



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ – *CAMPUS* DE CASCAVEL  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E FARMACÊUTICAS – CCMF  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS – PCF

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CICATRIZANTE DE FLAVONOIDES: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

MYLENA MYLANA FREIRE DA CUNHA

CASCAVEL-PR  
2022

MYLENA MYLANA FREIRE DA CUNHA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CICATRIZANTE DE FLAVONOIDES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Qualificação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Oeste do Paraná, campus de Cascavel, em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestra em Ciências Farmacêuticas na linha de pesquisa Fármacos e medicamentos.

Orientadora: Profa. Dra. Andreia Cristina Conegero Sanches

Coorientadora: Profa. Dra. Danielly Chierito de Oliveira Tolentino

## FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

CUNHA, MYLENA MYLANA FREIRE DA  
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CICATRIZANTE DE FLAVONOIDES: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA / MYLENA MYLANA FREIRE DA CUNHA;  
orientadora Andreia Cristina Conegero Sanches;  
coorientadora Danielly Chierrito de Oliveira Tolentino. --  
Cascavel, 2023.  
44 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Cascavel) --  
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências  
Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Farmacêuticas, 2023.

1. REVISÃO. 2. FARMACOLOGIA. I. Sanches, Andreia Cristina  
Conegero , orient. II. Tolentino, Danielly Chierrito de  
Oliveira , coorient. III. Título.

MYLENA MYLANA FREIRE DA CUNHA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CICATRIZANTE DE FLAVONOIDES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Defesa apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Oeste do Paraná, campus de Cascavel, em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestra em Ciências Farmacêuticas na linha de pesquisa Fármacos e medicamentos.

Orientadora: Profa. Dra. Andreia Cristina Conegero Sanches  
Coorientadora: Profa. Dra. Danielly Chierrito de Oliveira Tolentino

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Fernanda Bueno  
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE

---

Profa. Dra. Mariana Millan Fach  
Universidade Federal do Paraná - UFPR

CASCADEL - PR  
2022

## **BIOGRAFIA RESUMIDA**

Mylena Mylana Freire da Cunha, natural de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. Nascida no dia 30 de abril de 1989, graduou-se em Farmácia pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, *Campus* Central em 2015. Ingressou no Programa de Pós-graduação *stricto sensu* em nível de mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE no ano de 2019 como aluna especial e em 2020 ingressou como aluna regular no mesmo programa. Desenvolve projeto de dissertação junto à linha Fármacos e Medicamentos, orientada pela Profa. Dra. Andreia Cristina Conegero Sanches.

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei;  
não fosse por elas, eu não teria saído do lugar.”  
Chico Xavier

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Deus pelo direcionamento e oportunidade de viver.

Agradeço aos meus pais e melhores amigos, José Noberto da Cunha e Suely Freire Ferreira da Cunha, pelo apoio, amor, paciência e confiança.

Agradeço às minhas irmãs e melhores amigas, Marília Mayara Freire da Cunha e Myla Marilana Freire da Cunha, por serem os melhores presentes que eu poderia ganhar, pelos melhores conselhos, consolos e carinho.

Agradeço às minhas avós, Terezinha Augusta da Cunha e Gracinha Freire de Araújo (*in memoriam*), que mesmo distantes, se mostram presentes em meu coração.

Agradeço, ao meu grande amigo Valdir Rodrigues dos Santos, pelo apoio, ensinamentos, paciência e parceria na trajetória.

Agradeço, especialmente, à Profa. Dra. Andreia Cristina Conegero Sanches, minha orientadora, por ter me dado o presente de ser sua orientada, pelo acolhimento, apoio e preocupação, pelos ensinamentos, paciência, ombridade e orientação. Agradeço por acreditar na minha capacidade.

Agradeço à Profa. Dra. Danielly Chierrito de Oliveira Tolentino, que direcionou sem esforços o andamento do trabalho, com seus conhecimentos e paciência.

Agradeço à Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), pela oportunidade de estudar e aperfeiçoar meus conhecimentos.

# AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CICATRIZANTE DE FLAVONOIDES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## RESUMO

Os flavonoides apresentam uma ampla aplicação biológica, como atividade antioxidante, antimicrobiana, antifibrótica, anti-inflamatória e cicatrizante, por isso, têm sido o foco de pesquisas. Assim, este trabalho teve como objetivo avaliar a atividade dos flavonoides na cicatrização de feridas em seres humanos, por meio de uma revisão sistemática. A busca sistemática foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed/Medline e Scopus, sem restrição de tempo e idioma. Ensaio clínicos randomizados que avaliaram pacientes com algum tipo de ferida, que receberam tratamento com substâncias isoladas ou em combinação da classe dos flavonoides foram incluídos. Este trabalho foi elaborado conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses checklist* (PRISMA) e *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Inicialmente, foram recuperados 1173 artigos nas bases de dados, após exclusão das duplicatas. Em seguida, foi realizada a etapa de triagem, que resultou em 1153 artigos excluídos e 19 artigos incluídos para etapa de elegibilidade. Destes, 8 artigos foram incluídos para extração, análise e síntese dos dados. Entre os estudos, três analisaram úlceras venosas, dois avaliaram feridas cutâneas, dois observaram úlceras de pés diabéticos e um avaliou a cicatrização em queimaduras. Os flavonoides avaliados foram silimarina, epigallocatequina, diosmina, hisperidina e rutina, isolados ou em combinação. Em relação aos grupos comparadores, a maioria (n=5) dos estudos utilizaram placebo. O tempo de tratamento variou de 4 a 24 semanas. Todos os estudos resultaram em melhoria do processo de cicatrização das diferentes feridas avaliadas, como diminuição do diâmetro da ferida, menor tempo de cicatrização, diminuição do risco de infecção, menor o risco de infecção e inflamação, aumento de elastina, alívio da dor e favorecer a hidratação. Por fim, a leitura e avaliação desses estudos nos auxilia no entendimento e desenvolvimento de alternativas para cuidados, tratamento e cura de feridas. Além disso, enfatiza a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados para estabelecer a relevância terapêutica do uso de flavonoides neste processo.

**Palavras-chave:** cicatrização; ferida; metabólito secundário; produto natural



# EVALUATION OF THE HEALING ACTIVITY OF FLAVONOIDS: A SYSTEMATIC REVIEW

## ABSTRACT

Bone flavonoids have wide biological application, such as antioxidant, antimicrobial, antifibrotic, anti-inflammatory and healing activity, therefore, they have been the focus of research. Thus, this work aimed to evaluate the activity of flavonoids in wound healing in humans, through a systemic review. A systemic search was carried out in PubMed/Medline and Scopus electronic databases, without time and language restrictions. Randomized clinical studies that swallow patients with some type of wound, who receive treatment with isolated substances or combinations of a class of flavonoids for their inclusion. This work was prepared in accordance with the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses checklist (PRISMA) and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Initially, 1173 items were retrieved from the databases, after excluding duplicates. Faith then performed a screening step, which resulted in 19 items included for the eligibility step. Of these, 8 articles were included for data protection, analysis and synthesis. Among the studies, four analyzed venous ulcers, evaluated skin wounds, observed lesions in diabetic feet and one evaluated healing in immature feet. The evaluated flavonoids were silymarin, epigallocatechin, diosmin, hisperidine and rutin, isolated or combined. Regarding comparator groups, most (n=5) studies used placebo. Treatment time varies from 4 to 24 weeks. All studies resulted in improvement of the healing process of different wound evaluations, such as decreased wound diameter, shorter healing time, decreased risk of infection, lower risk of infection and inflammation, increased elastin, pain relief and favoring the hydration. Finally, the reading and evaluation of these studies help us to understand and develop alternatives for care, treatment and healing of wounds. In addition, emphasize the need for new randomized clinical trials to establish the therapeutic therapy of the use of flavonoids in this process.

**Keywords:** systematic review; healing; flavonoid; wound.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
<b>CAPÍTULO I</b>	<b>15</b>
1 INTRODUÇÃO	17
2 MATERIAL E MÉTODOS	17
3 RESULTADOS	18
4 DISCUSSÃO	31
5 CONCLUSÃO	32
6. REFERÊNCIAS	33
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>38</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>39</b>
<b>7. APÊNDICES</b>	<b>42</b>

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática

Tabela 2: Desfechos dos estudos incluídos na revisão sistemática

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

<b>AS 195</b>	Extrato de folha de videira vermelha
<b>DCV</b>	Doença Venosa Crônica
<b>VEGF</b>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
<b>IVC</b>	Insuficiência Venosa Crônica
<b>MEDLINE</b>	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
<b>MMPs</b>	Metaloproteínas de Matriz
<b>NO</b>	Óxido Nítrico
<b>PRISMA</b>	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>

## 1. INTRODUÇÃO

Os flavonoides são polifenóis resultantes da metabolização secundária de plantas utilizando-se do mecanismo de biossíntese através da via dos fenilpropanoides (SIMÕES et al., 2000) e definidos quimicamente como substâncias compostas por um núcleo comum de fenilcromanona com substituição em uma ou mais hidroxilas, incluindo derivados ligados à açúcares. Esses compostos têm tido destaque devido a sua diversidade de ações terapêuticas (BIRT, HENDRICH, WANG, 2001; MACHADO, 2008; MORAES, 2022).

Estudos têm avaliado plantas medicinais ricas em polifenóis utilizadas no tratamento de feridas por suas propriedades cicatrizantes através de ensaios *in vitro*, *in vivo* e clínicos. Os benefícios do uso de flavonoides no tratamento de feridas cutâneas referem-se, principalmente, às suas propriedades fitoquímicas. A quercetina, por exemplo, contribui para suas propriedades corretivas no reparo de feridas, pois possui importantes atividades biológicas relacionadas à melhora do processo de cicatrização dessas feridas (POLERÀ, 2019; ZHENG, 2017).

Os mecanismos pelos quais os flavonoides contribuem com a cicatrização partem da estimulação das células endoteliais na liberação de óxido nítrico (NO), por meio do aumento no nível de cálcio intracelular, e provocando vasodilatação. Além disso, alguns flavonoides podem modificar a transmissão de sinal feito pelas proteínas quinases à nível celular, o que favorece a expressão de genes antioxidantes e anti-inflamatórios (STOCLET, 2011; CASILI, 2021).

Existem mais de 8.000 tipos de flavonoides, sendo que as suas principais classes são denominadas flavonóis, isoflavonas, flavonas, flavanonas, flavanas, antocianinas e proantocianidinas (MORAES et al., 2022).

Um exemplo de flavonoide utilizado na prática clínica é a diosmina, um tipo de flavonoide responsável por aumentar o fluxo linfático e diminuir a capacidade de distensibilidade venosa, além do tempo de esvaziamento venoso. Além disso, a diosmina pode melhorar o tônus venoso, diminuir a interação leucócito-endotélio e prevenir a redução da densidade capilar funcional, responsável por bloquear a cascata inflamatória. Por fim, é, principalmente, capaz de acelerar a cicatrização da úlcera venosa (LICHOTA, 2019).

