

## *Cissus quadrangularis* (Linn) (Uva Velve) y *Phyllanthus reticulatus* Poir (Linn) (Pancolin) en la cicatrización de heridas

## *Cissus quadrangularis* (Linn) (Uva Velve) and *Phyllanthus reticulatus* Poir (Linn) (Pancolin) in wound healing

Dr. Ivan Felismino Charas Dos Santos,<sup>I</sup> Lic. André Nhambirre,<sup>II</sup> Dra. Otilia Bata Bambo,<sup>II</sup> Dr. José Manuel Mota Cardoso,<sup>III</sup> Lic. Nathalia Celeita Rodríguez,<sup>IV</sup> Lic. Brayan Sayed López Castañeda<sup>IV</sup>

<sup>I</sup> Facultad de Veterinaria, Universidad Eduardo Mondlane, Mozambique. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Estadual Paulista. Botucatu, São Paulo, Brasil.

<sup>II</sup> Facultad de Veterinaria, Universidad Eduardo Mondlane, Mozambique.

<sup>III</sup> Universidad de la Salle, Colombia. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Estadual Paulista. Botucatu, São Paulo, Brasil.

<sup>IV</sup> Universidad de Pamplona, Colombia. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Estadual Paulista. Botucatu, São Paulo, Brasil.

---

### RESUMEN

**Introducción:** *Cissus quadrangularis* (Linn) posee efectos de cicatrización, analgesia y antiinflamatorio. *Phyllanthus reticulatus* Poir (Linn) se utiliza en tratamiento de heridas cutáneas, quemaduras y úlceras.

**Objetivos:** comparar *C. quadrangularis* y *P. reticulatus* en la cicatrización de heridas inducidas quirúrgicamente en la piel de cobayos. Evaluar el tiempo de cicatrización, las variaciones macroscópicas y microscópicas del tejido cicatrizado y el grado de contaminación.

**Métodos:** fueron utilizados en el estudio 30 cobayos machos no castrados y sanos, con seis meses de edad y con un peso promedio de 650 gramos. Se realizaron tres heridas en la región dorsal de cada animal y cada herida fue tratada diariamente con *C. quadrangularis*, solución salina al 0,9 % y con *P. reticulatus*, al respecto. Las biopsias del grupo I fueron realizadas siete días después del procedimiento quirúrgico, en el grupo II día 14 y el grupo III el día 21. Todas las muestras fueran enviadas para evaluación histopatológica.

**Resultados:** en el día séptimo de tratamiento, se observó tejido de granulación de las heridas tratadas con *C. quadrangularis*, mientras que en las heridas tratadas con *P. reticulatus* se percibió la presencia de tejido de granulación al noveno día post tratamiento. No ocurrió diferencia significativa entre el tiempo de cicatrización entre los tres tratamientos. Durante el estudio se notó predominio de neutrófilos en todas las heridas de todos los grupos, con mayor evidencia en aquellas tratadas con *C. quadrangularis*.

**Conclusiones:** las heridas tratadas con *C. quadrangularis* cicatrizaron más rápidamente y mostraron menor grado de contaminación que las tratadas con *P. reticulatus*.

**Palabras clave:** evolución cicatrizante, fitoterapia, lesión de piel.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** *Cissus quadrangularis* (Linn) has healing, analgesia and anti-inflammatory effects. *Phyllanthus reticulatus* Poir (Linn) is used for treating skin wounds, burns and ulcers.

**Objectives:** to compare the effectiveness of *C. quadrangularis* and *P. reticulatus* in wounds healing surgically induced in skin of guinea pigs, evaluating the healing time, microscopic and macroscopic healing variations and contamination degree.

**Methods:** Was used in study 30 health guinea pigs, males, six months old, with mean weight of 650 grams. Three wounds were promoted in each animal in the dorsal region and the wound was treated, daily, with *C. quadrangularis*, saline solution 0.9% and with *P. reticulatus*. The biopsies were performed in Group I on the seventh day after the surgery, Group II on the fourteenth day and the Group III on the twenty-first day after the surgery and sent to histopathological evaluation.

**Results:** on the seventh day of treatment the wounds which treated with *C. quadrangularis* were observed granulation tissue, while wounds treated with *P. reticulatus* were observed on the ninth day after. No healing significant difference occurred between the treatments. During the study was observed predominance of neutrophils in all wounds of all groups, more evident in those treated with *C. quadrangularis*.

