

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

Disciplina: SEMINÁRIOS APLICADOS

**ASPECTOS GERAIS SOBRE O EXTRATO DA CASCA DO BARBATIMÃO
(*Stryphnodendron adstringens*) NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS
CUTÂNEAS**

Danilo Ferreira Rodrigues
Orientador: Prof. Dr. Luiz Antônio Franco da Silva

GOIÂNIA
2012

DANILO FERREIRA RODRIGUES

**ASPECTOS GERAIS SOBRE O EXTRATO DA CASCA DO BARBATIMÃO
(*Stryphnodendron adstringens*) NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS
CUTÂNEAS**

Seminário apresentado junto à Disciplina
Seminários Aplicados do Programa de
Pós-Graduação em Ciência Animal da
Escola de Veterinária da Universidade
Federal de Goiás.

Nível: Doutorado

Área de concentração:

Patologia, Clínica e Cirurgia Animal

Linha de Pesquisa:

Técnicas cirúrgicas e anestésicas, patologia clínica
cirúrgica e cirurgia experimental

Orientador:

Prof. Dr. Luiz Antônio Franco da Silva

Comitê de orientação:

Prof.^a Dr.^a Líliliana Borges de Menezes

Prof.^a Dr.^a Maria Clorinda Soares Fioravanti

GOIÂNIA

2012

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 -Distribuição geográfica do gênero *Stryphnodendron* na América do Sul: 1. *S. occhionianum*; 2. *S. paniculatum*; 3. *S. polystachyum*; 4. *S. racemiferum*; 5. *S. humile*; 6. *S. rotundifolium*; 7. *S. piptadenioides*; 8. *S. consimile*; 9. *S. obovatum*; 10. *S. microstachyum*; 11. *S. levelii*; 12. *S. adstringens*; 13. *S. fissuratum*; 14. *S. foreroi*; 15. *S. goyazense*; 16. *S. polyphyllum* var. *polyphyllum*; 17. *S. polyphyllum* var. *villosum*; 18. *S. coriaceum*; 19. *S. rizzinianum*; 20. *S. pulcherrimum*; 21. *S. guianense* subsp. *guianense* var. *guianense*; 22. *S. guianense* subsp. *guianense* varo *roseiflorum*; 23. *S. guianense* subsp. *glandulosum*; 24. *S. duckeanum*; 25. *S. confertum*; 26. *S. plastyspicum*; 27. *S. gracile*; 28. *S. cristalinae*; 29. *S. heringeri*; 30. *S. porc tum*; 31. *S. barbatulum*; 32. *S. sallesianum* (OCCHIONI, 1990)7
- FIGURA 2- Exemplar da árvore de barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) (A). Detalhe do tronco do barbatimão com casca rugosa (B) (DIAS & LAUREANO, 2010)8
- FIGURA 3 -Aspecto geral da folha de barbatimão, composta folíolos e foliólulos, seta branca (A). Detalhe do foliólulo, com dimensões de 30 a 60mm (B), superfície interna da casca do troco do barbatimão (periderme), de coloração pardo-avermelhada (C) (Adaptado de DIAS & LAUREANO, 2010)9
- FIGURA 4 -Aspecto geral das flores de barbatimão (A) e frutos, vagens sésseis de 10cm de comprimento (B) (DIAS & LAUREANO, 2010)... 10
- FIGURA 5 -Estrutura química do tanino hidrolisável (A), galotanino (B) e elagitanino (C) (BATESTIN et al., 2004) 13
- FIGURA 6 -Estrutura molecular do tanino condensado (BATESTIN et al., 2004) 14
- FIGURA 7 -Camadas da pele e seus componentes 17

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1	Breve histórico da fitoterapia.....	3
2.2	Considerações gerais acerca de fitoterápicos	5
2.3	Aspectos gerais sobre o barbatimão (<i>S. adstringens</i>)	6
2.4	Composição química do extrato da casca de barbatimão (<i>S. adstringens</i>).....	11
2.5	Formulações fitoterápicas do extrato da casca do tronco de barbatimão para a cicatrização de feridas	14
2.6	Análises do extrato da casca de barbatimão	15
2.7	O barbatimão como auxiliar no processo de cicatrização cutânea	16
2.7.1	O processo cicatricial da pele	16
2.7.2	Mecanismo de ação do extrato da casca de barbatimão na cicatrização	20
2.7.3	Utilização do <i>Stryphnodendron adstringens</i> na cicatrização.....	21
2.8	Toxicidade do barbatimão (<i>Stryphnodendron adstringens</i>).....	25
2.9	Toxicidade de outras espécies de barbatimão (<i>S. obovatum</i> e <i>S. coreacium</i>)	27
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
	REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

Ultimamente, em diferentes áreas do conhecimento, empresas, pesquisadores e a população em geral têm demonstrado uma crescente preocupação quanto ao surgimento de microrganismos resistentes, devido ao uso indiscriminado de antibióticos na prática clínica. Igualmente, essa preocupação tem sido ampliada no que diz respeito à deposição de resíduos no organismo animal, bem como os efeitos adversos advindos das medicações alopáticas. Diante de tais circunstâncias, os fitoterápicos têm ganhado a atenção de inúmeros pesquisadores, quanto ao desenvolvimento de substâncias que possam contornar ou minimizar estes fatores.

A utilização de plantas com finalidades terapêuticas vem sendo defendida desde os primórdios da humanidade (MACIEL et al., 2002). Entretanto, em determinadas situações, esta prática pode trazer riscos à saúde do paciente devido à maioria dos fitoterápicos serem empregados de forma empírica, e pelas preparações fitoterápicas geralmente não seguirem padrões rígidos de controle de qualidade (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006). Apesar da existência de inúmeras plantas com poder medicinal, uma planta de grande interesse para a Medicina Veterinária por suas propriedades terapêuticas, com destaque ao seu potencial cicatrizante em feridas cutâneas é o barbatimão. A casca da árvore é a principal matéria-prima para a formulação do fitoterápico e já foi empregado em vários estudos na apresentação farmacológica de extrato fluido, cremes e pomadas, como os realizados por EURIDES et al. (1996), SILVA et al. (2009), BARROSO et al. (2010), COELHO et al. (2010) e LIMA et al. (2010).

O barbatimão é representado por cinco espécies pertencentes à família Leguminosae: *Stryphnodendron adstringens*, *S. obovatum*, *S. polyphyllum*, *S. coriaceum* e *S. rotundifolium*, com distribuição geográfica em todas as regiões do país, principalmente no Bioma do Cerrado (OCCHIONI, 1990). Entretanto, apenas a espécie *S. adstringens* é denominada de barbatimão verdadeiro, embora todas estas espécies apresentem potencial terapêutico. Além da propriedade cicatrizante, o barbatimão também possui outras propriedades medicinais, como agente hemostático, anti-inflamatório (MELLO, 1997), antidiarréico, adstringente (BRANDÃO et al., 2008), antimicrobiano (BARDAL et al., 2011), antisséptico

(SOUZA et al., 2007), estrogênico (GARCIA et al., 2010) e antiofídico (LUCENA et al., 2011).

A literatura descreve que várias são as substâncias químicas com propriedades medicinais presentes no extrato da casca de barbatimão. Estas substâncias são compostos fenólicos denominados de taninos, que podem ser classificados em taninos hidrolisáveis ou condensados (LIMA et al., 2010). O extrato de barbatimão tem motivado inúmeras pesquisas científicas, mas apesar da existência de vários estudos acerca do potencial terapêutico desse fitoterápico como agente cicatrizante, muitos deles ainda são conduzidos com pouco rigor científico, especialmente por não caracterizarem adequadamente a substância utilizada. Assim, não tem sido raro encontrar resultados contraditórios acerca da real eficiência deste fitoterápico.

Como o extrato da casca possui diversas substâncias químicas, é de fundamental importância a determinação da composição farmacológica do barbatimão, pois essa composição irá variar consideravelmente em decorrência de diversos fatores, como a espécie vegetal (*S. adstringens*, *S. obovatum*, *S. coreacium*, *S. polyphyllum* e *S. rotundifolium*), o método de colheita da casca, o período sazonal de obtenção da casca, o tipo de solo, o processamento do fármaco e a apresentação farmacológica do produto final.

Objetivou-se com este seminário apresentar o potencial terapêutico do barbatimão verdadeiro (*S. adstringens*) na cicatrização de feridas cutâneas em animais, além de descrever os principais aspectos relacionados a fitoterapia, toxicidade, mecanismo de ação e o processamento das principais apresentações fitoterápicas do barbatimão.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Breve histórico da fitoterapia

A utilização de produtos medicinais a base de plantas é descrita desde os tempos mais remotos (MACIEL et al., 2002; CARVALHO et al., 2007). Existem evidências arqueológicas de que as plantas medicinais já eram utilizadas em tempos pré-históricos (HALBERSTEIN, 2005). Os egípcios antigos (3000 a 6000 anos atrás) já desenvolviam a prática terapêutica por meio de plantas. Registros históricos de 5000 anos apresentavam a utilização de plantas medicinais pelos sumérios, sendo o primeiro livro de ervas registrado em 2700 a.C. de autoria chinesa com 365 plantas descritas (PALHARIM et al., 2008).

Os gregos também possuíram uma participação importante no estudo dos fitoterápicos. O médico Hipócrates (460-388 a.C.) descreveu inúmeros medicamentos de origem vegetal para o tratamento de doenças. Teofrasto (372-287 a.C.) é considerado o pai da botânica e autor da obra a “História das plantas”, em que descreveu as espécies vegetais, relacionando as suas qualidades e peculiaridades. Mitrídates IV (100 a.C.) foi reconhecido como descobridor da arte dos venenos de origem vegetal e as medidas necessárias para revertê-los, e foi considerado o promotor da Toxicologia (MIGLIATO et al., 2006). Já Dioscórides (século I d.C.), foi nomeado o fundador da farmacognosia, devido a sua obra *De materia medica*, e descreveu mais de 600 plantas com propriedades terapêuticas (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006).

Há mais de 2000 anos, as culturas chinesa, indiana e tibetana apresentaram descobertas acerca do potencial terapêuticos das plantas, sendo o especialista em ervas reconhecido como um profissional poderoso e influente nessas sociedades. Há cerca de 1000 anos, os curandeiros astecas e maias já faziam o uso de formulações terapêuticas a base de plantas e minerais, para o tratamento da gota, doenças respiratórias, infecções gastrointestinais e epilepsia (PALHARIM et al., 2008). No século XVI, Paracelsus (1493-1541) formulou a “Teoria das Assinaturas”, baseada no provérbio “semelhante cura semelhante”. Desta maneira, a forma, o odor, a cor e o sabor das plantas estavam relacionados

às suas propriedades terapêuticas. Com isso, algumas plantas medicinais começaram a fazer parte das farmacopéias alopáticas e homeopáticas a partir do século XIX (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006).

Um grande avanço no uso de plantas medicinais foi obtido no século XVIII, com o trabalho taxonômico revolucionário do naturalista sueco Carolus Linnaeus (1707-1778), cuja classificação de milhares de espécies botânicas forneceu a base para a documentação padronizada das relações e histórias evolutivas de plantas medicinais (PALHARIM et al., 2008). Em 1806, o farmacêutico alemão Friedrich Sertürner (1783-1841) isolou a morfina da planta papoila do ópio (*Papaver somniferum*) (CRUZ, 2001), o que marcou o início do processo de extração de princípios ativos de plantas (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006).

Em 1929 foi criado o Código Oficial Farmacêutico do Brasil, a Farmacopéia Brasileira, que estabeleceu os critérios de qualidade de fármacos em uso no país, tanto manipulados quanto industrializados, compondo assim o conjunto de normas e monografias de farmacoquímicos (BRASIL, 2011). Os fitoterápicos já eram descritos nesta primeira edição, e dentre eles o barbatimão (*S. adstringens*) já estava presente (BRASIL, 1929; MELLO, 1997).

Em meados do século XX, a produção de fármacos sintéticos e o crescimento do poder econômico das indústrias farmacêuticas, somado a ausência de comprovações científicas dos efeitos terapêuticos dos fitoterápicos, e as dificuldades de controle de qualidade dos extratos vegetais, resultaram no desinteresse das indústrias farmacêuticas pelos fitoterápicos (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006). Assim, após a segunda guerra mundial, o mercado de fitoterápicos decaiu significativamente em decorrência do desenvolvimento dos medicamentos sintéticos (CARVALHO et al., 2007).