No uso tópico, estudos relatam que a diosmina, em forma de creme e na concentração de 2% exercem efeitos protetores na microcirculação na pele, também

usado para manipular feridas diabéticas. Essa característica pode estar associada à atividade anti-inflamatória e antirradical, pela diminuição na produção de IL-8 e peróxido de hidrogênio (ZHENG, 2017). Neste contexto, os flavonoides são amplamente utilizados para o tratamento da insuficiência venosa crônica (IVC). Estudos clínicos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo mostraram nos sinais e sintomas da IVC, a diminuição da circunferência das pernas, tornozelos e panturrilhas. Um exemplo de flavonoide que auxilia na agregação plaquetária e vasodilatação é a quercetina, representante do total de 95% dos flavonoides ingeridos na dieta humana (STRUCKMANN,1999; MORAES, 2022).

Segundo Wen e colaboradores (2021), o composto flavonoide apresenta uma ampla aplicação biológica e, por isso, tem sido o foco de pesquisas. Dentre essas aplicações, apresenta uma importante ação em distúrbios de saúde como: inflamação crônica, câncer, complicações cardiovasculares e hipoglicemia.

Assim, sabendo-se que os flavonoides apresentam mecanismos de ação contra uma variedade de distúrbios de saúde, a busca e análise de ensaios clínicos que envolvem o uso de flavonoides e seus metabólitos no tratamento de feridas nos ajudam a elucidar mecanismos, identificar ações farmacológica e esclarecer a eficácia da utilização dessas substâncias neste problema de saúde.

Este estudo, portanto, teve como objetivo gerar evidências sobre a atividade cicatrizante dos flavonoides no tratamento de feridas para proporcionar alternativas de tratamento nos cuidados e condutas terapêuticas.

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo geral**

Gerar evidências sobre a atividade cicatrizante dos flavonoides no tratamento de feridas.

### **Objetivos específicos**

Fornecer evidências científicas para contribuir com tomada de decisões clínicas;

Proporcionar alternativas de tratamento nos cuidados e conduta terapêutica em feridas.

## CAPÍTULO I

### Avaliação da atividade cicatrizante da classe dos flavonoides: uma revisão sistemática

Mylena Mylana Freire Cunha<sup>1</sup>, Bárbara Longhini Gonzalez<sup>2</sup>, Natalia Castelhana de Oliveira<sup>2</sup>, Fernanda Stumpf Tonin<sup>3</sup>, Fernando Fernandez-Llimos<sup>4</sup>, João Carlos Palazzo de Mello<sup>2</sup>, Daniela Cristina de Medeiros Araújo<sup>5</sup>, Danielly Chierrito<sup>5</sup>, Andreia Cristina Conegero Sanches<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil.

<sup>3</sup>H&TRC- Health & Technology Research Center, ESTeSL- Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, Portugal.

<sup>4</sup>Universidade do Porto, Porto, Portugal.

<sup>5</sup>Centro Universitário Ingá, Maringá, PR, Brasil.

Corresponding author: [andreiaconegero@gmail.com](mailto:andreiaconegero@gmail.com) / <mailto:andreia.sanches@unioeste.br>

**Objetivo:** Os flavonoides têm sido foco de pesquisas em virtude de suas diferentes atividades biológicas: antioxidante, cicatrizante, antimicrobiana, antifibrótica e anti-inflamatória, sendo esta última responsável pela atividade de supressão da inflamação ao induzir a liberação de neutrófilos e macrófagos. O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia dos flavonoides na cicatrização de feridas em seres humanos, por meio de uma revisão sistemática. **Material e Métodos:** Para o desenvolvimento do trabalho foi formulada a seguinte pergunta de pesquisa: Os flavonoides são eficazes na cicatrização de feridas? Logo, uma busca sistemática foi conduzida nas bases de dados Pubmed/Medline e Scopus (junho de 2021), assim como a busca manual. Os artigos investigados foram ensaios clínicos randomizados que avaliaram feridas tratadas com substâncias isoladas ou em combinação da classe dos flavonoides. A revisão sistemática foi realizada conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses checklist* (PRISMA) e *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Um total de 1173 estudos foram recuperados nas bases de dados após exclusão das duplicatas e incluídos para leitura de títulos e resumos (triagem). Destes, 19 foram incluídos para etapa de leitura na íntegra (elegibilidade) e oito considerados elegíveis para extração, análise e síntese dos dados. Todos os estudos analisados sugeriram que os flavonoides utilizados (Silimarina, Epigallocatequina, Diosmina, Hisperidina e Rutina) isolados ou em combinação, contribuíram para o processo de cicatrização, demonstrando a sua eficácia. Além disso, verificou-se que pacientes com úlceras apresentaram a cicatrização completa, além da diminuição significativa do edema. **Conclusão:** Por fim, a leitura e avaliação desses estudos nos auxilia no entendimento e desenvolvimento de alternativas para cuidados e tratamento de feridas. Portanto, há necessidade de aprofundamento sobre o tema, como por meio do delineamento de novos estudos.

#### PALAVRAS CHAVE:

Revisão sistemática; cicatrização; flavonoide; ferida.

#### Abstract

**Objective:** Flavonoids have been the focus of research due to their different biological activities: antioxidant, healing, antimicrobial, antifibrotic and anti-inflammatory, the latter being responsible for the suppression of inflammation by inducing the release of neutrophils and macrophages. The objective of this work was to evaluate the effectiveness of flavonoids in wound healing in humans, through a systematic review. **Material and Methods:** For the development of the work, the following research question was formulated: Are flavonoids effective in wound healing? Therefore, a systematic search was conducted in the Pubmed/Medline and Scopus databases (June 2021), as well as a manual search. The investigated articles were randomized clinical trials that evaluated wounds treated with substances alone or in combination of the flavonoid class. The systematic review was performed according to the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses checklist (PRISMA) and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. A total of 1173 studies were retrieved from the databases



after excluding duplicates and including titles and abstracts for reading (screening). Of these, 19 were included in the full reading stage (eligibility) and nine were considered eligible for data extraction, analysis and synthesis. All analyzed studies suggested that the flavonoids used (Silymarin, Epigallocatechin, Diosmin, Hisperidine and Rutin) alone or in combination, contributed to the healing process, demonstrating their effectiveness. In addition, it was found that patients with ulcers showed complete healing, in addition to a significant decrease in edema. Conclusion: Finally, reading and evaluating these studies helps us understand and develop alternatives for wound care and treatment. Therefore, there is a need to deepen the theme, such as through the design of new studies.

**Keywords**

systematic review;healing; flavonoid; wound.

## 1 INTRODUÇÃO

As feridas são consequências de lesões na pele que rompem os tecidos moles. O processo de reparo desses tecidos ocorre de forma complexa e prolongada e é chamado de cicatrização. O processo de cicatrização ideal de uma ferida cutânea exige um cuidado especial dos processos biológicos e moleculares, considerados complexos, que envolvem a migração e proliferação celular (YI, 2018).

Os cuidados com as feridas exigem procedimentos como: curativos, uso de analgésicos, agentes anti-inflamatórios, agentes antimicrobianos tópicos e substâncias que ajudam no processo de cicatrização. O tratamento ideal para promover a cicatrização é àquele que se faz em um menor tempo possível, com mínimo de dor e desconforto para o paciente. Os produtos naturais têm sido utilizados no tratamento de feridas por anos, pois promovem a coagulação do sangue, combatem infecções e aceleram a cicatrização de feridas, além de serem considerados de baixo custo, pois fazem parte do maior grupo de polifenóis de ocorrência natural (WEN, 2021).

A atividade anti-inflamatória dos flavonoides e os mecanismos subjacentes têm sido amplamente estudados. Diante disso, estudos têm demonstrado que os flavonoides desempenham esse papel por três motivos. Primeiramente, por suprimirem as atividades de inflamação induzindo a liberação de neutrófilos e macrófagos. Em segundo lugar, pela inibição da expressão e 'inflamassomas' complexos proteicos denominados receptores de reconhecimento de padrão intracelular e, por fim, através da modulação de vias de sinalização pró ou anti-inflamatórias (KHAN, 2021).

Diante do exposto, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a atividade dos flavonoides na cicatrização de feridas, com o intuito de contribuir com evidências para novas alternativas para a tomada de decisões clínicas que proporcionem novas possibilidades de tratamento, cuidados e conduta terapêutica em feridas (KHAN, 2021; WEN, 2021).

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) checklist* (PAGE, 2020) e *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, The Cochrane Collaboration* (COCHRANE, 2022), com registro no Open Science Framework (OSF) (DOI 10.17605/OSF.IO/DB2VP).

A realização desta revisão sistemática teve o intuito de responder a seguinte questão: “Os flavonoides são eficazes na cicatrização de feridas?”. Para isso, foi utilizado o acrônimo PICOS (P - população ou problema, I - intervenção; C - comparador; O - *outcomes*; S - *study design*) em que: P - pacientes com algum tipo de ferida/escara; I - metabólitos da classe dos flavonoides; C - flavonoides, outras classes de metabólitos secundário, *usual care* ou placebo; O - desfechos relacionados à atividade cicatrizante; S - ensaio clínico.

Desta forma, ensaios clínicos que avaliaram pacientes com algum tipo de ferida que receberam tratamento com flavonoides isolados ou em combinação foram incluídos. Estudos que avaliaram pacientes tratados com extrato bruto ou frações de espécies vegetais ricas em flavonoides, ou com outras classes de metabólitos secundários foram excluídos.

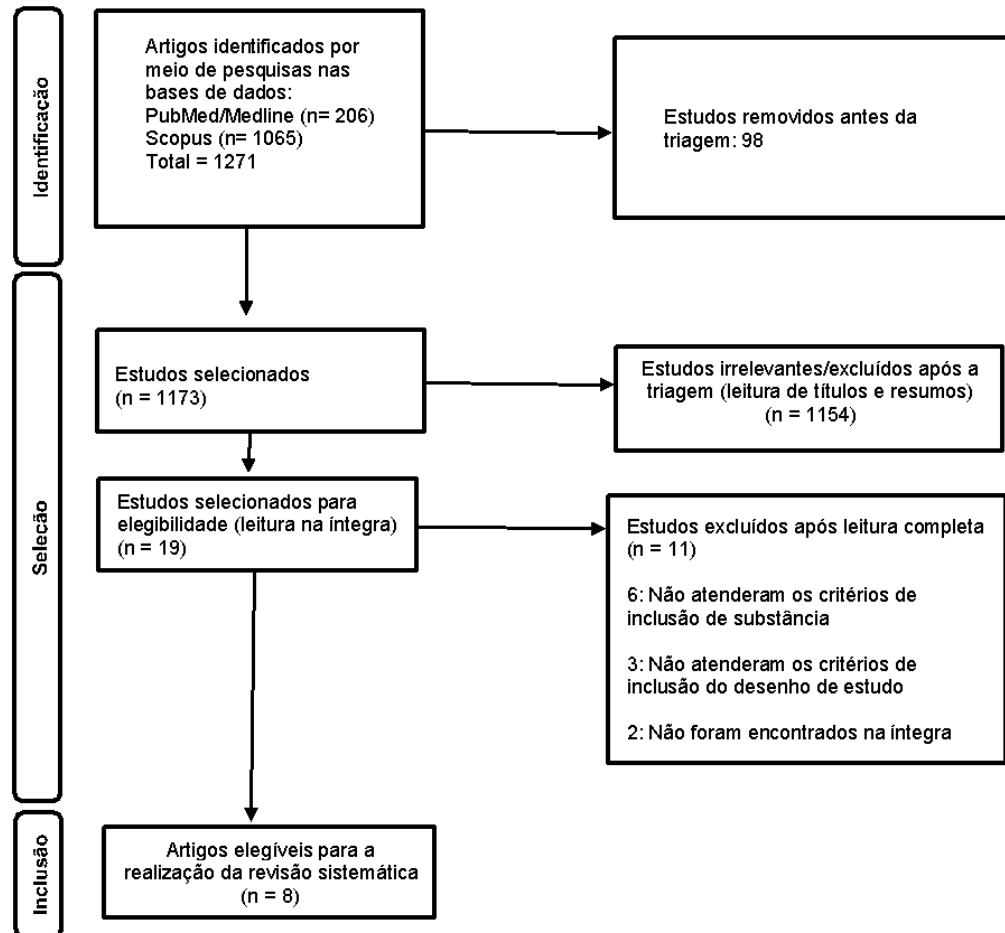
A busca sistemática foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE e Scopus, sem restrições de tempo e idioma (em 19 de julho de 2021), utilizando principalmente os descritores “flavonoides” e “cicatrização” relacionados com os operadores booleanos AND e/ou OR (disponível em Apêndice I do material suplementar - Estratégias de busca), além da busca manual. O processo de seleção dos artigos foi realizado em duas etapas: (1) triagem - etapa de leitura de títulos e resumos e (2) elegibilidade - etapa de leitura dos estudos na íntegra. Todo o processo foi realizado por dois revisores independentes e consultado um terceiro revisor em casos de discrepâncias.

