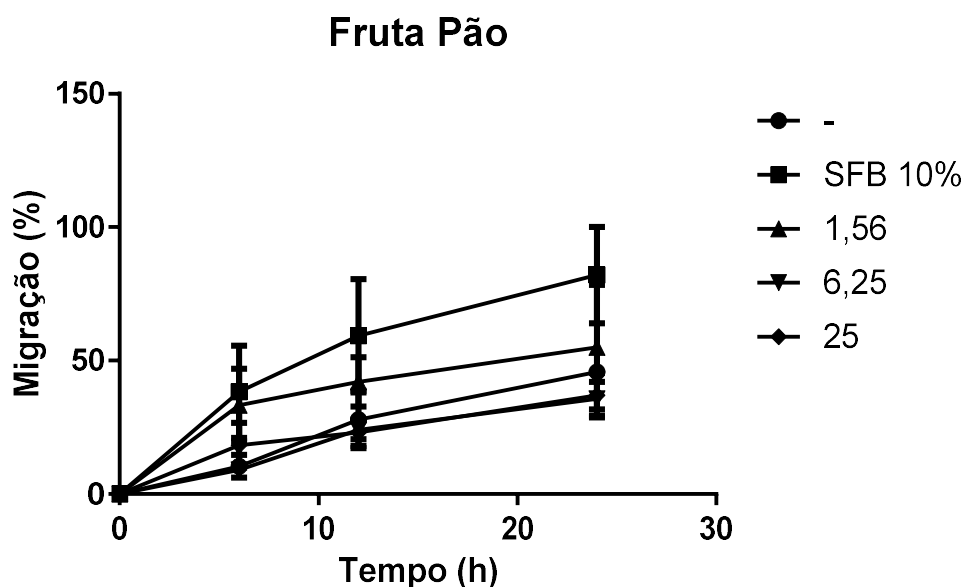
Fonte: SILVA, 2019

Um trabalho realizado para investigar o poder cicatrizante de extrato de folha de *Aloe vera* através de teste *in vitro* e *in vivo*, com análise histoquímica e histomorfométrica de ferida em ratos, verificou que o extrato não apresentou melhora na cicatrização das feridas. Os autores acreditam que a biodegradabilidade do extrato pode ter inibido a atividade da colagenase (GIL-CIFUENTES; JIMÉNEZ; FONTANILLA, 2018).

Apesar haver trabalhos que evidenciam o efeito do gel de *A. vera* favorecendo cicatrização há também pesquisas que demonstram efeito inibitório. Os diferentes resultados podem estar ligados à diferença na composição química do gel, a origem da planta e das condições climáticas que é submetida, da forma como foi processado (CHOI; CHUNG 2003).

Na representação da migração celular dos fibroblastos tratados com extrato aquoso de *Artocarpus altilis*, em 24 horas foi possível observar o fechamento de 100% do controle positivo, enquanto que a maior concentração do extrato apresentou uma média de 37% e a menor concentração obteve média de 55% de fechamento. O controle negativo apresentou média de 45% de área. Não foi observada diferença estatística entre os grupos (Figura 21).

Figura 21 - Porcentagem da área de fechamento da ferida, após tratamento com extrato aquoso de *A. altilis*.

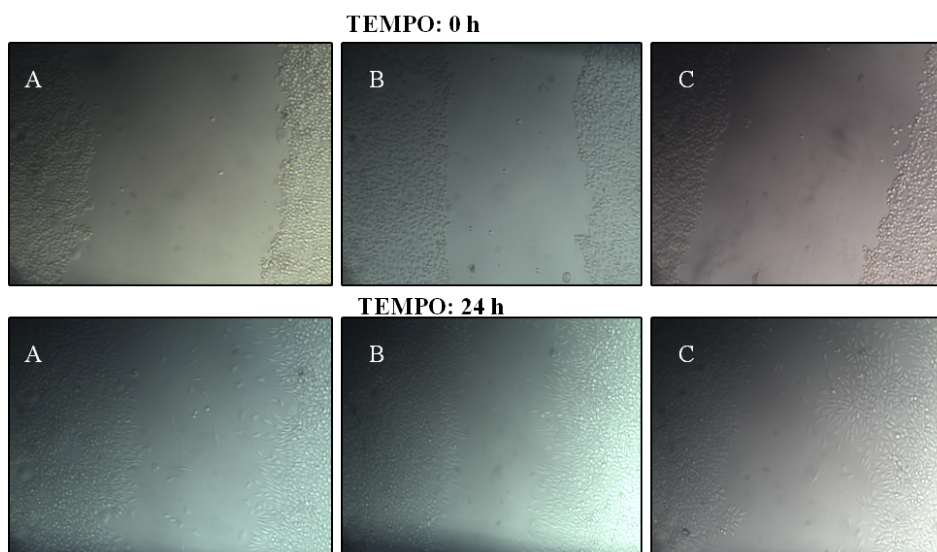


Fonte: SILVA, 2019.

- : Controle negativo. SBF 10: Soro Fetal Bovino 10 % - controle positivo. Fonte: SILVA, 2019.

As micrografias ópticas de fibroblastos tratados com o extrato aquoso de *A. altilis* comparando o tempo zero e 24 h estão abaixo. Houve aproximação das bordas das feridas, entretanto não foi observado fechamento completo (Figura 22).

Figura 22- Micrografias ópticas de fibroblastos L929 (10x) expostos a extrato aquoso de *A. altilis* (A) 1,56 µg/mL, (B), 6,25 µg/mL (C) e 25 µg/mL. Linha 1 – corresponde ao tempo 0 h e linha 2 – 24 h após tratamento.



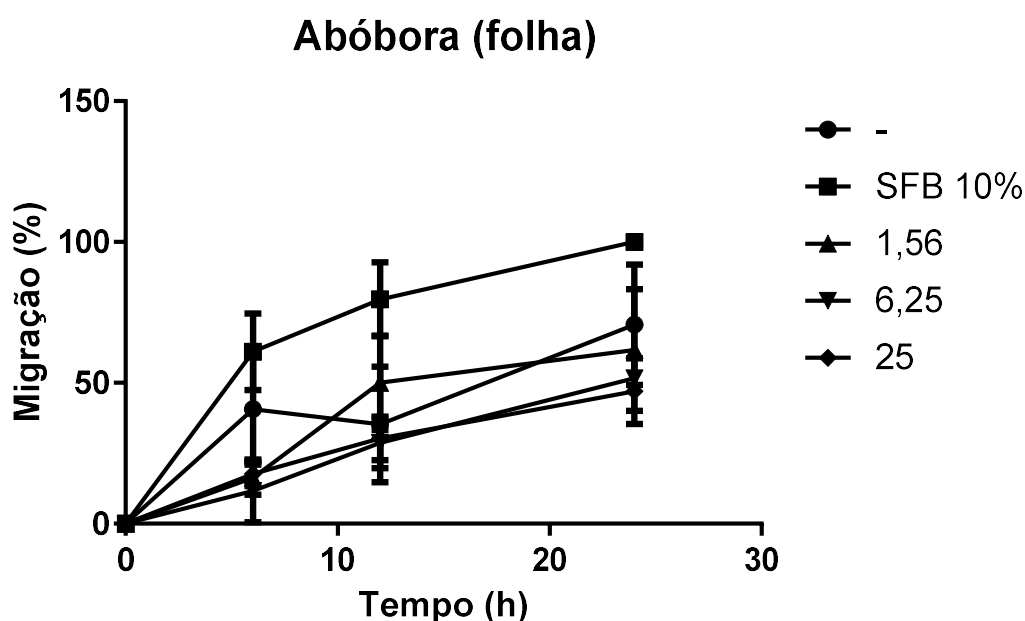
Fonte: SILVA, 2019.

O gênero *Artocarpus* apresenta espécies utilizadas para promover cicatrização. Há relatos dessa propriedade através do uso popular e por investigações científicas (JAGTAP; BAPAT, 2010).

O extrato orgânico do caule da planta foi testado na concentração de 50 µg/mL, não apresentou toxicidade frente a fibroblastos (linhagem L929). O extrato também diminuiu a produção de TNF- α e IL-6 em queratinócitos e preservou a morfologia celular. Além disso, atenuou os efeitos produzidos na pele de ratos submetidos à radiação UVB (TIRARAVESIT *et al.*, 2015).

A migração celular dos fibroblastos tratados com extrato aquoso de folhas de *Cucurbita pepo* em 24 horas foi apresentou fechamento de 100% do controle positivo e o controle negativo apresentou uma redução de área de 70%. A menor concentração do extrato foi promoveu fechamento de 61 % de área, e a maior concentração apresentou menor porcentagem de fechamento de área. Não foi observada diferença estatística entre os grupos (Figura 23).

Figura 23 - Porcentagem da área de fechamento da ferida, após tratamento com extrato aquoso de folhas de *C. pepo*.

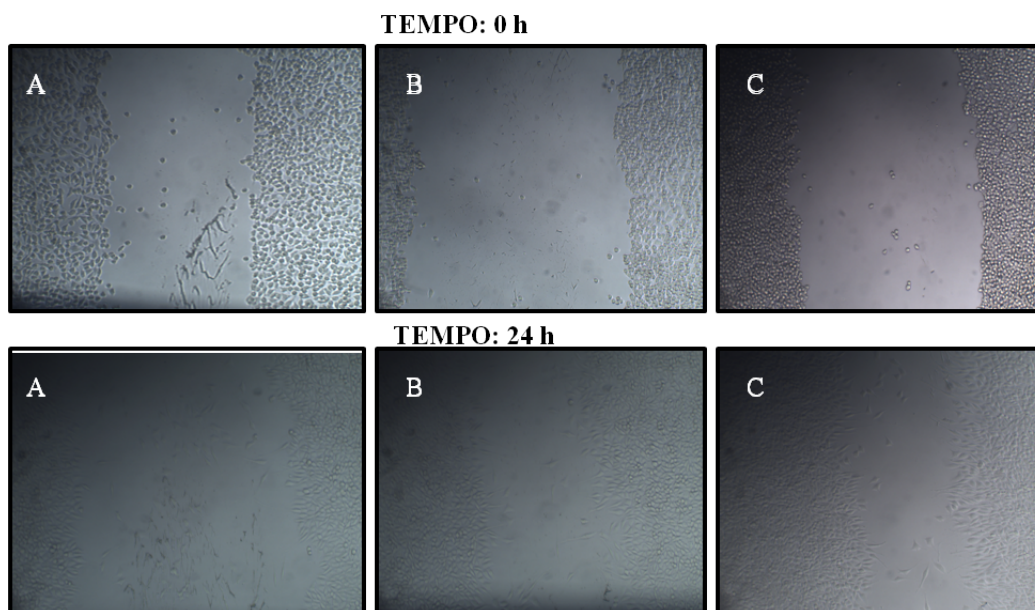


Fonte: SILVA, 2019.

- : Controle negativo. SBF 10: Soro Fetal Bovino 10 % - controle positivo. Fonte: SILVA, 2019.

As concentrações 6,25 e 25 $\mu\text{g/mL}$ de extrato aquoso de folhas de *C. pepo* comparando o tempo zero e 24 h apresentaram uma área de fechamento muito próxima. (Figura 24).

Figura 24 - Micrografias ópticas de fibroblastos tratados com o extrato aquoso de folhas de *C. pepo* (A) 1,56 $\mu\text{g/mL}$, (B), 6,25 $\mu\text{g/mL}$ (C) e 25 $\mu\text{g/mL}$. Linha 1 – corresponde ao tempo 0 h e linha 2 – 24 h após tratamento.



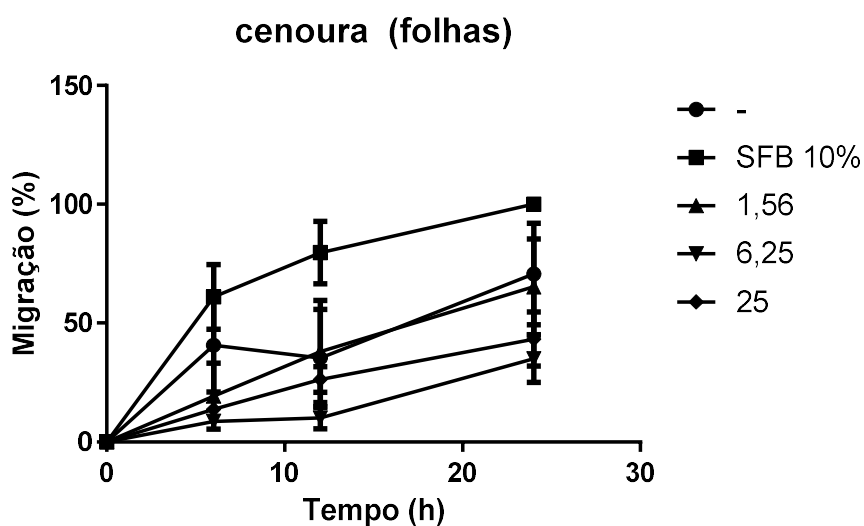
Fonte: SILVA, 2019.

