



Uso de *Calendula officinalis* na cicatrização de feridas: uma visão geral

Benedito Domingos Neto*; Bruna Carolina Dorm*; Mônica Rosas Costa lemma*.

* Universidade de Araraquara, UNIARA, Araraquara, São Paulo, Brasil.

*Autor para correspondência e-mail: b.neetodomingos@gmail.com

Palavras-chave

Calêndula
Calendula officinalis
Cicatrização de feridas

Keywords

Calendula
Calendula officinalis
Wound healing

Resumo: A história das plantas medicinais é tão longa quanto a história da humanidade. As plantas medicinais são importantes fontes de substâncias químicas que têm efeitos terapêuticos benéficos na saúde humana. A *Calendula officinalis* é uma planta que tem sido utilizada há séculos como fitoterápico, especialmente na cicatrização de feridas. O uso de *C. officinalis* como agente cicatrizante já foi corroborado por diferentes estudos *in vivo* e *in vitro*. Desta forma, objetivo dessa revisão é trazer uma visão geral sobre os estudos atuais do efeito da Calêndula na cicatrização de feridas. A busca por estudos ocorreu em três bancos de dados, considerando apenas estudos dos últimos cinco anos. Foram incluídos nesta revisão 03 estudos *in vitro*, 04 estudos *in vivo* em modelo animal e 04 clínicos. As evidências sugerem que a *C. officinalis* pode ser uma importante fonte para o desenvolvimento de novos fármacos eficazes para a cicatrização.

Use of *Calendula officinalis* in Wound Healing: An Overview

Abstract: The history of medicinal plants is as long as the history of mankind. Medicinal plants are important sources of chemical substances that have beneficial therapeutic effects on human health. *Calendula officinalis* is a plant that has been used for centuries as a herbal medicine, especially in wound healing. The use of *C. officinalis* as a healing agent has already been supported by different *in vivo* and *in vitro* studies. Thus, the objective of this review is to provide an overview of current studies on the effect of Calendula on wound healing. The search for studies occurred in three databases, considering only studies from the last five years. This review included 03 *in vitro* studies, 04 *in vivo* studies in animal models and 04 clinical ones. Evidence suggests that *C. officinalis* may be an important source for the development of new effective healing drugs.

Recebido em: 04/03/2024

Aprovação final em: 22/06/2024



Introdução

As feridas possuem fisiopatologia diversificada e podem ser classificadas de acordo com o curso de tempo em feridas agudas e crônicas. O processo de cicatrização se dá em três fases: inflamação, proliferação e remodelação (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005). A cicatrização de feridas é resumida em uma organização de eventos celulares e moleculares que agem reciprocamente para reconstituir o tecido com estágios sucessivos e sobrepostos (JARIC *et al.*, 2018; MORESKI; LEITE-MELLO; BUENO, 2018). As feridas agudas passam por todas as fases e atingem a recuperação completa, dependendo do mecanismo da lesão e o tamanho da lesão, geralmente em 5 a 10 dias (VELNAR; BAILEY; SMRKOLJ, 2009). Qualquer falha ou interferência no curso normal dessas etapas pode prejudicar ou retardar o fechamento da lesão, resultando em uma ferida crônica (WU *et al.*, 2021), que geralmente demoram mais de 4 semanas para cicatrizar (IZADI; GANCHI, 2005).

As feridas crônicas constituem um grave problema de saúde pública, uma vez que afetam negativamente a qualidade de vida de um grande número de pessoas, apresentando impactos psicológicos, sociais e econômicos (CARVALHO *et al.*, 2018; NICOLAUS *et al.*, 2017; OKUMA *et al.*, 2015). Quando não tratadas adequadamente, as lesões associadas podem tornar-se maiores e resultar na perda de função das áreas afetadas ou até mesmo na necessidade de amputação do membro (OKUMA *et al.*, 2015). O tratamento de feridas crônicas é complexo e gera altos custos para os serviços de saúde, uma vez que há necessidade de atendimento especializado, envolve cuidados domiciliares, internações prolongadas e uso de terapias adjuvantes, além destas feridas estarem associadas a altos índices de recorrência (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Considerando este aspecto, o desenvolvimento de novas terapias para cicatrização de feridas requer atenção imediata, sendo benéfico encontrar novos métodos de tratamento baseado em produtos naturais.