A etapa de extração de dados foi realizada utilizando formulário padronizado para coleta das principais características dos estudos incluídos, como autor, ano, país, tipo de ferida, flavonoide avaliado e demais características da população analisada e tipo de metodologia aplicada, sendo estes analisados de forma qualitativa/descritiva.

### **3 RESULTADOS**

Inicialmente foram recuperados 1173 artigos nas bases de dados, após exclusão das duplicatas. Em seguida, foi realizada a etapa de triagem, que resultou em 1154 artigos excluídos e 19 artigos incluídos para etapa de elegibilidade. Destes, 8 artigos foram incluídos para extração, análise e síntese dos dados (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Dentre os 8 artigos incluídos, três foram realizados no Reino Unido, um na Itália, um no Brasil, um no Paquistão, um no Irã e um na Polônia. Os tipos de feridas avaliadas foram úlceras venosas (n=3), lesões cutâneas (n=2), úlceras de pés diabéticos (n=2) e queimaduras (n=1). O tempo de tratamento variou de 4 a 24 semanas, conforme demonstrado na Tabela 1.

**Tabela 1 Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática**

<b>Autor e ano</b>	<b>País</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Dados basais pacientes</b>	<b>n</b>	<b>Tempo/tratamento</b>	<b>Idade</b>	<b>Sexo</b>
<i>Mahmoodi et al., 2018</i>	Irã	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	Queimaduras de 2º grau em 20 a 30% de superfície corporal	80	8 semanas	18-45 anos	43 homens 37 mulheres
<i>Glinski et al., 1999</i>	Polônia	Estudo randomizado, aberto, controlado e multicêntrico	Úlceras Venosas com 2 a 10cm de diâmetro	140	24 semanas	<18 anos	M/H 69/31 (%) 74/26 (%)
<i>Guilhóu et al., 1997</i>	Reino Unido	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado versus placebo	Úlcera de perna de pacientes internados	107	24 semanas	18-85 anos	74 homens 33 mulheres
<i>Ud-Din et al., 2019</i>	Reino Unido	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado versus placebo	Ferida cutânea após lesão de biópsia na parte superior dos braços	62	6 semanas	Nãorelatado	Nãorelatado
<i>Toledo et al., 2018</i>	Brasil	Ensaio clínico longitudinal, prospectivo e randomizado	Úlceras venosas de pacientes em um ambulatório de cirurgia vascular	27	12 semanas	55-63 anos	23 homens 22 mulheres
<i>Khan et al. 2020</i>	Paquistão	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com úlceras diabéticas	60	Até a cicatrização completa	20-60 anos	33 homens 27 mulheres
<i>Gallelli et al., 2020</i>	Itália	Ensaio clínico randomizado	Pacientes internados com úlceras diabéticas	56	Até a cicatrização completa	52-70 anos	28 homens 28 mulheres
<i>Ud-Din et al., 2021</i>	Reino Unido	Ensaio controlado randomizado duplo-cego	Ferida cutânea após lesão de biópsia	40	8 semanas	21-35 anos	15 homens 25 mulheres

Os flavonoides avaliados foram silimarina, epigallocatequina, diosmina, hisperidina e rutina, isolados ou em combinação. Em relação aos grupos comparadores, a maioria (n=5) dos estudos utilizou placebo, salvo àqueles que fizeram comparação com outras substâncias, como: Alicina rutina e hidrogel (Tabela 2).

**Tabela 2**  
**Desfechos dos estudos incluídos na revisão sistemática**

<b>Autor e ano</b>	<b>Flavonóides avaliados</b>	<b>Via de administração/ dosagem</b>	<b>Tipo de Ferida</b>	<b>Principais desfechos</b>
<i>Mahmoodi et al. 2018</i>	Silimarina	Oral 140mg 2x ao dia	Queimaduras	Alterações nos graus de cicatrização de queimaduras nos grupos de intervenção e placebo durante as 4 semanas de tratamento melhoraram significativamente o grau 3 de forma completa
<i>Glinski et al., 1999</i>	Fração Flavonoide Purificada Micronizada (MPFF) - Detralex 500mg	Oral 500mg 2x ao dia	Úlceras venosas	A porcentagem de pacientes cujas úlceras cicatrizaram completamente foi maior naqueles que receberam MPFF
<i>Guilhou et al., 1997</i>	Fração Flavonoide Purificada Micronizada (MPFF) - Daflon 500mg	Oral 500mg 2x ao dia	Úlceras venosas	O tamanho da úlcera foi $\leq 10$ cm em 91 pacientes (MPFF = 44, placebo = 5) e $> 10$ cm em 14 pacientes (MPFF = 9), placebo = 5).
<i>Ud-Din et al., 2019</i>	Epigallocatequina-3-galato (EGCG)	Tópico 1x ao dia	Feridas cutâneas	Vermelhidão reduzida com o uso de EGCG comparado com placebo, análise imuno-histoquímica foi significativamente diminuída no uso de EGCG em comparação com placebo na semana 1 (32 células/mm <sup>2</sup> e 45 células/mm <sup>2</sup> , respectivamente; P = 0,01).
<i>Toledo et al., 2018</i>	Diosmina/hesperidina x Pictogenol	50 mg por via oral, três vezes ao dia X 450/50 mg por via oral, duas vezes ao dia	Úlceras venosas	Ambos os tratamentos, piconogenol e diosmina/hesperidina, tiveram um efeito semelhante na cicatrização de úlceras venosas e levaram a uma diminuição significativa na circunferência dos membros afetados (P<0,0001).
<i>Khan et al. 2020</i>	Alicina Rutina (RAG) X Tetraclorodecaóxido (TCDO)	Curativo tópico 2x ao dia	Úlceras de pés diabéticos	O potencial de cicatrização de feridas desta preparação pode ser devido ao efeito sinérgico dos fitoconstituintes alicina e rutina. Seu efeito cumulativo pode ser responsável pela cicatrização rápida e eficaz de feridas. A aplicação do RAG, produziu eficiente e teve uma resposta rápida por afetando várias vias. Ambos TCDO e RAG são seguros de usar.
<i>Gallelli et al., 2020.</i>	Nano-hidrogel (0,2%)	Tópico, de acordo com a condição clínica	Úlceras de pés diabéticos	O tratamento com nano-hidrogel embebido em quercetina e ácido oleico reduziu significativamente (P < 0,01) o tempo de cicatrização da ferida, em comparação com o ácido hialurônico (0,2%) sem

---

desenvolver reações adversas ao medicamento, sugerindo que esta formulação poderia ser utilizada no tratamento de cicatrização de feridas, mesmo que outros ensaios clínicos devam ser realizados para validar.

---

<i>Ud-Din et al., 2021.</i>	Epigallocatequina-3-galato (EGCG)	Tópico 2x ao dia	Feridas cutâneas	Demonstraram que a aplicação tópica de EGCG: (1) o número de mastócitos (MCT, MCC e CKit) foi significativamente reduzido, (2) o fluxo sanguíneo e a angiogênese (expressão de CD31 e VEGF-A) foram significativamente reduzidos, (3) o efeito antioxidante foi aprimorada pelo aumento dos níveis de HO-1, (4) a espessura da cicatriz foi reduzida, (5) a viscoelasticidade aumentou e a expressão de elastina foi significativamente aumentada
-----------------------------	-----------------------------------	---------------------	------------------	---

---



Mahmoodi *et al.*(2018) avaliaram o efeito adjuvante do flavonoide silimarina, utilizada por via oral, no processo de cicatrização de feridas cutâneas causadas por lesões térmicas em pacientes internados. O estudo foi conduzido com 80 pacientes com queimaduras de segundo grau, nas idades de 18 até 45 anos. A frequência de pacientes dos gêneros masculino e feminino foram de 43 (53,75%) e 37 (46,25%), ou seja, o grupo intervenção foi composto por 22 (55%) homens e 18 (45%) mulheres - tratamento com silimarina comprimido 140mg - e o grupo placebo por 21 (52,5%) homens e 19 (47,5%) mulheres, ambos tratados por um período de 8 semanas. O tratamento com silimarina oral demonstrou eficácia na cicatrização das queimaduras de segundo grau, mas também ratificou que o tratamento adjuvante com a mesma substância levou a uma recuperação completa mais rápida. Houve casos de remissão completa na finalização das semanas 1, 2, 3 e 4 e percebeu-se que no grupo silimarina foi maior do que no grupo placebo. Avaliados por semana, percebeu-se que na semana 1, Intervenção: 9 (22,5%) e controle 0 (0%) ( $p=0,011\%$ ); semana 2, Intervenção 18 (45%) e controle 7 (17,5%) ( $p=0,000$ ); semana 3, intervenção 24 (60%) e placebo 11 (27,5%) ( $p= 0,051$ ); semana 4, intervenção 27 (67,5%) e placebo 19 (47,5%) ( $p=0,003\%$ ). Por fim, ao analisar a dor dos pacientes, percebeu-se uma redução significativa deste desfecho. Houve então a conclusão de que o tratamento adjuvante resultou em uma recuperação total e mais rápida no processo de cicatrização, o que favorece a indicação dos autores o tratamento adjuvante para obter efetivamente resultados.