Um estudo realizado com óleo de semente de *C. pepo* identificou componentes químicos que apresentam ação antioxidante e antimicrobiana. Além disso, a presença de tocoferóis, esteróis e ácidos graxos faz com que o óleo seja utilizado na produção de cosméticos voltados para proteção e cicatrização da pele. O mesmo estudo comparou o processo de cicatrização de feridas cutâneas de ratos tratados com óleo de semente, com solução salina e com produto de referência. O grupo que recebeu o óleo da semente de *C. pepo* apresentou melhores resultados macroscópicos, morfométricos e histológicos. Os autores reforçam a necessidade de pesquisas adicionais para melhor compreensão do mecanismo completo de cicatrização e da aplicação do óleo como agente medicinal (BARDAA *et al.*, 2016).

A migração celular dos fibroblastos tratados com extrato aquoso de folhas de *Daucus carota* em 24 horas apresentou fechamento de 100% do controle positivo, e o controle negativo apresentou uma redução de área de 70%. A menor concentração do extrato

promoveu fechamento de 65 % de área, não foi observada diferença estatística entre os grupos (Figura 25).

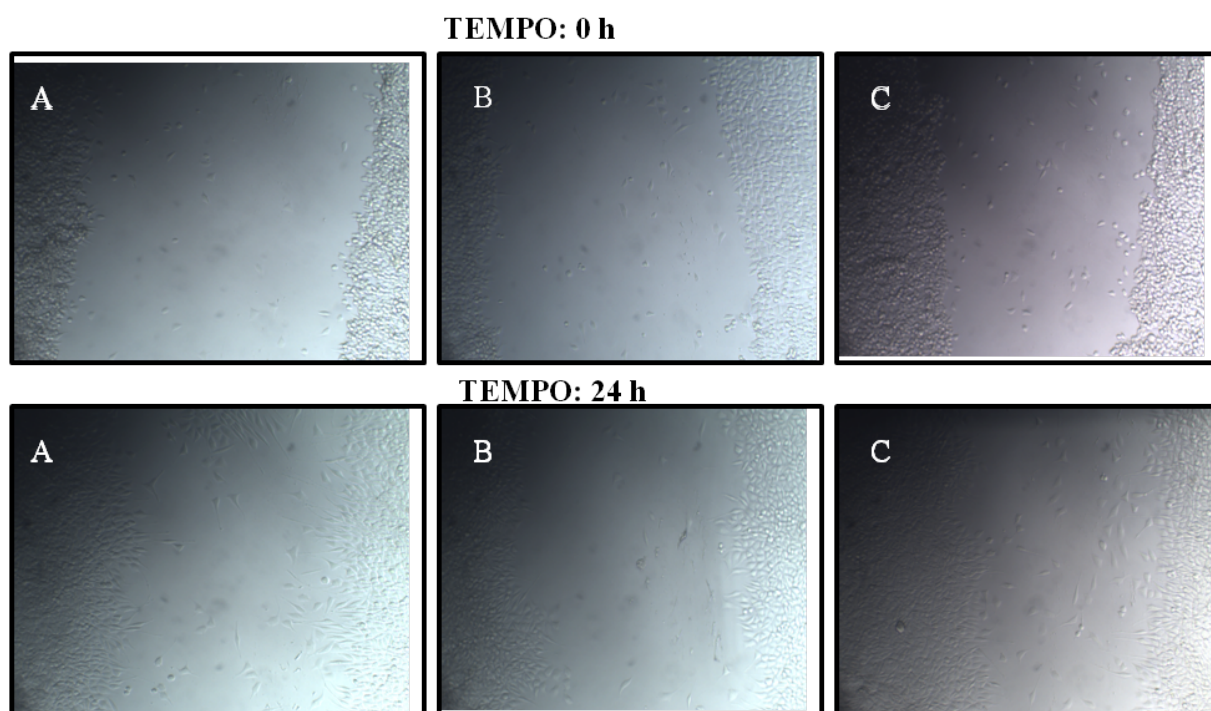
Figura 25 - Porcentagem da área de fechamento da ferida, após tratamento com extrato aquoso de folhas de *D. carota*.



- : Controle negativo. SBF 10: Soro Fetal Bovino 10 % - controle positivo. Fonte: SILVA, 2019.

A figura abaixo representa as micrografias ópticas de fibroblastos tratados com o extrato aquoso de folhas de *D. carota* comparando o tempo zero e 24 h. As concentrações 6, 25 e 25 µg/mL apresentaram uma área de fechamento muito próxima (Figura 26).

Figura 26 - Micrografias ópticas de fibroblastos tratados com o extrato aquoso de folhas de *D. carota* (A) 1,56 $\mu\text{g/mL}$, (B), 6,25 $\mu\text{g/mL}$ (C) e 25 $\mu\text{g/mL}$. Linha 1 – corresponde ao tempo 0 h e linha 2 – 24 h após tratamento.

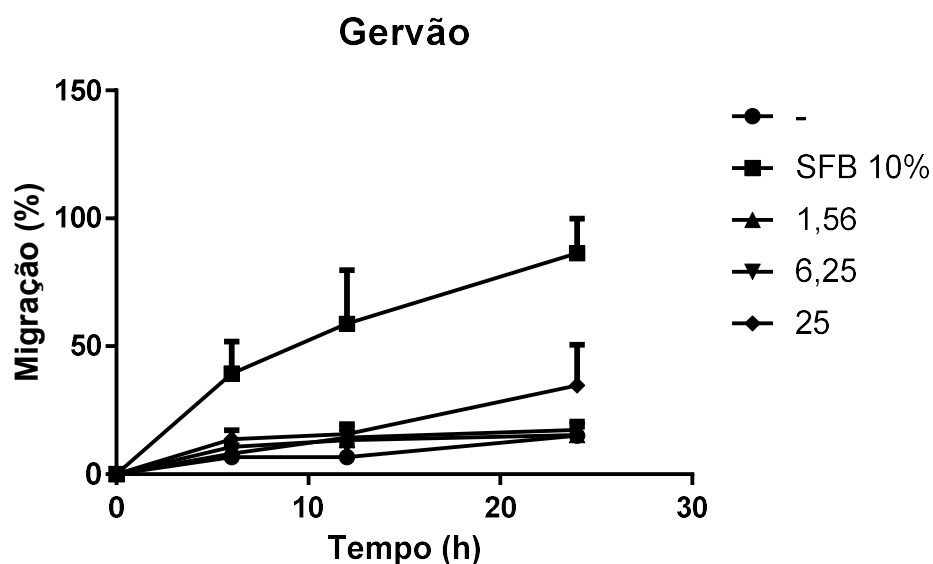


Fonte: SILVA, 2019.

O extrato obtido de raízes de *D. carota* apresentou ação frente a úlceras estomacais induzidas por etanol em ratos. Os autores observaram que a administração do extrato de raízes de *D. carota* (200mg/kg), associado com extrato de folhas de *B. oleracea* (375 mg/kg), demonstrou efeito melhor que o da droga padrão (Omeprazol[®] 50 mg/kg) (OYINLOYE *et al.*, 2019). Não foi encontrado na literatura nenhum trabalho com avaliação de cicatrização *in vitro* da espécie, dificultando assim a comparação dos resultados.

A migração celular dos fibroblastos tratados com extrato aquoso de folhas de *Stachytapheta cayennensis*, em 24 horas foi possível observar o fechamento de 87% do controle positivo, a maior concentração do extrato apresentou uma média de 35% de fechamento. O controle negativo e as outras concentrações fecharam aproximadamente 20 % da ferida. Houve diferença estatística entre o controle positivo e o controle negativo, as concentrações 1,56 e 6,25 $\mu\text{g/mL}$. Não foi observada diferença estatística entre o controle positivo e a concentração 25 $\mu\text{g/mL}$ do extrato (Figura 27).

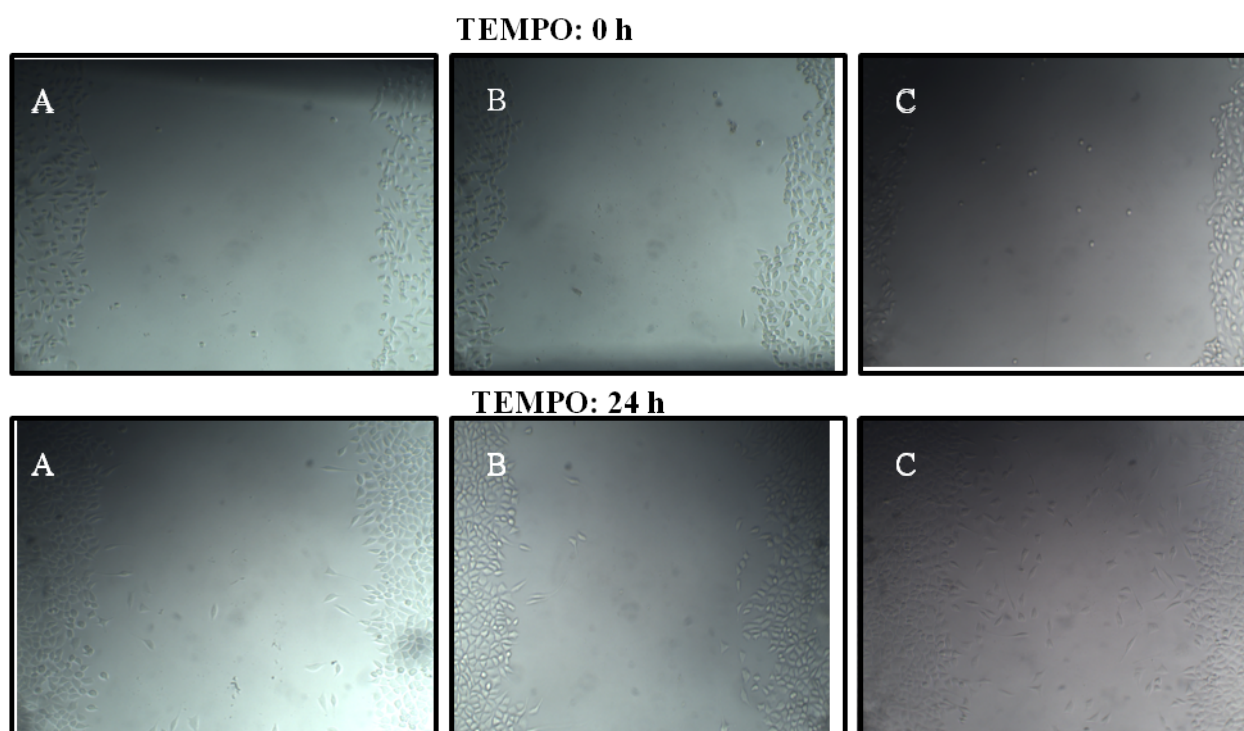
Figura 27 - Porcentagem da área de fechamento da ferida, após tratamento com extrato aquoso de folhas de *S. cayennensis*.



- : Controle negativo. SBF 10: Soro Fetal Bovino 10 % - controle positivo. Fonte: SILVA, 2019.

Os fibroblastos tratados com o extrato aquoso de folhas de *S. cayennensis* na concentração de 25µg/mL apresentaram melhor resultado frente em comparação com as concentrações menores. As menores concentrações apresentaram discreta proliferação e migração das células. (Figura 28).

Figura 28 - Micrografias ópticas de fibroblastos tratados com o extrato aquoso de folhas de *S. cayennensis* (A) 1,56 µg/mL, (B), 6,25 µg/mL (C) e 25 µg/mL. Linha 1 – corresponde ao tempo 0 h e linha 2 – 24 h após tratamento.



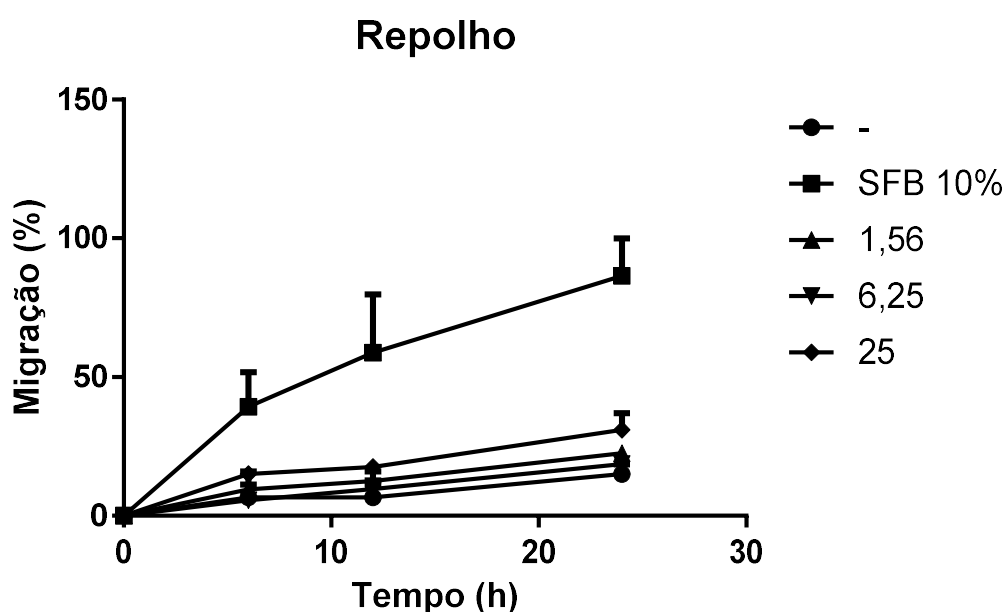
Fonte: SILVA, 2019

O extrato metanólico de folhas de *S. cayennensis* apresentou atividade imunomoduladora (OKOYE *et al.*, 2010). A propriedade anti-inflamatória e anti-ulcerogênica de extrato hidroetanólico de folhas da espécie foi verificada utilizando ratos. A concentração de 100 mg/kg do extrato foi capaz de inibir o edema de pata dos animais e extravasamento de proteínas. Além disso, foi verificado também que o extrato apresentou uma importante atividade anti-ulcerogênica, pois inibiu a ulcera gástrica induzida pelo diclofenaco (100 mg /Kg) (PENIDO *et al.*, 2006). Diminuição de processo inflamatório e melhoria da resposta imunológica são propriedades importantes para tratamento de doenças como erisipela. Talvez essas atividades justifiquem o uso popular da espécie.