Plantas são usadas para curar doenças desde os primórdios humanos. Assim, a história das plantas medicinais é tão longa quanto a história dos seres humanos (ABDELWAHAB *et al.*, 2022; GULER *et al.*, 2014). Em 1978 a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que 80% da população mundial usava plantas medicinais para suprir suas necessidades de assistência médica primária. As plantas medicinais são importantes fontes de substâncias químicas que têm efeitos terapêuticos benéficos na saúde humana (JARIC *et al.*, 2018). Além disso, suas preparações são utilizadas há muito tempo para acelerar o processo de cicatrização de feridas. O uso de plantas medicinais no tratamento de feridas (nas formas de chás, tinturas, óleos, xaropes, entre outras) não é apenas barato e acessível, como também se mostra um recurso natural confiável. A maioria dos extratos de plantas cicatrizam a ferida por meio de sua atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante e mitogênica (DINDA *et al.*, 2015). Como as plantas medicinais fornecem estes importantes recursos de substâncias com efeitos terapêuticos benéficos, elas têm sido objeto de extensa pesquisa na área de cicatrização de feridas (JARIC *et al.*, 2018).

A *Calendula officinalis*, pertencente à família Asteraceae e popularmente conhecida como Calêndula, é uma planta de jardim comum usada medicinalmente na Europa, China, Estados Unidos e Índia (KAUR *et al.*, 2016). As exatas origens dessa planta são incertas, mas menciona-se Egito, Ilhas Canárias e Região Mediterrânea como possíveis locais de origem da calêndula. Adaptável em várias partes do mundo, por ser pouco exigente quanto ao tipo de solo, seu cultivo também é comum no Brasil (CITADINI-ZANETTE; NEGRELLE; BORBA, 2012). Esta planta tem sido utilizada há séculos como fitoterápico tópico e oral devido aos seus efeitos antimicrobiano, antioxidante, anti-inflamatório, hepatoprotetor e anti-metastático, com aplicações especialmente na cicatrização de feridas, purificação do sangue, icterícia e como antiespasmódico (FERREIRA *et al.*, 2022; KAUR *et al.*, 2016). Durante a Guerra Civil Americana e a Primeira Guerra Mundial, a Calêndula foi usada na forma de bálsamos e cremes com ação antisséptica e anti-inflamatória (JARIC *et al.*, 2018; MORESKI; LEITE-MELLO; BUENO, 2018). O reconhecimento de suas ações terapêuticas anti-inflamatórias e cicatrizantes oficializou a planta como integrante da Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira.

Descobriu-se que *C. officinalis* possui muitos metabólitos secundários com várias propriedades farmacológicas que contribuem para seu uso medicinal. Os mais proeminentes relatados são



triterpenóides, flavonóides, cumarinas, quinonas, óleo volátil, carotenóides e aminoácidos (ARORA *et al.*, 2013; FERREIRA *et al.*, 2022; MULEY; KHADABADI; BANARASE, 2009). Em particular, os triterpenóides são relatados como um importante composto anti-inflamatório (FRONZA *et al.*, 2009), assim como os flavonóides (MIDDLETON; KANDASWAMI; THEOHARIDES, 2000).

O uso de *C. officinalis* como agente cicatrizante já foi corroborado por diferentes estudos *in vivo* e *in vitro*. Em um desses estudos, sugere-se que *C. officinalis* possui propriedades angiogênicas e fibroblásticas atuando positivamente nas fases proliferativas do processo de cicatrização (PARENTE *et al.*, 2012). O estudo de Aro (2015) demonstrou que um creme contendo o extrato das flores de *C. officinalis* melhora a organização do colágeno na fase inicial do processo de cicatrização do tendão de ratos, através da correlação com o aumento das concentrações de hidroxiprolina, um indicador do conteúdo de colágeno no tecido. A formulação de uma emulsão de fase de gel contendo óleo de *C. Officinalis* foi desenvolvida e avaliada por Okuma e colaboradores (2015), que relataram ser uma formulação potencialmente útil pois é capaz de promover uma cicatrização de melhor qualidade em um modelo de ferida de pele em ratos. Dinda e colegas (2015) relataram que uma tintura de *C. officinalis* foi capaz de aumentar a proliferação e a migração de fibroblastos em uma via dependente de PI3K, tendo glicosídeos de flavonol como os principais compostos detectados no extrato da planta. Um estudo mostrou que o uso de laserterapia de baixa intensidade associado ao óleo de *C. officinalis* causa analgesia, além da redução de lesões em úlceras nos pés de pacientes diabéticos (CARVALHO *et al.*, 2016). O grupo de Kaur (2016) revelou em um estudo, que o extrato etanólico de *C. Officinalis* tem potencial efeito curativo na pancreatite necrotizante aguda induzida por L-arginina, diminuindo o estresse oxidativo, o estresse nitrosativo e promovendo o processo de reparo e regeneração.