Gliński *et al.* (1999), em sua pesquisa, analisaram o efeito benéfico do uso suplementar da *Micronised Purified Flavonoid fraction* (MPFF) sobre a cura de úlceras de perna para determinar a taxa de cura em 10 clínicas ambulatoriais. O total de 140 pacientes com IVC, receberam terapia compressiva padrão junto com a terapia adjuvante de 1 ou 2 comprimidos ao dia de MPFF, por 24 semanas. Esses pacientes possuíam úlceras de 2 a 10 cm de diâmetro com duração do diagnóstico (Técnica Doppler flowmetry - índice de tornozelo 0.9) da doença há pelo menos 3 meses. Sabe-se que 99 pacientes concluíram a pesquisa (Detralex =51 e Placebo = 48). Nessa pesquisa, 71 pacientes receberam tratamento com MPFF (Detralex 1g, 1 comprimidos ao dia) junto com tratamento local e curativos de compressão. Dentre eles, 14 pacientes apresentavam úlceras menores que 3 cm, 35 pacientes com úlceras de 3 a 6 cm de diâmetro e 22 pacientes com úlceras de tamanho superior à 6 cm. Além disso, 69 pacientes receberam apenas tratamento local e de compressão, sendo que, 14 pacientes apresentavam úlceras menores que 3 cm, 25 com úlceras de 3 a 6 cm de diâmetro e 30 pacientes com

úlceras de tamanho superior à 6 cm, respectivamente. Em seus resultados, destacou-se que quase metade dos pacientes (46,5%) que receberam MPFF tiveram a cura completa de suas úlceras em comparação com 25,7% dos pacientes no grupo controle, com diferença de 19% entre os grupos. De forma detalhada, dos 71 pacientes que fizeram uso de MPFF, 33 obtiveram a cura completa da UV. Para aqueles que receberam o tratamento apenas local, apenas 19 de 69 pacientes obtiveram cura total da UV. Portanto, na divisão de pacientes por tratamento e tamanho de UV, percebeu-se uma redução do tamanho da UV dos pacientes que receberam tratamento sistêmico, se comparados aos que não receberam (UV menores que 3cm: MPFF = 93% SEM MPFF = 80%; UV entre 6 e 3cm: MPFF = 84% SEM MPFF = 64,5%; UV maior que 6 cm: MPFF/ SEM MPFF = 60%).

Guilhou *et al.* (1997), objetivaram analisar os benefícios do tratamento com MPFF na cura de úlcera venosa. Esse trabalho foi realizado com 107 pacientes, com idades entre 18 e 85 anos, com úlceras venosas por pelo menos 3 meses que realizavam terapia com bandagem. O total de 105 pacientes estiveram disponíveis para dar continuidade à terapia, dois não tiveram dados registrados durante o tratamento, (MPFF = 53, Placebo = 52), sendo que 33 eram homens e 74 eram mulheres. Os grupos foram divididos em dois em relação ao tamanho da úlcera, um grupo com pacientes contendo úlceras de 10 cm (total de 91 pacientes/ MPFF = 44 e placebo = 47) e maiores que 10 cm (total de 14 pacientes/ MPFF = 9 e placebo = 5). Cabe ressaltar que 6 pacientes desistiram da pesquisa sem que o motivo tenha sido o tratamento, 2 do grupo que fez uso da MPFF por apresentarem flebite, 1 por não conformidade e 4 do grupo placebo, devido a uma leve reação cutânea adversa. Ainda, 14 pacientes com úlceras de 10 cm que realizaram o tratamento pelos 2 meses com MPFF obtiveram a cura das úlceras, comparados aos 6 pacientes do grupo placebo. Os autores destacaram também que o tempo de cura dos pacientes que fizeram uso da MPFF, em relação ao grupo placebo, estava relacionado à redução da área de superfície, onde se calculou a razão de probabilidade (RP). Esse estudo demonstrou que o uso de MPFF por 2 meses, dois comprimidos ao dia de 500mg, ou seja, 1000mg/dia, junto com curativos de compressão, foi benéfico e acelerou o processo de cicatrização em pacientes com úlceras venosas maiores que 10 cm.

Ud-Din *et al.* (2019), realizaram ensaio duplo-cego randomizado para avaliar a aplicação direta de epigallocatequina-3-galato (EGCG) na forma de cicatrizante tópico em comparação com o *priming* zonal, um conceito único no tratamento imediato da zona da lesão no momento do ferimento antes da formação da cicatriz. Os autores avaliaram a aplicação de EGCG em comparação com placebo, durante 1 a 6 semanas, em cicatrizes

criadas em 62 voluntários humanos usando dispositivos quantitativos não invasivos, análise imuno-histoquímica, sequenciamento de mRNA e transcriptase reversa quantitativa em tempo real por PCR de amostras de biópsia de tecido. Todos os participantes foram acompanhados em intervalos semanais, dependendo do grupo e do tempo ao qual foram alocados. O acompanhamento mais longo foi de 8 semanas após as biópsias iniciais. Para a realização desta pesquisa, foram utilizadas modalidades de imagem objetivas não invasivas realizadas no mesmo ponto e tempo para todos. Inicialmente, no dia 0, os 62 participantes realizaram uma biópsia de pele de espessura total de 5 mm de diâmetro realizada sob anestesia local (lidocaína 1%) em ambos os braços internos superiores, a 5 cm da linha capilar axilar e paralela ao epicôndilo medial. O estudo foi dividido em duas partes (parte 1, *priming* zonal e parte 2, aplicação direta). Todos os participantes aplicaram EGCG tópico e um placebo duas vezes ao dia, conforme orientação. Os participantes, foram divididos em sete grupos com o intuito de avaliá-los, através de re-biópsias de 6 mm foram realizadas em vários momentos. Os locais da ferida da biópsia foram cobertos com curativos de forma que garantissem que os curativos permanecessem *in situ* por apenas 48 horas e, para que não fosse necessário fazer mais curativos, e as feridas fossem deixadas expostas ao ar. Além disso, todas as feridas foram monitoradas em cada visita para verificar a cicatrização completa. Em seus resultados, os pesquisadores observaram que as imagens clínicas mostraram vermelhidão reduzida com EGCG em comparação com placebo. Ainda, o *priming* zonal mostrou as maiores reduções em MCs e células endoteliais com EGCG após 1 semana de aplicação e aplicação direta nas 1<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> semanas após a aplicação, o que sugere que a aplicação imediata de EGCG pode ter maximizado seu efeito para atingir a inflamação na primeira semana após a lesão. Os autores destacaram que é importante não erradicar completamente a inflamação para não aumentar o risco de infecção, mas, estabeleceram que é interessante observar, pois a inflamação prolongada pode levar a cicatrizes anormais na pele. Portanto, ao reduzir a carga inflamatória, isso pode ser benéfico para o resultado da cicatriz. Por fim, os resultados deste estudo introduzem o conceito de *priming* zonal de cicatrizes cutâneas e confirmam que EGCG pode ter um papel potencial no tratamento de cicatrizes cutâneas, reduzindo a espessura da pele, angiogênese e aumentando a elastina, com atividade antioxidante e hidratação.

Toledo *et al.* (2017), realizaram um estudo com o intuito de avaliar e comparar o efeito de picnogenol e diosmina/hesperidina na cicatrização de úlceras venosas. Para realizar esse estudo foram analisados 30 pacientes adultos, de ambos os sexos, com

úlceras venosas de um ambulatório de cirurgia vascular em hospitais, avaliados a cada 15 dias por 90 dias. Os pacientes foram divididos em dois grupos, grupo 1 (n=15), tratados com picnogenol (50 mg, por via oral, três vezes ao dia), e grupo 2 (n=15), tratados com diosmina/hesperidina (450/50 mg por via oral, duas vezes ao dia). Foram excluídos da pesquisa, pacientes com doenças infecciosas e imunossupressoras, além de participantes de outras pesquisas, pacientes que utilizaram curativos diferentes dos do estudo, pacientes que abandonaram o tratamento, que utilizaram outras drogas flebóticas e que não frequentaram as visitas nas datas agendadas. Dos 30 pacientes selecionados para a pesquisa, 2 deles perderam o segmento e 1 utilizou outra droga flebótica e por isso foram excluídos do trabalho, restando então os 27 pacientes cujos dados foram utilizados nas análises estatísticas. Desses pacientes, 22 (81,5%) eram mulheres e 23 (85,2%) caucasianos, as idades e o índice de massa corporal (IMC) dos dois grupos eram semelhantes, 22 (81,42%) pacientes tinham hipertensão, 11 (40,7%) tinham histórico de úlcera, 7 (25,9%) tinham diabetes *mellitus*, 4 (14,8%) eram obesos (IMC > 30) e 2 (7,4%) tinham história de cardiopatia. Não foram encontradas diferenças significativas na distribuição do quadro clínico. Na pesquisa, os cientistas realizaram a documentação do acompanhamento com fotografias, verificação da área da úlcera e circunferência do membro afetado (terço proximal e distal do tornozelo). Os pacientes realizaram a troca diária de curativos e o debridamento quando necessária a remoção de tecido desvitalizado, depósito de fibrina e detritos na ferida, os curativos seguiram a mesma sequência de preparo (limpeza da úlcera com água e detergente, pomada e ácidos graxos essenciais (AGE) nas bordas das feridas, cobertura com gaze e envolvimento do membro com atadura de crepe). Além disso, os pacientes permaneceram em repouso relativo, não ficando muito tempo em pé.

Toledo *et al.* (2017), demonstraram em sua pesquisa que o uso de diosmina/hesperidina e picnogenol como adjuvantes diminuíram significativamente o edema nos membros ulcerosos quando associados ao uso de droga flebotrópica combinada com compressão elástica, pois uma diminuição significativa na área da úlcera ( $P < 0,001$ ) ao longo do tempo em ambos. Além disso, eles destacam que houve uma diminuição da área de cicatrização em pacientes tratados com picnogenol (após 45 dias de tratamento) em comparação com pacientes tratados com diosmina/hesperidina (após 60 dias de tratamento). Em relação à diminuição da circunferência do membro afetado, percebeu-se que as medidas em ambos em suas localizações proximais da ferida (grupo 1,  $p < 0,0001$  e grupo 2,  $p = 0,0126$ ) e terços distais (grupo 1,  $p = 0,0023$ ; grupo 2,  $p =$

0,0130) do tornozelo foram significativamente reduzidas, descritos entre parênteses anteriormente) e que aconteceu de forma mais precoce em pacientes tratados com picnogenol, após 45 dias de uso (90 dias de uso no caso da diosmina/hisperidina).

Em sua pesquisa, Khan et al., (2021), avaliaram, após preparo, um gel para feridas diabéticas (rutina e alicina dissolvidas em dimetilsulfóxido - DMSO a 10% para rutina e 5% para a alicina, 20% p/v de cada: rutina-alicina com relação otimizada 2:1, feito com carbopol-940 na concentração 5%) e a sua eficácia contra úlceras não cicatrizantes ou resistentes. Cabe salientar que os autores relataram que as concentrações escolhidas para os dois fitoconstituintes ativos foram baseadas nas já relatadas. A realização do trabalho contou com um total de 60 pacientes com ferida diabética de espessura parcial e foram divididos em dois grupos iguais.

Um grupo foi tratado com tetraclorodecaóxido (TCDO) (n=30), o outro com rutina alicina gel (RAG) (n=30), e os resultados quanto à duração da epitelização da ferida, tamanho da ferida, idade, sexo, contração da ferida, alívio da dor e custo do tratamento, foram comparados. A mortalidade entre os pacientes também foi um dado analisado. Os pacientes com hipertensão, doenças renais, doenças cardiovasculares, doenças neurológicas ou gravidez foram excluídos da pesquisa. Após a admissão dos pacientes, as feridas foram limpas e tratadas, para cada grupo, com o TCDO e RAG de forma contínua e diária, até a cicatrização total do ferimento. Além disso, passaram por testes de cultura para exame bacteriológico.

Os autores do trabalho, destacaram que de 60 pacientes, 33 eram do sexo masculino e 27 eram do sexo feminino (faixa etária entre 20 e 60 anos), mesmo assim, os autores não encontraram diferenças significativas relacionadas a esses fatores. Todos os pacientes do presente estudo sobreviveram.