No ano de 1978, houve o reconhecimento oficial do uso de fitoterápicos pela Organização Mundial da Saúde. No Brasil, em 1982 foi lançado o Programa de Pesquisa em Plantas Medicinais da Central de Medicamentos, com a finalidade de desenvolvimento de terapias alternativas e complementares com embasamento científico (BRASIL, 2011).

Na década de 1980, houve o ressurgimento do interesse na pesquisa de plantas medicinais em decorrência do desenvolvimento de métodos mais

eficazes para o isolamento de substâncias ativas de fontes naturais, e com isso o desenvolvimento de novos medicamentos (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006). Em 1999 foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo o órgão responsável pela autorização de empresas para a fabricação, distribuição e importação de medicamentos. A partir daí estabeleceu-se um conjunto de normativas para assegurar a qualidade e segurança dos medicamentos alopáticos e fitoterápicos de uso humano (BRASIL, 1999). No ano de 2009, houve o registro na ANVISA do primeiro medicamento elaborado a base barbatimão, com propriedade cicatrizante, anti-inflamatória e antimicrobiana (BRASIL, 2009).

2.2 Considerações gerais acerca de fitoterápicos

O termo fitoterápico é definido como o produto obtido de uma planta medicinal, ou de seus derivados, a exceção de substâncias isoladas, com finalidade profilática, terapêutica ou paliativa (BRASIL, 2011). Apesar dos avanços da medicina moderna no mundo, a Organização Mundial da Saúde reconhece que a maioria da população de países em desenvolvimento depende da medicina tradicional, já que 80% desta população desenvolve práticas tradicionais em seus cuidados básicos na saúde, sendo 85% dessas práticas representadas pelo uso de plantas medicinais (CARVALHO et al., 2007).

Devido ao fato de o Brasil ser detentor de uma vasta biodiversidade, além de uma grande variedade étnica e cultural, a população brasileira, principalmente a residente em zonas rurais, utiliza comumente o seu conhecimento empírico acerca do potencial terapêutico de plantas medicinais (CARVALHO et al., 2007; SILVA et al., 2010; CORRÊA et al., 2012). Ressalte-se que, muitas das vezes, o emprego das plantas é o único recurso terapêutico de comunidades tradicionais e grupos étnicos (MACIEL et al., 2001; SILVA et al., 2010). Entretanto, a eficiência da maioria dos tratamentos empregando fitoterápicos não possui comprovação científica, situação esta que pode colocar em risco a saúde da população (CARVALHO et al., 2007; KLEIN et al., 2009).

Mesmo assim, o segmento industrial de fitoterápicos brasileiro faturou R\$1.840.228.655,00 no período de novembro de 2003 a outubro de 2006

(BRASIL, 2007). Muitas das pesquisas que envolvem plantas medicinais são desenvolvidas em decorrência de informações terapêuticas obtidas do conhecimento da medicina popular (MELLO, 1997). O estudo dos fitoterápicos é extremamente complexo, pois como existe uma grande variedade de plantas ditas com propriedades terapêuticas, muito ainda se tem a descobrir sobre os seus princípios ativos, como a sua determinação, o seu isolamento, seu mecanismo de ação e seus efeitos adversos (MACIEL et al., 2002).

Portanto, a padronização da fabricação de produtos fitoterápicos é essencial para a garantia da qualidade e segurança ao paciente (KLEIN et al., 2009). Sobre esse assunto é importante ressaltar que a regulamentação de produtos fitoterápicos para o uso humano é realizada pela ANVISA. Esse órgão avalia os aspectos relacionados a qualidade, segurança e eficácia dos produtos (CARVALHO et al., 2007). Quanto a regulamentação de produtos fitoterápicos de uso veterinário não existe uma normativa específica. Desta forma, o produto deverá ser registrado junto ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) de forma similar a um medicamento alopático (BRASIL, 2012).

2.3 Aspectos gerais sobre o barbatimão (*S. adstringens*)

O barbatimão é representado pelas espécies *S. adstringens*, *S. obovatum*, *S. polyphyllum*, *S. coreacium* e *S. rotundifolium*, e possui outras nomenclaturas comuns como: barba timão, barba-de-timão, casca da mocidade, casca do Brasil, casca da virgindade, chorãozinho roxo, picarana, uabatimô, verna, entre outras (SANTOS et al., 2002). Embora existam cinco espécies denominadas como barbatimão, somente a espécie *S. adstringens*, também denominada de *S. barbatiman*, é reconhecida como o barbatimão verdadeiro, sendo todas estas espécies empregadas como fitoterápicos. O gênero *Stryphnodendron* pertence a família Leguminosae, também conhecida como Fabaceae, e abrange 29 espécies, uma subespécie e duas variedades (OCCHIONI, 1990).

Quanto à distribuição geográfica, o gênero *Stryphnodendron* é tipicamente brasileiro por possuir 94% das espécies no território nacional, sendo

que apenas duas espécies (*S. levelii* e *S. porcatum*) possuem distribuição fora do país. Este gênero está presente do norte da Costa Rica, ao sul do Brasil, no Estado do Paraná. Já as espécies de barbatimão verdadeiro apresentam-se distribuídas principalmente no Bioma Cerrado, que abrange grande parte da região Centro-oeste, seguida da região Nordeste e Sudeste e por uma pequena porção da região Norte e Sul (Figura 1) (OCCHIONI, 1990).

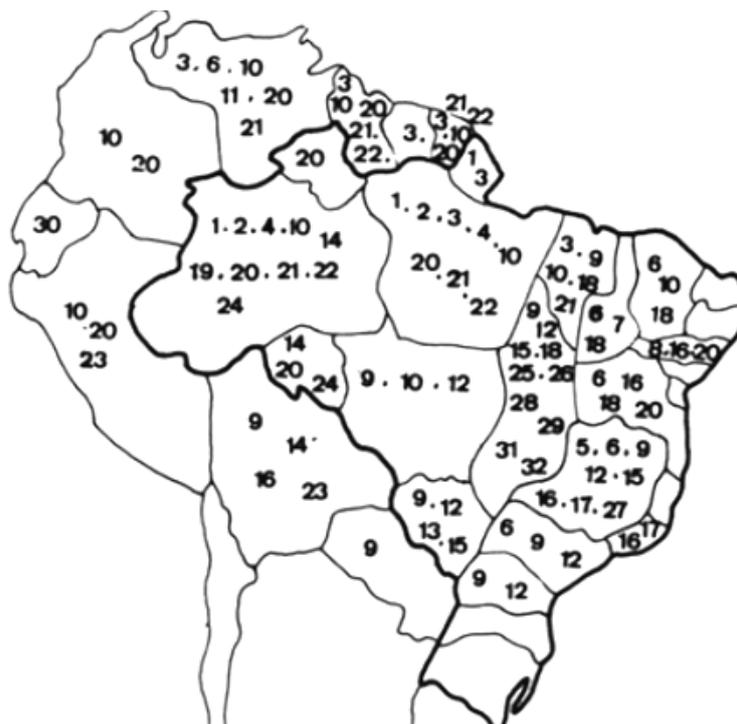


FIGURA 1 - Distribuição geográfica do gênero *Stryphnodendron* na América do Sul: 1. *S. occhionianum*; 2. *S. paniculatum*; 3. *S. polystachyum*; 4. *S. racemiferum*; 5. *S. humile*; 6. *S. rotundifolium*; 7. *S. piptadenioides*; 8. *S. consimile*; 9. *S. obovatum*; 10. *S. microstachyum*; 11. *S. levelii*; 12. *S. adstringens*; 13. *S. fissuratum*; 14. *S. foreroi*; 15. *S. goyazense*; 16. *S. polyphyllum* var. *polyphyllum*; 17. *S. polyphyllum* var. *villosum*; 18. *S. coriaceum*; 19. *S. rizzinianum*; 20. *S. pulcherrimum*; 21. *S. guianense* subsp. *guianense* var. *guianense*; 22. *S. guianense* subsp. *guianense* varo *roseiflorum*; 23. *S. guianense* subsp. *glandulosum*; 24. *S. duckeanum*; 25. *S. confertum*; 26. *S. plastyspicum*; 27. *S. gracile*; 28. *S. cristalinae*; 29. *S. heringeri*; 30. *S. porc tum*; 31. *S. barbatulum*; 32. *S. sallesianum* (OCCHIONI, 1990)

O barbatimão (*S. adstringens*) (Martius) Coville é uma árvore nativa do cerrado brasileiro, com altura de quatro a seis metros quando adulta. Seu tronco possui o diâmetro entre 0,2 a 0,3m e é revestido por uma casca grossa e rugosa (Figura 2). É uma árvore decídua, ou seja, perde todas as suas folhas anualmente

e exige intensa luz para sobreviver (heliófita). Suas folhas são bipinadas, com seis a oito folíolos compostos (Figura 3A) (EURIDES et al., 2010) e foliólulos de tamanho entre 30 a 60mm, com a mesma coloração em ambas as faces (Figura 3B). Não possuem tricomas, estruturas que atuam contra a perda de água decorrente do excesso de transpiração nas folhas. A casca do tronco (periderme) possui coloração externa parda esverdeada e superfície interna pardo-avermelhada (Figura 3C) (SANCHES et al., 2007).

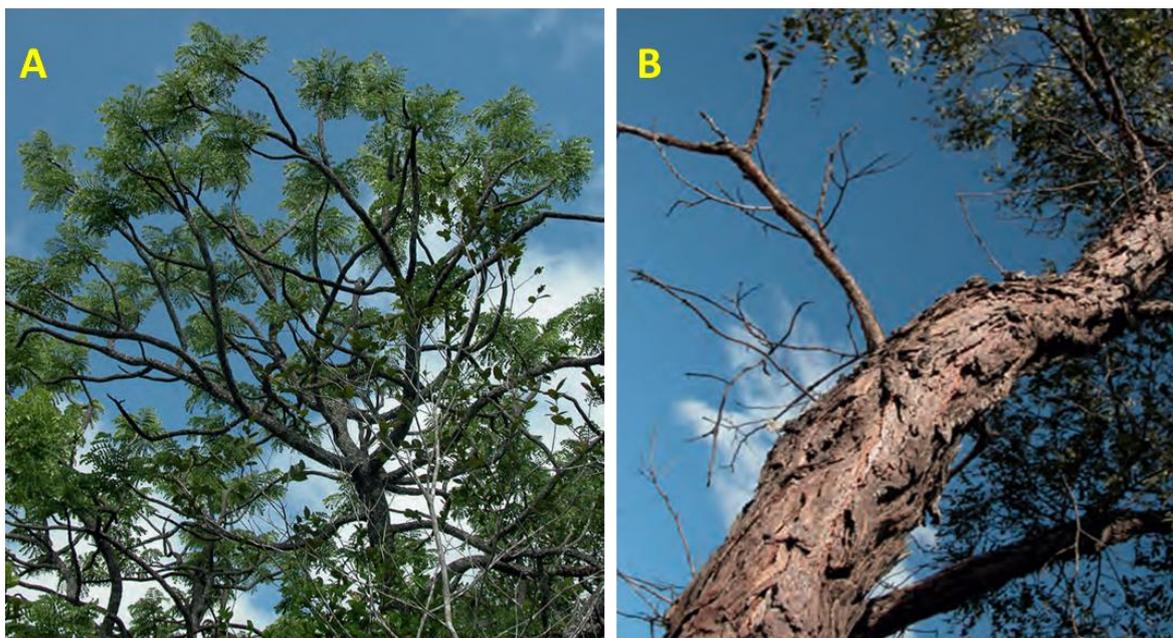


FIGURA 2- Exemplar da árvore de barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) (A). Detalhe do tronco do barbatimão com casca rugosa (B) (DIAS & LAUREANO, 2010)