A Calêndula é apontada como tendo grande potencial para o tratamento de feridas. Curiosamente, *C. officinalis* tem sido considerada como um recurso alternativo por agências nacionais de vigilância sanitária, como a ANVISA. Nesse contexto, esta revisão teve por objetivo trazer uma visão geral sobre os estudos atuais do efeito da Calêndula na cicatrização de feridas.

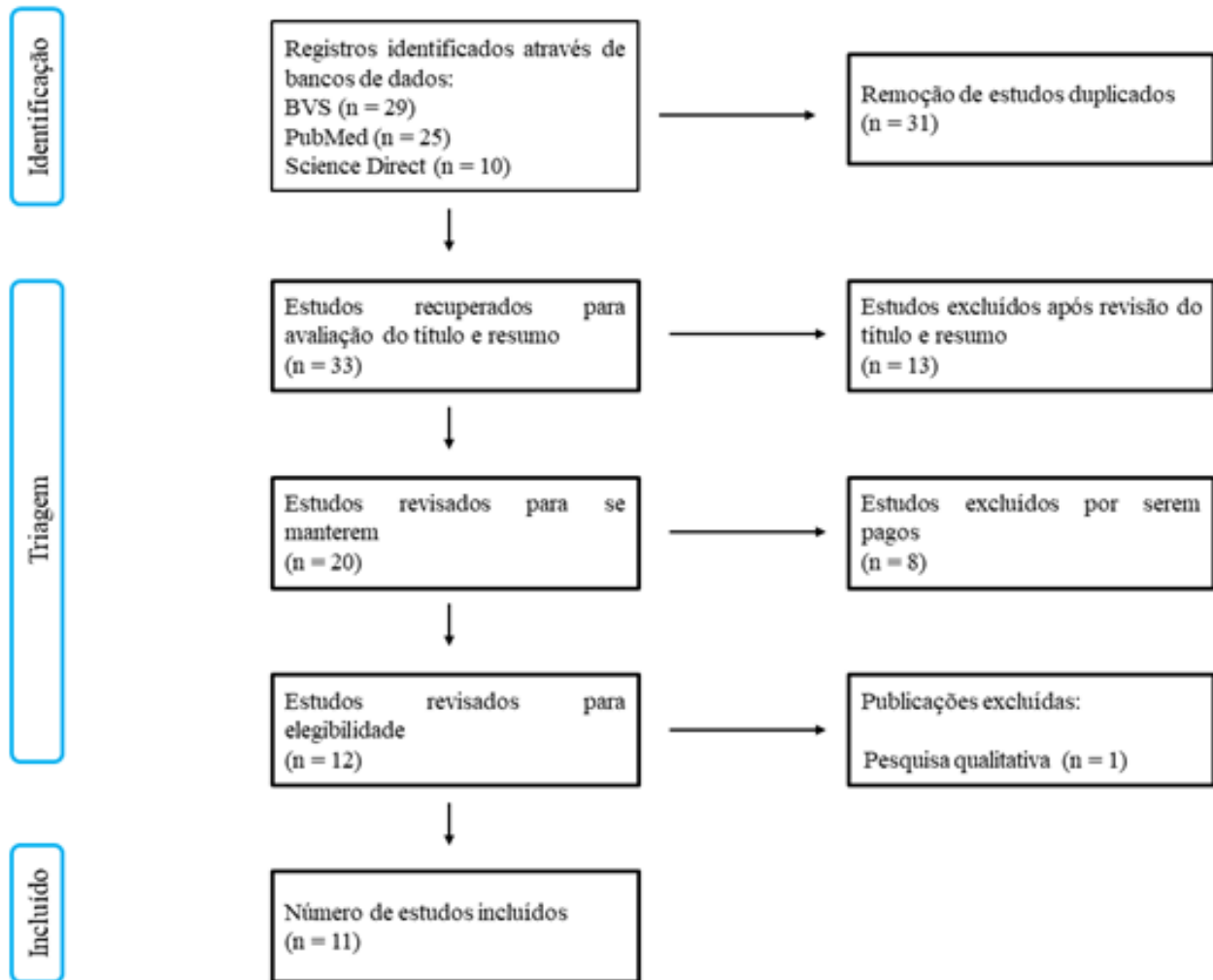
Metodologia

Nesta revisão, a metodologia foi realizada baseando-se nas declarações dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises de 2020 (PRISMA 20). O PRISMA 20 consiste em um checklist com 27 itens e um fluxograma elaborado por Page *et al.* (2021), que possibilita ajudar os autores a melhorarem o relato de revisões sistemáticas e meta-análises.