Os autores perceberam também que a epitelização, nos casos de pacientes que fizeram uso do RAG, foi iniciada no 6º dia e em todos os pacientes a cicatrização foi completa no 21º dia (valor de  $p = 0,01$ ), enquanto no grupo que fez uso do TCDO, a epitelização começou no 4º dia e a ferida foi cicatrizada no 24º dia do tratamento (valor de  $p = 0,03$ ). Não houve diferenças na infecção da ferida, logo, as duas drogas mostraram boa atividade bactericida. Os autores destacaram que nos pacientes tratados com RAG, a cicatrização de feridas diabéticas e o alívio da dor foram mais rápidas do que feridas diabéticas de pacientes tratados com TCDO ( $p < 0,05$ ), além de um melhor custo-benefício. Por fim, de acordo com Khan et al., (2021), a produção de antioxidante e o local da lesão é favorável à cicatrização de feridas, pois aumenta a proliferação e a

migração celular. A rutina e a alicina, tipos de flavonoides, são excelentes antioxidantes e possuem excelentes propriedades antimicrobianas o que pode fortalecer ainda mais o potencial cicatrizante além de anti-inflamatórios.

Gallelli *et al.*, (2020), realizaram uma pesquisa com um intuito de avaliar a eficácia clínica e a segurança do nano-hidrogel incorporado com quercetina (Qu) e ácido oleico (AO) no tratamento de feridas cutâneas de membros inferiores em pacientes com *diabetes mellitus* (DM). O trabalho contou com 56 pacientes com DM (28 homens e 28 mulheres, idade média  $61,7 \pm 9,2$  anos) tratados sem sucesso com compressão mecânica, foram randomizados e divididos em dois grupos para receber um tratamento complementar com ácido hialurônico (0,2%) ou nano-hidrogel incorporado com Qu e AO no período de fevereiro de 2017 a outubro de 2019.

Os critérios de inclusão para o estudo foram: pacientes de ambos os sexos >18 anos e com história crônica de DM com ferida na pele do pé e os de exclusão foram: hipersensibilidade a flavonóides ou a nutrientes, condições clínicas graves (como câncer, hepatite crônica, vírus da imunodeficiência humana, doenças autoimunes, distúrbios plaquetários, trombocitopenia, aplasia da medula óssea, diabetes, sepse, osteomielite, doenças neuropsiquiátricas (por exemplo, psicose e depressão pelo risco de baixa adesão ao tratamento); tratamentos locais ou sistêmicos (quimioterapia ou radioterapia, antiplaquetários); ferida não diabética, além dos pacientes que não assinaram o consentimento informado.

Os autores destacaram que o primeiro grupo (Grupo A: ácido hialurônico 0,2%) era composto por 28 pacientes (14 homens e 14 mulheres; média de idade  $67,9 \pm 8,4$  anos) e o segundo grupo (Grupo B: nano-hidrogel incorporado com Qu e AO) era composto por 28 pacientes (14 homens e 14 mulheres; idade média  $69,3 \pm 9,2$  anos). Os autores destacaram que a dor de desconforto foi mais frequente no Grupo A (escore de dor, medida através da escala analógica visual [VAS]: 4) do que no Grupo B, 5 dias após o procedimento ( $p < 0,05$ ). Depois de 1 mês de tratamento, 9 pacientes do grupo A (32,2%; EVA: 2) apresentaram uma cura completa e em 19 do grupo B (67,8%; EVA: 1) ( $p < 0,01$ ), com menor tempo de cicatrização ( $p < 0,01$ ) no Grupo B ( $10 \pm 5$  dias) em relação ao Grupo A ( $25 \pm 4$  dias), dependendo do tamanho da ferida, profundidade da ferida e estado geral do paciente. Somente 2 pacientes, dos 53, não responderam.

Entre os pacientes, dezesseis (57,2%) dos 28 pacientes inscritos no Grupo A desenvolveram infecção local, os pacientes optaram por continuar o tratamento e iniciar uma droga antimicrobiana que induziu a cicatrização da infecção. Esse acontecimento

não foi registrado no Grupo B. Além disso, durante o estudo não registramos o desenvolvimento de outras reações adversas a medicamento RAMs (por exemplo, alergia cutânea tópica, descoloração da pele ou cicatrizes quelóides). Em conclusão, o tratamento com nano-hidrogel incorporado com quercetina e ácido oleico reduziu significativamente ( $p < 0,01$ ) o tempo de cicatrização das feridas, em comparação ao ácido hialurônico (0,2%) sem desenvolver reações adversas, o que sugere que esta formulação poderia ser usada em o manejo da cicatrização de feridas. Dessa forma, conclui-se que o tratamento de feridas com nano-hidrogel incorporado com quercetina e ácido oleico reduz significativamente o tempo de cicatrização da ferida, além de não desenvolver de reações adversas a medicamentos. Portanto, essa formulação pode ser utilizada no manejo da cicatrização de feridas.

Ud-Din *et al.* (2021), em seu estudo, compararam os efeitos da preparação preventiva da pele com uma pré-cirurgia tópica anti-cicatrização e pós-cirurgia, após selecionar voluntários saudáveis ( $n = 40$ ) e dividí-los em 4 grupos. Esses indivíduos incluíam 15 homens (37,5%) e 25 mulheres (62,5%), nas idades entre 21 a 30 anos (23 pacientes: 57,5%) e 31 a 35 anos (17 pacientes: 42,5%). Cada grupo passou por diferentes modos de aplicação comparativos com placebo, de forma que o Grupo 1 = *priming* (7 dias) pré-lesão; Grupo 2 = *priming* (3D) pré-lesão; Grupo 3 = imediato (0D) dia da lesão; e Grupo 4 = aplicação tardia (14D) pós-lesão. Cabe ressaltar que a randomização foi baseada no braço que recebeu o tratamento e no tratamento inicial do local. Todos os 4 grupos realizaram as aplicações tópicas duas vezes ao dia por 8 semanas. Os Grupos 1 e 2 realizaram o tratamento em 7 dias ou 3 dias antes do Dia 0, pois receberam EGCG tópico e placebo tópico (mesmos ingredientes básicos, mas sem o EGCG ativo) para iniciar a aplicação duas vezes ao dia. Biópsias de pele excisionais na parte superior dos braços dos pacientes foram realizadas, que a ser avaliadas semanalmente com vários dispositivos quantitativos por 8 semanas. As metodologias utilizadas para analisar as biópsias foram: estudos histológicos, imuno-histoquímicos, sequenciamento de mRNA e QRT-PCR. As substâncias foram embaladas de forma idêntica, com rótulos indicando o braço esquerdo ou direito.

Segundo Ud-Din *et al.* (2021), no dia 0, todos os 40 participantes tiveram duas biópsias de pele de espessura total de 5 mm de diâmetro realizadas sob anestesia local usando lidocaína a 1% em ambos os braços internos. Inicialmente, as retiradas de biópsias foram realizadas a 5 cm da linha capilar axilar e paralelo ao epicôndilo medial e 3 cm de distância um do outro em cada braço. Foram feitos curativos e os participantes

foram solicitados a garantir que os curativos permanecessem intactos por apenas 48 h e depois deixaram as feridas abertas. O Grupo 3 iniciou as aplicações tópicas no Dia 0 durante a duração do estudo (até a semana 8), aplicando o tópico ao redor do local do curativo nas primeiras 48 horas e depois continuando e grupo 4 iniciou os tópicos no dia 14. Os participantes tiveram consultas de acompanhamento semanais. Na semana 4 e na semana 8, foram realizadas re-biópsias de 6 mm de diâmetro. As amostras de biópsia de cicatrizes e tecidos não lesados foram fixadas em formalina e embebidas em parafina e, em seguida, seccionadas com uma espessura de 5 µm. Os seccionados foram montados em lâminas de vidro com as amostras em duplicata. As lâminas foram desparafinadas em xileno e etanol graduado e a recuperação do antígeno usando tampão citrato pH 6 foi realizada. Após as análises serem feitas, foi relatado que EGCG reduziu os mastócitos nas semanas 4 e 8 por análises de genes e proteínas ( $p < 0,01$ ). O grupo 1 foi superior aos demais grupos ( $p < 0,01$ ) tanto em parâmetros clínicos (fluxo sanguíneo) quanto laboratoriais (na expressão de elastina e marcadores imunológicos). Além disso, houve desregulação de marcadores angiogênicos por sequenciamento de mRNA e de CD31 e VEGF-A nas semanas 4 e 8 ( $p < 0,01$ ) por imuno-histoquímica e na semana 4 ( $p < 0,05$ ) por QRT-PCR. EGCG aumentou os níveis de antioxidantes (HO-1) na semana 4 ( $p < 0,01$ ) mais elastina na semana 8 ( $p < 0,01$ ).

#### 4 DISCUSSÃO

Os flavonoides são conhecidos por seu mecanismo de cicatrização de feridas principalmente devido à contração da ferida e aumento da taxa de epitelização (Khan *et al.*, 2021). Segundo Xu *et al.* (2021), são benéficos os efeitos do EGCG na cicatrização de feridas cutâneas. Além disso, os autores destacam que o EGCG pode ser transportado/fabricado em hidrogéis, por diferentes tipos de curativos para obter melhores propriedades adesivas e infiltrativas. Estudos indicam que o EGCG apresenta atividades antioxidante, anti-inflamatórias, antimicrobianas, atuam na angiogênese e apresentam efeitos antifibróticos, além de promover a cicatrização de feridas na pele. Vários modelos de estudos em células e em animais são usados para investigar os efeitos de EGCG dos curativos e na cicatrização de feridas.

Considerando o efeito anti-inflamatório do EGCG, o trabalho realizado destaca que há necessidade de melhores avaliações de eficácia. Além disso, ressalta que os resultados relacionados a cicatrização precisam de mais evidências de ensaios clínicos.



Considerando o efeito anti-inflamatório do EGCG, sugere-se a otimização do processo se o produto tópico for aplicado logo após o ferimento (XU *et al.*2021).

De acordo com Seo *et al.* (2016), o tratamento com glicitina e TMF pode promover a cicatrização de feridas *in vitro* e *in vivo*. Eles destacam que esses dois compostos exercem efeitos sinérgicos em queratinócitos e fibroblastos. Em qualquer alimento à base de soja, o teor específico de isoflavonas depende do tipo de soja, o método de processamento e a adição potencial de outros alimentos. Considerou-se que as isoflavonas demonstraram muitos benefícios à saúde e acredita-se que reduzam o risco de doenças relacionadas a hormônios e protegem contra elementos nocivos, como a radiação UV, pode promover a proliferação de células fibroblásticas e a migração, mas não teve efeito sobre os queratinócitos. Já o tratamento com o derivado de anfiisoflavona, TMF, pode induzir a migração de queratinócitos, mas não de fibroblastos.

Os autores Sarandy *et al* (2017), demonstraram em seus resultados que a aplicação tópica do extrato de *S. pseudoquina* exerce uma modulação positiva na cicatrização de feridas cutâneas quando foi aplicado em preparações contendo 5% e 10% de extrato o tratamento estimulando o reparo cutâneo mais rápido e eficiente em ratos diabéticos. Os efeitos cicatrizantes foram parcialmente relacionados à capacidade do tratamento tópico em estimular a celularidade, níveis de TGF-, deposição de colágeno e fibras elásticas e atenuar o dano oxidativo no tecido cicatricial, acelerando o fechamento da ferida.

