

MICROCORRENTE E *ARNICA MONTANA* NA CICATRIZAÇÃO EM RATOS *MICROCURRENT AND ARNICA MONTANA IN WOUND HEALING IN RATS*

CARVALHO, Simone Cristina Dizaró de¹; LEITÃO, Dauciane Pinto da Silva²; SANTOS, Luciene Almeida dos²; PAVAN, Joseane²; ZACARIAS, Cresle Andrei³; ANDRADE, Thiago Antonio Moretti de⁴; SANTOS, Gláucia Maria Tech dos⁴; THEODORO, Viviane⁵;

ESQUISATTO, Marcelo Augusto Marretto⁴

¹Graduando do Curso de Farmácia – Centro Universitário da Fundação Hermínio Ometto - FHO; ²Graduando do Curso de Biomedicina – Centro Universitário da Fundação Hermínio Ometto - FHO; ³Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas Centro Universitário da Fundação Hermínio Ometto - FHO; ⁴Professor do Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas Centro Universitário da Fundação Hermínio Ometto – FHO; ⁵Professor do Curso de Farmácia - Centro Universitário da Fundação Hermínio Ometto - FHO

marcelosquisatto@fho.edu.br

RESUMO. A cicatrização de feridas é um problema de saúde pública e, por isso, o processo de reparo tecidual tem merecido atenção de pesquisadores, principalmente no que se refere aos fatores que o retardam ou dificultam. A aplicação de microcorrente em lesões teciduais desempenha papel fundamental no processo de cicatrização sendo capaz de restaurar o fluxo elétrico na região da lesão, além de contribuir para diminuição da contaminação bacteriana. Também a utilização de plantas medicinais como *Arnica montana* é de grande interesse, pois esta espécie possui a propriedade de acelerar o processo de cicatrização quando utilizada topicamente sobre a região afetada. Neste sentido, o presente estudo visa analisar os efeitos da estimulação com microcorrente associada ou não à aplicação tópica de *A. montana* em lesões incisionais na pele de ratos. Trinta e seis animais, de 90 dias, com 250g, foram divididos aleatoriamente em (n=3): (C) sem tratamento; (MC) tratado com microcorrente (10 μ A/2 min); (A) tratado com aplicação tópica de gel contendo *A. montana*; (A+MC) tratado com aplicação tópica de gel contendo *A. montana* + microcorrente (10 μ A/2 min).. Amostras foram coletadas dos animais eutanasiados no 2º, 6º e 10º dia após a lesão cirúrgica para análise histomorfométrica: quantificação de infiltrado inflamatório, vasos sanguíneos, fibroblastos e porcentagem da área de colágeno. Para análise estatística foi utilizado ANOVA Two-way e pós-teste de Tukey (média \pm erro padrão). As terapias combinadas ou não, diminuíram a quantidade de infiltrado inflamatório e aumentaram o número de fibroblastos, colágeno e vasos sanguíneos durante o período experimental. A associação da aplicação de microcorrente e *A. montana* foi efetiva no reparo tecidual de lesões incisionais na pele do dorso de ratos, controlando a inflamação, favorecendo a fibroplasia, colagênese e angiogênese.

Palavras-chave: reparo tecidual, eletroterapia, planta medicinal.

ABSTRACT. Wound healing is a public health problem and, therefore, the process of tissue repair has deserved the attention of researchers, especially regarding the factors that slow or hinder it. The application of microcurrent in tissue lesions plays a fundamental role in the healing process and can restore the electrical flow in the region of the lesion, besides contributing to the reduction of bacterial contamination. The use of medicinal plants such as *Arnica montana* is of great interest, as this species has the property of accelerating the healing process when used topically on the affected region. In this sense, the present study aims to

analyze the effects of microcurrent stimulation associated or not the topical application of *A. montana* to on incisional skin lesions of rats. Thirty-six 90-day, 250g animals were randomly divided into groups (n = 3): (C) without treatment; (MC) treated with microcurrent (10 μ A/2 min); (A) treated with topical gel application containing *A. montana*; (A+MC) treated with topical application of gel containing *A. montana* + microcurrent (10 μ A/2 min). Samples were collected from euthanized animals on the 2nd, 6th and 10th day after surgical injury for histomorphometric analysis: quantification of inflammatory infiltrate, blood vessels, fibroblasts, and percentage of collagen area. Statistical analysis was performed using two-way ANOVA and Tukey post-test (mean \pm standard error). The association of microcurrent application and *A. montana* was effective in the tissue repair of incisional lesions on the back skin of rats, controlling inflammation, favoring fibroplasia, collagenesis and angiogenesis.