A migração celular dos fibroblastos tratados com extrato aquoso de folhas de *Brassica oleracea*, em 24 horas foi possível observar o fechamento de 87% do controle positivo, a

maior concentração do extrato apresentou uma média de 31% de fechamento. O controle negativo apresentou fechamento da ferida de aproximadamente 15% e as concentrações 1 e 6,25 do extrato fecharam em torno de 20 % da ferida. Houve diferença estatística entre o controle positivo e o controle negativo e a concentração de 6,25 $\mu\text{g/mL}$. Não foi observada diferença estatística entre o controle positivo e as concentração de 1 e 25 $\mu\text{g/mL}$ do extrato (Figura 29).

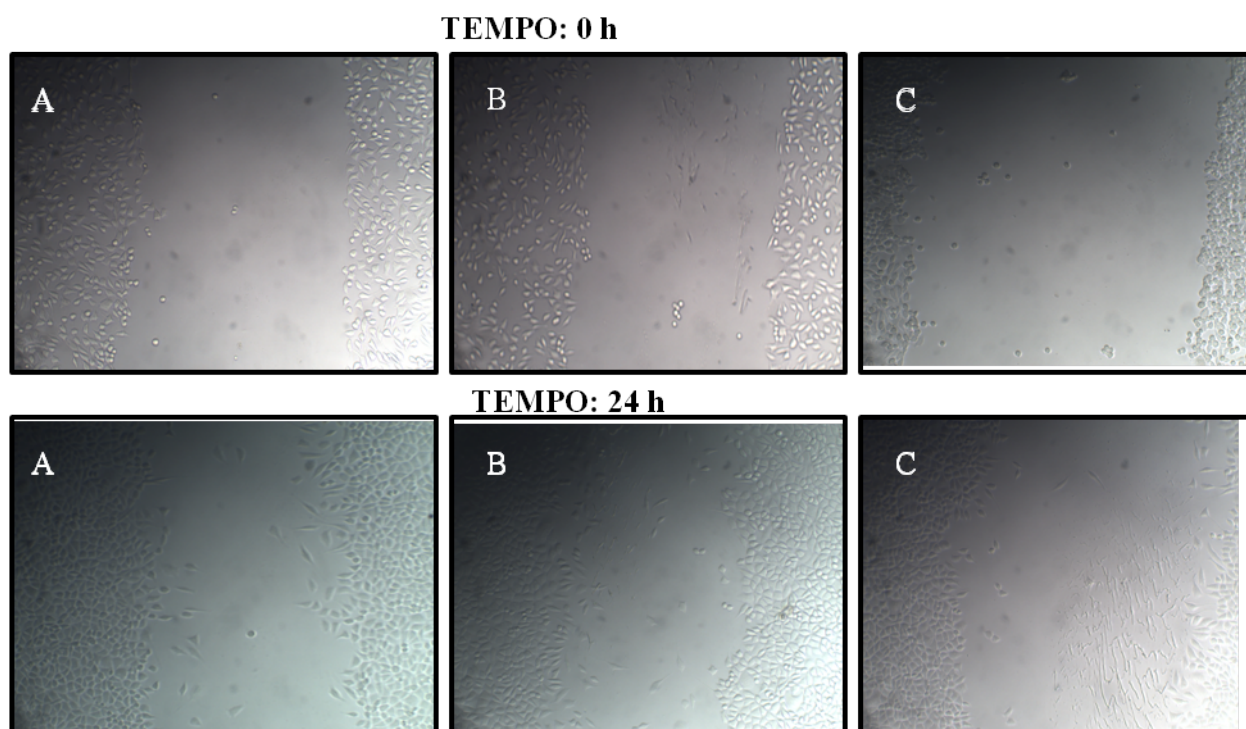
Figura 29 - Porcentagem da área de fechamento da ferida, após tratamento com extrato aquoso de folhas de *B. oleraceae*.



- : Controle negativo. SBF 10: Soro Fetal Bovino 10 % - controle positivo. Fonte: SILVA, 2019.

As micrografias abaixo representam fibroblastos tratados com o extrato aquoso de folhas de *B. oleraceae* comparando o tempo zero e 24 h. Apesar de não ter havido o fechamento das bordas, é possível observar que o extrato favoreceu a proliferação e migração celular (Figura 30).

Figura 30 Micrografias ópticas de fibroblastos tratados com o extrato aquoso de folhas de *B. oleraceae* (A) 1,56 $\mu\text{g/mL}$, (B), 6,25 $\mu\text{g/mL}$ (C) e 25 $\mu\text{g/mL}$. Linha 1 – corresponde ao tempo 0 h e linha 2 – 24 h após tratamento.

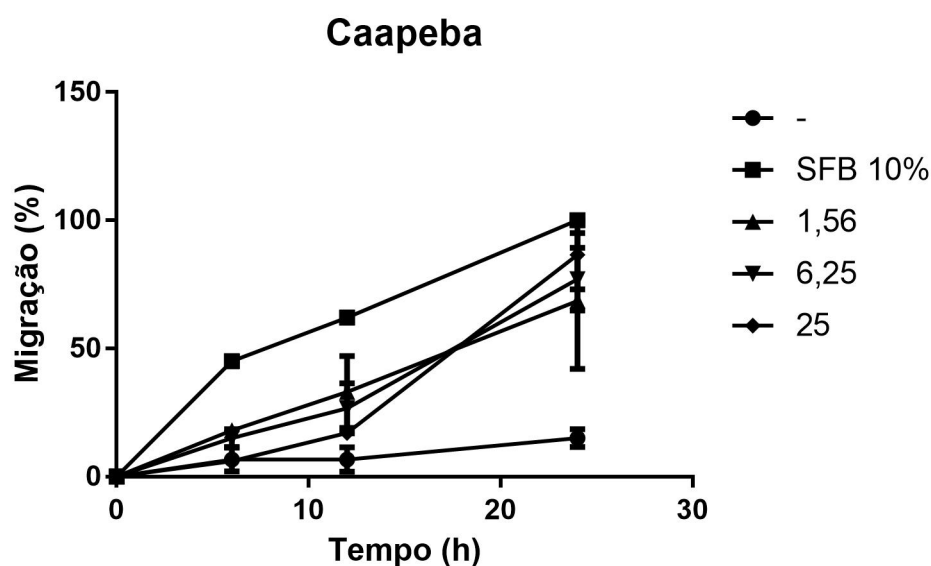


Fonte: SILVA, 2019

Um estudo avaliou o efeito cicatrizante do extrato glicólico de *Brassica oleracea*, a avaliação foi *in vivo*, usando modelo animal, incisões foram feitas no dorso dos animais e suas feridas foram avaliadas histomorfometricamente. Os autores identificaram aumento na proporção de colágeno tipo I e III no tecido da ferida, sugerindo que *B. oleracea* pode modular a reparação do tecido ferido, exercendo seus efeitos durante as fases iniciais do processo. Foi possível observar também a proliferação de células epiteliais após 20 dias de tratamento (GONÇALVES *et al.*, 2012).

A migração celular dos fibroblastos tratados com extrato aquoso de folhas de *Piper marginatum*, em 24 horas revelou fechamento do controle positivo em 100%, a maior concentração do extrato apresentou uma média de 85%, a concentração 6,25 $\mu\text{g/mL}$ fechou 77% e a 1 $\mu\text{g/mL}$ de 68% fechamento. O controle negativo apresentou fechamento da ferida de aproximadamente 15%. Houve diferença estatística entre o controle positivo e o controle negativo e a concentração de 6,25 $\mu\text{g/mL}$. Não foi observada diferença estatística entre os grupos (Figura 31).

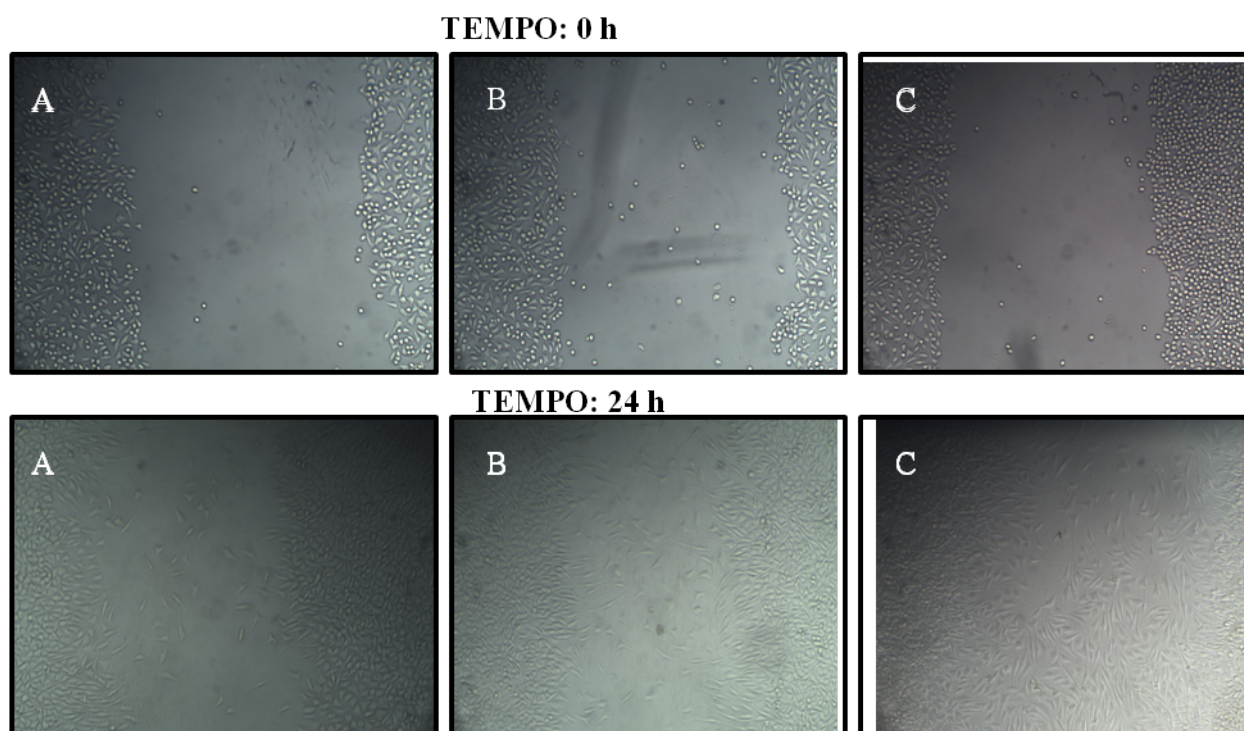
Figura 31 - Porcentagem da área de fechamento da ferida, após tratamento com extrato aquoso de folhas de *P. marginatum*.



- : Controle negativo. SBF 10: Soro Fetal Bovino 10 % - controle positivo. Fonte: SILVA, 2019.

As micrografias ópticas de fibroblastos tratados com o extrato aquoso de folhas de *P. marginatum*. Apesar de não ter havido o fechamento das bordas, é possível observar que o extrato favoreceu a proliferação e migração celular (Figura 32).

Figura 32 - Micrografias ópticas de fibroblastos tratados com o extrato aquoso de folhas de *P. marginatum* (A) 1,56 $\mu\text{g/mL}$, (B), 6,25 $\mu\text{g/mL}$ (C) e 25 $\mu\text{g/mL}$. Linha 1 – corresponde ao tempo 0 h e linha 2 – 24 h após tratamento.



Fonte: SILVA, 2019

Há poucos trabalhos na literatura com essa espécie, não foi possível identificar nenhum artigo que avalie atividade cicatrizante. Existe a avaliação da atividade anti-inflamatória, analgésica e hemostática da planta. Os autores destacam que o efeito antiedema está relacionado principalmente à presença de constituintes vasoconstrictores. A vasoconstrição ocasiona a hemostasia e justifica a aplicação da planta topicamente em feridas de pele com sangramento (ANGELO *et al.*, 1997). Essa espécie foi a que apresentou melhor resultado no modelo de cicatrização *in vitro* nesse estudo, onde foi verificado o fechamento quase que total da área aberta em 24 h de exposição a concentração de 25 $\mu\text{g/mL}$ do extrato. Avaliações futuras podem ser feitas para identificar mecanismos de ação através de outros modelos experimentais.