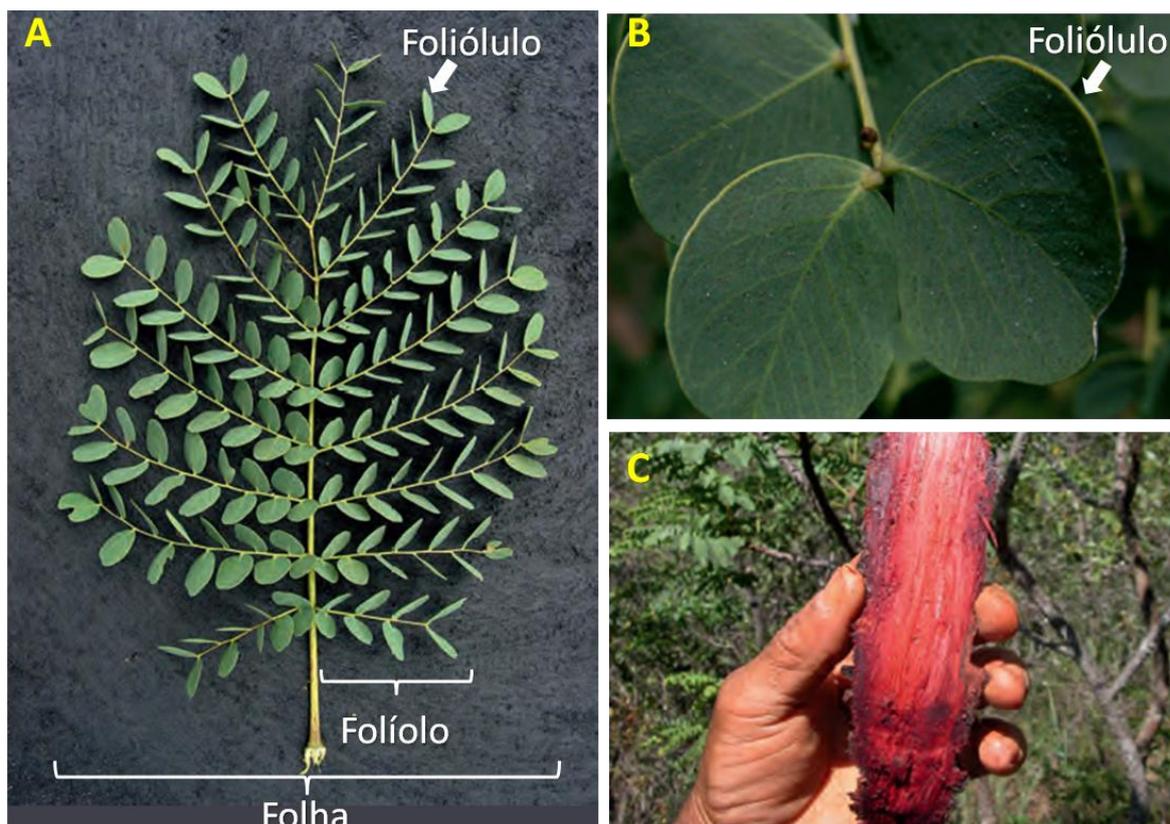


FIGURA 3 - Aspecto geral da folha de barbatimão, composta folíolos e foliólulos, seta branca (A). Detalhe do foliólulo, com dimensões de 30 a 60mm (B), superfície interna da casca do troco do barbatimão (periderme), de coloração pardo-avermelhada (C) (Adaptado de DIAS & LAUREANO, 2010)

O *S. adstringens* é uma planta perene, que floresce de outubro a fevereiro e apresenta flores de coloração avermelhada. O barbatimão é uma espécie hermafrodita e suas flores são polinizadas por pequenos insetos, principalmente abelhas. Os frutos correspondem a vagens sésseis e grossas, com tamanho médio de 10cm, e produzidas entre os meses de outubro a março (Figura 4) (EURIDES et al., 2010).



FIGURA 4 - Aspecto geral das flores de barbatimão (A) e frutos, vagens sésseis de 10cm de comprimento (B) (DIAS & LAUREANO, 2010)

Na medicina popular, o barbatimão é utilizado para o tratamento de leucorréia, diarreia, hemorragia, hemorróida, feridas, conjuntivite, inflamação da garganta, corrimento vaginal e úlcera gástrica (SILVA et al., 2010). Além do uso medicinal do barbatimão, esta espécie também é utilizada no curtimento da pele, na fabricação de tintas, na indústria madeireira e como planta ornamental (LIMA, et al., 2010). Entre os principais efeitos medicinais comprovados sobre este fitoterápico, destacam-se a sua propriedade cicatrizante (EURIDES et al., 1996; SILVA et al., 2009; HERNANDES et al., 2010; LIMA et al., 2010), antimicrobiana (AUDI et al., 2004; COSTA et al., 2011), antiotfídica (LUCENA et al., 2009; de PAULA et al., 2010) e antioxidante (SOUZA et al., 2007; COSTA et al., 2012).

As cinco espécies conhecidas como barbatimão apresentam diferenças morfológicas (SANCHES et al., 2007) e em sua composição química (SANTOS et al., 2002). Deste modo, extratos de diferentes espécies também apresentarão diferenças em sua composição química, o que pode interferir significativamente no efeito medicinal desejado. O emprego de partes da árvore de barbatimão como folhas, cascas e raízes como fitoterápico é bastante conhecido na medicina popular, principalmente a espécie *S. adstringens* (SILVA et al., 2010).

Em decorrência das propriedades medicinais do barbatimão verdadeiro, associada à degradação do meio ambiente, esta espécie está em risco de extinção. Dentre as partes da árvore utilizadas como fitoterápicos, a casca do tronco do barbatimão é a principal matéria-prima para o desenvolvimento de produtos medicinais. Entretanto, a extração de forma desordenada da casca, estimulada em grande parte por indústrias farmacêuticas,

tem levado ao esgotamento deste recurso. Como a colheita da casca é conduzida de forma prejudicial ao barbatimão, a árvore torna-se sensível a ação de microorganismos, insetos, vento, clima e ao fogo. Somado a isso, a colheita da casca da árvore pode interferir na longevidade do espécime, já que a casca possui tecidos condutores de seiva elaborada (GUEDES, 1993; BORGES FILHO & FELFELI, 2003).

No estudo realizado por BORGES FILHO & FELFELI (2003), acerca do extrativismo da casca do barbatimão em unidades de conservação ambiental no Distrito Federal, de cada cinco espécimes, dois apresentaram sinais de extrativismo depredatório, sendo de suma importância o desenvolvimento de técnicas de manejo sustentável, protocolos de extração e proteção de áreas contra queimadas. Esta situação pode ser justificada pela falta de fiscalização, proteção e aplicação dos objetivos aos quais estas áreas de conservação foram destinadas, como educação ambiental, conservação *in situ* da biota existente e pesquisas ecológicas. Outro fator que colabora com a atividade extrativista da casca das árvores de barbatimão de forma indiscriminada é que as principais empresas fornecedoras de produtos derivados do barbatimão, citando a exemplo as do Distrito Federal, não possuem reservas extrativistas desta espécie (BORGES FILHO & FELFELI, 2003).

2.4 Composição química do extrato da casca de barbatimão (*S. adstringens*)

As plantas produzem metabólitos químicos primários, responsáveis pela manutenção das funções orgânicas do vegetal e metabólitos secundários, que conferem proteção à planta contra herbívoros, microorganismos e efeitos externos do ambiente. Dentre os metabólitos químicos secundários no barbatimão, citam-se os alcalóides, terpenos, estibenos, esteróides, saponinas, inibidores de proteases e taninos. Sendo atribuída a este último as funções adstringente e antimicrobiana (LIMA et al., 2010).

Os taninos são compostos fenólicos solúveis em água e precipitadores de proteínas (SILVA & SILVA, 1999; LIMA et al., 2010). Estes compostos são resultantes do metabolismo secundário dos vegetais, cuja função principal é

proteger a planta contra insetos, fungos, bactérias, herbívoros e estresse ambiental. De acordo com a quantidade de taninos, o vegetal poderá adquirir odor desagradável, sabor adstringente, provocar intoxicações e promover efeitos anti-nutricionais em predadores. Neste último, em decorrência da ligação dos taninos com proteínas, tornando-as insolúveis e indigestas (BATESTIN et al., 2004).

A principal característica do barbatimão quanto aos seus efeitos medicinais é justificada pelo elevado teor de taninos em sua composição, entre 20 a 50% (LIMA et al., 2010). A Farmacopéia Brasileira descreve que a quantidade mínima de taninos para utilização medicinal é de 8% (BRASIL, 2010). Entretanto, os níveis de taninos podem variar de acordo com a espécie, localização geográfica e parte da planta empregada (BATESTIN ET al., 2004; MONTEIRO et al., 2005; LOPES et al., 2009).

Os taninos possuem alto peso molecular, entre 500 a 3000 dáltons, e grupos de hidroxila-fenólicos que promovem a formação de ligações cruzadas com proteínas. Quando estes compostos apresentam-se na forma não oxidada, ligam-se a proteínas por meio de pontes de hidrogênio ou ligações hidrofóbicas. Já os taninos oxidados se transformam em quinonas e formam ligações covalentes com determinados grupos de proteínas, principalmente os grupos sulfídricos (LIMA et al., 2010).

Os taninos podem ser classificados em dois grandes grupos, taninos hidrolisáveis e taninos condensados, também denominados de proantocianidina. Os taninos hidrolisáveis são constituídos por uma mistura de fenóis simples, galotaninos e elagitaninos (Figura 5), que após a hidrólise formam o ácido gálico e ácido elágico, que possuem atividade anti-inflamatória e antioxidante. Os taninos hidrolisáveis são formados por um núcleo de hidrato de carbono, geralmente o D-glucose, cujo grupo hidroxila pode apresentar ligações com grupos éster, como o ácido gálico (galotaninos), e grupos fenólicos, como o hexadihidroxifênico (elagitaninos) (BATESTIN ET al., 2004; LIMA et al., 2010).

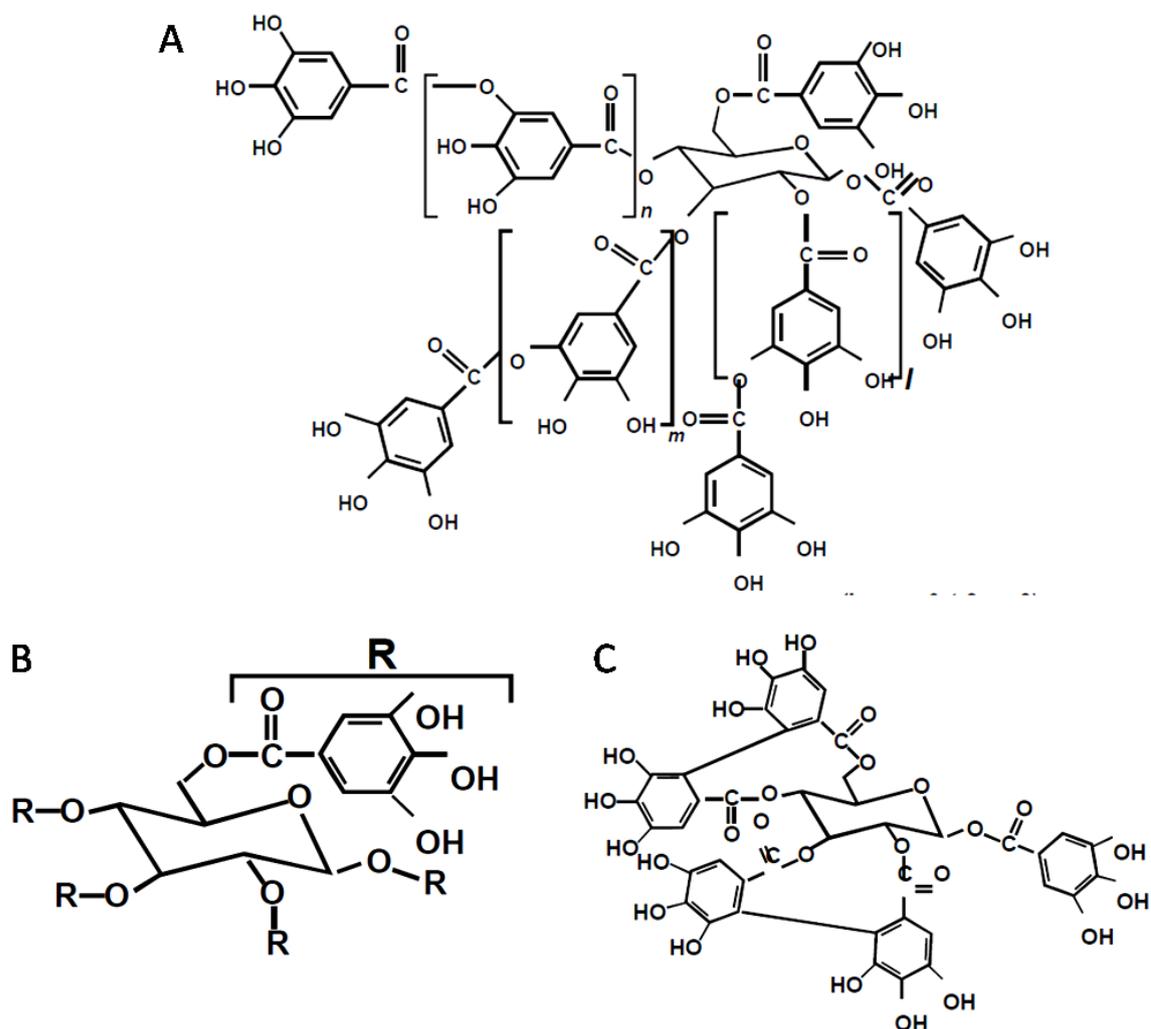


FIGURA 5 - Estrutura química do tanino hidrolisável (A), galotanino (B) e elagitanino (C) (BATESTIN et al., 2004)