Keywords: tissue repair, electrotherapy, medicinal plant.

INTRODUÇÃO

A pele desempenha papel importante na proteção do ambiente interno do corpo, sendo seu maior órgão. Está constantemente exposta e suscetível a danos ou lesões que podem causar vários problemas na sobrevivência do organismo (POMAHAC *et al.*, 1998). A cicatrização de feridas é uma cadeia complexa de eventos bioquímicos e celulares designadas para restaurar a integridade e a função dos tecidos. Avanços significativos ocorreram na compreensão desta cascata, que envolve a sinalização de fatores de crescimento e citocinas, porém, ainda há muito que ser estudado sobre as interações celulares atuantes nos mecanismos de reparo tecidual (EFRON *et al.*, 2001).

Diversos fatores podem afetar o processo de cicatrização, tais como: a) oxigenação; b) infecção sistêmica contaminante; c) estado nutricional que, quando deficitário, diminui as resistências orgânicas naturais à infecção; d) hormônios da idade e do sexo; e) estresse; f) estado de saúde; g) diabetes; h) medicamentos (GUO *et al.*, 2010).

Terapias alternativas que favoreçam o processo de reparo são de grande interesse para os profissionais da saúde e pesquisadores, apresentando promissores resultados como, por exemplo, a estimulação elétrica de baixa intensidade (microcorrente) que vêm sendo investigada através de ensaios clínicos e com animais tentando elucidar seu mecanismo de ação no processo de cicatrização (KLOT, 2005). Em tecidos como ossos, nervos e pele ocorrem alterações bioelétricas subsequentemente a uma lesão. Decrescido o fluxo elétrico na área lesada, diminui a capacitância celular e, por consequência, afeta a velocidade da reparação celular. A correta aplicação das microcorrentes em um local lesionado aumenta o fluxo de corrente endógena, permitindo recuperar a sua capacitância, facilitando os transportes por meio da membrana, aumentando a síntese proteica e de ATP. Esse processo é conhecido como bioestimulação, sendo compatível com o das correntes endógenas que atuam no organismo no nível celular (KLOT, 2005; BAYAT *et al.*, 2005).

Outro campo de interesse no reparo tecidual é a utilização de plantas medicinais repassada de maneira empírica de geração em geração (AKBIK *et al.*, 2014; MOURÃO *et al.*, 2014; MAVER *et al.*, 2015). Porém, atualmente, esta propriedade é conhecida devido às moléculas farmacologicamente ativas das espécies vegetais, chamadas de princípios ativos que despertam o interesse da indústria farmacêutica. A fitoterapia tem a intenção de realizar uma forma alternativa de tratamento, sendo confiável para o médico e para os pacientes (YUNES; PEDROSA; CECHINEL, 2001).

Entre as atividades biológicas da *Arnica montana* L. verifica-se efeitos antimicrobiano, anti-inflamatórios, antirreumáticos, antiartríticos e cicatrizantes, sendo o componente responsável por este efeito às lactonas. Os éteres helenalina e dihidro-helenalina, são os princípios ativos mais importantes, da referida espécie. Estes são lactonas responsáveis por sua ação anti-inflamatória (KLAAS *et al.*, 2002; KNUSSEL, WEBER, SUTER, 2002; BERGONZI *et al.*, 2005). Lactonas sesquiterpênicas (arnicolide, helenalina e dihidro-helenalina) e lactonas flavonoides (álcoois, arnidiol, arnilenediol e isoarnilenediol), carotenoides, óleo essencial, ácido fenilcarboxílico e mais alguns constituintes formam os princípios ativos de *A. montana* (BUCAY, 1995).

Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo analisar os efeitos da estimulação com microcorrente associada ou não à aplicação tópica de gel de *A. montana* na resposta tecidual, em especial da derme, durante o reparo de lesões cutâneas induzidas cirurgicamente em ratos.