**Conclusion:** The wounds which treated with *C. quadrangularis* healed faster and showed less contamination degree than treated with *P. reticulatus*.

**Key words:** healing evolution, phitotherapy, skin lesion.

---

## INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de Salud (OMS), por lo menos el 80 % de la población que viven en países en vía de desarrollo, depende de las prácticas populares para el tratamiento de varias enfermedades que afectan a humanos y animales.<sup>1,2</sup> En la actualidad, existe una tendencia del uso de la fitoterapia para el tratamiento de diversas enfermedades, por ser de bajo costo y con menos efectos colaterales.<sup>3</sup> El uso de la fitoterapia en medicina veterinaria ha sido una opción alternativa para la obtención de productos de origen natural libres de residuos

---

químicos.<sup>4</sup> Los estudios realizados buscan una validez científica del conocimiento popular en relación al uso de las plantas y su actividad.<sup>5,6</sup> Las ventajas del uso de plantas en el tratamiento de heridas cutáneas son: la estimulación del proceso de cicatrización y una marcada actividad antiinflamatoria debido a la presencia de las fitoestimulinas.<sup>7,8</sup> Sin embargo, tiene desventajas que incluyen poco conocimiento del mecanismo de acción, falta de información de las dosis y frecuencia de uso, efectos adversos y el riesgo de extinción de algunas plantas por el uso indiscriminado de las mismas.<sup>9,10</sup>

*Cissus quadrangularis* (Linn) es una planta de la familia *Vitaceae*, se puede encontrar en regiones secas y cálidas, en sabanas y bosques de baja vegetación, es nativa de la India y Sri Lanka e importada al Brasil, también se encuentra en África, Arabia y en el Sudeste de Asia.<sup>1,11</sup> El producto resultante de la trituración de sus hojas posee efectos cicatrizante, analgésico, antiinflamatorio, antioxidante, antibacteriano, anabólico, restaurador del epitelio de la mucosa gástrica y adyuvante en la consolidación de fracturas.<sup>10,12,-14</sup> *Phyllanthus reticulatus* Poir (Linn) es una planta de la familia *Euphorbiaceae*.<sup>15</sup> Es común en Delta de Okavango, en Botsuana, y muchas veces crece en bajas altitudes y matorrales. Es una planta importada al Brasil y tiene distribución a lo largo de África tropical.<sup>11</sup> Sus hojas después de un proceso de secado son utilizadas para el tratamiento de heridas cutáneas, quemaduras y úlceras. Poseen un efecto cicatrizante, antiinflamatorio y antibacteriano.<sup>10,13,14,16</sup>

Dado a la gran tendencia del uso de los recursos naturales en la medicina humana y veterinaria, y la escasa información bibliográfica del uso de la *C. quadrangularis* y de *P. reticulatus* en el tratamiento de heridas de piel, el presente estudio pretende comparar el efecto cicatrizante de ambas plantas en heridas cutáneas en cobayos como modelo experimental en animales de laboratorio; evaluar el tiempo de cicatrización, las variaciones macroscópicas y microscópicas del tejido cicatrizado y el grado de contaminación.

## MÉTODOS

### Material vegetal

Las hojas de *C. quadrangularis* y de *P. reticulatus*, se recolectaron por en la zona rural de la ciudad de Maputo-Mozambique, a una altitud de 39 m sobre el nivel del mar. Los respectivos especímenes fueron depositados en el Herbario de la Universidad Eduardo Mondlane, Mozambique (HEM-FEF 00433; HEM-FEF 00671).

### Obtención de los extractos

Las hojas de *C. quadrangularis* fueron trituradas y utilizadas de inmediato, en cuanto a las hojas de *P. reticulatus* fueron antes, puestas en papel absorbente para remover el exceso de agua y sometidas a secado con temperatura ambiente durante siete días. Después del secado, las hojas fueron maceradas y utilizadas de inmediato.<sup>2,5,10,16</sup>

### Animales

Fueron utilizados en el estudio, 30 cobayos machos no castrados y sanos, con seis meses de edad y con un peso promedio de 650 gramas (500 – 850 gramas). Los animales fueron adquiridos de un bioterio con ambiente controlado de temperatura

(20 °C), humedad (55 %) y luz (12 h con luz e 12 oscuro); y el estudio se realizó en un lugar con condiciones similares.