Os estudos foram identificados através de pesquisa nos seguintes bancos de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Science Direct. Foram considerados apenas os estudos publicados nos últimos 5 anos (2018 a 2023), sem restrição de idiomas. Como estratégia de busca foram usados palavras-chave e termos DeCS/MeSH (Calendula OR *Calendula officinalis* AND Wound healing).

Os resultados dos bancos de dados foram importados para o Zotero, um gerenciador de referências e um software livre para gestão e compartilhamento de referências desenvolvido pela Universidade de George Mason, conforme o guia de Puckett (2011). Os estudos duplicados foram removidos. Títulos e resumos foram selecionados seguindo critérios de inclusão e exclusão. Incluíram-se estudos primários de pesquisa sobre o uso de *C. officinalis* na cicatrização de feridas, que fossem completos e gratuitos. Os estudos excluídos foram revisões e pesquisas qualitativas. A Figura 1 apresenta o resultado dos processos de busca e triagem.

Figura 1 – Linha de decisões para inclusão de estudos.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Resultados e Discussão

Um total de 64 artigos foram recuperados, restando 33 artigos após a remoção de duplicatas. Posteriormente, 13 publicações foram excluídas após triagem de título e resumo. Outros 8 foram excluídos por não conseguir acesso ao texto completo, restando 12 artigos para elegibilidade. Após leitura completa dos artigos, 01 foi excluído por não atender aos critérios de inclusão. Finalmente, um total de 11 artigos foram incluídos na revisão. Todos os estudos incluídos foram publicados entre 2018 e 2023. Os desenhos de estudo foram 03 estudos *in vitro*, 04 estudos pré-clínicos *in vivo* em modelo animal e 04 clínicos.

O uso *C. officinalis* para o tratamento de feridas é tradicional na medicina popular e alternativa. Seu uso como agente cicatrizante é corroborado por diferentes estudos *in vivo* e *in vitro*. Os resultados desta revisão fornecem algumas evidências de *C. officinalis* no tratamento de feridas em estudos *in vitro*, em modelo animal e ensaios clínicos. A ação de *C. officinalis* na cicatrização de feridas agudas foi explorada principalmente nos estudos de modelos animais e ensaios clínicos, com apenas três estudos *in vitro* avaliando a cicatrização. Embora os estudos clínicos sejam o padrão-ouro para comprovar a eficácia de um produto, a situação é complexa e requer outras etapas preliminares. Nesse sentido, são realizados estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* em modelo animal.



A cicatrização de feridas é um mecanismo complexo que envolve conjuntamente um processo de inflamação, reepitelização, formação de tecido de granulação, remodelação da matriz extracelular e contração da ferida (BAHRAMSOLTANI; FARZAEI; RAHIMI, 2014). Fibroblastos e outras células participam desse processo e ajudam a restaurar a aparência danificada da pele. Os estudos pré-clínicos *in vitro* nos ajudam a medir a eficácia e a toxicidade de determinados produtos antes de aplicar em humanos. O estudo Ionescu *et al.* (2021) testou a citotoxicidade de nanofibras eletrofiadas de ácido hialurônico e óxido de polietileno contendo flocos de Calêndula (HA_PEO@PC) pelo ensaio MTS, utilizando células fibroblásticas dérmicas. Os resultados mostraram que HA_PEO@PC não foi citotóxico em concentrações de até 500 µg/mL. Observaram também que HA_PEO@PC estimula a proliferação de fibroblastos normais em 21% em concentrações de 250 µg/mL e em 37% em 500 µg/mL. Adicionalmente, analisaram a propriedade antioxidante por DPPH e ABTS, revelando que HA_PEO@PC teve o melhor efeito antioxidante em relação às outras nanofibras eletrofiadas testadas. No estudo de Hormozi e colegas (2019) também foi avaliado a proliferação de fibroblastos; neste a proliferação de fibroblastos embrionários de camundongos (MEFs) via expressão de dois importantes fatores de crescimento, TGF β1 e bFGF. A análise da expressão gênica de TGF β1 e bFGF por PCR em tempo real demonstrou que o extrato dessa planta nas concentrações de 5 µg/mL e 10 µg/mL aumenta a expressão dos fatores de crescimento TGF β1 e bFGF nas primeiras 12 horas, indicando maior proliferação.