METODOLOGIA

Foram utilizados 36 animais (ratos Wistar *Rattus norvegicus*) machos, com 90 dias e peso médio de 250 g, obtidos do Centro de Experimentação Animal Prof. Dr. Luiz Edmundo de Magalhães – Centro Universitário da Fundação Hermínio Ometto - FHO.

Os mesmos foram alojados em caixas individuais de policarbonato com xilana, em temperatura constante ($23\pm 2^{\circ}\text{C}$), umidade de 55%, ciclo claro/escuro de 12h e água e ração ad libitum durante todo o protocolo experimental.

Todos os procedimentos experimentais e cirúrgicos foram realizados somente após aprovação pelo Comitê de Ética em Uso Animal - CEUA do Centro Universitário da Fundação Hermínio Ometto-N°058/2018.

Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos ($n = 3$), a saber: (C) Grupo controle – intervenção simulada do tratamento; (MC) Grupo tratado com aplicação de microcorrente (10 $\mu\text{A}/2$ min); (A) Grupo tratado com aplicação tópica de gel contendo *A. montana* L. (3dH e 10%); (A+MC) Grupo tratado com aplicação tópica de gel contendo *A. montana* L. (3dH e 10%) + aplicação de microcorrente (10 $\mu\text{A}/2$ min).

Protocolo experimental

Foi realizada a tricotomia na região dorsal de todos os animais após anestesia com a associação de cloridrato de ketamina (1 ml/kg peso) e cloridrato de xilazina (0,2 ml/kg peso). Em seguida, foi feita assepsia da área cirúrgica (região dorsal) com digluconato de clorexidina 4% e posteriormente foi realizada uma incisão cutânea, na qual se utilizou lâmina 15 em bisturi convencional montada em cabo número 3, com profundidade de corte de 2 mm. A incisão mediu 40 mm, previamente demarcada com caneta dermatográfica e paquímetro, até a exposição da fáscia muscular dorsal.

Após a intervenção todos os animais receberam analgésico por 72 horas (20 gotas de dipirona sódica diluídas em 250 ml de água por dia).

Aplicação de microcorrente

Para a aplicação de microcorrente foi utilizado um estimulador elétrico transcutâneo (Physiotonus Microcurrent, Bioset, Rio Claro, São Paulo, Brasil) para estimulação elétrica. O dispositivo foi configurado para modo de corrente microgalvânica contínua com intensidade de

10 $\mu\text{A}/2$ min, de acordo com o protocolo de MENDONÇA et al. (2009), sendo que dois eletrodos de metal de uma ponta esférica (10 mm de diâmetro) foram colocados ao redor da ferida em quatro pontos cruzados. Não houve necessidade de anestésiar ou conter os animais para o tratamento, pois a corrente elétrica de estimulação é fisiológica, ou seja, não invasiva e não causa desconforto algum. Os animais foram tratados dentro das caixas onde ficaram alojados.

Os tratamentos foram iniciados 24 horas após a intervenção cirúrgica e ocorreram diariamente por 10 dias, no mesmo horário e da mesma maneira.

Tratamento com Arnica montana L.

A. montana (3dH e 10%) foi obtida da Farmácia Homeopatia NOVA ERA – Araras-SP (farmácia para composição, homeopatia e produtos naturais; farmacêuticos responsáveis: Sonia C. Rossi Avelar (CRF 10.703), Elaine Jussi Lopes (CRF 40.208), Debora Milene Correa (CRF 45.077), Ana C. L. Basquera (CRF 63.931), e estava incorporada em gel (Natrosol (10%), Nipagin (0.2%), Propilenoglicol (5%) e água qsp). A escolha desta preparação deu-se em virtude do uso popular no tratamento de feridas e traumas, e também pela presença de compostos antioxidantes importante na reparação de tecidos.

Para a aplicação nas incisões na pele dos ratos foi utilizada uma espátula contendo cerca de 20 mg da formulação de *A. montana* em gel. Os tratamentos foram iniciados 24 horas após a intervenção cirúrgica e continuados diariamente por 10 dias. Os procedimentos foram realizados diariamente no mesmo horário e da mesma maneira.