Fueron pesados, sometidos a exámenes físico previo y colocados en jaulas individuales. La preanestesia fue realizada con *Rimadyl*<sup>®</sup> (0,1 mg/kg, vía subcutánea) y *Dimorf*<sup>®</sup> (2 mg/kg, vía subcutánea). La inducción anestésica fue realizada con una combinación de *Ketamin*<sup>®</sup> (40 mg/kg) y *Domitor*<sup>®</sup> (0,5 mg/kg) por vía intraperitoneal. Siempre que fue necesario, se utilizó la mitad de la dosis inicial de ketamin. El estudio fue aprobado por la comisión de Ética Experimental Animal de la facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Eduardo Mondlane, Mozambique, con el protocolo 15/05/2013.

### Evaluación de la capacidad cicatrizante

La tricotomía fue realizada en la región dorsal de todos los animales, desde la porción torácica hasta la porción sacra, extendiéndose desde el costado izquierdo hasta el costado derecho. Todos los animales fueron sometidos quirúrgicamente a tres lesiones cutáneas, en la región dorsal de la piel, de 0,79 cm<sup>2</sup> de área circular y 2 mm de profundidad hasta llegar al tejido subcutáneo. La primera herida fue localizada caudal a la escapula y la segunda y tercera herida fue localizada caudal a la primera y con 2 cm de distancia entre ellas. La primera herida fue tratada con 2 gramos de *C. quadrangularis*, la segunda herida fue tratada con solución salina al 0,9 % y la tercera herida con 2 gramos de *P. reticulatus*. Los animales fueron divididos aleatoriamente en tres grupos de diez animales, de acuerdo con los momentos de biopsia. El grupo I fue sometido a biopsia a los siete días después de la inducción de las lesiones; el grupo II el día 14 y el grupo III el día 21 después de la inducción de las lesiones. Las muestras fueron conservadas en frascos estériles con formol al 10 % para examen histopatológico, procesadas y teñidas con hematoxilina y eosina la evaluación de las capas dérmicas, presencia de células de reacción inflamatoria y diferenciación celular.

Durante el estudio ningún animal fue tratado con antibiótico, antiinflamatorio o analgésico. Animales con signos clínicos de dolor fueron retirados del estudio y tratados con rimadyl (0,05 mg/kg, vía subcutánea) cada 12 h durante tres días. Cada 24 h fueron realizadas limpiezas de las respectivas heridas con solución salina al 0,9 %, remoción de costras, medición de temperatura rectal y peso de los animales. La evaluación macroscópica fue realizada de acuerdo con la disminución de las heridas, presencia de pus y formación de tejido de granulación. El grado de contracción de la herida fue evaluado con el uso de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de reducción en el día de la medida: } \frac{\text{Área inicial} - \text{Área del día de medida}}{\text{Área inicial}} \times 100$$

Se obtuvieron hisopados de las tres heridas en el primero, cuarto y séptimo día después de la inducción de las lesiones y enviados a cultivo para identificación bacteriana.

### Análisis estadístico

Los resultados fueron analizados y comparados estadísticamente con el uso del programa SPSS<sup>®</sup>, con análisis de varianza (ANOVA), seguido de prueba de Tukey con 5 % de significación para la comparación de las medias (P < 0,05).

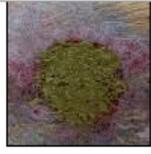
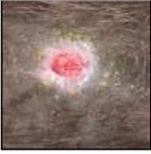
## RESULTADOS

Durante el estudio se observó una variación en relación al peso de los animales de todos los grupos, una disminución en los primeros tres días después de la inducción de las lesiones, y un aumento gradual a partir del cuarto día.

Las heridas tratadas con *C. quadrangularis*, presentaron bordes redondeados y bien definidos sin signos macroscópicos de infección durante todo el estudio, mientras que 13,3 % de las heridas tratadas con *P. reticulatus* presentaron apariencia húmeda, con exudado purulento dos días después del inicio del tratamiento. No fue observada la presencia de pus en las heridas tratadas con *C. quadrangularis*.

A partir del tercer día de tratamientos se observó formación de costras en todos los animales. En el día séptimo de tratamiento, se notó tejido de granulación de las heridas tratadas con *C. quadrangularis* mientras que las heridas tratadas con *P. reticulatus* y con solución salina 0,9 % se apreció la presencia de tejido de granulación al noveno día post tratamiento. Las heridas tratadas con *P. reticulatus* presentaron una coloración verde en el décimo cuarto día de tratamiento, desapareciendo en el día vigésimo primero día de tratamiento (tabla 1).