5 CONCLUSÃO

Os pacientes diagnosticados com erisipela realizam alguma forma de tratamento e são acompanhados principalmente em unidades hospitalares. Entretanto, essa conduta distancia o usuário do acompanhamento na atenção primária, o que faz com que os profissionais das Unidades Básicas não tomem ciência da quantidade exata de pacientes acometidos por erisipela na sua área e não realizem os cuidados adequados a esses pacientes. Talvez a dificuldade em encontrar Benzetacil[®] nos postos de saúde termine levando o paciente a ser acompanhado a nível hospitalar.

O fato de não haver prontuário eletrônico, dificulta a realização de pesquisas como essas, pois as unidades de saúde não fazem o registro formal, contabilizando o número de pacientes acometidos por enfermidades como erisipela. O conhecimento do paciente com esse agravo se dá pelo conhecimento do Agente Comunitário de Saúde (ACS), que por morar na área conhece os pacientes e sabe um pouco do histórico clínico. Entretanto esse não é um método fiel. Durante as visitas domiciliares foi possível identificar pessoas com diagnósticos diferentes (principalmente problemas venosos) que os ACS achavam que era erisipela e durante a anamnese ou análise dos exames de imagem foi visto pela pesquisadora que o diagnóstico era outro.

Durante a pesquisa em duas pacientes a recidiva de erisipela foi associada à infecção pelo vírus da Chikungunya. Servindo de alerta, pois as doenças quando associadas geram maior comprometimento do estado geral dos pacientes.

A qualidade de vida, fatores psicológicos e sociais devem ser observados pelos profissionais de saúde ao realizarem atendimento desses pacientes. Apesar de se tratar de uma doença que não apresenta alta taxa de mortalidade, causa bastante desconforto, por ser dolorosa, incômoda, pelo comprometimento do estado geral, necessidade de curativo. Todos esses fatores apresentam uma carga emocional grande. A depender de como esteja a lesão o paciente fica num grau de dependência considerável, o que afeta seu estado geral.

Outro fator importante está relacionado à realização de curativo de forma correta. Alguns pacientes não conseguem entender como deve ser feita ou realizar corretamente a limpeza dos membros acometidos, especialmente os idosos. Outros não têm o material necessário para realização e alguns fazem o curativo de maneira equivocada, principalmente quanto à ideia de colocar “pomada”. Normalmente se usa Kollagenase[®] e a depender do estágio da lesão o uso está completamente inapropriado. Fato que acaba respingando no

processo de educação e saúde que não está sendo eficaz para esses sujeitos e para seus familiares.

O uso de plantas medicinais acontece, na maioria das vezes por aplicação tópica, mas sem a orientação de um profissional de saúde. Além disso, as pessoas utilizam as plantas sem conhecer seus riscos, interação com medicamento, efeitos a longo prazo. Existem crenças relatadas pelos pacientes que são consideradas importantes durante o tratamento, por exemplo: uso da fita vermelha para o “vermelhidão não subir”, “passar couro de sapo na lesão, ter uma tartaruga em casa”.

A avaliação fitoquímica dos extratos revelou a presença de flavonoides, mono e sesquiterpenos triterpenos e cumarinas como as classes químicas mais presentes nessas espécies. O extrato de *C. pepo* folhas não apresentou nenhuma classe química, *A. altilis* apresentou apenas cumarinas e *B. oleracea* saponinas. O extrato de folhas de *P. marginatum* apresentou mais compostos químicos, seguido de folhas de *D. carota*. Por se tratar de extrato aquoso o resultado da avaliação fitoquímica neste estudo está um pouco diferente do que é referido na literatura com extratos orgânicos. Entretanto a escolha por esse tipo de extrato se deu por se tratar de uma pesquisa de caráter etnofarmacológico, onde buscou-se aproximar o tipo de extrato com a forma de uso popular.

Não foi possível determinar a CIM dos extratos aquosos das plantas usadas neste estudo frente a cepas de *S. pyogenes*. Quanto à avaliação antifúngica os extratos aquosos de *C. pepo* (folha e semente) inibiram o crescimento de *C. albicans* e *C. krusei*, os extratos de folhas de *B. oleracea*, *Artocarpus altilis* e *Aloe vera* inibiram apenas a cepa *C. albicans* e o extrato de *D. cayennensis* apresentou ação contra *C. krusei*.

O ensaio co fibroblastos revelou que os extratos ajudaram na migração das células, o melhor resultado foi do extrato de *P. marginatum*, que após 24 h de tratamento conseguiu aproximar quase que completamente as bordas da lesão, ficando apenas uma pequena área aberta.

O somatório das atividades biológicas pode justificar o emprego dessas espécies no tratamento de erisipela. Esperava-se encontrar espécies vegetais com atividades antibacteriana e cicatrizante, principalmente, no entanto foi possível verificar que apesar de não atuar no crescimento do microrganismo alguns extratos atuam na sua organização. Diminuindo a formação de biofilme, além disso, conseguem inibir crescimento de fungos, importantes na manutenção de portas de entradas.

Foi possível verificar também que os extratos não demonstraram toxicidade frente a fibroblastos e queratinócitos. Outros estudos podem ser feitos tanto para descoberta de

tratamentos alternativos para a doença como para entendimentos dos fatores que realmente estão ligados com sua origem. Alguns participantes relataram ter na família pelo menos uma pessoa com erisipela, mas não foi verificado na literatura nenhum trabalho que associasse fatores genéticos com risco de desenvolvimento da doença.

REFERÊNCIAS

- ABAKAR, H.O.M.; BAKHIET, S.E.A.; ABADI, R.S.M. Antimicrobial activity and minimum inhibitory concentration of *Aloe vera* sap and leaves using different extracts. *Actas Dermosifiliogr.* v. 100, n.10, p. 888-94. 2009.
- ADARAMOYE, O. A.; AKANNI, O. O. Modulatory effects of methanol extract of *Artocarpus altilis* (Moraceae) on cadmium-induced hepatic and renal toxicity in male Wistar rats. **Pathophysiology**, v. 23, n. 1, p. 1–9, mar. 2016b.
- ADARAMOYE, O. A.; AKANNI, O. O. Protective effects of *Artocarpus altilis* (Moraceae) on cadmium-induced changes in sperm characteristics and testicular oxidative damage in rats. **Andrologia**, v. 48, n. 2, p. 152–163, mar. 2016a.
- ADNAN, M. et al. A review on the ethnobotany, phytochemistry, pharmacology and nutritional composition of *Cucurbita pepo* L. **The Journal of Phytopharmacology**. v. 6. n.2. p. 133-139. 2017.
- AGYARE, C. et al. An ethnopharmacological survey of medicinal plants traditionally used for cancer treatment in the Ashanti region, Ghana. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 212, p. 137–152, fev. 2018.
- AHMAD, T. et al. Phytochemicals in *Daucus carota* and their importance in nutrition – Review article. **PeerJ**. 2017.
- ALCANTARA C; ALCANTARA, V. C. S. Cicatrização de lesões causadas por erisipela em um paciente diabético. **Com. Ciências Saúde**, v. 20, n. 2, p. 173–184, 2009.
- ALCANTARA, C, ALCANTARA,V.C. Healing process of wounds caused by erysipelas in a patient suffering from diabetes mellitus. **Com Ciências Saúde**. v.20, p.173-84. 2009.
- ALMEIDA, L.C. et al. Aspectos morfoanatômicos e farmacognósticos de “gervão” *Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl (verbenaceae). Dissertação. Universidade Estadual de Feira de Santana. 2014.
- AL-SNAFI, P. D. A. E. Nutritional and therapeutic importance of *Daucus carota*- A review. **IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR)**, v. 7, n. 2, p. 72–88, jun. 2017.
- ARAÚJO, W.R.M. et al. Inserção da fitoterapia em unidades de saúde da família de São Luís, Maranhão: realidade, desafios e estratégias. **Revista Brasileira de Medicina da Família e Comunidade**. v. 9, n.32, p. 258-263. 2014.
- ARJAIBI, H.M.; AHMED, M.S.; HALAWEISH, F.T. Mechanistic investigation of hepatoprotective potential for cucurbitacins. **Medicinal Chemistry Research**. v.26, p.1567-1573. 2017.
- ATTARD, E.; MARTINOLI, M.G. Cucurbitacin E, An Experimental Lead Triterpenoid with Anticancer, Immunomodulatory and Novel Effects Against Degenerative Diseases. A Mini-Review. **Curr Top Med Chem**. v.15, n. 17, p.1708-13. 2015.

AZULAY, R. & AZULAY, D. *Dermatologia*. Guanabara: Koogan, 1997.

BABAEI, K., et al. Studying the Effect of *Aloe Vera* Ointment on Wound Healing of CABG Surgery in Diabetic Patients. **Journal of Research in Medical and Dental Science**. v.6, n.1. p. 256-260. 2018.

BALASUBRAMANIAM, P.; PARI, L.; MENON, V. P. Protective effect of carrot (*Daucus carota* L.) against lindane - induced hepatotoxicity in rats. **Phytotherapy Research**, v. 12, n. 6, p. 434–436, set. 1998.

BALBACH A, BOARIM D. **As Hortalças na Medicina Natural**. 2ª Ed. Itaquacetuba: Vida Plena, 280p. 1993.

BALBINO C.A.; PEREIRA L.M; CURI. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 41, n. 1, p. 27-51. 2005.

BARDA, S. et al. Oil from pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) seeds: evaluation of its functional properties on wound healing in rats. **Lipids in Health and Disease** . v. 15, n. 73, p. 3-12. 2016.

BARTHOLOMEEUSEN S. et al. Epidemiology and comorbidity of erysipelas in primary care. **Dermatology**. v. 215, p. 118–122, 2007.

BENÍTEZ, G.; GONZÁLEZ-TEJERO, M.R.; MOLERO, M. J. Pharmaceutical ethnobotany in the Western part of Granada province (Southern Spain): Ethnopharmacological synthesis. **J Ethnopharmacol**. v.129, p.87-105. 2010.

BERNARDES, C.H.A. et al. Experiência clínica na avaliação de 284 casos de erisipela. **Anais brasileiros Dermatologia**. v.77, n.5, p.605-609. 2002.

BIESKI, I.G. et al. Ethnobotanical study of medicinal plants by population of Valley of Juruena region, Legal Amazon, Mato Grosso, Brazil. **J Ethnopharmacol**. v.173, p. 383-423. 2015.

BILLROTH, T. (1877). **Lectures on surgical pathology and therapeutics**. London: The New Sydenham Society.

BISHAYEE, A.; SARKAR, A.; CHATTERJEE, M. Hepatoprotective activity of carrot (*Daucus carota* L.) against carbon tetrachloride intoxication in mouse liver. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 47, n. 2, p. 69–74, jul. 1995.

BLÄCKBERG. A.; TRELL, K.; RASMUSSEN, M. Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. **BMC Infect Dis**. v.15, n.402. 2015.

BOMBARDELLI, E.; MORAZZONI, P. *Cucurbita pepo* L. **Fitoterapia**, Milano, v. 68, n. 4, p. 291-302, 1997.

BONA, E. A. M. et al. Comparação de métodos para avaliação da atividade

antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de extratos vegetais aquosos e etanólicos. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 81, n. 3, p. 218–225, set. 2014.

BONESSO, M.F. et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in non-outbreak skin infections. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 45, n.4, p.1401–1407, 2014.

BORGES, N. Erysipelas in the elderly: Are the concerns and economic burden increasing? Apropos of a case. **Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.** v. 20 p. 63-6. 2011.

BOUYAHYA, A. et al. Medicinal plant products targeting quorum sensing for combating bacterial infections. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 10, n. 8, p. 729–743, ago. 2017.

BOYKO, W.L., et al. Poster presentation, 4th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, May 23-26, 1999, Arlington, Virginia, USA

BOYLE-VAVRA S.; DAUM RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Panton-Valentine leukocidin. **Lab Invest** v. 87, p. 3-9, 2007.

BRAGA, F.G. et al. Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. **J Ethnopharmacol.** v.111, p.396-402. 2007.

BRASILEIRO B.G et al . Plantas medicinais utilizadas pela população atendida no "Programa de Saúde da Família", Governador Valadares, MG, Brasil. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** v. 44, n. 4, p. 629-636, 2008.

BRINDLE, R. et al. Assessment of antibiotic treatment of cellulitis and erysipelas.

BROUWER, S. et al. *Streptococcus pyogenes* adhesion and colonization. **FEBS Letters**, v. 590, n. 21, p. 3739–3757, nov. 2016.

CAETANO M., A. I. Erisipela. **Acta Med Port**, v. 18, p. 385–394, 2005.

CAILI, F.; HUAN, S.; QUANHONG, L. A Review on Pharmacological Activities and Utilization Technologies of Pumpkin. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 61, n. 2, p. 70–77, 7 jun. 2006.

CALVETTI, P.U. et al. Aspectos biopsicossociais e qualidade de vida de pessoas com dermatoses crônicas. **Psicologia,saúde & doenças.** v.18, n.2, p. 297-307. 2017.