Coleta das amostras

Seis animais de cada grupo foram eutanasiados com aprofundamento anestésico e, posterior, deslocamento cervical, no 2º, 6º e 10º dia após o procedimento experimental, para a coleta das amostras da área de lesão. Para este propósito, delimitou-se uma área de 20 mm do centro das úlceras/cicatrizes para todas as amostras que foram destinadas à análise estrutural (n=3).

Análise estrutural e morfométrica

Após a remoção, os fragmentos do tecido foram imersos em solução fixadora contendo formoldeído a 10% em tampão Millonig pH 7,4 durante 24h à temperatura ambiente. Em seguida, as peças foram lavadas em tampão submetidas aos procedimentos padrões para embebição em Paraplast (Histosec®-Merck). Cortes longitudinais das peças com 4 mm de espessura foram tratados com as técnicas de Hematoxilina-Eosina (HE) e Tricrômico de Gomori (TG), em seguida as lâminas foram visualizadas em microscopia com o emprego de luz polarizada. Na técnica Hematoxilina-Eosina foi observado à presença de infiltrados sanguíneos e fibroblastos e na técnica de Tricrômio de Gomori foi quantificado o conteúdo de fibras colágenas na área de reparo (% da área total) e vasos sanguíneos.

Após o preparo das lâminas as amostras foram documentadas no Fotomicroscópio Leica DM2000, foi capturado imagens de 6 regiões de cada amostra. As imagens foram utilizadas para a quantificação de infiltrados sanguíneos, fibroblastos, vasos sanguíneos e fibras de colágeno pelo ImageJ 1.46r. Foi calculada a média dos valores para cada período.

Análise estatística

Os resultados foram digitados em planilhas eletrônicas em ambiente Excel por Windows XP™ e comparados pelo ANOVA Two-way e pós-teste de Turkey ($p < 0,05$) software GraphPrism® versão 6.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A cicatrização de feridas representa grave problema de saúde pública, pois afetam diretamente a qualidade de vida dos indivíduos, devido à diminuição da mobilidade e perda substancial de produtividade. Esses fatores podem aumentar as despesas públicas na área da saúde (BREM; KIRSNER; FALANGA, 2004).

A estimulação elétrica de baixa intensidade (microcorrente), por exemplo, ganhou novo impulso, inovando o conceito de tratamento de lesões. Os efeitos da modalidade microcorrente vêm sendo investigados através de ensaios clínicos e com animais tentando elucidar seu mecanismo de ação no processo de cicatrização (KLOT, 2005). Outra terapia que vem sendo foco de estudos é o uso de plantas medicinais. *A. montana* possui efeitos antimicrobiano, anti-inflamatórios, antirreumáticos, antiartríticos e cicatrizantes. Além disso, vários medicamentos encontrados no mercado são à base de plantas, mostrando assim o crescente interesse deste tipo de terapêutica (BERGONZI *et al.*, 2005).

Para a aplicação dessas novas terapias é necessário estudar o processo de cicatrização, que consiste na migração de células para a lesão. No tecido lesado ocorre infiltração de células sanguíneas que estimulam outras células, como, epiteliais, queratinócitos e fibroblastos, sendo esses responsáveis pela produção de colágeno e angiogênese (SINGER, CLARK, 1999).

No presente estudo observou-se na análise de infiltrado inflamatório que os grupos tratados com A, MC e A+MC, apresentaram menor quantidade dessas células quando comparados ao grupo controle no 2º e 6º dias. Além disso, no 2º dia observou-se que os grupos MC e A+MC, apresentaram resultados significativos quando comparados ao grupo A. No 10º dia experimental os grupos MC e A+MC também apresentaram menor quantidade de infiltrado inflamatório (Figura 1 A e B).

Esses resultados corroboram com Kaur *et al.* (2011) que estudaram edema em orelha de rato e observaram a ação da microcorrente na redução da resposta inflamatória. A microcorrente é apontada como promotora de resposta anti-inflamatória (COOK *et al.*, 1994; LEE *et al.*, 2011) melhorando o reparo de tecidos lesionados. *A. montana* apresenta também importante ação anti-inflamatória quando utilizada em formulação homeopática ou não, em animais e seres humanos (CONFORTI *et al.*, 2007; KAROW *et al.*, 2008; KAWAKAMI *et al.*, 2011; SOUSA *et al.*, 2011; CASSU *et al.*, 2011).