Os ensaios *in vitro* baseados em células, como o ensaio de raspagem, podem fornecer dados preliminares sobre o potencial de cicatrização de feridas. Neste ensaio, um arranhão artificial, o chamado "scratch", é realizado em uma monocamada de células com o auxílio de uma ponteira de pipeta. A monocamada se recupera pela migração das células para esta lacuna e seu fechamento é observado ao longo do tempo. O estudo de Chanaj-Kaczmarek *et al.* (2020) aderiu esse ensaio para avaliar diferentes concentrações de extrato liofilizado de flocos de Calêndula utilizando fibroblastos humanos de pele. Cada uma das concentrações testadas foi capaz de aumentar a taxa de cicatrização de feridas em comparação com o controle não tratado. Após 12 h e 24 h de tratamento, foi observado um aumento significativo na taxa de cicatrização de feridas em 31%, 34% e 33% e 68%, 68% e 69% para as concentrações de 31,25, 62,5 e 125 µg/mL respectivamente, em comparação com o controle não tratado (23% e 46%). Apenas a maior concentração (250 µg/mL) demonstrou um efeito mais fraco na migração de fibroblastos, aumentando a cicatrização da ferida em 29% após 12 horas e 55% após 24 horas.

Os estudos em animais fornecem evidências moderadas para compreensão da eficácia de um produto no processo de cicatrização. Todos os modelos animais utilizados nos estudos incluídos nesta revisão foram roedores, proporcionando homogeneidade do desenho do estudo. Os estudos *in vivo* em animais sugerem que o extrato de Calêndula pode aumentar a cicatrização de feridas. O estudo do grupo de Farhan (2021) avaliou o uso de uma pomada à base de extrato metanólico de Calêndula para o tratamento de queimaduras de espessura total em ratos. A condição macroscópica das queimaduras foi inspecionada visualmente diariamente e exame histológico realizado para determinar o progresso da cicatrização da lesão. De todos os grupos de ratos, o grupo tratado com a formulação de pomada a 5% (Grupo V) se destacou nos dois testes acima citados para avaliação da cicatrização.

É importante notar que houveram estudos pré-clínicos *in vivo* de modelo animal incluídos nessa revisão que compararam produtos à base extratos de Calêndula e outras ervas. Apesar da boa eficiência no processo de cicatrização de feridas, os produtos contendo extrato de Calêndula ficaram atrás de produtos contendo extratos de outras ervas. Andritoiu e colaboradores (2020) elaboraram modelos de feridas experimentais *in vivo* de incisão linear, excisão circular e queimadura térmica em ratos a fim de investigar as propriedades cicatrizantes de algumas pomadas à base de ervas, incluindo a pomada à base de extrato hidroalcoólico e extrato oleoso de Calêndula. Os resultados obtidos pela taxa de contração da ferida (WCR), período de reepitelização e exame histopatológico demonstram que a pomada contendo extratos de Calêndula foi a segunda mais eficaz no processo de cicatrização, ficando atrás da pomada à base de *Arctium lappa*. Lahmar e



colegas (2022) avaliaram a eficácia de esponjas de colágeno marinho ou bovino 3D incorporadas com extratos hidroetanólicos de *Pistacia lentiscus* ou *Calendula officinalis* por meio de um modelo de ferida de excisão em ratos. Durante o período de cicatrização, as feridas foram regularmente medidas e fotografadas e exame avaliação histopatológica aplicada. Apesar dos camundongos tratados com esponjas de colágeno marinho e bovino em associação com extratos de *Pistacia lentiscus* apresentaram o maior percentual de cicatrização (50% da ferida foi fechada até o 3º dia de tratamento), a aplicação de *scaffolds* de esponja de colágeno 3D embebidos em *C. officinalis* também leva a um aumento significativo nos processos de cicatrização de feridas. O estudo pré-clínico *in vivo* do grupo de Nakamura-García (2022) avaliou o potencial de cicatrização de hidrogel de quitosana com extratos de *Aloe vera* (CS+AV) e hidrogel de quitosana com extratos de *Calendula officinalis* (CS+CO), em modelo de ferida de incisão em ratos diabéticos e não diabéticos, através do registro usando uma câmera digital e detecção da dinâmica de deposição da matriz extracelular (principalmente glicosaminoglicanos e colágeno). Os dados revelam que o melhor tratamento foi com CS+AV, pois teve melhor desempenho na redução da área da ferida nos grupos diabéticos e não diabético, enquanto o tratamento com CS+CO em modelos de ratos diabéticos apresentou uma contração mais lenta da ferida em comparação com o modelo não diabético.