**Tabla 1.** Evolución de las heridas tratadas con *Cissus quadrangularis*, solución salina 0,9 % y con *Phyllanthus reticulatus* Poir, en el día 0 (después de la inducción de la lesión), séptimo día de tratamiento, décimo cuarto y vigésimo primero día de tratamiento

DÍAS DE TRATAMIENTO	Herida tratada con <i>Cissus quadrangularis</i>	Herida tratada con solución salina 0,9 %	Herida tratada con <i>Phyllanthus reticulatus</i> Poir
0			
7			
14			
21			

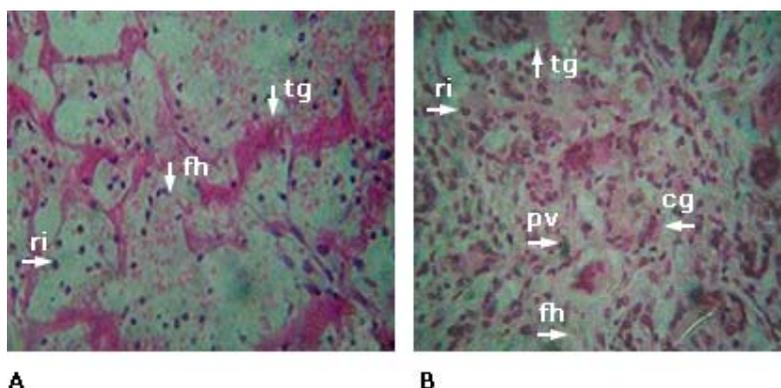
El tiempo promedio de cicatrización de las heridas tratadas con *C. quadrangularis* fue de 17 días, las heridas tratadas con *P. reticulatus* fue de 19 días y con solución salina al 0,9 % fue de 21 días. No hubo diferencia significativa entre los tres tratamientos. En las heridas tratadas con *C. quadrangularis* se observó una disminución más rápida de su área entre el tercero y décimo cuarto día de tratamiento, seguidos de una disminución continua hasta el décimo séptimo día de

tratamiento. En las heridas tratadas con *P. reticulatus* se apreció una disminución más rápida de su área a partir del séptimo día de tratamiento hasta el décimo cuarto día de tratamiento y una disminución continua hasta el día décimo noveno de tratamiento. En relación a las heridas tratadas con solución salina 0,9 % se observó una disminución lenta y continua del área lesionada hasta el vigésimo primero día de tratamiento. Sin embargo, la variación de área en las heridas tratadas con los tres productos no fue estadísticamente significativa.

Al séptimo día las heridas tratadas con *C. quadrangularis* presentaron un porcentaje de contracción de herida del 44,1 % y en un 6,7 % aumento de área de la misma. Las heridas tratadas con *P. reticulatus* presentaron un porcentaje de contracción del 7,75 % y con un aumento de área en un 22 % de las heridas. Las heridas tratadas con solución salina al 0,9 % presentaron un porcentaje de contracción de 4,8 % y con aumento de área en el 11 % de las heridas. Al décimo cuarto día de tratamiento, se observó un porcentaje de contracción de 91,4 % de las heridas tratadas con *C. quadrangularis*. En las heridas tratadas con *P. reticulatus* se presentó un porcentaje de contracción del 81,04 % y en las heridas tratadas con solución salina al 0,9 % un porcentaje de contracción de 76,02 %.

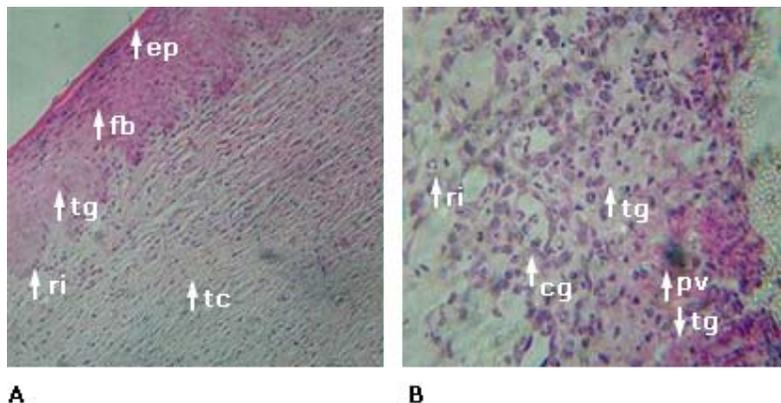
En el primer día posterior a la inducción de las lesiones, se observó presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en las heridas tratadas con *C. quadrangularis*, mientras que las heridas tratadas con *P. reticulatus* y solución salina 0,9 % se observó el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. En el cuarto y séptimo día de tratamiento no se percibió crecimiento bacteriano en las heridas tratadas con *C. quadrangularis*; mientras que, en las heridas tratadas con *P. reticulatus* se mantuvo la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* hasta el séptimo día de tratamiento.