Durante a fase de proliferação da cicatrização tecidual a granulação começa através do aumento da produção de colágeno (MCDUGALL, 2006). Os fibroblastos, que sintetizam e secretam proteínas de colágeno são os principais componentes do tecido de granulação e desempenham papel importante no processo de cicatrização de feridas. Vários estímulos elétricos influenciam a migração, proliferação e síntese de proteínas dos fibroblastos. Maior quantificação de fibroblastos foi observada no dia 10º dia experimental no grupo A+MC (Figura 1 C), indicando uma ação sinérgica dessas duas aplicações. Feridas dérmicas humanas tratadas com microcorrente apresentaram maior atividade e migração de fibroblastos (TANDON *et al.*, 2014). *A. montana* neste modelo experimental também estimulou aumento da formação de fibroblastos em feridas na pele do dorso de ratos corroborando com a literatura.

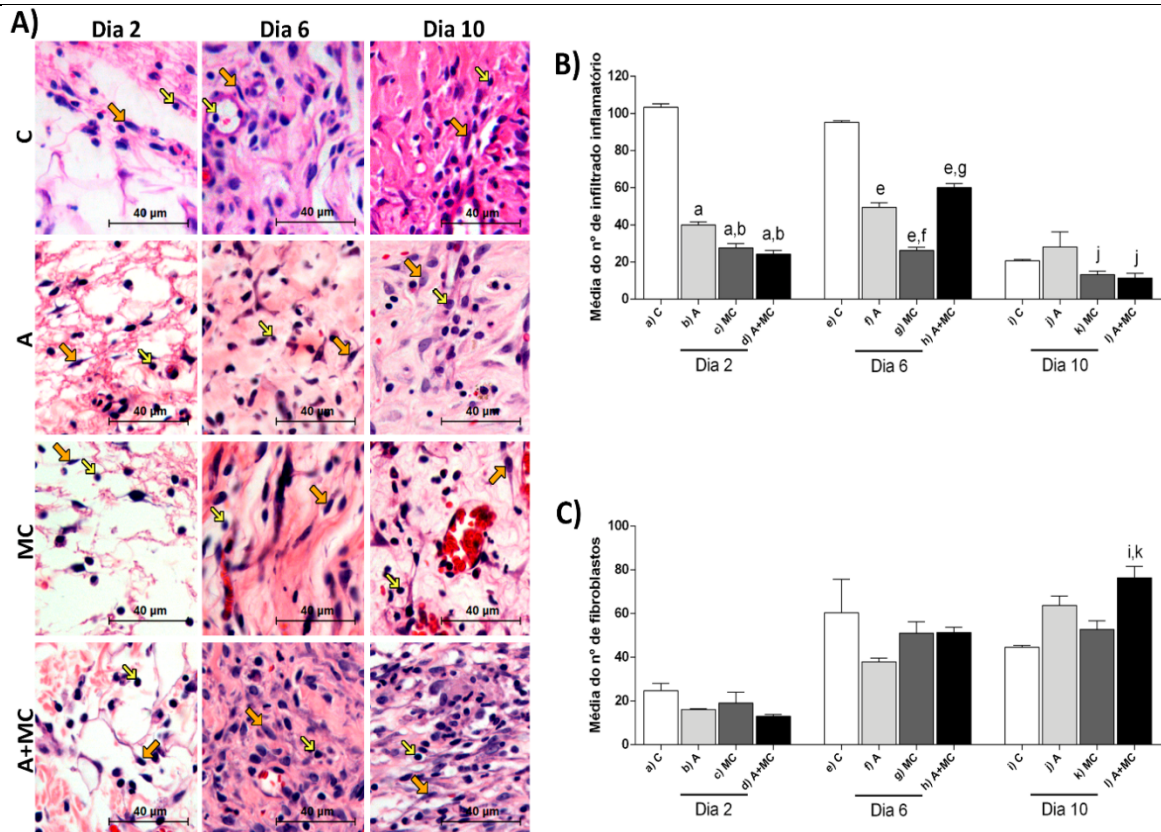


Figura 1: (A) Fotomicrografias de cortes transversais da área da ferida cutânea induzida experimentalmente nas costas de ratos Wistar no 2º (2 d), 6º (6 d) e 10º (10 d) dias após lesão induzida cirurgicamente. Grupos experimentais: C, A, MC, A+MC. Infiltrado inflamatório (seta amarela) e fibroblasto (seta laranja). As secções foram coradas com HE; (B) Contagem de infiltrados sanguíneos; (C) Contagem de fibroblastos.

O colágeno é a proteína mais comum no mundo animal e proporciona um arcabouço estrutural de todos os seres vivos multicelulares. É produto essencial dos fibroblastos e proporciona força de estiramento das feridas em cicatrização (CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007). A associação da aplicação de microcorrente e *A. montana* estimulou aumento da porcentagem de área de colágeno na área de reparo no 6º dia experimental (Figura 2 A e B), favorecendo a cicatrização, o que corrobora com os achados de Lagoumintzis *et al.