Para os ensaios clínicos foram utilizadas diferentes formulações com *C. officinalis*, como pomada, geleia, extrato padronizado e cápsula para ingestão oral. Jahdi *et al.* (2018) conduziram um ensaio clínico controlado randomizado com participantes que realizaram cesariana para determinar o efeito na cicatrização da pomada à base de extrato hidroalcoólico de Calêndula em comparação com o tratamento de rotina do hospital (solução salina). Setenta e dois indivíduos foram incluídos no estudo, divididos em grupo controle (n=36) e grupo medicamentoso (n=36). Uma avaliação primária para determinar a cicatrização foi feita imediatamente antes da medição de pontos com REEDA (vermelhidão, edema, equimose, drenagem e aproximação). Os resultados obtidos neste estudo sobre o efeito da pomada de Calêndula na cicatrização da cesariana mostram que a pontuação média entre os dois grupos nos dias 3, 6 e 9 após a cirurgia é significativamente maior, portanto a pomada de Calêndula provocou uma aceleração na cicatrização cesariana. O ensaio clínico experimental de Bosch-Nuñez e colaboradores (2021) incluiu 24 pacientes com alveolite para avaliar a atividade cicatrizante da geleia de calêndula a 1%. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: grupo A (controle), que receberam tratamento convencional com Alveogyl®, e o grupo B (intervenção terapêutica) que receberam geleia de Calêndula a 1%. A avaliação do tempo de cicatrização mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento, pois em 83,3% dos pacientes incluídos no grupo B foi observado tecido de granulação no alvéolo 48 horas após o tratamento. O grupo de Giostri (2022) avaliou a eficácia de um extrato padronizado de *C. Officinalis* a 2% na cicatrização por segunda intenção de feridas agudas das mãos em um estudo clínico controlado randomizado. O estudo incluiu 20 pacientes, menores de 18 anos, apresentando feridas agudas menores que 10 cm² na mão e dedos, divididos em dois grupos: o grupo controle, tratados com óleo mineral, e grupo de intervenção terapêutica, tratados com extrato padronizado de *C. Officinalis* a 2%. Por meio da planimetria de imagens, os autores puderam identificar um menor tempo de reepitelização e maior velocidade de cicatrização no grupo intervenção. Adicionalmente, os autores relatam que a velocidade de cicatrização no grupo intervenção manteve-se mais rápida independentemente da inclusão de variáveis como diabetes, tabagismo e até idade ou sexo. O ensaio clínico mais recente de Rezai *et al.* (2023) se trata de um ensaio clínico triplo-cego para avaliar o efeito de *C. Officinalis* oral (cápsula 2g) na cicatrização de queimaduras de segundo grau. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: intervenção (n=30) e controle (n=30). As condições das feridas foram avaliadas pelo pesquisador usando a ferramenta padrão Bates-Jensen Wound Assessment Tool (BWAT). Além dos tratamentos usuais recebidos na enfermaria de queimados, os pacientes do grupo intervenção receberam uma cápsula contendo 2 g de extrato de calêndula por 14 dias, e os do grupo controle receberam uma cápsula semelhante contendo um placebo. A taxa de cicatrização de feridas nos grupos de intervenção e controle aumentou durante o 1º ao 15º dia do estudo. No entanto, no grupo de intervenção, o intervalo de cicatrização de feridas



mudou no segundo e terceiro períodos (dias sete e 15) e foi maior do que o intervalo de alterações de cicatrização de feridas no grupo controle, demonstrando que o uso de *C. officinalis* pode ser eficaz na cicatrização de queimaduras de segundo grau.

A pele constitui a barreira natural do corpo humano contra a entrada de agentes patogênicos, como bactérias. Quando se verifica um ferimento da pele, essa barreira é comprometida, sendo assim possível a entrada de agentes patogênicos que causam infecção na ferida. Tal infecção é um dos principais fatores de retardamento da cicatrização. Três estudos realizaram ensaios para avaliar o efeito antimicrobiano do extrato de *C. officinalis*, todos com efeito microbicida contra *Staphylococcus aureus*. O estudo de Ionescu *et al.* (2021) demonstrou de que os efeitos antimicrobianos registrados para nanofibras eletrofiadas de ácido hialurônico e óxido de polietileno contendo flocos de Calêndula (HA_PEO@PC) apresentaram melhor atividade antimicrobiana contra cepas de patógenos *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, mas sem nenhum efeito antifúngico. Chanaj-Kaczmarek e colegas (2020) testaram o hidrogel contendo extrato liofilizado de flocos de Calêndula com quitosana, que demonstrou ter um efeito bactericida contra *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes* e *Escherichia coli*. Enquanto que os resultados da atividade antimicrobiana do estudo de Farhan *et al.* (2021) foram comparáveis aos do creme de sulfadiazina de prata, especialmente contra a cepa *Staphylococcus aureus* resistente à metilina MRSA.