Nesta revisão, podemos perceber a dificuldade de encontrar artigos que completem e esclareçam os mecanismos de cicatrização e o processo de cura das feridas de forma detalhada. Apesar disso, as abordagens encontradas, tanto nos estudos clínicos, quanto nos estudos em animais (não considerados o foco da pesquisa, mas relevante para aprofundar o conhecimento sobre a temática) instiga e confirma ser um assunto relevante para as pesquisas.

## **5 CONCLUSÃO**

Em geral, todos os estudos resultaram em melhoria do processo de cicatrização das diferentes feridas avaliadas, como diminuição do diâmetro da ferida, menor tempo de cicatrização, diminuição do risco de infecção, menor o risco de infecção e inflamação, aumento de elastina, alívio da dor e favorecimento da hidratação. A leitura e avaliação desses estudos nos auxiliam no entendimento e desenvolvimento de alternativas para cuidados, tratamento e cura de feridas. Além disso, enfatiza a necessidade de novos

ensaios clínicos randomizados para estabelecer a relevância terapêutica do uso de flavonoides neste processo.

## RECONHECIMENTO

Esta pesquisa teve o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Agradecemos ao Programa de Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Unioeste, Centro Universitário Ingá - Uningá, Universidade Estadual de Maringá - Uem, Health & Technology Research Center e Instituto Politécnico de Lisboa e Universidade do Porto.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesse em relação aos dados apresentados nesta publicação.

## 6. REFERÊNCIAS

1. AJMAL G.; BONDE G. V.; MITTAL P.; KHAN G.; PANDEY V. K.; BAKADE B. V.; MISHRA B. Biomimetic PCL-gelatin based nanofibers loaded with ciprofloxacin hydrochloride and quercetin: A potential antibacterial and antioxidant dressing material for accelerated healing of a full thickness wound. *Int J Pharm.* V. 567, p. 118480, 2019.
2. AL-IRAYFAWEE N. A.; DIAA A. Effectiveness of PunicaGranatum and Propolis : A New Dressing Method in Management of Diabetic Foot Ulceration. *IndianJournalofForensic Medicine & Toxicology.* V. 13. p. 314, 2019.
3. ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Revisão sistemática e da literatura médica e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica, 1997.
4. AZHDARI M, ZILAE M, KARANDISH M, HOSSEINI SA, MANSOORI A, ZENDEHDEL M, KHODARAHPOUR S. Red vine leaf extract (AS 195) can improve some signs and symptoms of chronic venous insufficiency, a systematic review. *Phytother Res.* V. 34, p. 2577, 2020.
5. BAYAT A.; MCGROUTHER D. A.; FERGUSON M.W. Skin scarring. *BMJ.* V. 326, p. 88-92, 2003.
6. BRASIL. Diretrizes metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Ministério da Saúde. Secretaria de

Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia, 2012.

7. CASILI G.; LANZA M.; CAMPOLO M.; MESSINA S.; SCUDERI S.; ARDIZZONE A.; FILIPPONE A.; PATERNITI I.; CUZZOCREA S.; ESPOSITO E. Therapeutic potential of flavonoids in the treatment of chronic venous insufficiency. *VasculPharmacol.* V. 137 p. 106825, 2021.
8. DALMEDICO M. M.; MEIER M. J.; FELIX J. V.; POTT F. S.; PETZ F. DE F.; SANTOS M. C. Hyaluronic acid covers in burn treatment: a systematic review. *Ver EscEnferm USP.* V. 50(3), p. 522-8, 2016.
9. DAMRONGRUNGRUANG. T.; PAPHANGKORAKIT J.; LIMSITTHICHAIKOON S.; KHAMPAENJIRAROCH B.; DAVIES M. J.; SUNGTHONG B.; PRIPREM A. Anthocyanin complex niosome gel accelerates oral wound healing: In vitro and clinical studies. *Nanomedicine: Nanotechnology, BiologyandMedicine.* v. 37, p. 102423, 2021.
10. DONATO H.; DONATO M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática [Stages for Undertaking a Systematic Review]. *Acta Med Port.* V. 32(3), p. 227-235, 2019.
11. FREITAS S.; COSTA S.; AZEVEDO C.; CARVALHO G.; FREIRE S.; BARBOSA P.; VELOZO E.; SCHAER R.; TARDY M., MEYER R.; NASCIMENTO I. Flavonoidsinhibitangiogeniccytokineproductionbyhumangliomacells. *Phytotherapyre search.* V. 25 (6), p. 916–921, (2011).
12. GALLELLI G.; CIONE E.; SERRA R.; LEO A.; CITRARO R.; MATRICARDI P.; DI MEO C.; BISCEGLIA F.; CAROLEO M. C.; BASILE S.; GALLELLI L. Nano-hydrogel embedded with quercetin and oleic acid as a new formulation in the treatment of diabetic foot ulcer: A pilot study. *International wound journal,* V. 17(2), p. 485–490, 2020.
13. GASBARRO V. A.; BRUNO I.; MARCELLO M.; ANDREA B.; GIANLUCA G.; RAFFAELE S.; RAFFAELE F.; STEFANO. Quercetin and chronic venous ulceration of the lower limbs. *Acta Phlebologica.* V.14, p. 61-65, 2013.
14. GUILHOU J. J.; FÉVRIER F.; DEBURE C.; DUBEAUX D.; GILLET-TERVER M. N.; GUILLOT B.; LEVESQUE H.; MARZIN L.; MIGNOT J.; OUVRY P.; PILLION G.; VAN LANDUYT H.; ZUCCARELLI F.; NICOLAÏDES A. N. Benefit of a 2-month Treatment With a Micronized, Purified Flavonoidic Fraction On Venous Ulcer Healing. A Randomized, Double-blind, Controlled Versus Placebo Trial. *International Journal of Microcirculation, Clinical and Experimental.* Vol. 17, p. 21-6, 1997.
15. GUILHOU J. J.; DEREURE O.; MARZIN L.; OUVRY P.; ZUCCARELLI F.; DEBURE C.; VAN LANDUYT H.; GILLET-TERVER M. N.; GUILLOT B.; LEVESQUE H.; MIGNOT J.; PILLION G.; FÉVRIER B.; DUBEAUX D. Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology.* V. 48, p. 77-85, 1997.

16. GLIŃSKI W.; CHODYNICKA B.; ROSZKIEWICZ J. The Beneficial Augmentative Effect of Micronised Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on the Healing of Leg Ulcers: An Open, Multicentre, Controlled, Randomised Study. *Phlebology*. V. 14, p. 151-157, 1999.
17. GLINSKI W.; CHODYNICKA B.; ROSZKIEWICZ J.; BOGDANOWSKI T.; LECEWICZTORUN B.; KASZUBA A.; BOWSZYC J.; NOWAK A.; WNOROWSKI J.; WASIK F.; GLINSKA FERENZ M.; BLASZCZYK M.; STRZYGA P.; PACHOCKI R. Efficacia del la Frazione Flavonica Purificata Micronizzata (FFPM) nell'augmentar el aguarigione delle ulcere agliarti inferiori (Studio multicentrico in aperto, controllato e randomizzato). *Minerva Cardioan giologica*. V. 49(2), p. 107-14, 2001.
18. HECKER A.; SCHELLNEGGER M.; HOFMANN E.; LUZE H.; NISCHWITZ S. P.; KAMOLZ L. P.; KOTZBECK P. The impact of resveratrol on skin wound healing, scarring, and aging. *Int Wound J*. v. 19, p. 9-28, 2022.
19. HEMMATI A. A.; FOROOZAN M.; HOUSHMAND G.; MOOSAVI Z. B.; BAHADORAM M.; MARAM N. S. The topical effect of grape seed extract 2% cream on surgery wound healing. *Glob J Health Sci*. V. 7(3), p. 52-8, 2014.
20. HIGGINS J.; THOMAS J.; *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. V. 6.3, 2022.
21. KATSENIS K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *CurrVascPharmacol*. V. 3, p. 1-9, 2005.
22. KHAN I.A.; HUSSAIN, M.; MUNAWAR, S.H.; IQBAL, M.O.; ARSHAD, S.; MANZOOR, A.; SHAH, M.A.; ABBAS, K.; SHAKEEL, W.; SYED, S.K. Formulation and Evaluation of Rutin-Allicin Gel Against Diabetic Foot Ulcer. *Molecules*. V. 26, p. 5664, 2021.
23. KIM Y. W.; LEE W. H.; CHOI S. M.; SEO Y. Y.; AHN B. O.; KIM S. H.; KIM S. G. DA6034 promotes gastric epithelial cell migration and wound-healing through the mTOR pathway. *J Gastroenterol Hepatol*. V. 27(2), p. 397-405, 2012.
24. MAHMOODI-NESHELI M.; ALIZADEH S.; SOLHI H.; MOHSENI J.; MAHMOODI-NESHELI M. Adjuvant effect of oral Silymarin on patients' wound healing process caused by thermal injuries. *Caspian J Intern Med*. V. 9, p. 341-346, 2018.
25. MORAES G. V.; JORGE G. M.; GONZAGA R. V.; SANTOS D. Antioxidant potential of flavonoids and therapeutic applications. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 14, pág. e238111436225, 2022.
26. NAUMOV A. A.; SHATALIN Y. V.; SUKHOMLIN T. K.; POTSELUEVA M. M. Effect of liposomes containing antioxidant, phospholipid, and amino acid on skin regeneration after chemical burn. *Bulletin of experimental biology and medicine*, V. 147, n. 4, p. 531, 2009.