* (2019) que constataram a eficácia da microcorrente em úlceras crônicas de pressão em dois pacientes acamados. No mesmo grupo de tratamento (A+MC) no 10º dia experimental observou-se redução na formação do colágeno quando comparado aos outros grupos (Figura 2). Essa redução final de colágeno se deve a remodelação da cicatriz, tendo essa degradação papel importante, pois acúmulos excessivos de colágeno podem gerar uma cicatriz tumoriforme elevada conhecida como quelóide (CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007).

A neoformação vascular ou angiogênese serve como fonte de nutrientes e oxigênio, além de meio de condução de células fibroblásticas, contribuindo no processo cicatricial (BOLTON *et al.*, 1995). Aumento na vascularização foi observado logo no 2º dia de tratamento em todos os grupos tratados quando comparados ao grupo controle. No 6º dia o grupo A+MC obtiveram melhores resultados quanto à formação de novos vasos sanguíneos. No 10º dia experimental os grupos tratados apresentaram resultados mais satisfatórios quanto à angiogênese quando comparados ao grupo controle (Figura 2 C), com destaque aos grupos tratados com microcorrente, sozinha ou em associação com *A. montana*. Estes resultados corroboram com o trabalho de Castro *et al.* (2012) que analisaram o efeito da *A. montana* e sua

associação com microcorrente em feridas no dorso de ratos. Outros estudos mostraram a ação desta espécie na angiogênese em feridas de pele no dorso de ratos (OLIOSO *et al.*, 2016; MEDRADO *et al.*, 2003).