Uma limitação metodológica dos estudos incluídos é déficit de caracterização química dos extratos de calêndula utilizados. Apenas em quatro trabalhos (ANDRITOIU *et al.*, 2020; CHANAJ-KACZMAREK *et al.*, 2020; FARHAN *et al.*, 2021; HORMOZI *et al.*, 2019) houveram metodologias de caracterização química.

Conclusão

Existem evidências e dados empíricos da eficácia do *C. officinalis* no tratamento de feridas. Em todos os trabalhos analisados, pode-se observar que a Calêndula favoreceu o processo de cicatrização. Essa atividade pode estar relacionada com as diferentes classes de substâncias, desta forma novos estudos direcionados para isolar e identificar substâncias ativas específicas de extratos de *C. officinalis* devem ser incentivados.

Os dados apresentados nesta revisão mostram que o uso tradicional de Calêndula na cicatrização de feridas corrobora com estudos *in vitro* e/ou *in vivo*. No entanto, ensaios clínicos confiáveis adicionais são necessários para confirmar as experiências encontradas ao usar medicamentos tradicionais.

Essas evidências sugerem que a *C. officinalis* pode ser uma importante fonte para o desenvolvimento de novos fármacos eficazes para a cicatrização.

Referências

- ABDELWAHAB, S. I. *et al.* Fifty-year of Global Research in Calendula Officinalis L. (1971–2021): A Bibliometric Study. **Clinical Complementary Medicine and Pharmacology**, v. 2, n. 4, p. 100059, 1 dez. 2022.
- ANDRITOIU, C. V. *et al.* Effects and Characterization of Some Topical Ointments Based on Vegetal Extracts on Incision, Excision, and Thermal Wound Models. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 22, p. 5356, 16 nov. 2020.
- ARO, A. A. *et al.* Effect of Calendula officinalis cream on achilles tendon healing. **Anatomical Record (Hoboken, N.J.: 2007)**, v. 298, n. 2, p. 428–435, fev. 2015.
- ARORA, D. *et al.* A Review on Phytochemistry and Ethnopharmacological Aspects of Genus Calendula. **Pharmacognosy Review**, v. 7, n. 14, p. 187, 2013.
- BAHRAMSOLTANI, R.; FARZAEI, M. H.; RAHIMI, R. Medicinal plants and their natural components