CARVALHO, C.A. de et al . Estudo espectrométrico de diferentes estádios fenológicos da *Brassica oleracea* var. capitata. **Rev. bras. Farmacogn.** v. 18, n. 2, p. 249-257, 2008.

CASTILLO, RM, RAMIREZ, LE , CHALALA, M. Caracterización fitoquímica preliminar de *Cucurbita pepo* L. cultivada en Cuba. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 11, n. 3–4, p. 1, 2006.

CAVERO, R.Y.; AKERRETA, S.; CALVO, M.I. Pharmaceutical ethnobotany in Northern Navarra (Iberian Peninsula). **J Ethnopharmacol.** v.133, p.138-46. 2011

CERCATO, L. M. et al. A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment? **Journal of Ethnopharmacology**, v. 176, p. 286–296, dez. 2015.

CHAN, S.C; KO, H.H.; LIN, C.N. New prenylflavonoids from *Artocarpus communis*. **J. Nat. Prod.** v. 66, p. 427–430. 2003.

CHANG, S. et al. Infection with Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Containing the vanA Resistance Gene. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 14, p. 1342–1347, 3 abr. 2003.

CHANTARAWARATIT, P. et al. Acemannan sponges stimulate alveolar bone, cementum and periodontal ligament regeneration in a canine class II furcation defect model. **Journal of Periodontal Research**, v. 49, n. 2, p. 164–178, abr. 2014.

CHAO, W.W. et al. The production of nitric oxide and prostaglandin E2 in peritoneal macrophages is inhibited by *Andrographis paniculata*, *Angelica sinensis* and *Morus alba* ethyl acetate fractions. **J Ethnopharmacol.** v. 122, p. 68-75. 2009.

CHARTIER, C.; GROSSHANS, E. Erysipelas: An Update. **International Journal of Dermatology**. v. 5, n. 11, p.779-781, 1996.

CHEN, K. et al. Drug-resistance dynamics of *Staphylococcus aureus* between 2008 and 2014 at a tertiary teaching hospital, Jiangxi Province, China. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 97, 25 dez. 2017.

CHILLER, K.; SELKIN, B.A.; MURAKAWA, G.J. Skin Microflora and Bacterial Infections of the Skin. **The Society for Investigative Dermatology**. v. 6, n. 3, p. 170-174, 2001.

CHO, S. CHUNG, M.H. a review on the relationship Between *Aloe vera* components and their biologic effects. **Seminars in Integrative Medicine**.v. 11, n. 1. p. 53-62, 2003.

CHONOKO, U. G.; RUFAI, A. B. Phytochemical screening and antibacterial activity of Cucurbita pepo (pumpkin) against *Staphylococcus aureus* and *Salmonella typhi*. **Bajopas**. v. 4, n.1. 2011.

COADY, Y.; BOYLAN, F. Ethnopharmacology in Ireland: An overview. **Rev Bras Farmacogn.** v.24, p.197-205. 2014.

COELHO-FERREIRA M. Medicinal knowledge and plant utilization in an Amazonian coastal community of Marudá, Pará state (Brazil). **J Ethnopharmacol.** v. 126, p. 159-75. 2009.

COIMBRA, R. Notas de Fitoterapia, 2. ed. Ed. Silva Araújo, Rio de Janeiro, p.292-293, 1958.

CONCHEIRO J. et al. Erysipelas and cellulitis: a retrospective study of 122 cases. **Actas Dermosifiliogr.** v. 100, n.10, p. 888-94. 2009.

CORONA-CASTAÑEDA, B, et al. Resin glycosides from *ipomoea wolcottiana*

COURTNEY, H.S.; DALE, D.L.H. Differential Effects of the Streptococcal Fibronectin-Binding Protein, FBP54, on Adhesion of Group A Streptococci to Human Buccal Cells and HEp-2 Tissue Culture Cells. **Infection and Immunity**, v. 64, n.7, p. 415–2419, 1996

CUZZI, et al. Enzimas extracelulares produzidas por fungos endofíticos isolados de *Baccharis Dracunculifolia* D.C. (ASTERACEAE). **Global Science and Technology**, v. 04, n. 02, p.47 – 57, 2011.

DAS, P.K. et al. *Woodfordia fruticosa*: Traditional uses and recent findings. **J Ethnopharmacol.** v.110, p. 189-99. 2007

DAVIS, E.W.; YOST, J.A. The ethnomedicine of the waorani of Amazonian Ecuador. **J Ethnopharmacol.** v.9, p. 273-97. 1983.

DAVIS, J. S. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*. **Internal Medicine Journal**, v. 35, n. s2, p. S79–S96, dez. 2005.

DESMARCHELIER, C.; et al. Ritual and medicinal plants of the Ese'ejas of the Amazonian rainforest (Madre de Dios, Peru). **J Ethnopharmacol.** v.52, p.45-51, 1996.

DJURIC, O. et al. Antimicrobial resistance of selected invasive bacteria in a tertiary care center: results of a prospective surveillance study. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 10, n. 12, 30 dez. 2016.

DOMINGUEZ-FERNANDEZ, R.N. et al. El gel de *Aloe vera*: estructura, composición química, procesamiento, actividad biológica e importancia en la industria farmacéutica y alimentaria. **Revista Mexicana de Ingeniería Química.** v. 11, n. 1, p. 23-43. 2012.

DONKER, et al. Population genetic structuring of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone MRSA-15 within UK reflects patient referral patterns. **Microbial Genomics**, v.3, n. 7, p 1-13. 2017.

DUPUY, A. et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. **BMJ.** v.318.1999.

DUTRA, R.C. et al. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacol Res.** 112:4-29. 2016.

Evaluation of Antioxidant, Total Phenol and Flavonoid Content and Antimicrobial Activities of *Artocarpus altilis* (Breadfruit) of Underutilized Tropical Fruit Extracts. **Appl Biochem Biotechnol.** 2015.

FARIAS, M.V.S. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato de *Cucurbita pepo* L. sobre *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. Monografia. Universidade estadual da Paraíba. 2012.

FEITOSA, T. F. et al. Anthelmintic efficacy of pumpkin seed (*Cucurbita pepo* Linnaeus, 1753) on ostrich gastrointestinal nematodes in a semiarid region of Paraíba State, Brazil. **Tropical Animal Health and Production**, v. 45, n. 1, p. 123–127, 9 dez. 2012.

FERREIRA, A.; BOLLAND, M.J.; THOMAS, M.G. Meta-analysis of randomised trials comparing a penicillin or cephalosporin with a macrolide or lincosamide in the treatment of cellulitis or erysipelas. **Infection**. v. 44. n.5. p. 607-15. 2016.

FERRETTI, J.J. et al. Complete genome sequence of an M1 strain of *Streptococcus pyogenes*. **Proc Natl Acad Sci**. v. 10, n.98, p. 4658-63. 2001.

FIRDOUS, S. M.; SAUTYA, D. Medicinal plants with wound healing potential. Bangladesh. **Journal of Pharmacology**.v.13, n.1, p. 41-52. 2018.

FIRMINO, I.C.L. Infecções de pele e partes moles: proposta de protocolo de atendimento em unidade pediátrica. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização)- Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília (2010).

FONSECA, A.; BATISTA, A. Impacto das doenças dermatológicas na qualidade de vida. **Rev. cienc. salud med**. v. 5, n. 1. 2017.

FOX, L. T. et al. *In vitro* wound healing and cytotoxic activity of the gel and whole-leaf materials from selected aloe species. **J Ethnopharmacol**. v. 200, p. 1–7. 2017.

GAI, Q.Y, et al. Enzyme-assisted aqueous extraction of oil from Forsythia suspense seed and its physicochemical property and antioxidant activity. **Ind Crops Prod**. v. 51, p. 274-8. 2013.

GALIMAND, M. et al. AAC(3)-XI, a new aminoglycoside 3-Nacetyltransferase from *Corynebacterium striatum*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**.v. 59, p. 5647–5653. 2015.

GANIE, S.A.et al. Effect of long dose exposure of *Podophyllum hexandrum* methanol extract on antioxidant defense system and body and organ weight changes of albino rats. **Asian Pac J Trop Biomed**. v. 2, p. S1600-5. 2012.

GARCIA, C.S.; UEDA, S.M.Y.; MIMICA, L.M.J. Avaliação da atividade antibacteriana *in vitro* de extratos hidroetanólicos de plantas sobre *Staphylococcus aureus* MRSA e MSSA. **Rev Inst Adolfo Lutz**. v. 70. n. 4. p. 589-98. 2011.

GELATTI, T.; OLIVEIRA, G.; COLET, C.F. Potenciais interações relacionadas ao uso de medicamentos, plantas medicinais e fitoterápicos em mulheres no período do climatério. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online**. v.8, n.2, p. 4328-4346. 2016.

GHAJ, I.; GHAI, S. Exploring bacterial outer membrane barrier to combat bad bugs. **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 10, p. 261–273, ago. 2017.

GIL-CIFUENTES, L.; JIMÉNEZ, R.A.;FONTANILLA, M. F. Evaluation of collagen type I scaffolds including gelatin-collagen microparticles and *Aloe vera* in a model of full-thickness skin wound. **Drug Delivery and Translational Research**. 2018.

GILL, N. S.; BALI, M. Isolation of Anti Ulcer Cucurbitane Type Triterpenoid from the Seeds of Cucurbita pepo. **Research Journal of Phytochemistry**, v. 5, n. 2, p. 70–79, 1 fev. 2011.

GONÇALVES, Á.L., et al. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of *Brassica oleracea* L. var. acephala DC. in different cells of mice. **J Ethnopharmacol.** 143(2):740-5. 2012.

GONZÁLEZ, B. et al. Inhibición del crecimiento de Giardia Lamblia por acción del extracto acuoso y metanólico de semillas de Cucurbita Pepo. **RIDE Revista Iberoamericana para la Investigación y el Desarrollo Educativo.** v.1, n.1, 2010.

GUO, X.; MEI, N. Aloe vera: A review of toxicity and adverse clinical effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* v. 2, n. 34, p. 77-96. 2016

HABEEB, F. et al. Screening methods used to determine the anti-microbial properties of Aloe vera inner gel. **Methods**, v. 42, n. 4, p. 315–320, ago. 2007.

HALLAL, P.C. *et al.* Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. **Lancet.** v. 380, p. 247–57, 2012.

HALL-STOODLEY, L.; COSTERTON, J. W.; STOODLEY, P. Bacterial biofilms: from the Natural environment to infectious diseases. **Nature Reviews Microbiology**, v. 2, n. 2, p. 95–108, fev. 2004.

HAMMAN, J. H. Composition and Applications of *Aloe vera* Leaf Gel. **Molecules**, v. 13, n. 8, p. 1599–1616, 8 ago. 2008.

HAMPEL, A, MOSANDL, A, WUST, M. Biosynthesis of mono- and sesquiterpenes in carrot roots and leaves (*Daucus carota* L.): metabolic cross talk of cytosolic mevalonate and plastidial methylerythritol phosphate pathways. **Phytochemistry**. v. 66. p. 305–311. 2005

HAN, A.R. et al. Prenylated flavonoids from the heartwood of *Artocarpus communis* with inhibitory activity on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production. **J. Nat. Prod.** 69, 719–721. 2006

HARBONE, J.B. Phytochemical methods. 3.ed. London: Chapman & Hall, 1998p.

HARI, A. et al. *Artocarpus*: a review of its phytochemistry and pharmacology. **Journal of pharma search.** V. 9. N.1. 2014.

HARRY S. COURTNEY, DALE, D. L. H. Differential Effects of the Streptococcal Fibronectin-Binding Protein, FBP54, on Adhesion of Group A Streptococci to Human Buccal Cells and HEp-2 Tissue Culture Cells. **INFECTION AND IMMUNITY**, v. 64, n. 7, p. 415–2419, 1996.

HASHEMI, S.A.; MADANI, S.A.; ABEDIANKENARI, S. The Review on Properties of *Aloe Vera* in Healing of Cutaneous Wounds. **BioMed Research International.** 2015

HEKMATPOU, D. *et al.* The Effect of Aloe Vera Clinical Trials on Prevention and Healing of Skin Wound: A Systematic Review. **Iran. J. Med. Sci.** ; v. 44, n 1, 2019.

HERNADES, L.S. Farmacologia e fitoquímica de extratos e formulações de *Jacaranda decurrens* Cham, *Jacaranda caroba* (Vell) DC e *Piper umbellatum* L. Tese. Universidade de São Paulo. 2015.

HU, F. *et al.* Free radical scavenging activity of extracts prepared from fresh leaves of selected Chinese medicinal plants. **Fitoterapia.** v.75, p.14-23. 2004.

IDU, M., *et al.* Effect of *Stachytarpheta jamaicensis* L. (Vahl.) on Wistar Rats: serum biochemistry and ultrasonography. **Research paper.** v. 6. n.4. p.646-649. 2006.

INGHAMMAR M, RASMUSSEN M, LINDER A. Recurrent erysipelas – Risk factors and clinical presentation. **BMC Infect Dis.**14:270. 2014.

INGHAMMAR, M.; RASMUSSEN, M. & LINDER, A. Recurrent erysipelas - risk factors and clinical presentation. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n.1, p.270, 2014.