Os taninos condensados ou proantocianidinas são constituídos por unidades de flavanol (Figura 6): flava-3-ols (catecna) ou flavan 3,4-diols (leucoantocianidinas). Este grupo fenólico pode conter de duas a 50 unidades flavonóides e possuem estruturação complexa, com resistência a hidrólise, porém podem ser solúveis em solventes orgânicos aquosos, de acordo com sua estrutura. As propriedades terapêuticas do barbatimão na cicatrização advém principalmente deste grupo de taninos (LIMA et al., 2010).

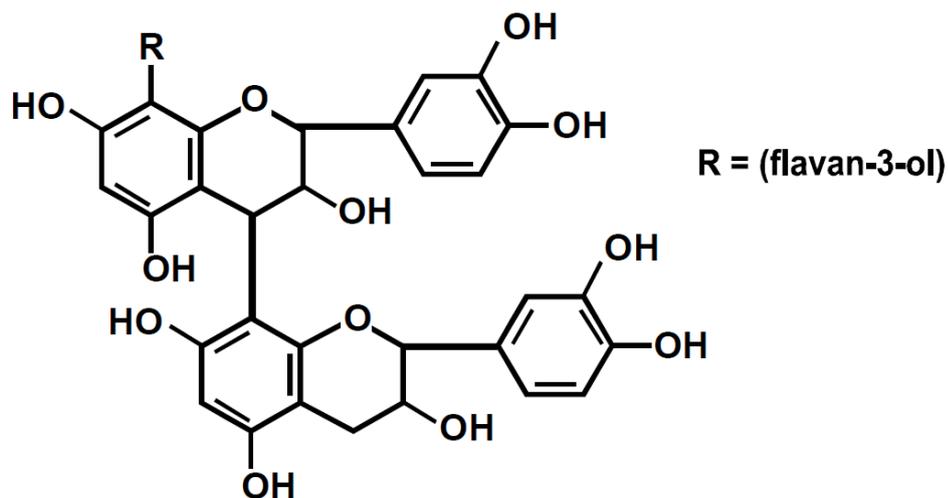


FIGURA 6 - Estrutura molecular do tanino condensado (BATESTIN et al., 2004)

2.5 Formulações fitoterápicas do extrato da casca do tronco de barbatimão para a cicatrização de feridas

A maioria dos estudos sobre cicatrização envolvendo o barbatimão o utilizaram na forma de extrato fluido, aquoso ou glicólico (SILVA et al., 2009; MOURA, 2010), pomadas (MINATEL et al., 2010) e cremes a base do extrato seco (LIMA, 2010). Para isso, é de suma importância o conhecimento e a identificação correta da espécie *S. adstringens*, pois fitoterápicos a base de outras espécies de barbatimão apresentarão diferentes composições químicas e, conseqüentemente, diferentes respostas biológicas do animal (LOPES et al., 2009). A colheita das cascas (periderme) deve ser realizada em espécimes adultos e de preferência nas regiões mais altas da árvore, preservando o tronco principal, para melhor conservação da espécie (BORGES FILHO & FELFELI, 2003). Utiliza-se um objeto cortante para extrair a casca da árvore, devendo a profundidade do corte ser suficiente para atingir o lenho, região correspondente a madeira (COELHO et al., 2010).

O processo de extração dos compostos biologicamente ativos da casca do barbatimão, para fabricação do extrato aquoso, inicia-se pela secagem das cascas em temperatura ambiente (LIMA, 2010). A fabricação mais simples do

extrato aquoso pode ser desenvolvida pela decocção de 20g das cascas em 150mL de água filtrada durante 50 minutos, e posteriormente filtrada, conforme descrito por EURIDES et al. (1996), SILVA et al. (2006) e COELHO et al. (2010). Em um processo mais elaborado, as cascas de barbatimão, previamente secas a temperatura ambiente, devem ser submetidas à desidratação completa em estufa a 70°C por 24 horas e, processadas em moinho elétrico. Em seguida, 30g do pó resultante devem ser homogeneizados em 900mL de água destilada em um béquer e posteriormente realiza-se a decocção por duas horas a 70°C (LIMA, 2010).

Para a formulação de cremes e pomadas, o extrato aquoso deve ser filtrado e evaporado em pressão reduzida para ser posteriormente liofilizado obtendo-se o extrato seco (HERNANDES et al., 2010). Em seguida, mistura-se este extrato ao veículo do fitoterápico na concentração desejada, neste caso a pomada ou creme base. Geralmente os estudos utilizam pomadas e cremes de casca do tronco de barbatimão nas concentrações de 1.0, 3.0, 5.0 e 10.0%, como os estudos realizados por HERNANDES et al. (2010), MINATEL et al. (2010), LIMA (2010), SILVA et al. (2009), respectivamente. A conservação do produto final deve ser realizada em recipiente fechado, ao abrigo da luz e calor (BRASIL, 2010).

2.6 Análises do extrato da casca de barbatimão

A Farmacopéia Brasileira descreve um conjunto de análises padrões para assegurar a qualidade do extrato da casca de barbatimão. E estabelece que a quantidade mínima de taninos totais das cascas, que serão matéria-prima do extrato, é de 8%, dos quais 0,2mg/g devem equivaler ao ácido gálico e 0,3mg/g de galocatequina, um dos monômeros dos taninos condensados (BRASIL, 2010).

Para a identificação da presença de taninos (totais, hidrolisáveis e condensados) deve-se proceder a cromatografia líquida em camada delgada. Além desta análise também devem ser realizadas ensaios de pureza do extrato pulverizado, quanto a: material estranho (no máximo de 2,0%); água (no máximo 14%); cinzas totais (até 2,0%); e cinzas sulfatadas (no máximo de 3,0%). Já a

determinação da quantidade de taninos e fenóis totais, ácido gálico e galocatecna é realizada por meio da cromatografia a líquido de alta eficiência (HPLC) (LOPES et al., 2009; BRASIL, 2010). Outro método que também pode ser utilizado para a determinação de taninos condensados e seus constituintes é a espectrometria de massa (ISHIDA et al., 2006; ISHIDA et al., 2009).

Em ensaios *in vitro*, principalmente relacionados a atividade antimicrobiana do extrato da casca do barbatimão, a quantificação dos taninos totais são testes básicos para determinação de suas propriedades, como os estudos realizados por ISHIDA et al. (2006), ISHIDA et al. (2009) e BARDAL (2011).

2.7 O barbatimão como auxiliar no processo de cicatrização cutânea

2.7.1 O processo cicatricial da pele

A pele é o órgão que recobre o corpo e sua principal função é servir como barreira física para o organismo contra o contato direto com o meio externo (SINGER et al., 1999). Nos animais a espessura cutânea depende da região corporal, e tende a diminuir no sentido dorso ventral do tronco e no sentido proximal-distal dos membros, ou seja, a pele que recobre o dorso do pescoço e da cabeça, fronte, região glútea e base da cauda é mais espessa. Porém, na região ventral, pavilhões auriculares, regiões axilar, inguinal, perianal e escroto, a pele apresenta-se mais delgada (SOUZA et al., 2009).

A pele pode ser dividida em duas camadas: a epiderme e a derme (Figura 7). A epiderme consiste na camada mais externa, composta por um epitélio estratificado, pavimentoso e queratinizado que está sempre em renovação. Esta camada possui subcamadas conhecidas como estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato lúcido e estrato córneo (SOUZA et al., 2009).

O estrato basal é caracterizado por uma única fileira de células sobre a membrana basal, que separa a epiderme da derme, e onde se localizam os

melanócitos, células de Merkel, e queratinócitos, estes últimos proliferam de forma contínua para suprir o restante dos estratos superiores. Já o estrato espinhoso possui camadas de queratinócitos ligados por pontes intercelulares, e são advindos do estrato basal, neste estrato também se observam as células de Langerhans. O estrato granuloso também apresenta camadas de queratinócitos advindos do estrato espinhoso, e que apresentam grânulos de cerato-hialina. O estrato lúcido possui camadas de queratinócitos anucleados advindos do estrato granuloso. O estrato córneo é composto por queratinócitos queratinizados, anucleados procedentes do estrato lúcido, que sofrem descamação gradual e equilibrada com a proliferação celular de queratinócitos no estrato basal (SOUZA et al., 2009).

A derme consiste em uma camada mais profunda composta de tecido conjuntivo, caracterizado por fibras elásticas, colágenas e reticulares entrelaçadas, matriz extracelular e elementos celulares como fibroblastos, macrófagos e mastócitos. Além disso, na derme também estão presentes os folículos pilosos, glândulas anexas, vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e musculatura lisa, como o músculo eretor do pêlo (Figura 7) (SOUZA et al.,2009).

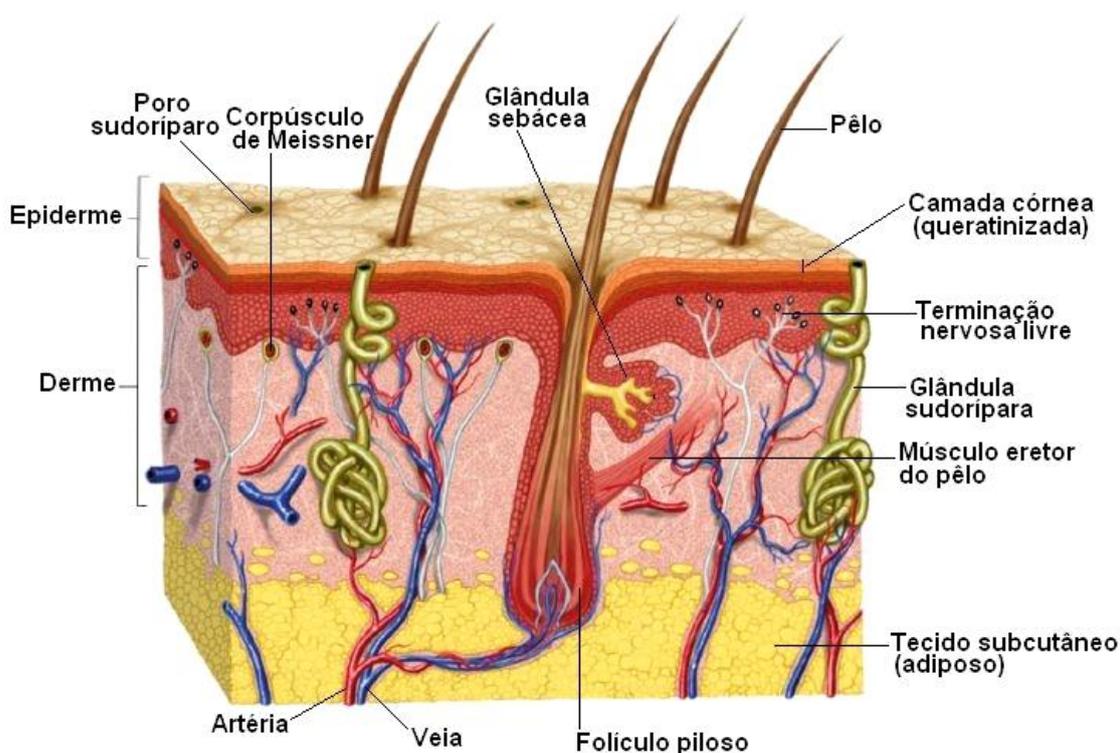


FIGURA 7 - Camadas da pele e seus componentes

Fonte: (<http://www.afh.bio.br/sentidos/sentidos10.asp>)

A perda da continuidade da pele é chamada de ferida cutânea, sendo um dos problemas mais comuns na clínica veterinária de animais de companhia e de produção. Após o estabelecimento da ferida cutânea inicia-se o processo fisiológico de reparo tecidual da pele, a cicatrização. Esse processo apresenta algumas diferenças fisiológicas para cada espécie animal, porém, os eventos celulares e bioquímicos envolvidos são basicamente os mesmos para todos os mamíferos (BOHLING & HENDERSON, 2006).