Los resultados histopatológicos fueron analizados por tres especialistas del área, siendo útil para la estandarización de los mismos por medio de consenso mutuo. En las biopsias de las heridas tratadas con *C. quadrangularis* del grupo I, se observó por la evaluación histopatológica un infiltrado inflamatorio caracterizado por la presencia de neutrófilos, focos hemorrágicos y tejido de granulación (Fig. 1A). Las heridas tratadas con *P. reticulatus* fueron observadas presencia de neutrófilos, células gigantes, focos hemorrágicos, tejido de granulación y pigmento de color verde (Fig. 1B).



**Fig.1.** Microfotografía de las biopsias de las heridas tratadas con *C. quadrangularis* (A) y con *P. reticulatus* (B) siete días después de la inducción de la lesión. Reacción inflamatoria (ri), tejido de granulación (tg), células gigantes (cg), pigmento verde (pv) y focos hemorrágicos (fh). (HE. 40x). [Barra: 100 μm].

En las biopsias de las heridas tratadas con *C. quadrangularis* del grupo II se observó la formación de epitelio, tejido conjuntivo organizado, fibroblastos, tejido granulación y células de reacción inflamatoria (Fig. 2A). En las heridas tratadas con *P. reticulatus* se percibió presencia de células de reacción inflamatoria difusa, células gigantes alrededor del pigmento verde, pigmento verde y tejido granulación (Fig. 2B).



**Fig. 2.** Microfotografía de las biopsias de las heridas tratadas con *C. quadrangularis* (A) y con *P. reticulatus* (B) 14 días posteriores a la inducción de la lesiones. Células gigantes (cg), epitelio (ep), pigmento verde (pv), fibroblastos (fb), reacción inflamatoria (ri), tejido conjuntivo (tc), tejido granulación (tg) (HE. 10x). [Barra: 100  $\mu$ m].

Las biopsias de las heridas tratadas con *C. quadrangularis*, con *P. reticulatus* y con solución salina al 0,9 % del grupo III mostraron reepitelización evidente, membrana basal bien definida, queratinización superficial, tejido conjuntivo organizado y presencia de folículos pilosos. Durante el estudio se observó la presencia de reacción inflamatoria caracterizada por la presencia de elementos celulares con predominio de neutrófilos en todas las heridas de todos los grupos.

## DISCUSIÓN

La disminución del peso de los animales puede estar asociado al estrés de manipulación y quirúrgico y proceso inflamatorio (trauma doloroso) pos operatorio.<sup>13,17</sup> Durante el proceso inflamatorio ocurre la producción de interleucina 1 (IL1), interleucina 6 (IL6) y factor de necrosis tumoral (TNF), y consecuente proteínas de fase aguda. Niveles elevados de TNF estimulan el aumento de leptina, induce al organismo a gasto energético y una disminución del consumo de alimento, consecuente pérdida de peso.<sup>18-20</sup>

En el presente estudio no se optó por el uso de vendajes en las heridas porque su utilización podría provocar traumas al ser retiradas, desencadenando un estímulo inflamatorio y retardo del proceso de cicatrización.<sup>7</sup> Sin embargo, fue realizada limpieza diaria de las heridas con solución salina al 0,9 %. La limpieza de las heridas cada 24 h evita el trauma directo y por medio de la hidratación favorece la cicatrización.<sup>21</sup> La presencia de pus asociada a la contaminación en las heridas

tratadas con *P. reticulatus* puede estar relacionada con la inmunidad específica del animal. Por otro lado, la ausencia de pus en las heridas tratadas con *C. quadrangularis* puede estar asociada a su acción antibacteriana.<sup>13</sup> La variación de las áreas de las heridas tratadas con los diferentes productos puede estar relacionada con la retracción centripeta y con la tensión elástica da piel circundante.<sup>16</sup> El mayor porcentaje de contracción de heridas tratadas con *C. quadrangularis* en relación a las tratadas con *P. reticulatus* y las tratadas con solución salina al 0,9 %, ilustran el mayor efecto antiinflamatorio y de formación de tejidos de granulación de la *C. quadrangularis*, similar con la literatura.<sup>12,13</sup>