IRSHAD, M.; AHMAD, I.; MEHDI, S.J.; GOEL, H.C.; RIZVI, M.M.A. Antioxidant capacity and phenolic content of the aqueous extract of commonly consumed cucurbits. **Int J Food Prop.** v. 17, n.1, p. 179–186. 2010.

ISAAC, C. *et al.* Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Revista de Medicina.** v. 89, n. 3, p. 125-31. 2010.

ISOBE, T., OHSAKI, A.; NAGATA, K. Antibacterial constituents against *Helicobacter pylori* of brazilian medicinal plant, Pariparoba. **Yakugaku Zasshi.** v.122, n.4, p.291-4. 2002.

IWAMOTO, L.H. Anticancer and Anti-Inflammatory Activities of a Standardized Dichloromethane Extract from *Piper umbellatum* L. Leaves. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.** 2015.

JAGTAP, U. B.; BAPAT, V. A. Artocarpus: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **J Ethnopharmacol.** v. 129, n. 2, p. 142–166, maio 2010.

JAIN, A, *et al.* Medicinal plant diversity of Sitamata wildlife sanctuary, Rajasthan, India. **J Ethnopharmacol.** v.102, p.143-57. 2005.

JALAL, T.K. *et al.* Evaluation of Antioxidant, Total Phenol and Flavonoid Content and Antimicrobial Activities of *Artocarpus altilis* (Breadfruit) of Underutilized Tropical Fruit Extracts. **Appl Biochem Biotechnol.** 2015.

JAMAL, M. *et al.* Bacterial biofilm and associated infections. **Journal of the Chinese Medical Association**, out. 2017.

JUNIOR, C.; SCHEFFER, C.MC. Boas práticas agrícolas (BPA) de plantas medicinais, aromáticas e condimentares. Instituto Paranaense de Assistência Técnica e Extensão Rural - EMATER, Curitiba, Paraná. 2009.

KAROUSOU, R, et al. “Mints”, smells and traditional uses in Thessaloniki (Greece) and other Mediterranean countries. **J Ethnopharmacol.** v. 109, p. 248-57. 2007.

KAWEETEERAWAT, C. et al. Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria mediated by silver nanoparticles. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, p. 1–14, 11 out. 2017.

KLOTZ, C. et al. Adherence to antibiotic guidelines for erysipelas or cellulitis is associated with a favorable outcome. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.** v. 38, p. 703–709. 2019.

KOSIOR, E.; REICH, A. Evaluation of Antibiotic Treatment on the Duration of Hospitalization of Patients with Erysipelas and Bacterial Cellulitis. **Dermatol Ther (Heidelb).** v. 9, n.1, p.159-166. 2019.

KRASAGAKIS, K.. Analysis of epidemiology, clinical features and management of erysipelas. **International Journal of Dermatology.** v.49. p. 1012–1017. 2010.

LANA, M.M.; TAVARES, S.A. Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento, empresa de assistência técnica e extensão rural do distrito federal. 50 hortaliças, como comprar, conservar e consumir. Brasília, EMBRAPA.Hortaliças, 2010, 290p.

LANS, C.A. Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine.** n. 2. v. 45. 2006.

LANSKY, E.P. *Ficus* spp. (fig): Ethnobotany and potential as anticancer and anti-inflammatory agents. **J Ethnopharmacol.** v.119, p. 195-213. 2008.

LAWRENCE, R., TRIPATHI, P., JEYAKUMAR, E. Isolation, purification and evaluation of antibacterial agents from *Aloe vera*. **Brazilian Journal of Microbiology**, n. 40, p. 906–915, 2009.

LEBEAUX, D.; GHIGO, J.-M.; BELOIN, C. Biofilm-Related Infections: Bridging the Gap between Clinical Management and Fundamental Aspects of Recalcitrance toward Antibiotics. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 78, n. 3, p. 510–543, 1 set. 2014.

LEITE, M.C.A. Caracterização nutricional e a atividade de folhas orgânicas de cenouras (*Daucus carota* L.). Dissertação. Universidade Federal da Paraíba. 2010.

LE MOS, M. et al. Gastroprotective activity of hydroalcoholic extract obtained from the leaves of *Brassica oleracea* var. *acephala* DC in different animal models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 138, n. 2, p. 503–507, nov. 2011.

LEV, E.; AMAR, Z. “Fossils” of practical medical knowledge from medieval Cairo.

LIMA, D. F. et al. Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de duas unidades básicas de saúde. *Rev Rene.* v. 15, n.3, p. 383-90. 2014.

LIN, C.N., SHIEH, W.L. Pyranoflavonoids from *Artocarpus communis*. **Phytochemistry.** 31, 2922–2924. 1992.

- LIU, Y. et al. Molecules that Inhibit Bacterial Resistance Enzymes. **Molecules**. v. 24. n.1. p. 5-57. 2019.
- LOGARANJAN K. et al. Shape- and Size-Controlled Synthesis of Silver Nanoparticles Using *Aloe vera* Plant Extract and Their Antimicrobial Activity. **Nanoscale Research Letters**. v.11, n. 520. 2016.
- LOPES, M.A.; OBICI, S.; ALBIERO, A.L. M. Conhecimento e intenção de uso da fitoterapia em uma unidade básica de saúde. **Interface saúde e ambiente**. v.01, n.01, p. 53-59. 2012.
- LORDANI, T.V.A. et al. Therapeutic Effects of Medicinal Plants on Cutaneous Wound Healing in Humans: A Systematic Review. **Mediators of Inflammation**. v. 2018, p.1-12. 2018
- LORENZI, H.E. Plantas Medicinais No Brasil/Nativas e Exóticas. Nova Odessa: Instituto Plantarum; 2002.
- LUDWIG, M.W.B. et al. Qualidade de vida e localização da lesão em pacientes dermatológicos*. **Bras Dermatol**. v.84, n. 2, p.143-50. 2009.
- MACHADO, D.C.; CZERMAINSKI, S.B.C; LOPES, E.C. Percepções de coordenadores de unidades de saúde sobre a fitoterapia e outras práticas integrativas e complementares. **Saúde debate**. v. 36, n. 95, p. 615-623. 2012
- MAJEWSKA, I.; GENDASZEWSKA-DARMACH.E. Proangiogenic activity of plant extracts in accelerating wound healing - a new face of old phytomedicines. **Acta Biochim Pol.**, v.58, p.449-460, 2011.
- MARQUES, P.A. et al. Prescrição farmacêutica de medicamentos fitoterápicos. Brazilian Journal of Natural Sciences. v 1, p 1-9. 2019.
- MARTELLI, A.; CARVALHO, L.A.H.B. Percepção dos moradores do distrito de Eleutério, município de Itapira-SP, acerca da utilização de plantas medicinais. **Arch Health Invest**. v.8. n.2. p. 79-84. 2019
- MARTÍNEZ, A.R.; RUBIO, E.M. Tratamiento empírico antibiótico de los síndromes infecciosos más prevalentes. **Medicine**. v.12. n.23. p.1317-23. 2016
- MARTINS, G.A.; ARRUDA, L.; MUGNAINI, A.S.B. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. **An. Bras. Dermatol**. v. 79, n. 5, p. 521-535. 2004.
- MARTINS, J. M. Uso da babosa (*Aloe vera*) na reparação de feridas abertas provocadas cirurgicamente em cães. Originalmente apresentada como monografia. Universidade Federal de Campina Grande. 2010.
- McCOOL, R. et al. Systematic review and network meta-analysis of tedizolid for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections caused by MRSA. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 39, 7 dez. 2017.

- MEDEIROS, C.A.M.; BOICA, JUNIOR, ARLINDO, LEAL. Efeito da aplicação de extratos aquosos em couve na alimentação de largatas de *Ascia monuste orseis*. **Bragantia**. v. 64, n. 4, p. 633-641. p. 200.
- MENEZES, E.A.; MENDES, L.G.; CUNHA, F.A. Resistência a antifúngicos de *Candida tropicalis* isoladas no Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 42, n.3, p. 354-355, 2009.
- MESIA-VELA, S. et al. Pharmacological study of *Stachytarpheta cayennensis* Vahl in rodents. **Phytomedicine**, v. 11, n. 7–8, p. 616–624, nov. 2004.
- MIGNOUNA H.D.; DANSI, A.; ZOK, S. Morphological and isozymic diversity of the cultivated yams (*Dioscorea cayennensis*/*Dioscorea rotundata* complex) of Cameroon. **Genet. Resour. Crop Evol.** v.49, p. 21-29, 2002.
- MIGNOUNA, H.D., et al. PCR marker-based analysis of wild and cultivated yams (*Dioscorea* spp.) in Nigeria: genetic relationships and implications for ex situ conservation. **Genet. Resour. Crop Evol.** v.52, p.755-763, 2005.
- MILLER, L. G. et al. Necrotizing Fasciitis Caused by Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 14, p. 1445–1453. 2005.
- MODRZEWSKA, B.; KURNATOWSKI, P. Selected pathogenic characteristics of fungi from the genus *Candida**. **Annals of Parasitology**. v. 59, n. 2, p. 57–66, 2013.
- MONTE, B.K.S. et al. Quality of life of patients with vasculogenic ulcers in outpatient treatment. **Revista RENE**. 2018.
- MORIYAMA, M. et al. Beneficial Effects of the Genus Aloe on Wound Healing, Cell Proliferation, and Differentiation of Epidermal Keratinocytes. **PLoS ONE**. v.11, n.10. 2016.
- NEJATZADEH-BARANDOZI, F. Antibacterial activities and antioxidant capacity of *Aloe vera*. **Organic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 3, n. 1, p. 5, 2013.
- NEUHAUS F. C. BADDILEY J. A continuum of anionic charge: structures and functions of D-alanyl-teichoic acids in gram-positive bacteria. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**. v. 67, n.4, p. 686–723, 2003.
- NGHONJUYI, N. W. et al. Acute and sub-chronic toxicity studies of three plants used in Cameroonian ethnoveterinary medicine: *Aloe vera* (L.) Burm. f. (Xanthorrhoeaceae) leaves, *Carica papaya* L. (Caricaceae) seeds or leaves, and *Mimosa pudica* L.
- NICOLETTI, M.A. et al. Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes. **Revista Saúde**. v. 4, n. 1, p. 25-39, 2010.

- NWOKOCHA, C. et al. Aqueous extract from leaf of *Artocarpus altilis* provides cardio-protection from isoproterenol induced myocardial damage in rats: Negative chronotropic and inotropic effects. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 203, p. 163–170. 2017.
- OBIDIEGWU, J. et al. Ploidy level studies on the *Dioscorea cayennensis/Dioscorea rotundata* complex core set. **Euphytica**, v. 169, n. 3, p. 319–326, 21 out. 2009.
- OKAJIMA, R.M.; FREITAS, T.H.; ZAITZ, C. Erysipelas: a clinical study of 35 patients hospitalized at the São Paulo Central Hospital of Irmandade da Santa Casa de Misericórdia. **Ann Bras Dermatol**. v.79, p.295-303. 2004.
- OKOYE, T. C. et al. Immunomodulatory effects of *Stachytarpheta cayennensis* leaf extract and its synergistic effect with artesunate. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, n. 1, p. 376, 5 dez. 2014.
- OLIVEIRA, et al. Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 10, n. 1, p. 89–197, 2008.
- OLIVEIRA, A. P.; FREITAS, N.; SANTOS, E. S.. Produtividade do inhame em função de fertilização orgânica e mineral e de épocas de colheita. **Hortic. Bras.** v. 19, n. 2, p. 144-147, 2001.
- OLIVEIRA, A.C. et al. Qualidade de vida de pessoas com feridas crônicas. **Acta Paul Enferm.** v. 32. n.2, p.194-201. 2019.
- OLIVEIRA, B.G.R.B.; LIMA, F.F.S.; ARAÚJO, J.O. Ambulatório de Reparo de Feridas - perfil da clientela com feridas crônicas. Um estudo prospectivo. **Online Brazilian Journal of Nursing**. v.7,n. 2. 2008.
- OLIVEIRA, S.H.S; SOARES, M.J.G.; Oliveira; ROCHA, P.S. Uso de cobertura com colágeno e aloe vera no tratamento de ferida isquêmica: estudo de caso. **Rev. esc. enferm. USP**, v. 44, n. 2, p. 346-351, 2010.
- OMS. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO; 2014.
- ORTIZ-LAZO, et al. Actualización en el abordaje y manejo de celulitis. **Dermatología Práctica**. 2018.
- OYINLOYE, O.E. et al. Effects of Extracts of *Daucus carota* and *Brassica oleraceae* on Ethanol-induced Gastric Ulcer. **Afr. J. Biomed. Res.**v.22, p. 89-95. 2019.
- OZSOY, N.; CANDOKEN, E.; AKEV, N. (2009). Implications for degenerative disorders: Antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid, β -carotene and β -tocopherol in *Aloe vera*. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.2, n.2, p. 99–106, 2009
- PANT, S.; PANT, V. Status and conservation management strategies for threatened plants of Jammu and Kashmir. **J Phytol**. v.3, p. 50-6, 2011.

PARENTE, L. M. L. et al. Efeito cicatrizante e atividade antibacteriana da *Calendula officinalis* L. cultivada no Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 11, n. 4, p. 383–391, 2009.