O processo de cicatrização apresenta quatro fases que ocorrem de forma simultânea, interativa e dinâmica: fase hemostática, fase inflamatória, fase proliferativa e fase de remodelação (DIEGELMANN & EVANS, 2004). A fase hemostática ocorre logo após o estabelecimento da lesão primária na pele, quando há a ruptura de vasos e extravasamento de sangue e linfa. Este evento desencadeia e ativação de descargas adrenérgicas e promove degranulação de mastócitos que causam vasoconstrição do endotélio e deposição de plaquetas. As plaquetas ativam a cascata da coagulação e formam trombos ricos em plaquetas que impedem temporariamente o extravasamento de sangue. Em seguida, o trombo é infiltrado por fibrina e eritrócitos tornando-se mais firme, o que promove um tamponamento mais eficiente dos vasos. Além disso, a ativação das plaquetas também é responsável pela liberação de fatores quimiotáticos para células de defesa e reparação tecidual (BALBINO et al., 2005; BROUGHTON et al., 2006).

A fase inflamatória inicia-se com a quimiotaxia de células de defesa como os leucócitos e células de reparo como os fibroblastos. Essas células são atraídas primariamente por agentes quimiotáticos liberados por plaquetas, como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator transformador de crescimento β (TGF- β). Os neutrófilos são a primeira linha de defesa celular, são muito presentes nas feridas cutâneas entre o primeiro e terceiro dia de cicatrização e promovem a “limpeza da ferida”, eliminando por fagocitose corpos estranhos e células mortas. Após seu “trabalho” os neutrófilos sofrem apoptose ou são fagocitados por macrófagos. Somado a isso, mediadores quimiotáticos liberados pelas plaquetas, macrófagos, mastócitos e neutrófilos estimulam a vasodilatação, resultando no surgimento de alguns sinais clínicos da inflamação como rubor, edema e calor (DIAS da SILVA & MOTA, 2003; DIEGELMANN & EVANS, 2004).

Os monócitos são atraídos por quimiotaxia para a ferida na fase secundária da inflamação, entre 48 e 96 horas após a lesão inicial, ocasionada pelo TGF- β , PDGF e interleucina 1 sintetizada por células endoteliais, entre outras quimiocinas. Ao chegarem ao local da lesão os monócitos se diferenciam em macrófagos, que ao serem ativados, são responsáveis pela eliminação do restante de neutrófilos apoptóticos, liberação de quimiocinas e fatores de crescimento que estimulam a fase proliferativa após a inflamação (BROUGHTON et al., 2006).

Os macrófagos ativados sintetizam fatores de crescimento, como: o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que estimula a angiogênese; o fator de crescimento de fibroblastos, que estimula a fibroplasia e a formação do tecido cicatricial; e o fator de crescimento epidermal (EGF), estimulador da reepitelização. Além da liberação da interleucina 1 e o fator de necrose tumoral α (TNF α), quimiocinas importantes na estimulação da migração de fibroblastos e macrófagos (BROUGHTON et al., 2006).

A fase proliferativa é caracterizada pelo aumento da quantidade de fibroblastos e de vasos neoformados, determinando a formação do tecido de granulação, sendo que este processo inicia-se normalmente quatro dias após a injúria tecidual. Os fatores de crescimento e as quimiocinas liberadas pelos macrófagos estimulam proliferação e migração de fibroblastos da zona periférica da ferida cutânea para o centro da lesão, isso ocorre também com células endoteliais para a promoção da angiogênese. Os fibroblastos ativados na ferida começam a produzir e depositar colágeno. Quando existe uma quantidade abundante desta matriz na zona da lesão, essas células interrompem a produção de colágeno e sofrem apoptose, formando uma matriz cicatricial acelular. De forma similar, os vasos neoformados também são desintegrados por apoptose nesta matriz rica em colágeno (SINGER et al., 1999).

A fase de remodelação é caracterizada pelo processo de produção, degradação e orientação das fibras colágenas. As fibras sofrem degradação e são ressintetizadas e reposicionadas várias vezes, de acordo com o posicionamento das fibras do tecido conjuntivo íntegro adjacente. Essas repetições culminam em um tecido cicatricial mais regular, o que proporciona maior resistência ao novo tecido. Ao final desta etapa observa-se a regeneração dos anexos da pele, como

os folículos pilosos e glândulas, porém, de forma limitada. Além disso, a cicatriz apresenta-se como um tecido mais pálido devido aos melanócitos apresentarem capacidade regenerativa muito deficiente (BALBINO et al.,2005).

2.7.2 Mecanismo de ação do extrato da casca de barbatimão na cicatrização

A propriedade cicatrizante do extrato da casca do barbatimão já foi observada em vários experimentos e em diferentes espécies, como: camundongos (EURIDES et al., 1996), ratos (HERNANDES et al., 2010), coelhos (LIMA, 2010), bovinos (SILVA et al., 2009; MOURA, 2010), equinos (MARNTINS et al., 2003), ovinos (MENDONÇA et al., 2008), cães (RABELO et al., 2006), gatos (SILVA, 2006) e no ser humano (MINATEL et al., 2010). Somado a isso, o processo de cicatrização de feridas cutâneas também pode ser favorecido por outras atividades biológicas deste fitoterápico, como a antibacteriana (AUDI et al., 2004; FERREIRA et al., 2010; COSTA et al., 2011), fungicida (ISHIDA et al., 2006) anti-inflamatória (LIMA et al., 1998; AUDI et al., 2004; LIMA et al., 2010), antioxidante (SOUZA et al., 2008) e hemostática (LIMA et al., 2010).

No processo cicatricial de feridas cutâneas, os taninos têm a capacidade de formar pontes de hidrogênio ou ligações hidrofóbicas duradouras com proteínas, polissacarídeos ou ambos. Com isso, ocorre a formação do complexo tanino-proteína ou tanino-polissacarídeo, que por serem insolúveis em água formam uma camada protetora (crosta) sobre a lesão. Abaixo da camada o processo de cicatrização ocorre naturalmente. Esta capacidade de precipitação de proteínas também favorece a hemostasia após a injúria (HASLAM, 1996; LIMA et al.,2010).

Outra propriedade que contribui para o efeito cicatrizante do barbatimão é o estímulo à proliferação de queratinócitos circundantes a região lesionada, o que poderia facilitar a re-epitelização da ferida. Esta propriedade é conferida pelos elevados níveis de taninos condensados presentes no extrato do barbatimão. Além disso, essas substâncias têm capacidade de aumentar o número de ligações cruzadas entre as fibras colágenas presentes na matriz extracelular auxiliando na orientação destas fibras (HERNANDES et al.,2010).

O processo cicatricial pode ser favorecido pelo efeito antimicrobiano dos taninos que possuem três mecanismos de ação principais: (1) inibição das enzimas microbianas extracelulares, que comprometem a multiplicação e desenvolvimento do microrganismo; (2) privação de substratos e íons metálicos tais como o ferro, cobre, cálcio, manganês e alumínio, os quais são necessários aos processos fisiológicos como respiração microbiana; (3) inibição da fosforilação oxidativa, resultando na morte do microrganismo pela não formação do ATP (adenosina trifosfato) (HASLAN, 1996; LIMA et al.,2010).

O extrato da casca de barbatimão também apresenta ação anti-inflamatória por inibir a formação de mediadores químicos da inflamação como a histamina, bradicinina, prostaglandina (LIMA et al.,2010). Além disso, este fitoterápico promove a redução da permeabilidade vascular por vasoconstrição (HERNANDES et al.,2010). O processo inflamatório desencadeia intensa formação de espécies reativas de oxigênio que podem retardar o processo cicatricial. O efeito antioxidante, que consiste na neutralização de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, também foi atribuído ao extrato da casca de barbatimão, propriedade esta que pode contribuir para a cicatrização da ferida (SOUZA et al.,2008).

2.7.3 Utilização do *Stryphnodendron adstringens* na cicatrização

O uso tópico do extrato aquoso da casca de barbatimão em camundongos para o tratamento de feridas excisionais de 10mm de diâmetro apresentou eficiência no processo cicatricial. Pois o estudo histológico das amostras que receberam o barbatimão demonstrou maior formação de tecido de granulação desenvolvido e predomínio de fibras colágenas no sétimo e 21º dias pós-operatórios em comparação ao grupo controle, em que não foi utilizada nenhuma substância. Além disso, houve a cicatrização completa da ferida no 19º dia pós-operatório, sendo no outro grupo apenas no 21º dia. Apesar destas diferenças nestes períodos, o estudo histológico revelou que não houve diferenças no processo cicatricial no 3º dia pós-operatório, pois ambos os grupos apresentaram na mesma intensidade uma fina crosta fibrino leucocitária, tecido de

granulação, células polimorfonucleares e ausência de fibras colágenas (EURIDES et al., 1996).

A utilização da pomada contendo o extrato aquoso do barbatimão a 10% para tratamento de feridas cutâneas em ratos *Wistar* submetidos experimentalmente a distúrbios circulatórios, por meio da ligadura da veia femoral, apresentou a re-epitelização completa da ferida no 14^o dia após a lesão cutânea, diferentemente do grupo controle, que recebeu solução salina a 0,9%, já que no 30^o dia pós-operatório apenas dois de oito animais apresentaram a cicatrização completa da ferida. O grupo que recebeu a pomada a base de barbatimão apresentou, em relação ao grupo controle: menor presença de neutrófilos no 14^o e 30^o dia após a lesão; ausência de linfócitos no 30^o dia pós-cirúrgico; maior presença acentuada de neovasos e fibroblastos no 7^o dia após a lesão, além de maior quantidade de colágeno no 30^o dia (COELHO et al., 2010).

HERNANDES et al. (2010) utilizaram uma pomada a base da fração semi-purificada do extrato da casca da árvore de barbatimão (taninos condensados), na concentração de 1%, em feridas cutâneas excisionais de ratos. A pomada exerceu um efeito trófico de queratinócitos, por estimular a proliferação destas células ao longo da margem de reepitelização em relação ao grupo controle no quarto, sétimo e décimo dia após a lesão. O mecanismo de ação do barbatimão para este efeito ainda não foi esclarecido, mas acredita-se que esteja relacionado aos níveis de proantocianidinas presentes nesta fração do extrato. Apesar do efeito trófico de queratinócitos apresentado na concentração de 1% da fração semi-purificada do extrato de barbatimão, não houve diferença quanto ao processo de cicatrização da pele quando comparada ao grupo controle que recebeu a pomada base.

Em coelhos, a pomada a base de extrato aquoso da casca de barbatimão a 5%, com 20% de taninos totais e 50% de fenóis totais, auxiliou na reparação tecidual de feridas induzidas, sendo que houve a retração centrípeta precoce da ferida, e não foi observada intercorrências pós-operatórias, como infecções. Além disso, não houve secreções a partir do sexto dia após a lesão, e formação de crosta sobre a ferida a partir do segundo dia, sendo que as crostas não foram removidas previamente à aplicação dos produtos em estudo. Microscopicamente, o infiltrado polimorfonuclear apresentou-se menor no grupo

tratado com barbatimão em relação ao grupo tratado com creme base. Apesar de não terem sido observadas diferenças no processo de cicatrização como um todo entre o barbatimão e a solução fisiológica, o procedimento de remoção das crostas para a aplicação do fitoterápico poderia contribuir para a eficiência do produto, já que a crosta provavelmente irá dificultar sua absorção (LIMA, 2010).