- as future drugs for the treatment of burn wounds: an integrative review. **Archives of Dermatological Research**, v. 306, n. 7, p. 601–617, set. 2014.
- BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 27–51, mar. 2005.
- BOSCH–NUÑEZ, A. I. *et al.* Aplicación de una jalea de caléndula al 1% en pacientes con alveolitis. **Acta Odontológica Colombiana**, v. 11, n. 2, p. 39–47, 2021.
- CARVALHO, A. R. *et al.* Use of Some Asteraceae Plants for the Treatment of Wounds: From Ethnopharmacological Studies to Scientific Evidences. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 2018.
- CARVALHO, A. F. M. DE *et al.* Low-level laser therapy and *Calendula officinalis* in repairing diabetic foot ulcers. **Rev. Esc. Enferm. USP**, p. 628–634, 2016.
- CHANAJ-KACZMAREK, J. *et al.* Hydrogel Delivery System Containing *Calendulae flos* Lyophilized Extract with Chitosan as a Supporting Strategy for Wound Healing Applications. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 7, p. 634, 7 jul. 2020.
- CITADINI-ZANETTE, V.; NEGRELLE, R.; BORBA, E. *Calendula officinalis* L. (ASTERACEAE): ASPECTOS BOTÂNICOS, ECOLÓGICOS E USOS. **Visão Acadêmica**, v. 13, 28 nov. 2012.
- DINDA, M. *et al.* PI3K-mediated proliferation of fibroblasts by *Calendula officinalis* tincture: implication in wound healing. **Phytotherapy research: PTR**, v. 29, n. 4, p. 607–616, abr. 2015.
- FARHAN, A. *et al.* Evaluation and HPLC characterisation of a new herbal ointment for the treatment of full-thickness burns in rats. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 16, n. 2, p. 152–161, abr. 2021.
- FERREIRA, A. S. *et al.* Natural Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis—A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 8, p. 4385, jan. 2022.
- FRONZA, M. *et al.* Determination of the wound healing effect of *Calendula* extracts using the scratch assay with 3T3 fibroblasts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 126, n. 3, p. 463–467, 10 dez. 2009.
- GIOSTRI, G. S. *et al.* Treatment of acute wounds in hand with *Calendula officinalis* L.: A randomized trial. **Tissue Barriers**, v. 10, n. 3, p. 1994822, 3 jul. 2022.
- GULER, E. *et al.* Bio-active nanoemulsions enriched with gold nanoparticle, marigold extracts and lipoic acid: In vitro investigations. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 121, p. 299–306, 1 set. 2014.
- HORMOZI, M. *et al.* *Calendula officinalis* stimulate proliferation of mouse embryonic fibroblasts via expression of growth factors TGF β 1 and bFGF. **Inflammation and Regeneration**, v. 39, n. 1, p. 7, 20 abr. 2019.
- IONESCU, O. M. *et al.* New Hyaluronic Acid/Polyethylene Oxide-Based Electrospun Nanofibers: Design, Characterization and In Vitro Biological Evaluation. **Polymers**, v. 13, n. 8, p. 1291, jan. 2021.
- IZADI, K.; GANCHI, P. Chronic wounds. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 32, n. 2, p. 209–222, abr. 2005.
- JAHDI, F. *et al.* The impact of calendula ointment on cesarean wound healing: A randomized controlled clinical trial. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 7, n. 5, p. 893–897, 2018.
- JARIĆ, S. *et al.* Traditional wound-healing plants used in the Balkan region (Southeast Europe). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 211, p. 311–328, 30 jan. 2018.
- KAUR, J. *et al.* *Calendula officinalis* ameliorates l-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis in rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 12, p. 2951–2959, 1 dez. 2016.
- LAHMAR, A. *et al.* Design of 3D Hybrid Plant Extract/Marine and Bovine Collagen Matrixes as Potential Dermal Scaffolds for Skin Wound Healing. **The Scientific World Journal**, v. 2022, p. e8788061, 30 jun. 2022.



- MIDDLETON, E.; KANDASWAMI, C.; THEOHARIDES, T. C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. **Pharmacological Reviews**, v. 52, n. 4, p. 673–751, dez. 2000.
- MORESKI, D. A. B.; LEITE-MELLO, E. V. DE S.; BUENO, F. G. Ação cicatrizante de plantas medicinais: um estudo de revisão. **Arq. ciências saúde UNIPAR**, p. 63–69, 2018.
- MULEY, B. P.; KHADABADI, S. S.; BANARASE, N. B. Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of *Calendula officinalis* Linn (Asteraceae): A Review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 5, 2009.
- NAKAMURA-GARCÍA, A. K. *et al.* Healing of Wounds Treated with Chitosan Hydrogels with Extracts from *Aloe vera* and *Calendula officinalis*. **Mexican Journal of Biomedical Engineering**, v. 43, n. 1, p. 19–31, 25 abr. 2022.
- NICOLAUS, C. *et al.* In vitro studies to evaluate the wound healing properties of *Calendula officinalis* extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 196, p. 94–103, 20 jan. 2017.
- OKUMA, C. H. *et al.* Development of lamellar gel phase emulsion containing marigold oil (*Calendula officinalis*) as a potential modern wound dressing. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 71, p. 62–72, 25 abr. 2015.
- OLIVEIRA, A. C. DE *et al.* Qualidade de vida de pessoas com feridas crônicas. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 32, p. 194–201, 10 jun. 2019.
- PAGE, M. J. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. n160, 29 mar. 2021.
- PARENTE, L. M. L. *et al.* Wound Healing and Anti-Inflammatory Effect in Animal Models of *Calendula officinalis* L. Growing in Brazil. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM**, v. 2012, p. 375671, 2012.
- PUCKETT, J. **Zotero: A Guide for Librarians, Researchers and Educators**. 1st edition ed. Chicago, Ill: Assoc of College & Research Libraries, 2011.
- REZAI, S. *et al.* Effect of oral *Calendula officinalis* on second-degree burn wound healing. **Scars, Burns & Healing**, v. 9, p. 20595131221134053, 2023.
- VELNAR, T.; BAILEY, T.; SMRKOLJ, V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. **The Journal of International Medical Research**, v. 37, n. 5, p. 1528–1542, 2009.
- WU, X. X. *et al.* Effects of topical application of a tri-herb formula on inflammatory dry-skin condition in mice with oxazolone-induced atopic dermatitis. **Phytomedicine**, v. 91, p. 153691, 1 out. 2021.