27. PAGE M. J.; MCKENZIE J. E.; BOSSUYT P.M.; BOUTRON I.; HOFFMANN T. C.; MULROW C. D.; The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* ; v. 372, p. 71, 2021.
28. RAPOSIO E.; GRIECO M. P.; CALEFFI E. Evaluation of plasma oxidative stress, with or without antioxidant supplementation, in superficial partial thickness burn patients: a pilot study. *J PlastSurgHandSurg*. V. 51(6), p. 393-398, 2017.
29. SARANDY M. M.; NOVAES R. D.; XAVIER A. A.; VITAL C. E.; LEITE J.; MELO F.; GONÇALVES R. V. Hydroethanolic Extract of *Strychnospseudoquina* Accelerates Skin Wound Healing by Modulating the Oxidative Status and Microstructural Reorganization of Scar Tissue in Experimental Type I Diabetes. *BioMedresearchinternational*, 2017.
30. SEO G. Y.; LIM Y.; KOH D.; HUH J. S.; HYUN C.; KIM Y. M.; CHO M. TMF and glycitin act synergistically on keratinocytes and fibroblasts to promote wound healing and anti-scarring activity. *Experimental & molecular medicine*. V. 49 p. 3, 2016.
31. SHAHRAHMANI H.; KARIMAN N.; JANNESARI S.; RAFIEIAN-KOPAEI M.; MIRZAEI M.; GHALANDARI S.; SHAHRAHMANI N.; MARDANI G. The effect of green tea ointment on episiotomy pain and wound healing in primiparous women: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res.*; V.32(3), p.522-530, 2017.
32. SORG H.; TILKORN D. J.; HAGER S.; HAUSER J.; MIRASTSCHIJSKI U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *EurSurg Res*. V. 58 p. 81, 2017.
33. TOLEDO R. R.; SANTOS M. E. R. C.; SCHNAIDER T. B. Effect of Pycnogenol on the Healing of Venous Ulcers. *Ann VascSurg*. V. 38, p. 212-219, 2017.
34. UD-DIN S.; FODEN P.; MAZHARI M.; AL-HABBA S.; BAGUNEID M.; BULFONE-PAUS S.; MCGEORGE D.; BAYAT A. A Double-Blind, Randomized Trial Shows the Role of Zonal Priming and Direct Topical Application of Epigallocatechin-3-Gallate in the Modulation of Cutaneous Scarring in Human Skin. *J InvestDermatol*. V. 139, p. 1680-1690, 2019.
35. UD-DIN S.; WILGUS T. A.; MCGEORGE D. D.; BAYAT A. Pre-Emptive Priming of Human Skin Improves Cutaneous Scarring and Is Superior to Immediate and Delayed Topical Anti-Scarring Treatment Post-Wounding: A Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pharmaceutics*. V. 13, p. 510., 2021.
36. SALEHI B.; VENDITTI A.; SHARIFI-RAD M.; KRĘGIEL D.; SHARIFI-RAD J.; DURAZZO A.; LUCARINI M.; SANTINI A.; SOUTO E. B.; NOVELLINO E.; ANTOLAK H.; AZZINI E.; SETZER W. N.; MARTINS N. The Therapeutic Potential of Apigenin. *Int J Mol Sci*. v. 20, p.1305, 2019.
37. SERRA R.; GRANDE R.; BUTRICO L.; BUFFONE G.; CALIÒ F. G.; SQUILLACE A.; RIZZO B. A.; MASSARA M.; SPINELLI F.; FERRARESE A. G.; DE CARIDI G.;

- GALLELLI L.; DE FRANCISCIS S. Effects of a new nutraceutical substance on clinical and molecular parameters in patients with chronic venous ulceration. *IntWound J.*, v.13(1), p. 88-96, 2016.
38. STOCLET J. C.; SCHINI-KERTH V. Flavonoïdesalimentaireset santé humaine [Dietary flavonoids and human health]. *Ann Pharm Fr.* 2011 Mar;69(2):78-90.
39. STRUCKMANN J. R. Clinical efficacy of micronized purified flavonoid fraction: an overview. *J Vasc Res.* V. 36, p. 37-41, 1999.
40. THAKUR R.; JAIN N.; PATHAK R.; SANDHU S. S. Practices in wound healing studies of plants. *EvidBasedComplementAlternat Med.* 2011.
41. WEN L.; JIANG Y.; YANG J.; ZHAO Y.; TIAN M.; YANG B. Structure, bioactivity, and synthesis of methylated flavonoids. *Ann N Y AcadSci.* v. 1398, p. 120-129, 2017.
42. WEN K.; FANG X.; YANG J.; YAO Y.; NANDAKUMAR K. S.; SALEM M. L.; CHENG K. Recent Research on Flavonoids and their Biomedical Applications. *CurrMedChem.* V. 28, p. 1042-1066, 2021.
43. XU F. W. ; LV Y. L.; ZHONG Y. F.; XUE Y. N.; WANG Y.; ZHANG L. Y.; HU X.; TAN W. Q. Beneficial Effects of Green Tea EGCG on Skin Wound Healing: A Comprehensive Review. *Molecules.* *Molecules (Basel, Switzerland).* V. 26 p. 20, 2021.
44. Yi Y. S. Regulatory Roles of Flavonoids on Inflammasome Activation during Inflammatory Responses. *Mol NutrFood Res.* V. 62, p.13, 2018.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os flavonoides extraídos da natureza são substâncias capazes de favorecer o processo de cicatrização de feridas, além de atividades como antioxidantes, anti-inflamatórias, anticancerígenas, antifúngicas e antienvelhecimento. Esta revisão sistemática avaliou estudos relacionados à atividade dos flavonoides na cicatrização de feridas em seres humanos, além de gerar evidências científicas para a tomada de decisões e proporcionar alternativas de tratamento e cuidados terapêuticos nos cuidados com as feridas cutâneas e finalmente, elucidar mecanismos de ação envolvidos no processo.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Revisão sistemática e da literatura médica e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica, 1997.

AZHARI M, ZILAEI M, KARANDISH M, HOSSEINI SA, MANSOORI A, ZENDEHDEL M, KHODARAHPOUR S. Red vine leaf extract (AS 195) can improve some signs and symptoms of chronic venous insufficiency, a systematic review. *Phytother Res*. V. 34, p. 2577, 2020.

BAYAT A.; MCGROUTHER D. A.; FERGUSON M.W. Skin scarring. *BMJ*. V. 326, p. 88-92, 2003.

BRASIL. Diretrizes metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia, 2012.

BIRT D. F.; HENDRICK, S.; & WANG W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacology & therapeutics*, V. 90(2-3), p. 157–177, 2001.

CASILI G.; LANZA M.; CAMPOLO M.; MESSINA S.; SCUDERI S.; ARDIZZONE A.; FILIPPONE A.; PATERNITI I.; CUZZOCREA S.; ESPOSITO E. Therapeutic potential of flavonoids in the treatment of chronic venous insufficiency. *Vascul Pharmacol*. V. 137 p. 106825, 2021.

DALMEDICO M. M.; MEIER M. J.; FELIX J. V.; POTT F. S.; PETZ F. DE F.; SANTOS M. C. Hyaluronic acid covers in burn treatment: a systematic review. *Ver Esc Enferm USP*. V. 50(3), p. 522-8, 2016.

DONATO H.; DONATO M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática [Stages for Undertaking a Systematic Review]. *Acta Med Port*. V. 32(3), p. 227-235, 2019.

FREITAS S.; COSTA S.; AZEVEDO C.; CARVALHO G.; FREIRE S.; BARBOSA P.; VELOZO E.; SCHAEER R.; TARDY M., MEYER R.; NASCIMENTO I. Flavonoids inhibit angiogenic cytokine production by human glioma cells. *Phytotherapy research* : V. 25 (6), p. 916–921, (2011).

HECKER A.; SCHELLNEGGER M.; HOFMANN E.; LUZE H.; NISCHWITZ S. P.; KAMOLZ L. P.; KOTZBECK P. The impact of resveratrol on skin wound healing, scarring, and aging. *Int Wound J*. v. 19, p. 9-28, 2022.

HIGGINS J.; THOMAS J.; Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. V. 6.3, 2022.

KHAN I.A.; HUSSAIN, M.; MUNAWAR, S.H.; IQBAL, M.O.; ARSHAD, S.; MANZOOR, A.; SHAH, M.A.; ABBAS, K.; SHAKEEL, W.; SYED, S.K. Formulation and Evaluation of Rutin-Allicin Gel Against Diabetic Foot Ulcer. *Molecules*. V. 26, p. 5664, 2021.



KATSENIS K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *CurrVascPharmacol.* V. 3, p. 1-9, 2005.

LICHOTA A.; GWOZDZINSK L.; GWOZDZINSK K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *European journal of medicinal chemistry*, V. 176, p. 68-91, 2019.

MACHADO, H.; NAGEM, T. J.; PETERS, V. M.; FONSECA, C. S.; OLIVEIRA, T. T. Flavonóides e seu potencial terapêutico. *Boletim do Centro de Biologia da Reprodução, Juiz de Fora*, v. 27, n. 1/2, p. 33-39, 2008.

PAGE M. J.; MCKENZIE J. E.; BOSSUYT P.M.; BOUTRON I.; HOFFMANN T. C.; MULROW C. D.; The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* ; v. 372, p. 71, 2021.

SARANDY M. M.; NOVAES R. D.; XAVIER A. A.; VITAL C. E.; LEITE J.; MELO F.; GONÇALVES R. V. Hydroethanolic Extract of *Strychnos pseudo quina* Accelerates Skin Wound Healing by Modulating the Oxidative Status and Microstructural Reorganization of Scar Tissue in Experimental Type I Diabetes. *BioMed research international*, 2017.

SEO G. Y.; LIM Y.; KOH D.; HUH J. S.; HYUN C.; KIM Y. M.; CHO M. TMF and glycerin act synergistically on keratinocytes and fibroblasts to promote wound healing and anti-scarring activity. *Experimental & molecular medicine*. V. 49 p. 3, 2016.

SHAHRAHMANI H.; KARIMAN N.; JANNESARI S.; RAFIEIAN-KOPAEI M.; MIRZAEI M.; GHALANDARI S.; SHAHRAHMANI N.; MARDANI G. The effect of green tea ointment on episiotomy pain and wound healing in primiparous women: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res.*; V.32(3), p.522-530, 2017.

SORG H.; TILKORN D. J.; HAGER S.; HAUSER J.; MIRASTSCHIJSKI U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *EurSurg Res.* V. 58 p. 81, 2017.

SALEHI B.; VENDITTI A.; SHARIFI-RAD M.; KRĘGIEL D.; SHARIFI-RAD J.; DURAZZO A.; LUCARINI M.; SANTINI A.; SOUTO E. B.; NOVELLINO E.; ANTOLAK H.; AZZINI E.; SETZER W. N.; MARTINS N. The Therapeutic Potential of Apigenin. *Int J Mol Sci.* v. 20, p.1305, 2019.

STOCLET J. C.; SCHINI-KERTH V. Flavonoïdes alimentaire set santé humaine. [Dietary flavonoids and human health]. *Ann Pharm Fr.* V. 69(2), p. 78-90, 2011.

STRUCKMANN J. R. Clinical efficacy of micronized purified flavonoid fraction: an overview. *J Vasc Res.* V. 36, p. 37-41, 1999.

THAKUR R.; JAIN N.; PATHAK R.; SANDHU S. S. Practices in wound healing studies of plants. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011.

WEN L.; JIANG Y.; YANG J.; ZHAO Y.; TIAN M.; YANG B. Structure, bioactivity, and synthesis of methylated flavonoids. *Ann N Y Acad Sci.* v. 1398, p. 120-129, 2017.

WEN K.; FANG X.; YANG J.; YAO Y.; NANDAKUMAR K. S.; SALEM M. L.; CHENG K. Recent Research on Flavonoids and their Biomedical Applications. *Curr Med Chem*. V. 28, p. 1042-1066, 2021.

XU F. W. ; LV Y. L.; ZHONG Y. F.; XUE Y. N.; WANG Y.; ZHANG L. Y.; HU X.; TAN W. Q. Beneficial Effects of Green Tea EGCG on Skin Wound Healing: A Comprehensive Review. *Molecules*. *Molecules* (Basel, Switzerland). V. 26 p. 20, 2021.

YI Y. S. Regulatory Roles of Flavonoids on Inflammasome Activation during Inflammatory Responses. *Mol NutrFood Res*. V. 62, p.13, 2018.

ZHENG Y. Z.; DENG G.; LIANG Q.; CHEN D. F.; GUO R.. LAI R. C. Antioxidant Activity of Quercetin and Its Glucosides from Propolis: A Theoretical Study. *Scientific reports*, V. 7(1), p. 7543, 2017.