El intervalo de realización de los hisopados para la verificación de crecimiento bacteriano tuvo como finalidad comparar los resultados encontrados en el primer hisopado,<sup>17</sup> diferente a lo citado *Rahal*,<sup>7</sup> refiriéndose a la realización de hisopados después de la cirugía. La ausencia de bacterias en las heridas tratadas con *C. quadrangularis* después, del cuarto día de tratamiento se debió a su efecto antimicrobiano, diferente a los observado con *P. reticulatus*.<sup>12,13</sup>

El análisis de los resultados histopatológicos por tres especialistas del área e ciego, fue útil para la estandarización de los resultados por consenso mutuo. Por otro lado, puede ocurrir variabilidad intra y entreobservadores.<sup>22</sup> Los resultados histopatológicos de las heridas tratadas con *C. quadrangularis* y con *P. reticulatus* al séptimo día de tratamiento son coherentes con la literatura.<sup>23</sup> La intensa presencia de tejido de granulación sugiere la existencia de revascularización, es así evidente una mayor reepitelización confirmada en las heridas tratadas con *C. quadrangularis*, relacionada a la acción antioxidante e inhibición de la síntesis de óxido nítrico, que impide la acción de los radicales libres evitando el daño tisular.<sup>21</sup>

La presencia de pigmento verde fue el resultado del macerado de las hojas de *P. reticulatus*.<sup>15</sup> La representación acentuada de tejido de granulación asociada a la revascularización en las heridas tratadas con *C. quadrangularis* permitió deducir la apariencia de nutrición y oxigenación del área lesionada y por consiguiente cicatrización más rápida. La presencia de reacción inflamatoria caracterizada con predominio de neutrófilos en todas las heridas de todos los grupos, con mayor evidencia en aquellas tratadas con *C. quadrangularis*, seguido por el grupo tratado con *P. reticulatus* y del grupo tratado con solución salina al 0,9 %, no fue coherente con la literatura,<sup>23,24</sup> que cita que los neutrófilos son las primeras células encontradas en la fase aguda de la inflamación, y pasadas 24 a 48 h se degeneran.

*C. quadrangularis* cicatriza más rápido en relación a *P. reticulatus*, con un tiempo promedio de 17 días, siendo dos días menos en relación a *P. reticulatus*. Por otro lado, las heridas tratadas con *C. quadrangularis* demuestran menor grado de contaminación que las tratadas con *P. reticulatus*.