O estudo macroscópico da evolução do processo cicatricial de feridas incisionais da pele, em gatas submetidas a ovario-salpingo-histerectomia, comparando o extrato aquoso de barbatimão com iodopovidona a 10%, não apresentou diferença estatística entre os tratamentos. No entanto, os animais tratados com o extrato de barbatimão apresentaram com aspecto estético melhor (SILVA, 2006).

Em feridas excisionais de cães, a pomada a base do extrato da casca da árvore de barbatimão a 10% apresentou-se mais eficiente no auxílio à cicatrização. Durante a avaliação macroscópica, 100% do grupo que recebeu a pomada a base de barbatimão obteve a cicatrização completa da ferida até os 24 dias após a lesão, além da presença de crostas espessas já no sexto dia pós-operatório. Já no grupo controle (solução de cloreto de sódio a 0,9%) as crostas foram evidenciadas no 12º dia e em apenas 50% dos animais, sendo que a cicatrização completa das feridas ultrapassou os 30 dias. A avaliação histológica realizada no 12º e 24º dias pós-operatórios não apresentou diferenças entre os grupos (RABELO et al., 2006).

Em ovinos, o tratamento de feridas com o extrato aquoso do barbatimão a 10% não apresentou resultados superiores quando comparado à água, líquido de Dakin a 0,5% e polivinilpirrolidona a 0,1%. No 14º dia após a lesão, estas três últimas soluções apresentaram uma maior área de contração da ferida em relação ao extrato do barbatimão. Neste mesmo período, os achados microscópicos revelaram áreas ulceradas com infiltrado inflamatório moderado de polimorfonucleares, além de acentuada desorganização do tecido conjuntivo (BARROSO et al., 2010).

Já MENDONÇA et al. (2008) apresentaram um caso clínico de ferida purulenta na região medial do carpo de um ovino da raça Santa Inês, e tratado pela associação do laser As-Ga-Al de baixa potência com o extrato aquoso da casca de barbatimão. Foram realizadas sete sessões de laserterapia em dias

alternados, e logo após cada sessão foram realizados os curativos com o extrato de barbatimão. Após 48 horas do início do tratamento foi observada a formação de uma crosta sobre a lesão e ausência de secreções. Este processo cicatricial foi favorecido pelos efeitos da laserterapia na cicatrização, como a estimulação da angiogênese, fibroplasia e atividade de macrófagos, somada a atividade adstringente do barbatimão.

Em bovinos SILVA et al. (2009) utilizaram o extrato aquoso e o unguento da casca de barbatimão, ambos a 10%, associados ao tratamento cirúrgico e toailete dos cascos para recuperação de bovinos da raça Nelore com dermatite digital. Ambas as apresentações do extrato foram eficientes para o tratamento da dermatite digital, porém a o extrato aquoso da casca da árvore de barbatimão apresentou resultados superiores, com recuperação de 72,5% dos animais, seguido de 67,5% com o unguento da casca, e 12,5%, com o pedilúvio com água (grupo controle). A cicatrização das lesões com o extrato aquoso ocorreu de forma mais acelerada, sugerindo que o contato direto do extrato com a lesão favorece o processo cicatricial. Desta forma, indica-se a utilização do extrato aquoso da casca de barbatimão em pedilúvios para bovinos no tratamento e prevenção de lesões digitais (SILVA et al., 2009).

A utilização do extrato glicólico a 20% da casca do tronco de barbatimão, como solução de pedilúvio a 5%, auxiliou no tratamento de lesões interdigitais induzidas, com diâmetro de 1cm, em bovinos. A solução de barbatimão não apresentou diferenças Não houve diferenças macroscópicas quanto à cicatrização em comparação ao grupo que recebeu apenas água no pedilúvio. Porém, a quantidade de fibras colágenas no grupo que recebeu o barbatimão foi maior, promovendo desta forma a cicatrização qualitativamente melhor (MOURA, 2011).

Na espécie equina, o extrato aquoso da casca de barbatimão mostrou-se superior como agente cicatrizante de feridas cutâneas excisionais de 2,5cm de diâmetro, em comparação à solução hidro-alcoólica da calêndula (*Calendula officinalis*), confrey (*Symphytum officinale*), e solução de cloreto de sódio. Houve a formação de crostas espessas nos animais que receberam o extrato de barbatimão, além da deposição abundante de fibrina no centro da lesão, as quais estimulam a multiplicação e migração centrípeta de fibroblastos. Apesar do

extrato de barbatimão ter se destacado no processo cicatricial, não houve diferença estatística significativa entre os grupos (MARTINS et al., 2003).

A pomada de barbatimão a 3% apresentou resultados promissores no tratamento de úlceras de decúbito, em diferentes graus de lesão, em humanos. Foram incluídos neste estudo 27 pacientes totalizando 51 lesões de decúbito. Até o período de dois meses da aplicação do produto, mais de 70% dos pacientes apresentaram as feridas completamente cicatrizadas, sendo que a área da ferida reduziu em média 30% após a primeira semana de aplicação da pomada. Atribuiu-se esta propriedade cicatrizante aos taninos presentes na formulação da pomada a base de barbatimão (MINATEL et al., 2010).

2.8 Toxicidade do *Stryphnodendron adstringens*

Os produtos fabricados a partir de plantas medicinais possuem diferentes compostos naturais procedentes do metabolismo primário e secundário do vegetal, que são responsáveis pelas propriedades terapêuticas (ALMEIDA et al., 2009). Entretanto, estes produtos fitoterápicos podem exercer efeitos adversos no paciente em decorrência da própria composição química da planta, e da presença de contaminantes e adulterantes durante as preparações fitoterápicas. Por esta razão, a preocupação de autoridades regulatórias quanto a normatização de medicamentos fitoterápicos torna-se extremamente válida, por garantir à população a comprovação da eficácia e segurança do produto a base de plantas medicinais, pois apesar do emprego de fitoterápicos pela população ser frequente, são poucos os estudos que avaliam a toxicidade desses produtos (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006).

O barbatimão mostrou seu potencial cicatrizante em diferentes espécies animais. Entretanto, foram poucas as pesquisas que realizaram testes de toxicidade, citotoxicidade, genotoxicidade e mutagênese, como os descritos por BÜRGER et al. (1999), REBECCA et al. (2002), REBECCA et al. (2003), ALMEIDA et al. (2009), COSTA et al. (2010).

Por meio da determinação da dose letal 50% (DL₅₀), 0,31mg/mL do extrato hidroalcoólico das folhas de barbatimão foram suficientes para causar a

morte de camundongos quando administrado por via intraperitoneal. Após a inoculação do extrato, os animais apresentaram alterações caracterizadas como neurovegetativas, com respostas estimulantes e depressoras. Inicialmente os animais apresentaram agitação, reação de fuga, movimentos estereotipados, circulares e de vibrissas, piloereção, tremores, alterações na marcha, taquipnéia e espasmos. Após cerca de cinco minutos, os animais apresentaram paresia posterior, angústia respiratória, palidez, prostração, cianose e morte (ALMEIDA et al., 2009).

O extrato liofilizado da casca de barbatimão administrado por via oral em camundongos possui baixa toxicidade. Doses de até 2000mg/kg não foram capazes de provocar sinais de toxicidade e morte, porém, a partir de 2699mg/kg os animais apresentaram hipoatividade e morte. Em ratos, os níveis de glicose e aspartato aminotransferase apresentaram-se elevados com a dose diária de 800mg/kg de 1600mg/kg, respectivamente, durante 30 dias. Também foi observado atrofia do timo com esta última dose. Outro achado importante foi o menor ganho de peso dos animais que receberam o extrato da casca do barbatimão em doses superiores a 800mg/kg, fator determinado pela interferência na absorção de proteínas (REBECCA et al., 2002).

A fração de taninos condensados, procedente do extrato bruto da casca de barbatimão, em concentrações acima de 2000mg/kg provocou a morte de camundongos quando administrada diariamente por via oral, sendo que a DL_{50} foi estimada em 3015mg/kg. Portanto, esta fração de taninos é menos tóxica quando comparada ao extrato bruto. Além disso, por meio do ensaio de micronúcleos, que determina se a substância possui efeitos mutagênicos, a fração rica em proantocianidinas não apresentou efeito mutagênico em células da medula óssea de camundongos, quando o extrato foi administrado nas doses de 750, 1500, 2250mg/kg. No entanto, este fitoterápico apresentou o efeito antimutagênico na dose de 750mg/kg, pois quando administrado na dose de 40mg/kg juntamente com a ciclofosfamida (fármaco indutor de mutagênese), a quantidade de eritrócitos policromáticos micronucleados foi muito menor no grupo que recebeu a ciclofosfamida isoladamente, e não apresentou diferença estatística quando comparado ao grupo controle negativo (COSTA et al., 2010).

A fração rica em proantocianidina do extrato bruto do barbatimão também apresentou baixa toxicidade em larvas de *Artemia salina*, teste de alta sensibilidade, baixo custo e fácil execução, pois na concentração de 1000mg/L não foi capaz de eliminar em 50% a população de *A. salina* (COSTA et al., 2010). Por meio dos testes *in vitro*, SOS cromoteste e SOS-*inductest*, ambos em cultura de *Escherichia coli*, e o teste de Ames em cultura de *Salmonella typhimurium*, VILAR et al. (2010) determinaram que o extrato etanólico da casca de barbatimão nas doses de 0.0, 0.25, 0.5, 1.0, 5.0 e 10mg/placa ou tubo de cultura possui efeito citotóxico e genotóxico, porém não possui atividade mutagênica. Entretanto, efeitos genotóxicos não foram observados sobre larvas de *Drosophila melanogaster* quando em seu meio de desenvolvimento foram acrescidos de 5mL do extrato hidroalcoólico da casca de barbatimão nas concentrações de 66%, 75% e 100%, por meio de teste de mutação e recombinação somática, e do teste *Ring-x loss*, que determinam, respectivamente, a presença de mutação e recombinação de células somáticas, e danos ao cromossomo em células germinativas (SOUSA et al., 2003).

A administração de 500mg/kg do extrato bruto da casca de barbatimão, por via oral, do primeiro a sétimo dia de gestação em ratas, não provocou alterações no desenvolvimento dos fetos no 21º dia de gestação. Entretanto, a administração de 500mg/kg do extrato bruto de sementes de barbatimão em ratas gestantes, como no procedimento anterior, interferiu na gestação pela presença de fetos mortos no 21º dia de gestação, além de reduzir significativamente o peso uterino. A DL₅₀ do extrato bruto da semente de barbatimão foi de 4992,8mg/kg em camundongos quando receberam este fitoterápico por via oral, e não foram observadas alterações locomotoras ou de comportamento (BÜRGER et al., 1999).

2.9 Toxicidade de outras espécies de barbatimão (*S. obovatum* e *S. coreacium*)

A utilização do extrato de sementes de *S. obovatum*, na dose de 13,2mg/100g a 105,6mg/100g de peso vivo em ratos, por via intraperitoneal, não foi capaz de induzir aberrações cromossomais. Já em cultura de linfócitos de seres humanos, o barbatimão produziu efeitos citotóxicos apenas em elevadas concentrações, 7-714µg/1ml de meio de cultura celular, e quando as células foram expostas a longo período com o extrato, resultando em alterações cromossomais e interrupção da divisão celular (VICENTINI-DIAS & TAKAHASHI, 1993).

Segundo alguns criadores de bovinos nos Estados do Mato Grosso e São Paulo, a ingestão compulsiva das favas de barbatimão da folha miúda (*S. obovatum*) por estes animais causa a manutenção ou perda de peso, debilidade e até mesmo abortos. Experimentalmente, a dose única de 10g/kg e 20g/kg de favas do barbatimão em bovinos não causa alterações clínicas. Entretanto, quando os animais receberam a dose única de 30, 40 e 60g/kg, ou diariamente de 2,5, 5, 10, 20, 30 e 40g/kg, apresentaram alterações que variaram de leves a graves, e até mesmo a morte de um animal na dose única de 60g/kg (BRITO et al., 2001).