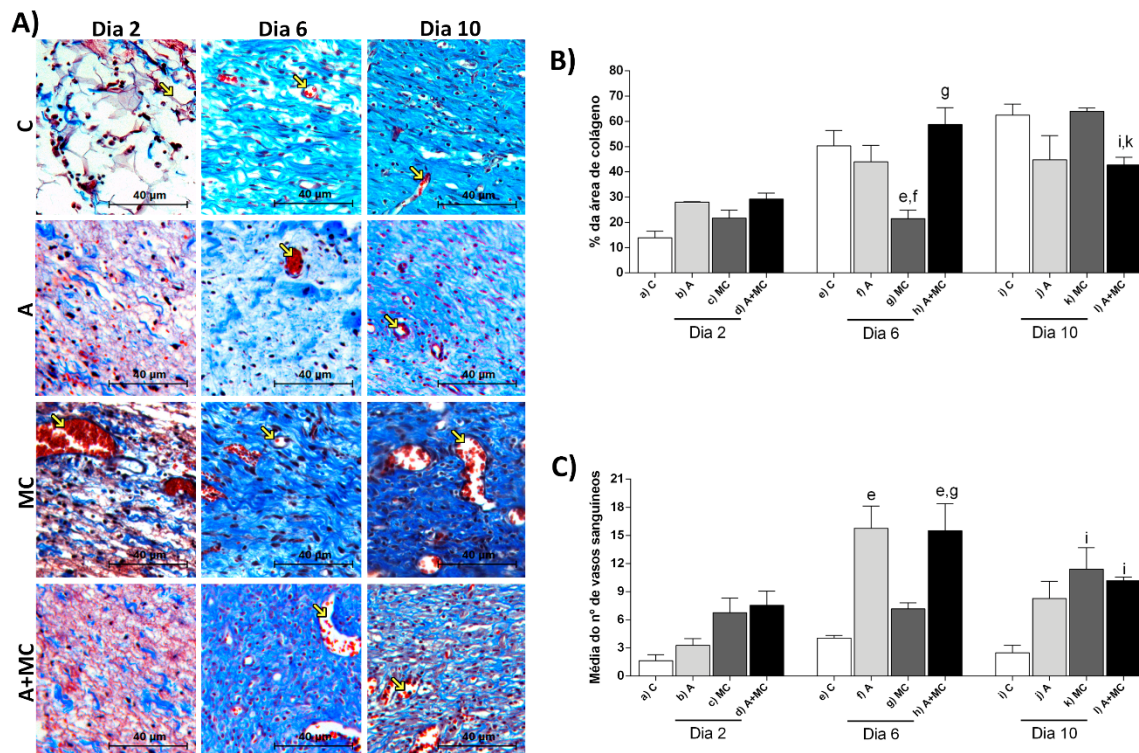


Figura 2: (A) Fotomicrografias de cortes transversais da área da ferida cutânea induzida experimentalmente nas costas de ratos Wistar no 2º (2 d), 6º (6 d) e 10º (10 d) dias após lesão induzida cirurgicamente. Grupos experimentais: C, A, MC, A+MC. Área de tecido da ferida com formação de colágeno e formação de vasos sanguíneos (seta amarela). As seções foram coradas com Tricrômico de Gomori (TG). (B) Quantificação da área de colágeno; (C) Contagem de vasos sanguíneos.

CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos pode-se concluir que o tratamento com *A. montana* favoreceu a formação de novos vasos sanguíneos e maturação das fibras de colágeno. A microcorrente apresentou resultados importantes controlando a quantidade de infiltrado inflamatório e no aumento da angiogênese. A combinação dos tratamentos apresentou ação anti-inflamatória, aumento da angiogênese, de fibroblastos e aumento de síntese e degradação de colágeno, apresentando ação sinérgica no reparo de lesões incisionais neste modelo experimental.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação Hermínio Ometto pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

AKBIK, D. et al. Curcumin as a wound healing agent. **Life Sciences**, v. 116, n. 1, p.1-7, 2014.

BAYAT, M. et al. Experimental wound healing using microamperage electrical stimulation in rabbits. **The Journal of Rehabilitation Research and Development**, v. 43, n. 2, p.219-225, 2006.

BERGONZI, M. C. et al. Evaluation of skin permeability of sesquiterpenes of an innovative supercritical carbon dioxide arnica extract by HPLC/DAD/MS. **Pharmazie**, v. 60, n. 1, p. 36-38.

BOLTON P, Y.; DYSON M. The direct effect of 860 nm light on cell proliferation and on succinic dehydrogenase activity of human fibroblasts *in vitro*. **Laser Therapy**, v. 7, p. 55–60, 1995.

BREM H.; KIRSNER R. S.; FALANGA V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers. **The American Journal of Surgery**, v. 188, n. 1A Suppl, p. 1-8, 2004.

BUCAJ, J. W. Algunas notas sobre La planta medicinal *Arnica montana*. **Revista Medica Del Instituto Mexicano de Seguro Social**, v. 75, p. 539-53, 1995.

CAMPOS, A. C. L.; BORGES-BRANCO, A.; GROTH, A. K. Cicatrização de feridas. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 20, n. 1, p. 51-58, 2007.

CASSU, R. N. et al. Analgesia e ação antiinflamatória da *Arnica montana* 12CH comparativamente ao cetoprofeno em cães. **Ciência Rural**, v. 41, n. 10, 1784-1789, 2011.

CASTRO, F. C. B. et al. Effects of microcurrent application alone or in combination with topical *Hypericum perforatum* L. and *Arnica montana* L. on surgically induced wound healing in Wistar rats. **Homeopathy**, v. 101, n. 3, p. 147-153, 2012.