PATIL, A.D., et al. A new dimeric dihydrochalcone and a new prenylated flavone from the bud covers of *Artocarpus altilis*: potent inhibitors of cathepsin K. **J. Nat. Prod.** v. 65, p. 624–627. 2002.

PATIL, M.V.; KANDHARE, A.D.; BHISE, S.D. Pharmacological Evaluation of Ethanolic Extract of *Daucus carota* Linn Root Formulated Cream on Wound Healing Using Excision and Incision Wound Model. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**. v. 2, p. S646-S655, 2012).

PECKOLT, W. Contribuição à Matéria Médica vegetal do Brasil: estudo farmacognóstico de *Heckeria umbellata* (L) Kunth. *Memórias do Instituto Butantã*, v.15, p.1-13, 1941.

PEIXOTO, A.B.; NOVIS, C.F.L, VILELA, G.M.; LERER, C. Kerion: a importância da sua diferenciação com infecção bacteriana do couro cabeludo. Relato de caso*. **Revista Brasileira Clínica Médica**. V. 10, n. 3, p.243-5, 2012.

PENIDO, C. et al. Anti-inflammatory and anti-ulcerogenic properties of *Stachytarpheta cayennensis* (L.C. Rich) Vahl. **J Ethnopharmacol.** v. 104, n. 1–2, p. 225–233, mar. 2006.

PEREIRA, C.O, et al. Abordagem etnobotânica de plantas medicinais utilizadas em dermatologia na cidade de João Pessoa-Paraíba, Brasil. **Rev Bras Planta Med.** v.7, p. 9-17. 2005.

PEREIRA, G.I.S, et al . Avaliação química da folha de cenoura visando ao seu aproveitamento na alimentação humana. **Ciênc. agrotec.**, Lavras , v. 27, n. 4, p. 852-857, 2003.

PEREIRA, Z.V. et al. Medicinal plants used by Ponta Porã community, Mato Grosso do Sul State. **Acta Sci Biol Sci.** v.31, p. 293-9. 2009.

PETKEVICIUTE, Z. et al. Urban ethnobotany study in Samogitia region, Lithuania. **J Med Plants Res.** v. 4, p. 64-71. 2010.

PINILLA, et al. Determination of adhesion factors associated with biofilm formation in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. **Nova [online]**. v.15, n. 27, p.67-75. 2017.

PIRIZ, M.A, et al. Medicinal plants in the wound healing process: a literature review. **Rev Bras Planta Med.** v.16, p. 628-36. 2014.

PORRO, A.M.; YOSHIOKA, M.C.N. Manifestações dermatológicas da infecção pelo HIV *. **An bras Dermatol.** v. 75, n.6, p.665-691. 2000.

PRADHAN, C. et al. Phytoconstituent screening and comparative assessment of antimicrobial potentiality of *Artocarpus altilis* fruit extracts. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. v.5, n.3, 2013.

RAMOS DUARTE, V. A. et al. Identificación, establecimiento in vitro y análisis fitoquímico preliminar de especies silvestres de ñame (*Dioscorea* spp.) empleadas con fines medicinales. **Revista Colombiana de Biotecnología**, v. 17, n. 1, p. 9–17, 22 maio 2015.

RANDAU, K. P. et al. Estudo farmacognóstico de *Croton rhamnifolius* e *Croton rhamnifolioides* Pax & Hoffm. (Euphorbiaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, V. 14, n. 2, p.89-96, 2004.

RANGANATHAN, R.; VIJAYALAKSHMI, R.; PARAMESWARI, P. Ethnomedicinal survey of Jawadhu hills in Tamil Nadu. **Asian J Pharm Clin Res**. v.5, p. 45-9. 2012.

REPETTO, et al. 4-Nerolidylcatechol from *Pothomorphe* spp. scavenges peroxy radicals and inhibits Fe(II)- dependent DNA damage. *Planta Medica*, v.63, p.561- 563, 1997.

REX, J. H. et al. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, n. 4, p. 662–678, 1 abr. 2000.

REYNOLDS, T.; DWECK, A. *Aloe vera* leaf gel: a review update. **J Ethnopharmacol**. v.68, p. 3–37.1999.

RIGAT, M, et al. J. Studies on pharmaceutical ethnobotany in the high river ter valley (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula). **J Ethnopharmacol**. v.113, p. 267-77. 2007.

RODA, A. et al. Fatores Clínico-Laboratoriais Associados ao Internamento Prolongado em Doentes com Celulite/Erisipela. **Revista científica da ordem dos médicos**. v. 32. n. 6. P. 448–452. 2019.

RODRIGUES, A.N.; SZYMANIAK, N.P.; SOBRINHO, J.A. Influência das dermatoses na qualidade de vida do portador de *diabetes mellitus*. **Ciência & Saúde Coletiva**. v.15, p. 1325-1332, 2010.

RODRIGUES, E. R. Prospecção química e avaliação de atividade biológica de *pothomorphe umbellata* frente a algumas linhagens de dermatófitos. Tese de doutorado. Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho. 2012.

RODRIGUEZ-FRAGOSO, L. et al. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 227, n.1, p.125–135, 2008.

RODRÍGUEZ-ORTEGA, M. J. et al. Characterization and identification of vaccine candidate proteins through analysis of the group A *Streptococcus* surface proteome. **Nature Biotechnology**, v. 24, n. 2, p. 191–197, 15 mar. 2006.

ROERSCH, C. M. F. B. *Piper umbellatum* L.: A comparative cross-cultural analysis of its medicinal uses and an ethnopharmacological evaluation. **J Ethnopharmacol**. v. 131, n. 3, p. 522–537, out. 2010.

ROJAS, G.C.; Ulate, L.A. Resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. **Revista Medica de Costa Rica y Centroamerica**. v. 621. p. 757 - 763, 2016.

ROSA, M.B. Estudo espectrofotométrico da atividade fotoprotetora de extratos aquosos de *achillea millefolium*, *brassica oleracea* var. *Capitata*, *cyperus rotundus*, *plectranthus barbatus*, *porophyllum ruderale* (jacq.) Cass e *sonchus oleraceus*. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v.1. p. 101-110, 2008.

RUTTER, R. Catálogo de plantas útiles de la Amazonia peruana, 2. ed. Ed. Instituto Lingüístico de Verano, Lima, 1990.

RYAN, P.A; JUNCOSA, B. Group A Streptococcal Adherence. In: Ferretti J.J. Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.

SADDIQ, A. A.; HUDA A.G. *Aloe vera* extract: A novel antimicrobial and antibiofilm against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. **Pak. J. Pharm. Sci.** v.31, n.5, p.2123-2130, 2018.

SAINI, S.;DHIMAN, A.;NANDA, S. Traditional indian medicinal plants with potential wound healing activity: a review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences And Research**. 2018.

SAMUELSSON G, et al. Inventory of plants used in traditional medicine in Somalia. IV. Plants of the families passifloraceae-zygophyllaceae. **J Ethnopharmacol**. v.38, p. 1-29. 1993

SANIASIAYA, J. et al. Antifungal Effect of Malaysian *Aloe vera* Leaf Extract on Selected Fungal Species of Pathogenic Otomycosis Species in *In Vitro* Culture Medium. **Oman Medical Journal** , v. 32, n. 1, p.41–46, 2017.

SANTOS, A.L. et al. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 43. n. 6. p. 413-423. 2007.

SANTOS, E.S. Cultura do Inhame (*Discorea* ssp.). **EMEPA-PB, SEBRAE**, João Pessoa. (2002).

SANTOS, N.Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 13, n. spe, p. 64–70, 2004.

SANTOS, V.M. et al. Erysipelas in the elderly: Are the concerns and economic burden increasing? Apropos of a case. **Acta Dermatoven APA**, v. 20, p. 63–66, 2011.

SARANDY, M.M. Avaliação do efeito cicatrizante do extrato de repolho (*Brassica oleracea* var *captata*) em ratos Wistar. 2007. 59 f. Dissertação (Mestrado em Análises quantitativas e moleculares do Genoma; Biologia das células e dos tecidos) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2007.

SAVOIA, D. Plant-derived antimicrobial compounds: alternatives to antibiotics. **Future Microbiol**. v. n.8, p.979–990. 2012.

SCHECHTER, M.C., WORKOWSKI, K.A., FAIRLEY, J.K. Unusual presentation of chikungunya virus infection with concomitant erysipelas in a returning traveler from the Caribbean: a case report. **Open Forum Infect Dis.** v. 20, n. 1. 2014.

SEVERIN, A., et al. High level oxacillin and vancomycin resistance and altered cell wall composition in *Staphylococcus aureus* carrying the staphylococcal *mecA* and the enterococcal *vanA* gene complex. **J Biol Chem.** v.279, p. 3398-407, 2003.

SEZIK, E, et al. Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in central Anatolia. **J Ethnopharmacol.** v.75, p. 95-115. 2001

SHOKRZADEH, M. et al. Cytotoxicity of hydro-alcoholic extracts of *Cucurbita pepo* and *Solanum nigrum* on HepG2 and CT26 cancer cell lines. **Pharmacognosy Magazine**, v. 6, n. 23, p. 176, 2010.

SILVA, I.B. et al. Use of medicinal plants in the treatment of erysipelas: A review. **Journal of Pharmacognosy Reviews.** V. 12, n. 24, p. 200-207. 2018.

SILVA, JR, I.F. Evaluation of acute toxicity, antibacterial activity, and mode of action of the hydroethanolic extract of *Piper umbellatum* L. **J. Ethnopharmacol.** v.151, n.1, p.137-43. 2014.

SILVA, M.G. et al. Acute and subacute toxicity of *Cassia occidentalis* L. stem and leaf in wistar rats. **J Ethnopharmacol.** v.136, p. 341-6. 2011.

SILVESTRE, MRP.; RIBEIRO, R. Diagnoses and nursing interventions in school-age children with streptococcal lymphangitis in context pediatric of the hospita. **Journal of Nursing UFPE on line**, v. 4, n3, p.1530–1534, 2010.

SIVANANTHAM, S.; Thangaraj, N. Phytochemical Screening, Characterization, Compound Identification and Separation from *Daucus carota* L. **International journal of current research in biosciences and plant biology.**v. 2, n. 7, p. 168-172. 2015.

SOARES, Y. O.; MARQUES, A. A. F.; SPONCHIADO, E. C. J. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos da planta *Pothomorphe umbellata* sobre bactérias comumente encontradas em infecções dentais. **Revista Fitos.** v.4. n.2. 2009.

SODIMBAKU, et al. Carrot (*Daucus carota* L.): Nephroprotective against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. **Indian journal of pharmacology**, v. 48, n. 2, p. 122, 2016.

SOFOWORA, A.; OGUNBODEDE, E.; ONAYADE, A. The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. **Afr J Tradit Complement Altern Med.** v. 10, p. 210-29.2013.

SOLOMON, M. et al. Corticosteroid Therapy in Combination with Antibiotics for Erysipelas. **Isr Med Assoc J.** v. 20, n. 3, p. 37-140, 2018.

- SOUZA, C.T. et al. Determination and evaluation of the mineral composition of breadfruit (*Artocarpus altilis*) using multivariate analysis technique. **Microchemical Journal**. v.128, p. 84–88. 2016.
- SOUZA, P.A. et al. Evaluation of antimicrobial, antioxidant and phototoxic activities of extracts and isolated compounds from *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl, Verbenaceae. **Rev. bras. farmacogn.** v. 20, n. 6, p. 922-928. 2010.
- SOUZA, P.A. et al. Antioxidant activity of natural compounds of *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl, Verbenaceae, by scavenger of mitochondrial reactive oxygen species. **Rev. bras. farmacogn.** v. 21, n. 3, p. 420-426, 2011.
- SOWNDHARARAJAN, K. et al. Effect of acetone extract from stem bark of *Acacia* species (*A. dealbata*, *A. ferruginea* and *A. leucophloea*) on antioxidant enzymes status in hydrogen peroxide-induced HepG2 cells. *Saudi J Biol Sci.* v.22, p. 685-91. 2015.
- SPONCHIADO JÚNIOR, E. C.; MARQUES, A. A. F.; SOARES, Y. O.. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos da planta *Pothomorphe Umbellata* sobre bactérias comumente encontradas em infecções dentais. **Revista Fitos Eletrônica**. v. 4, n. 02, p. 102-106, out. 2013.
- SPONCHIADO JÚNIOR, E.C. et al. *Pothomorphe umbellata* (Caapeba). **Revista Fitos Eletrônica**, v. 3, n. 01, p. 31-37, out. 2007.
- STEER, A.C. et al. Status of research and development of vaccines for *Streptococcus pyogenes*. **Vaccine**. v. 34, p. 2953-8. 2016.
- TABORDA, L.M. et al. Avaliação da qualidade de vida e do sofrimento psíquico de pacientes com diferentes dermatoses em um centro de referência em dermatologia no sul do país. **An Bras Dermatol**. v. 85, n.1, p.52-6. 2010.
- TANDON, N.; YADAV, S.S. Contributions of Indian Council of Medical Research (ICMR) in the area of medicinal plants/traditional medicine. **J Ethnopharmacol**. v. 197, p. 39-45. 2017.
- TAVARES, A. C. et al. Essential oil of *Daucus carota* subsp. *halophilus*: Composition, antifungal activity and cytotoxicity. **J Ethnopharmacol**. v. 119, n. 1, p. 129–134, set. 2008.
- TIRARAVESIT, N. et al. *Artocarpus altilis* heartwood extract protects skin against UVB *in vitro* and *in vivo*. **J Ethnopharmacol**. v. 4, n. 175, p.153-62. 2015.
- TOGNERI, A. M. et al. Estudio de las infecciones por *Staphylococcus aureus* en un hospital general de agudos (2002-2013). **Revista Argentina de Microbiología**, v. 49, n. 1, p. 24–31, jan. 2017.
- TRENTIN, D.S. Potential of medicinal plants from the Brazilian semi-arid region (Caatinga) against *Staphylococcus epidermidis* planktonic and biofilm lifestyles. **J Ethnopharmacol**. v.137. p.327– 335. 2011.