As principais alterações pela intoxicação com as favas de *S. obovatum* foram anorexia, perda de peso, apatia, odor das favas nas fezes, diarreia, fezes de coloração marrom-escura, distensão abdominal, redução da atividade ruminal a atonia, alteração na coloração do fluido ruminal para castanho-amarelado, castanho acinzentado, leitoso-acinzentado, castanho-oliva, redução da densidade e motilidade dos protozoários ruminais, chegando a morte de 100% dos protozoários nos casos mais graves, acidose ruminal, cólica, sinais de inquietação, sialorréia, desidratação, apatia, ataxia, tremores, erosões e úlceras na mucosa oral, mucosa congesta, alopecia focal, fotosensibilização leve, estrangúria, urina de coloração escura, odor adocicado e ácido (pH mínimo de 4,0), proteinúria e densidade elevada na urina (BRITO et al., 2001).

A ingestão das favas da espécie *S. coriacium*, conhecida popularmente como barbatimão-do-Nordeste e barbatimão-do-Piauí, também apresenta sinais clínicos de intoxicação semelhantes aos causados pela ingestão das favas de *S. obovatum* (BRITO et al., 2001). Porém a fotosensibilidade e perda de peso apresentadas é mais intensa (MELLO et al., 2010). O fornecimento de 5mg/kg/dia

de favas moídas de *S. obovatum* a vacas em diferentes períodos de gestação provocou abortos 20 a 26 dias após a sua administração. Entretanto, acredita-se que as favas não possuem efeito direto sobre a musculatura uterina ou sobre o feto, mas que o aborto seria decorrente do quadro de intoxicação (TOKARNIA et al., 1998).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muito ainda se tem a evoluir quanto a utilização do barbatimão e de fitoterápicos em geral na Medicina Veterinária. Pois, infelizmente, a grande maioria dos estudos *in vivo* que utilizam esta planta como agente cicatrizante não caracterizam adequadamente a substância empregada nos tratamentos. Como demonstrado nesta revisão, apenas dois trabalhos quantificaram os taninos presentes no extrato da casca de barbatimão, sendo na verdade, uma das avaliações fundamentais para a justificativa do efeito cicatrizante deste fitoterápico.

Considerando o fato de não se quantificar os componentes existentes no extrato da planta, pode-se deduzir que os resultados obtidos na maioria destes experimentos podem não ser fidedignos para a aplicação prática do produto. Por outro lado, as pesquisas *in vitro*, principalmente as relacionadas ao potencial antimicrobiano do barbatimão, realizam a quantificação de inúmeros componentes deste fitoterápico, o que dá maior credibilidade científica ao produto e estimula o maior interesse de pesquisadores para o uso desta planta medicinal.

Ainda assim, as diferentes formulações obtidas a partir do extrato do barbatimão apresentam resultados favoráveis como auxiliares da cicatrização. Na prática clínica e cirúrgica do Hospital Veterinário da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, e durante a prestação de assistência técnica a propriedades rurais, a utilização do extrato aquoso ou glicólico da casca de barbatimão, e até mesmo um fitoterápico já regulamentado de uso veterinário, mostrou-se eficiente para o tratamento de inúmeros tipos de feridas de difícil cicatrização em diferentes espécies animais, principalmente as feridas contaminadas.

Existem apenas dois produtos a base de barbatimão de uso humano e veterinário registrados em órgãos oficiais, sendo um na ANVISA, na apresentação de pomada e outro no MAPA, em forma de gel, ambos destinados à cicatrização de feridas cutâneas. Este fato demonstra que o uso do barbatimão na cicatrização, sem a realização de testes de controle de qualidade, pode trazer riscos para a população, pois as preparações fitoterápicas, principalmente as de uso popular, podem possuir agentes contaminantes e substâncias adulterantes,

podendo resultar na ineficiência do produto no processo cicatricial da lesão. Apesar do uso tópico do extrato de barbatimão não demonstrar efeitos tóxicos a humanos e animais, a ingestão deste fitoterápico pode ser extremamente perigosa, pois vários foram os estudos que demonstraram os efeitos nocivos após a sua ingestão.

Por último, as pesquisas científicas para a validação do potencial cicatrizante do barbatimão, *in vivo*, devem ser conduzidas de maneira mais criteriosa quanto à caracterização do produto fitoterápico utilizado, bem como o seu mecanismo de ação. Pois só assim haverá maior interesse de indústrias farmacêuticas para o desenvolvimento de produtos fitoterápicos com qualidade comprovada, servindo como incentivo para realização de mais estudos relacionados às plantas medicinais. Com isso, também ocorrerá a valorização das espécies vegetais brasileiras com potencial terapêutico, e desta forma, ações de desenvolvimento sustentável para a utilização dos recursos florestais.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, A. C.; SOBRINHO, E. M.; PINHO, L. SOUZA, P. N. S.; MARTINS, E. R.; DUARTE, E. R.; SANTOS, H. O.; BRANDI, I. V.; CANGUSSU, A. S.; COSTA, J. P. R. Toxicidade aguda dos extratos hidroalcoólicos das folhas de alecrim-pimenta, aroeira e barbatimão e do farelo da casca de pequi administrados por via intraperitoneal. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 40, n.1, p.--, 2009.
2. ALMEIDA, A. C.; SOBRINHO, E. M.; PINHO, L.; SOUZA, P. N. S.; MARTINS, E. R.; DUARTE, E. R.; SANTOS, H. O.; BRANDI, I. V.; CANGUSSU, A. S.; COSTA, J. P. R. Toxicidade aguda dos extratos hidroalcoólicos das folhas de alecrim-pimenta, aroeira e barbatimão e do farelo da casca de pequi administrados por via intraperitoneal. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.40, n.1, p.200-203, 2009.
3. AUDI, E. A.; TOLEDO, C. E. M.; SANTOS, F. S.; BELLANDA, P. R.; ALVES-DO-PRADO, W.; UEDA-NAKAMURA, T.; NAKAMURA, C. V.; SAKURAGUI, C. M.; BERSANI-AMADO, C. A.; MELLO, J. C. P. Biological activity and quality control of extract and stem bark from *Stryphnodendron adstringens*. **Acta farmaceutica bonaerense**, Buenos Aires, v. 23, n. 3, p. 328-333, 2004.
4. BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 27-51, 2005.
5. BARDAL, D. **Atividade antimicrobiana de barbatimão *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville em agentes causadores da mastite**. 2011. 180 f. (Mestrado em Ciências Agrárias) - Instituto de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Minas Gerais, Montes Claros.
6. BARROSO, J. E. M.; XIMENES, F. H. B.; LEITE, C. R.; MUSTAFA, V. S.; BORGES, J. R. J.; CASTRO, M. B.; GODOY, R. F. Comparação entre os efeitos de diferentes tratamentos na cicatrização de pele por segunda intenção em ovinos. **Acta Veterinaria Brasilica**, Mossoró, v.4, n.4, p.298-302, 2010.
7. BATESTIN, V.; MATSUDA, L. K.; MACEDO, G. A. Fontes e aplicações de taninos e tanases em alimentos. **Revista Alimentos e Nutrição**, Araraquara, v. 15, n. 1, p. 63-72, 2004.
8. BOHLING M.W.; HENDERSON R.A. Differences in cutaneous wound healing between dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Maryland, v. 36, p. 687-692, 2006.
9. BORGES FILHO, H. C.; FELFILI, J. M. Avaliação dos níveis de extrativismo da casca de barbatimão [*Stryphnodendron Adstringens* (Mart.) Coville] no Distrito Federal, Brasil. **Revista Árvore**, Viçosa, v. 27, n. 5, p. 7365-745, 2003.
10. BRANDÃO, M. G. L.; ZANETTI, N. N. S.; OLIVEIRA, P.; GRAEL, C. F. F.; SANTOS, A. C. P.; MONTE-MÓR, R. L. M. Brazilian medicinal plants described by 19th century European naturalists and in the Official Pharmacopoeia. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 120, p. 141–148, 2008.

11. BRASIL. **Consulta de produtos registrados das empresas de medicamentos e hemoderivados**. Ministério da Saúde. Brasília: ANVISA. 2008. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp
12. BRASIL. **Estrutura de mercado do segmento de fitoterápicos no contexto atual da indústria farmacêutica brasileira**. Núcleo Nacional de Economia da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2007, 28p.
13. BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010. Volume 2. 904p.
14. BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. Rio de Janeiro: S/nº 1929. 1175p.
15. BRASIL. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2011. 126p.
16. BRASIL. Lei n. 9.782 de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 21 jan. 1999. Seção 1, p. 1.
17. BRASIL. **Produtos Veterinários**. Brasília: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. 2009. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Registros_Autorizacao/FAQ/Registro%20de%20Produtos%20I_06.pdf. Acesso em: 15 set. 2012.
18. BRITO, M. F.; TOKARNIA, C. H.; PEIXOTO, P. V.; SILVA, H. K.; NOGUEIRA, M. Intoxicação experimental pelas favas de *Stryphnodendron obovatum* (Leg. Mimosoideae) em bovinos. 1. Caracterização do quadro clínico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 9-17, 2001.
19. BROUGHTON, G.; JANIS, J.E.; ATTINGER, C.E. The basic science of wound healing. **Plastic Reconstructive Surgery**, Baltimore, v.117, suppl.7, p.12S–34S, 2006.
20. BÜRGER, M. E.; AHLERT, N.; BALDISSEROTTO, B.; LANGELOH, A.; SCHIRMER, B.; FOLETTO, R. Analysis of the abortive and/or infertilizing activity of *Stryphnodendron adstringens* (Mart. Coville). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v.36, p. 6, p.--, 1999.
21. CARVALHO, A. C. B.; NUNES, D. S. G.; BARATELLI, T. G.; SHUQAIR, N. S. M. S. A. Q.; MACHADO NETTO, E. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. **Revista de T & C Amazônia**, Manaus, v. 5, n. 11, p. 26-32, 2007.
22. COELHO, J. M.; ANTONIOLLI, A. B.; SILVA, D. N.; CARVALHO, T. M. M.; PONTES, E. R. J. C.; ODASHIRO, A. N. O efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 1, p. 45-51, 2010.