CONFORTI, A. et al. Rat models of acute inflammation: a randomized controlled study on the effects of homeopathic remedies. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.17, n.7, p.1, 2007.

COOK H. A. et al. Effects of electrical stimulation on lymphatic flow and limb volume in the rat. **Physical Therapy**, v. 74, n. 11, p. 1040–1046.

EFRON, D.T. et al. A novel method of studying wound healing. **Journal Surgical Research**, v. 98, p. 16-20, 2001.

GUO S.; DIPIETRO L. A. Factors Affecting Wound Healing. **Journal of Dental Research**, v. 89, n. 3, p. 219–229, 2010.

KAROW, J.H. et al. Efficacy of *Arnica montana* D4 for healing of wounds after Hallux valgus surgery compared to diclofenac. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v.14, p.17-25, 2008.

KAUR S. et al. Galvanic zinc-copper microparticles produce electrical stimulation that reduces the inflammatory and immune responses in skin. **Archives of Dermatological Research**, v. 303, p. 551–562, 2011.

KAWAKAMI, A.P. et al. Inflammatory process modulation by homeopathic *Arnica montana* 6ch: the role of individual variation. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, v. 2011:917541, 2011.

KLAAS, C. A. et al. Studies on the anti-inflammatory activity of phytopharmaceuticals prepared from arnica flowers. **Planta Medica**, v. 68, n. 55, p. 385-391, 2002.

KLOTH, L. C. Electrical Stimulation for Wound Healing: A Review of Evidence From *In Vitro* Studies, Animal Experiments, and Clinical Trials. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, v. 4, n. 1, p.23-44, 2005.

KNUSSEL O.; WEBER M.; SUTER A. *Arnica montana* gel in osteoarthritis of the knee: an open multicenter clinical trial. **Advances in Therapy**, v. 19, n.5, p. 209-218, 2002.

LAGOUMINTZIS, G. et al. Wireless Direct Microampere Current in Wound Healing: Clinical and Immunohistological. **Biosensors**, v, 9, n. 3, 2019.

LEE J. W. et al. The effects of microcurrents on inflammatory reaction induced by ultraviolet irradiation. **The Journal Physical Therapy Science**, v, 23, p. 693–696, 2011.

MAVER, T. et al. A review of herbal medicines in wound healing. **International Journal of Dermatology**, v. 54, n. 7, p.740-751, 2015.

MCDUGALL, S. et al. Fibroblast migration and collagen deposition during dermal wound healing: mathematical modelling and clinical implications. **Philosophical Transactions of the Royal Society A**, v. 364, n. 1843, p. 1385-1405, 2006.

MEDRADO, A. R. et al. Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 32, n. 3, p. 239–244, 2003.

MENDONÇA, F.A.S. et al. Effects of the application of *Aloe vera* (L.) and microcurrent on the healing of wounds surgically induced in Wistar rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 24, n. 2, p. 150-155, 2009.

MOURAO, V. B. et al. Anti-hemorrhagic effect of hydro-alcoholic extract of the leaves of *Mikania glomerata* in lesions induced by *Bothrops jararaca* venom in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 29, n. 1, p.30-37, 2014.

OLIOSO, D. et al. *Arnica montana* effects on gene expression in a human macrophage cell line. Evaluation by quantitative Real-Time PCR. **Homeopathy**, v. 105, n. 2, p. 131–147, 2016.

POMAHAC B. et al. Tissue engineering of skin. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**, v. 9, n. 3, p. 333–334, 1998.

SINGER, A. J.; CLARK, R. A. F. Cutaneous wound healing. **New England Journal of Medicine**, v. 341, p. 738-746, 1999.

SOUZA, L. M. A. et al. Ação Anti-edematosa: *Arnica montana* 6ch x Diclofenaco de Sódio 50mg. **Pesquisa Brasileira de Odontopediatria na Clínica Integrada**, v. 11, n. 4, p. 491-96, 2011.

TANDON N. et al. Galvanic microparticles increase migration of human dermal fibroblasts in a wound-healing model via reactive oxygen species pathway. **Experimental Cell Research**, v. 320, p. 79–91, 2014.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL, F. V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 147-152, 2001.