- VALE, A.P. et al. Phytochemical composition and Antimicrobial properties of four varieties of *Brassica oleracea* sprouts. **Food Control**. 2015.
- VASUDEVAN, M.; PARLE, M. Pharmacological Evidence for the Potential of *Daucus carota* in the Management of Cognitive Dysfunctions. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, n. 6, p. 1154–1161, 2006
- VINH, D.C.; EMBIL, J. M. Rapidly progressive soft tissue infections. **The lancet**. v. 5, 2005.
- WAGNER, H.; BLADT, S. Plant drug analysis. 2.ed. New York: Springer Verlag, 1996.
- WAIZEL, J. B. El uso tradicional de las especies del género *Dioscorea*. Departamento de Investigación. Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía. **Revista de Fitoterapia**. v. 9, n.1, p.53-67. 2009.
- WANG, Y. et al. Efflux pump inhibitors: A novel approach to combat efflux-mediated drug resistance in bacteria Current Drug Targets. 17, 702–719. **2016**.
- WEHBE, K.; MROUEH, M.; DAHER, C. F. The Potential Role of *Daucus carota* Aqueous and Methanolic Extracts on Inflammation and Gastric Ulcers in Rats. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 6, n. 1, 16 jan. 2009.
- WEI, B.L., et al. Antiinflammatory flavonoids from *Artocarpus heterophyllus* and *Artocarpus communis*. **J. Agric. Food Chem**. v. 53, p. 3867–3871. 2005.
- WEIGEL, L. M. Genetic Analysis of a High-Level Vancomycin-Resistant Isolate of *Staphylococcus aureus*. **Science**, v. 302, n. 5650, p. 1569–1571, 28 nov. 2003
- WENG, J.R. et al. Antiplatelet prenylflavonoids from *Artocarpus communis*. **Phytochemistry** 67, 824–829. 2006.
- WHITEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: Updated methodology. **J Adv Nurs**. v.52, p.546-53. 2005.
- WOLLINA, U. et al. Complicated Skin and Skin Structure Infection After Erysipelas. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, v. 15, n. 1, p. 68–70, mar. 2016.
- YABUUTI, P.L.K. et al. O exercício físico na terceira idade como instrumento de promoção da saúde. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. v. 11, p. 1-10, 2019.
- YAZDANI, et al. Detection of icaAD Gene and Biofilm Formation in *Staphylococcus aureus* Isolates from Wound Infection. **Iranian Journal of Public Health**. v. 35, n.2, p.25-28.
- ZEREGA, N.J.C. Systematics and Species Limits of Breadfruit (*Artocarpus*, Moraceae). **Systematic Botany**. v. 30. n. 3. pp. 603–615. 2005.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA
(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa Plantas medicinais utilizadas popularmente no tratamento de erisipela: avaliação das atividades antibacteriana e cicatrizante, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Ivanise Brito da Silva. Está sob a orientação da Professora Dr^a Karina *Perrelli Randau*. Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

A pesquisa tem como objetivos: traçar o perfil dos pacientes portadores de erisipela acompanhados nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do Distrito sanitário IV do município de Recife, bem como identificar os micro-organismos presentes nas lesões e investigar a utilização de plantas medicinais como tratamento alternativo para esses pacientes. Serão aplicados dois questionários, com objetivo de avaliar o perfil e identificar o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes.

Os critérios de inclusão são: pacientes diagnosticados com erisipela, cadastrados nas UBS, maiores de 18 anos e que aceitem participar como voluntários da pesquisa. Como critérios de exclusão temos: Indivíduos menores de 18 anos, que apresentem diagnóstico clínico diferente de erisipela e que se recuse a participar da pesquisa e/ou assinar o TCLE.

Esta pesquisa possui o RISCO mínimo de deixá-lo (a) constrangido (a) ao responder algumas questões referentes a sua vida pessoal. Porém com o intuito de minimizar possíveis constrangimentos, a entrevista será realizada em local reservado, sendo garantido que suas informações serão utilizadas unicamente para realização do estudo e o (a) senhor (a) não será identificado (a) como participante da pesquisa. Também apresenta como possíveis riscos relacionados ao momento da coleta dos micro-organismos: incômodo no local, dor e coceira. Para minimizar esses riscos a pesquisadora compromete-se em realizar um curativo utilizando soro fisiológico 0,9%, óleo de girassol, gazes e fita cirúrgica hipoalérgica (Micropore), quando necessário.

Como BENEFÍCIOS diretos para os voluntários a pesquisa proporcionará a identificação dos micro-organismos presentes nas lesões, o que auxiliará no tratamento, visto que informações sobre os tipos de micro-organismos são importantes na escolha adequada do antibiótico para os profissionais de saúde, influenciando dessa forma, na escolha do tratamento e evolução da doença. A pesquisadora compromete-se em informar ao paciente e a equipe de saúde quais as bactérias estão presentes nas lesões para avaliar se o tratamento feito é eficaz contra o micro-organismo presente, além disso, os participantes poderão ser esclarecidos quanto a dúvidas relacionadas à doença.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa através da aplicação dos questionários, ficarão armazenados em pastas de arquivo e computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no departamento de farmácia da UFPE localizado no endereço: Rua Prof Artur de Sá, S/N Cidade Universitária; Recife-PE; CEP: 50740521 – Laboratório de Farmacognosia, pelo período mínimo de 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepecs@ufpe.br).

Assinatura do pesquisadora _____

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A) Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo: Plantas medicinais utilizadas popularmente no tratamento de erisipela: avaliação das atividades antibacteriana e cicatrizante, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Recife ____/____/____.

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____
Assinatura: _____

Nome: _____
Assinatura: _____

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO APLICADO A PACIENTES PORTADORES DE ERISIPELA – PERFIL E USO DE PLANTAS

Questionário aplicado aos pacientes com erisipela – DS IV – Recife/PE

Identificação _____
 Idade _____ Sexo: M ☐ F ☐

1- Escolaridade:
 Ensino Fundamental I () Ensino Fundamental II () Ensino Médio () Ensino superior ()

2- Renda familiar:
 < 1 salário mínimo ☐ 1- 2 salários mínimos ☐ >3 salários ☐

3- Quanto tempo tem a doença?
 < 1 ano ☐ 1-5 anos ☐ > 5 anos ☐

4- Onde faz o tratamento?

5- Já se internou por conta da doença? Se sim, quantas vezes?

6- Como faz o tratamento?

7- Teve recidivas? Se sim, quantas vezes?

8- Usa alguma planta para tratar as feridas?

9- Como usa a planta? Qual parte? Quantas vezes?

10 Quem indicou a utilização da planta?
 Médico ☐ Vizinho ☐ Familiares ☐

12 – Conhece algum efeito tóxico da planta?
 Não ☐ Sim ☐ Qual? _____

APÊNDICE C – ARTIGO APROVADO

Pharmacogn. Rev.A multifaceted peer reviewed journal in the field of Pharmacognosy and Natural Products
www.phcogrev.com | www.phcog.net

REVIEW ARTICLE

Use of Medicinal Plants in the Treatment of Erysipelas: A Review

Ivanise Brito da Silva¹, Rafaela Damasceno Sá², Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo², Karina Perrelli Randau^{1,2}¹Therapeutic Innovation Postgraduate Program, Federal University of Pernambuco, ²Department of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

ABSTRACT

Erysipelas infection is caused by Gram-positive bacteria, in particular, β -hemolytic *Streptococcus pyogenes* streptococci (B, C, and G). Typically treated with benzathine penicillin, the bacterial resistance and entry points in the skin favor disease recurrence. The use of herbs is a widespread traditional practice in the general population as an alternative method for curing diseases and symptoms with subsequent improvement in quality of life. It represents a more affordable treatment for the lower-class population. This article reviews the use of medicinal plants in the treatment of erysipelas. A review was conducted identifying medicinal plants that can be used for the treatment of erysipelas. The search was conducted from publications from 1980 to 2016 by combining the search terms "medicinal plant" and "erysipelas." The databases used in the research were PubMed, Web of Science, Google Scholar, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Latin American and Caribbean Health Sciences, Cochrane Library, Scopus, and ScienceDirect. Data from the included articles are summarized in two tables with ethnopharmacological and pharmacological information. In this review, 30 articles were included. The selected plants have different popular indications of use, for example, to combat fever, inflammatory processes, and skin problems. The pharmacological studies evaluate the anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, toxicological, immunomodulatory, and antiprotozoal properties of plants using *in vitro* and *in vivo* methods. The plants mentioned in this study are reported as viable possibilities for the treatment of erysipelas. Future research may be carried out to elucidate the active principles, mechanisms of action, and pharmacodynamic aspects and thus propose a new treatment.

**ANEXO A - ANUÊNCIA DA PREFEITURA MUNICIPAL DO RECIFE PARA
EXECUÇÃO DO PROJETO**


**PREFEITURA DO
RECIFE**
SECRETARIA DE SAÚDE
Secretaria Executiva de Gestão do Trabalho e Educação em Saúde
Divisão de Educação na Saúde

Cl. nº. 108 / 2015 – DES/GFES/SEGTES/SESAU

Recife, 01 de dezembro de 2015.

Prezado(a) Senhor(a),

Informamos que **Ivanise Brito da Silva**, pesquisadora do Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, **está autorizada**, a desenvolver o projeto de pesquisa, nesse serviço, sob o título "**Plantas Medicinais Utilizadas Popularmente no Tratamento de Erisipela: Avaliação das Atividades Antibacteriana e Cicatrizante**".

Solicitamos agendamento com a pesquisadora para definição do cronograma de realização da pesquisa, considerando a disponibilidade do serviço.

Período da coleta de dados: Novembro de 2015 a março de 2016.
Finalização do projeto: agosto de 2018.

Cordialmente,


Juliana Ribeiro
Chefe de Divisão de Educação na Saúde
Juliana Ribeiro
Divisão de Educação na Saúde
DES/SEGTES/SESAU/PCR
Matrícula nº 99.986-8

Ilmo. (a). Sr. (a).
Polyana Ribeiro
Gerente do Distrito Sanitário IV

ANEXO B - ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA

No.

Data:

Escore DLQI:

O objetivo deste questionário é medir o quanto seu problema de pele afetou sua vida NO DECORRER DA ÚLTIMA SEMANA. Marque com um X a melhor resposta para cada pergunta.

1. Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida? MUITÍSSIMO
Muito Um pouco Nada

2. Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele? MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

3. Na última semana, quanto sua pele interferiu nas suas compras ou nas suas atividades dentro e fora de casa? MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada Não relevante

4. Na última semana, quanto sua pele influenciou na escolha das roupas que você vestiu? MUITÍSSIMO
Muito Um pouco Nada Não relevante

5. Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer? MUITÍSSIMO Muito
Um pouco Nada Não relevante

6. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes? MUITÍSSIMO Muito
Um pouco Nada Não relevante

7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola? Sim Não
Não relevante

Caso sua resposta seja NÃO, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola? Muito Um pouco Nada

8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes? MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada Não relevante

9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais? MUITÍSSIMO
Muito Um pouco Nada Não relevante

10. Na última semana, quanto o seu tratamento para a pele foi um problema deixando sua casa desorganizada ou tomando muito o seu tempo? MUITÍSSIMO Muito Um pouco
Nada Não relevante

Pedimos a gentileza de verificar se todas as perguntas foram respondidas por você. Muito obrigado.

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS □ A.Y. Finlay, G.K. Khan, 1992.

ANEXO C - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DE EM PESQUISA ENVOLVENDO HUMANOS

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Serres Humanos		UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-	
--	--	---	--

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS POPULARMENTE NO TRATAMENTO DE ERISPELA: AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIBACTERIANA E CICATRIZANTE

Pesquisador: Ivanise Brito da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 48994015.3.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.327.378

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto que propõe a investigação da eficácia na utilização de plantas medicinais para o

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Serres Humanos		UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-	
--	--	---	--

Continuação do Parecer: 1.327.378

Outros	CLKPR.docx	08/09/2015 11:49:29	Ivanise Brito da Silva	Aceito
Folha de Rosto	fr.pdf	03/09/2015 20:26:07	Ivanise Brito da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta.png	02/09/2015 14:00:08	Ivanise Brito da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 18 de Novembro de 2015

Assinado por:
Gisele Cristina Sena da Silva Pinho
(Coordenador)