## 7. APÊNDICES

### Apêndice I - Estratégia de busca utilizadas nas bases de dados para a realização da revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados

#### a) MEDLINE/ PUBMED

flavonoids[TIAB] OR bioflavonoids[TIAB] OR anthocyanins[TIAB] OR cyanidin[TIAB] OR delphinidin[TIAB] OR malvidin[TIAB] OR pelargonidin[TIAB] OR peonidin[TIAB] OR petunidin[TIAB] OR aurone[TIAB] OR aureusin[TIAB] OR aureusidin[TIAB] OR cernuoside[TIAB] OR leptosin[TIAB] OR maritimein[TIAB] OR maritimetin[TIAB] OR sulfurein[TIAB] OR sulfuretina[TIAB] OR benzoflavones[TIAB] OR naphthoflavone[TIAB] OR biflavonoids[TIAB] OR hinoquiflavona[TIAB] OR chalcones[TIAB] OR butein[TIAB] OR coreopsin[TIAB] OR flavocavin[TIAB] OR isoalipurposide[TIAB] OR isoliquiritigenin[TIAB] OR isoliquiritin[TIAB] OR marein[TIAB] OR ocanin[TIAB] OR dihydroflavonoid[TIAB] OR alpinon[TIAB] OR ampelopsin[TIAB] OR dihydromyrecetin[TIAB] OR aromadendrin[TIAB] OR aromodendrin[TIAB] OR dihydrokaempferol[TIAB] OR astilbin[TIAB] OR dihidromorin[TIAB] OR garbanzol[TIAB] OR lecontin[TIAB] OR pinobanksin[TIAB] OR strobobanksin[TIAB] OR taxifolin[TIAB] OR dihydroquercetin[TIAB] OR dihydrochalcone[TIAB] OR asebogenin[TIAB] OR asebotin[TIAB] OR davidigenin[TIAB] OR davidioside[TIAB] OR phloretin[TIAB] OR phloridzin[TIAB] OR uvangoletin[TIAB] OR flavanones[TIAB] OR alpinetin[TIAB] OR butin[TIAB] OR citromitin[TIAB] OR eriodictyol[TIAB] OR farrerol[TIAB] OR glabranin[TIAB] OR hesperetin[TIAB] OR hesperidin[TIAB] OR liquiritigenin[TIAB] OR naringenin[TIAB] OR naringin[TIAB] OR plantagoside[TIAB] OR pinocembrin[TIAB] OR pinostrobin[TIAB] OR prunin[TIAB] OR sakuranetin[TIAB] OR flavanols[TIAB] OR catechin[TIAB] OR epicatechin[TIAB] OR gallocatechin[TIAB] OR epigallocatechin[TIAB] OR flavones[TIAB] OR acacetin[TIAB] OR apiin[TIAB] OR apigenin[TIAB] OR baohuoside[TIAB] OR chrysin[TIAB] OR chrysoeriol[TIAB] OR diosmin[TIAB] OR escutellarein[TIAB] OR flavoxate[TIAB] OR luteolin[TIAB] OR narcissoside[TIAB] OR schaftoside[TIAB] OR tricetin[TIAB] OR tricin[TIAB] OR flavonolignans[TIAB] OR silymarin[TIAB] OR flavonols[TIAB] OR astragalin[TIAB] OR centaureidin[TIAB] OR kaempferols[TIAB] OR fisetin[TIAB] OR galangin[TIAB] OR gossypetin[TIAB] OR herbacetin[TIAB] OR isorhamnetin[TIAB] OR myricetin[TIAB] OR myricitrin[TIAB] OR morin[TIAB] OR patuletin[TIAB] OR quercetin[TIAB] OR rutin[TIAB] OR lucenin[TIAB] OR orientin[TIAB] OR schaftoside[TIAB] OR escoparin[TIAB] OR vicenin[TIAB] OR violantin[TIAB] OR vitexin[TIAB] OR isoflavonoids[TIAB] OR pterocarpan[TIAB] OR cumestan[TIAB] OR isoflavone[TIAB] OR biochanin[TIAB] OR daidzein[TIAB] OR formononetin[TIAB] OR genistein[TIAB] OR genistin[TIAB] OR malonilnonin[TIAB] OR ononin[TIAB] OR rotenoid[TIAB] OR rotenone[TIAB] OR isoflavanone[TIAB] OR dalbergiodin[TIAB] OR dihydroonon[TIAB] OR dihydroxiformononetin[TIAB] OR pterocarpan[TIAB] OR medicarpin[TIAB] OR soforajaponicina[TIAB] OR isoflavan[TIAB] OR equol[TIAB] OR vestitol[TIAB] OR sativan[TIAB] OR coumestan[TIAB] OR coumestrol[TIAB] OR neoflavonoid[TIAB] OR phloretin[TIAB] OR "polyphloretin phosphate"[TIAB] OR proanthocyanidins[TIAB] OR leucoanthocyanidins[TIAB]

“Wounds and Injuries”[MH] OR ((wound\*[TIAB] OR injury[TIAB] OR injuries[TIAB] OR ulcer\*[TIAB] OR ulceration[TIAB] OR trauma\*[TIAB] OR eschar[TIAB] OR crust[TIAB] OR cicatrix[TIAB] OR scar\*[TIAB] OR sore[TIAB]) AND (healing[TIAB] OR closure[TIAB] OR repair[TIAB] OR regeneration[TIAB] OR re-epithelialization))

AND

“clinical trial”[TIAB] OR “clinical study”[TIAB] OR “controlled trial”[TIAB] OR “clinical trials as topic”[MH] OR “clinical trial”[PT] OR random\*[TIAB] OR “random allocation”[MH] OR intervention\*[TIAB]

N = 201

## **b) SCOPUS**

TITLE-ABS(flavonoids OR bioflavonoids OR anthocyanins OR cyanidin OR delphinidin OR malvidin OR pelargonidin OR peonidin OR petunidin OR aurone OR aureusin OR aureusidin OR cernuoside OR leptosin OR maritimein OR maritimetin OR sulfurein OR sulfuretin OR benzoflavones OR naphthoflavone OR biflavonoids OR hinoquiflavona OR chalcones OR butein OR coreopsin OR flavocavin OR isoalipurposide OR isoliquiritigenin OR isoliquiritin OR marein OR ocanin OR dihydroflavonoid OR alpinon OR ampelopsin OR dihydromyrecetin OR aromadendrin OR aromodendrin OR dihydrokaempferol OR astilbin OR dihidromorin OR garbanzol OR lecontin OR pinobanksin OR strobobanksin OR taxifolin OR dihydroquercetin OR dihydrochalcone OR asebogenin OR asebotin OR davidigenin OR davidioside OR phloretin OR phloridzin OR uvangoletin OR flavanones OR alpinetin OR butin OR citromitin OR eriodictyol OR farrerol OR glabranin OR hesperetin OR hesperidin OR liquiritigenin OR naringenin OR naringin OR plantagoside OR pinocembrin OR pinostrobin OR prunin OR sakuranetin OR flavanols OR catechin OR epicatechin OR gallocatechin OR epigallocatechin OR flavones OR acacetin OR apiin OR apigenin OR baohuoside OR chrysin OR chrysoeriol OR diosmin OR escutellarein OR flavoxate OR luteolin OR narcissoside OR schaftoside OR tricetin OR tricin OR flavonolignans OR silymarin OR flavonols OR astragalin OR centaureidin OR kaempferols OR fisetin OR galangin OR gossypetin OR herbacetin OR isorhamnetin OR myricetin OR myricitrin OR morin OR patuletin OR quercetin OR rutin OR lucenin OR orientin OR schaftoside OR escoparin OR vicenin OR violantin OR vitexin OR isoflavonoids OR pterocarpan OR cumestan OR isoflavone OR biochanin OR daidzein OR formononetin OR genistein OR genistin OR malonilnononin OR ononin OR rotenoid OR rotenone OR isoflavanone OR dalbergiodin OR dihydroonon OR dihydroxiformononetin OR pterocarpan OR medicarpin OR soforajaponicina OR isoflavan OR equol OR vestitol OR sativan OR coumestan OR coumestrol OR neoflavonoid OR phloretin OR “polyphloretin phosphate” OR proanthocyanidins OR leucoanthocyanidins)

AND

TITLE-ABS(wound OR injury OR injuries OR ulcer OR ulceration OR trauma OR eschar OR crust OR cicatrix OR scar OR sore)

AND

TITLE-ABS(healing OR closure OR repair OR regeneration)

AND

TITLE-ABS-KEY (“clinical trial” OR “clinical study” OR random\* OR “controlled study” OR “controlled trial”)

N = 495

## Apêndice II

### Artigos excluídos após leitura na íntegra

<b>Autor/ano</b>	<b>Título</b>	<b>Critério de exclusão</b>
Damrongrungruang, 2021.	Anthocyanin complex niosome gel accelerates oral wound healing: In vitro and clinical studies	Substância
Ajmal, 2019.	Biomimetic PCL-gelatin based nanofibers loaded with ciprofloxacin hydrochloride and quercetin: A potential antibacterial and anti-oxidant dressing material for accelerated healing of a full thickness wound	Desenho de estudo
Kim, 2012.	DA6034 promotes gastric epithelial cell migration and wound-healing through the mTOR pathway	Desenho de estudo
Shahrahmani, 2018.	The effect of green tea ointment on episiotomy pain and wound healing in primiparous women: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	Substância
Naumov, 2009.	Effect of liposomes containing antioxidant, phospholipid, and amino acid on skin regeneration after chemical burn	Desenho de estudo
Al-Irayfawee, 2019.	Effectiveness of punica granatum and propolis: A new dressing method in management of diabetic foot ulceration	Substância
Serra, 2016.	Effects of a new nutraceutical substance on clinical and molecular parameters in patients with chronic venous ulceration	Substância
Raposio, 2017.	Evaluation of plasma oxidative stress, with or without antioxidant supplementation, in superficial partial thickness burn patients: a pilot study	Substância
Gasbarro, 2013.	Quercetin and chronic venous ulceration of the lower limbs	Não encontrado na íntegra
Hemmati, 2014.	The topical effect of grape seed extract 2% cream on surgery wound healing	Substância
Glinski, 2001.	Efficacia della Frazione Flavonoica Purificata Micronizzata (FFPM) nell'aumentare la guarigione delle ulcere agli arti inferiori: Studio multicentrico in aperto, controllato e randomizzato	Não encontrado na íntegra

## Anexo I PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	p. 16
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	p. 16
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	p. 16
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	p. 16
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	p. 26
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	p. 16, 17, 36, 37, 38
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	p. 36, 37, 38
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 16, 17, 36, 37, 38
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 16, 17, 36, 37, 38
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	p. 20 - 22
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	p. 20 - 22
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	p. 20
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	p. 20 - 22
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	p. 22

	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	p. 17, 18, 19
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	p. 17, 18, 19
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	p. 17, 18, 19
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	p. 17, 18, 19
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	p. 17
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	p. 18
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	p. 19

Section and Topic	Item	Checklist item	Location where item is reported
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	p. 19
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	p. 19
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	p. 18
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	p. 18
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	p. 18 - 26
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	p. 18 - 26
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	p. 18 - 26
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	p. 18 - 26
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	p. 18 - 26
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	p. 18 - 26
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	p. 18 - 26

<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	p. 27
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	p. 27
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	p. 27
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	p. 27
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	p. 17
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	p. 17
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	p. 17
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	p. 28
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	p. 28
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	p. 28

*From:* Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org>