## AGRADECIMIENTOS

A la Fundación Ford por la beca de maestría y la Coordinación el Desarrollo del Personas del Educación Superior (CAPES) por la beca de doctorado. El experimento acordó con las normas y leyes de Mozambique.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murthy EN, Sudhakar C, Reddy KN, Raju VS. Ethnomedicinal observations from the Maha-Mutharam and Yanampally Tribal Villages of Karimnagar, East Forest Division of Andhra Pradesh, India. *Ethnobot Leaflets*. 2008;12(3):513-19.
2. McGaw LJ, Eloff JN. Ethnoveterinary use of Southern African Plants and scientific evaluation of their medicinal properties. *J Ethnopharm*. 2008;119(1):560.
3. Sharma A, Patel VK, Chaturvedi AN. Vibriocidal activity of certain medicinal plants used in Indian Folklore Vegetable Tribals of Mahakoshal Region of Central India. *J Pharm*. 2009;41(4):129-33.
4. Branco Neto C, Lages M, Marcondes J, Malafaia O, Oliveira Filho MA, Czezczko GN, et al. Avaliação do extrato hidroalcoólico de aroeira (*Schinus terebinthifolius Raddi*) no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos. *Acta Cir Bras*. 2006;21(2):17-22.
5. Manganelli RU, Camangi F, Tomei PE. Curing animals with plants: traditional usage in Tuscany (Italy). *J Ethnopharm*. 2001;78(5):171-91.
6. Adewunmi CO, Agbedahunsi JM, Adebajo AC, Aladesanmi AJ, Murphy N, Wando J. Ethno-veterinary medicine: screening of Nigerian medicinal plants for trypanocidal properties. *J Ethnophar*. 2001;77(6):19-24.
7. Rahal SC, Rocha NS, Blessa EP, Iwabe S, Crocci AJ. Pomada orgânica natural ou solução salina isotônica no tratamento de feridas limpas induzidas em ratos. *Ciênc rural*. 2001;31(3):1007–11.
8. Resende MA, Pereira LS, Castro MA. Proposta de um modelo teórico de intervenção fisioterapêutica no controle da dor e inflamação. *Fisiot Bras*. 2005;6(11):368-70.
9. Lucena PH, Ribas Filho JM, Mazza M. Avaliação da Aroeira (*Schinus terebinthifolius Raddi*) na cicatrização de feridas cirúrgicas em bexiga de ratos. *Acta Cir Bras*. 2006;21(6):46–51.
10. Toyang NJ, Wanyama J, Nuwanyakpa M. Medicina Etnoveterinária – Uma Abordagem Prática do Tratamento de Doenças de Gado na África Sub-Sahariana. 1ª ed. São Paulo: Wageningen; 2007. p. 51-5.
11. Schimidt E, Lotter M, McClelland W. Trees and Shrubs of Mpumalanga and Kruger national Park. 1ª ed. South Africa Press: Cape Town; 2002. p. 28-32.
12. Shirwaikar A, Khan S, Malini S. Antiosteoporotic effect of ethanol extract of *Cissus quadrangularis* (Linn) on ovariectomized rat. *Ethnopharm*. 2003;89(2):129-33.
13. Panthong A, Supraditaporn W, Kanjanapothi D. Analgesic, anti-inflammatory and venotonic effects of *Cissus quadrangularis* (Linn). *J Ethnopharm*. 2007;(5):10.
14. Oben JE, Enyegue DM, Fomekong GL. The Effect of *Cissus quadrangularis* (CQR-300) and Cissus formulation (CORE) on Obesity and Obesity-induced oxidative Stress. *Lipids in Health and Disease*. 2007;6(2):4-6.

15. Muthulakshmi S, Jayanthi JP. Pharmacognostical and preliminary phytochemical studies on two medicinal plants. *Phyllanthus emblica* and *Phyllanthus reticulatus*. *Ethnobot Leaflets*. 2001;3(3):69-70.
16. Oliveira DF. Antibacterial activity of plant extracts from Brazilian southeast region. *Fitoterapia*. 2007;2(4):142-3.
17. Santos IFC, Grosso SRS, Bambo OB, Nhambirre AP, Cardoso JMM, Schmidt EMS, et al. Mel e açúcar mascavo na cicatrização de feridas . *Ciênc rural*. 2012;42(3):2219-24.
18. Kushner I, Rzewnicki D. The acute phase response: general aspects. In: Husby B. (ed.). *Reactive Amyloidosis and the Acute Phase Response*. Bailliere Tindall: London. 1994:513–30.
19. Gabay C, Smith JR, Eidlen MF, Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist is an acute-phase protein. *J Clin Invest*. 1997;99(1):2930–40.
20. Paschoalini MA. Regulação do peso corporal. In: Seminário de interação sobre os aspectos morfofuncionais orais de clínica médica e de saúde pública. Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil. 2005. p. 76.
21. Balbino CA, Pereira LM, Curi R. Mecanismos envolvidos na cicatrização. *Bra J Pharm Sci*. 2005;41(6):24-6.
22. Mogicato G, Layssol-Lamour C, Conchou F, Diquelou A, Raharison F, Sautet J, et al. Evaluation of repeatability, reproducibility, observer-dependent variability, and the effect of bodyweight, age and sex. *Vet Rec*. 2011;168(2):130.
23. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *J Med*. 1999;341(5):738-46.
24. Deodhar AK, Rana RE. Surgical physiology of wound healing: a review. *J Post Grad Med*. 1997;43(1):52-6.

Recibido: 25 de junio de 2014.

Aprobado: 4 de junio de 2015.

*Ivan Felismino Charas Dos Santos*. Distrito de Rubião Junior, s/n, CP: 18618-970, Botucatu, SP, Brasil. Correo electrónico: [ivansantos7@hotmail.com](mailto:ivansantos7@hotmail.com)