23. CORRÊA, V. S.; CERDEIRA, A. L.; FACHIN, A. L.; BERTONI, B. W.; PEREIRA, P. S.; FRANÇA, S. C.; MOMM, H. G.; MORAES, R. M.; PEREIRA, A. M. S. Geographical variation and quality assessment of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville within Brazil. **Genetic Resources and Crop Evolution**, v. 59, n. 7, p. 1349-1356, 2012.
24. COSTA, J. G. M.; LEITE, G. O.; DUBOIS, A. F.; SEEGER, R. L.; BOLIGON, A. A.; ATHAYDE, M. L.; CAMPOS, A. R.; ROCHA, J. B. T. Antioxidant effect of *Stryphnodendron rotundifolium* Martius extracts from Cariri-Ceará State (Brazil): potential involvement in its therapeutic use. **Molecules**, v. 17, p. 934-950, 2012.
25. COSTA, J. P. R.; ALMEIDA, A. C.; MARTINS, E. R.; RODRIGUES, M. N.; SANTOS, C. A.; MENEZES, I. R. Atividade antimicrobiana do óleo essencial de alecrim-pimenta e do extrato bruto seco do barbatimão diante de bactérias isoladas do leite. **Biotemas**, Florianópolis, v. 24, n. 4, p. 1-6, 2011.
26. COSTA, M. A.; ISHIDA, K.; KAPLUM, V.; KOSLYK, E. D. A.; MELLO, J. C. P.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS FILHO, B. P. Safety evaluation of proanthocyanidin polymer-rich fraction obtained from stem bark of *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) for use as a pharmacological agent. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, Duluth, v. 58, p. 330-335, 2010.
27. CRUZ, J.I. Recuerdo histórico de la anestesiología veterinária. **Revista Consulta de Difusión Veterinaria**, Buenos Aires, v. 9, n. 78, p. 78-86, 2001.
28. De PAULA, R. C.; SANCHEZ, E. F.; COSTA, T. R.; MARTINS, C. H. G.; PEREIRA, P. S.; LOURENÇO, M. V.; SOARES, A. M.; FULY, A. L. Antiophidian properties of plant extracts against *Lachesis muta* venom. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, Botucatu, v. 16, n. 2, p. 311-323, 2010.
29. DIAS da SILVA, W.; MOTA, I. **Imunologia Básica e Aplicada**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.210-254, 2003.
30. DIAS, J. E.; LAUREANO, L. C. **Farmacopéia popular do cerrado**. Goiânia: Articulação Pacari, 2009, 352p.
31. DINGELMANN, R.F.; EVANS, M.C. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. **Frontiers in Bioscience**, Tampa, n.9, p.283-289, 2004.
32. EURIDES, D.; FRANCO, L. G.; MOURA, M. I.; CAMPOS, S. B. S.; FREITAS, S. L. R. *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville. In: SILVA, L. A. F.; EURIDES, D.; PAULA, J. R.; LIMA, C. R. O.; MOURA, M. I. **Manual do Barbatimão**. Goiânia: Kelps, 2010. cap. 4, p.69-78.
33. EURIDES, D.; MAZZANTI, A.; BELLETI, M. E.; SILVA, L. A.F.; FIORAVANTE, M. C. S.; TROMCOSO NETO, N. S.; CAMPOS, V. A.; LEMOS, R. C.; SILVESTRINI JUNIOR, P. L. Morfologia e morfometria da reparação tecidual de feridas cutâneas de camundongos tratadas com solução aquosa de barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman* Martius). **Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia**, Uruguaiana, v. 2/3, n.1, p.30-40, 1996.
34. FERREIRA, S. B.; PALMEIRA, J. D.; SOUZA, J. H.; ALMEIDA, J. M.; FIGUEIREDO, M. C. P.; PEQUENO, A. S.; ARRUDA, T. A.; ANTUNES, R. M. P.;

CATÃO, R. M. R. Avaliação da atividade antimicrobiana in vitro do extrato hidroalcoólico de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville sobre isolados ambulatoriais de *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 1, p. 27-31, 2010.

35. GARCIA, R. C.; LOUREDO, V. F.; MATTEDI, W. C.; GARCIA JUNIOR, R. P. Ensaio biológico do almeirão-roxo (*Cichorium intybus*) e barbatimão (*Stryphnodendron Barbatiman* Martius) em ratas com menopausa cirúrgica. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 7, n. 1, p. 65-80, 2010.

36. HALBERSTEIN, R. A. Medicinal plants: historical and cross-cultural usage patterns. **Annals of Epidemiology**, Georgia, v. 15, p. 686-699, 2005.

37. HASLAM, E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 59, p. 205-215, 1996.

38. HERNANDES, L.; PEREIRA, L. M. S.; PALAZZO, F.; MELLO, J. C. P. Wound-healing evaluation of ointment from *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) in rat skin. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 431-436, 2010.

39. ISHIDA, K.; MELLO, J. C. P.; CORTEZ, D. A. G.; DIAS FILHO, B. P.; UEDA-NAKAMURA, T.; NAKAMURA, C. V. Influence of tannins from *Stryphnodendron adstringens* on growth and virulence factors of *Candida albicans*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 58, p. 942-949, 2006.

40. ISHIDA, K.; ROZENTAL, S.; MELLO, J. C. P. NAKAMURA, C. V. Activity of tannins from *Stryphnodendron adstringens* on *Cryptococcus neoformans*: effects on growth, capsule size and pigmentation. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, London, v. 8, n. 29, p.--, 2009.

41. KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M. L.; MELLO, J. C. P. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicadas**, Araraquara, v. 30, n. 3, p.241-248, 2009.

42. LIMA, C. R. O. **Reparação de feridas cutâneas incisionais em coelhos após o tratamento com barbatimão e quitosana**. 2010.104 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

43. LIMA, C. R. O.; FIORAVANTI, M. C. S.; PAULA, J. R.; HELOU, J. B.; ALMEIDA e SILVA, J. Pesquisas científicas realizadas com extratos da casca de barbatimão. In: SILVA, L. A. F.; EURIDES, D.; PAULA, J. R.; LIMA, C. R. O.; MOURA, M. I. **Manual do Barbatimão**. Goiânia: Kelps, 2010. cap. 8, p.69-78.

44. LIMA, C. R. O.; SOUZA, L. A.; HELOU, J. B.; ALMEIDA e SILVA, J.; CAETANO, L. B. Caracterização dos metabólitos secundários do barbatimão. In: SILVA, L. A. F.; EURIDES, D.; PAULA, J. R.; LIMA, C. R. O.; MOURA, M. I. **Manual do Barbatimão**. Goiânia: Kelps, 2010. cap.7, p.61-68.

45. LOPES, G. C.; SANCHES, A. C. C.; TOLEDO, C. E. M.; ISLER, A. C.; MELLO, J. C. P. Determinação quantitativa de taninos em três espécies de *Stryphnodendron* por cromatografia líquida de alta eficiência. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 45, n. 1, p.135-143, 2009.

46. LUCENA, M. N.; MENDES, M. M.; BRANDEBURGO, M. I. H. avaliação da estabilidade da pomada à base de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville e sua eficácia na neutralização dos efeitos locais induzidos pela peçonha de *Bothrops pauloensis*. **Horizonte Científico**, Uberlândia, v. 3, n. 1, p.1-29, 2009.
47. MACEDO, F. M.; MARTINS, G. T.; MENDES, C. S. O.; SILVA, C. M.; RODRIGUES, C. G.; OLIVEIRA, D. A. determinação de compostos fenólicos totais em barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart) Coville] **Revista Brasileira de Biociências**, Porto Alegre, v. 5, s. 2, p. 1164-1165, 2007.
48. MACIEL, M. A., PINTO, A. C., & VEIGA JÚNIOR, V. F. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 429-438, 2002.
49. MARTINS, P. S.; ALVES, A. L. G.; HUSSNI, C. A.; SEQUEIRA, J. L.; NICOLETTI, J. L. M.; THOMASSIAN, A. Comparação entre fitoterápicos de uso tópico na cicatrização de pele em eqüinos. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 8, n. 2, p. 1-7, 2003.
50. MELLO, G. W. S.; OLIVEIRA, D. M.; CARVALHO, C. J. S.; PIRES, L. V.; COSTA, F. A. L.; RIET-CORREA, F.; SILVA, S. M. M. Plantas tóxicas para ruminantes e eqüídeos no Norte Piauiense. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 30, n.1, p. 1-9, 2010.
51. MELLO, J. C. P. Taninos de *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville - (Mimosaceae) – barbatimão. **Caderno de Farmácia**, Porto Alegre, v. 13, n. 2, p. 105-109, 1997.
52. MENDONÇA, G. B. N.; MORAES, J. M.; FERREIRA, J.; LIMA, F. G.; BASTOS, E. R.; SOARES, L. K.; HELOU, J. B.; OLIVEIRA ALVES, R.; SILVA, O. C. Laser As-Ga-Al de baixa potência associado com solução aquosa de barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman* Martius) na reparação tecidual de ferida cutânea séptica de ovino. In: Congresso de Pesquisa, Ensino e Extensão, 5., 2008, Goiânia. **Anais...Goiânia: UFG**, 2008, p. --
53. MIGLIATO, K. F.; BABY, A. R.; ZAGUE, V.; VELASCO, M. V. R.; CORRÊA, M. A.; SACRAMENTO, L. V. S.; SALGADO, H. R. N. Ação Farmacológica de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, Buenos Aires, v. 25, n. 2, p.310-314, 2006.
54. MINATEL, D.G; Pereira, A.M.S; Chiaratti, T.M; Pasqualin, L; Oliveira, J.C.N; Couto, L.B; Lia, R.C.C; Cintra, J.M; Bezzon, M.F.A; Franca, S.C. Estudo clínico para validação da eficácia de pomada contendo barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville)* na cicatrização de úlceras de decúbito. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 67, n. 7, 2010.
55. MONTEIRO, J. M.; ALBUQUERQUE, U. P.; ARAÚJO, E. L. Taninos: uma abordagem da química à ecologia. **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 5, p.892-896, 2005.
56. MOURA, M. I.; OLIVEIRA, B. J. N. A.; ORLANDO, C. F. P.; GOULART, D. S.; PAULA, J. R. Extrativismo do barbatimão. In: SILVA, L. A. F.; EURIDES, D.; PAULA, J. R.; LIMA, C. R. O.; MOURA, M. I. **Manual do Barbatimão**. Goiânia: Kelps, 2010. cap.5, p.49-56.

57. MOURA, M. I.; **Enfermidades cutâneas digitais bovina: aspectos genéticos e terapêuticos**. 2011. 111 f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia.
58. OCCHIONI, E. M. L. Considerações taxonômicas no gênero *Stryphnodendron* Mart. (Leguminosae-Mimosoideae) e distribuição geográfica das espécies. *Acta Botânica Brasileira*, v.4, n.2, p.153-158, 1990.
59. PALHARIN, L. H. D. C. Efeitos fitoterápicos e homeopáticos da babosa. **Revista Científica Eletrônica de Agronomia**, Garça, v. 7, n. 14, p.--, 2008.
60. RABELO, R. E.; SILVA, T. D. P.; SANT'ANA, F. J. F.; OLIVEIRA, S. L.; LEÃO, H. F.; KANASHIRO, T. C. B.; SILVA, O. C.; COSTA, Y. L. Uso do barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas iatrogênicas em cães. In: CONGRESSO DE PESQUISA, ENSINO E EXTENSÃO DA UFG – CONPEEX, 3., 2006, Goiânia. **Anais...** Goiânia: UFG, 2006. p.--
61. REBECCA, M. A.; ISHII-IWAMOTO, E. L.; GRESPAN, R.; CUMAN, R. K. N.; CAPARROZ-ASSEF, S. M.; MELLO, J. C. P.; BERSANI-AMADO, C. A. Toxicological studies on *Stryphnodendron adstringens*. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 83, p. 101-104, 2002.
62. REBECCA, M. A.; ISHII-IWAMOTO, E. L.; GRESPAN, R.; CUMAN, R. K. N.; CAPARROZ-ASSEF, S. M.; MELLO, J. C. P.; BERSANI-AMADO, C. A. Toxicological studies on *Stryphnodendron adstringens*. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 83, p. 101-104, 2002.
63. SANCHES, A. C.C.; LOPES, G. C.; TOLEDO, C. E. M.; SACRAMENTO, L. V. S.; SAKURAGUI, C. M.; MELLO, J. C. P. Estudo morfológico comparativo das cascas e folhas de *Stryphnodendron adstringens*, *S. polyphyllum* e *S. obovatum* - Leguminosae. **Latin American Journal of Pharmacy**, Buenos Aires, v. 26, n. 3, p.362-368, 2007.
64. SANTOS, S. C.; COSTA, W. F.; RIBEIRO, J. P., GUIMARÃES, D. O.; FERRI, P. H.; FERREIRA, H. D.; SERAPHIN, J. C. Tannin composition of barbatimão species. **Fitoterapia**, Milano, v.73, p. 292-299, 2002.
65. SANTOS, S. C.; COSTA, W. F.; RIBEIRO, J. P.; GUIMARÃES, D. O.; FERRI, P. H.; FERREIRA, F. D.; SERAPHIN, J. C. Tannin composition of barbatimão species. **Fitoterapia**, Milano, v. 73, p. 292-299, 2002.
66. SHIMIZU, B. J.; EURIDES, D.; BELETTI, M. E.; FREITAS, P. M. C.; CHANG, R. Extrato de barbatimão a 5% em gel de hidroxietilcelulose aplicado em feridas cutâneas, produzidas experimentalmente em camundongos. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v. 15, n. 1, p. 21-27, 2009.
67. SILVA, E. A.; **O extrato aquoso do barbatimão como cicatrizante em feridas cirúrgicas do tecido cutâneo em gatos**. 2006. 34 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais) – Pós-Graduação Lato Sensu, Universidade Castelo Branco, Campo Grande.
68. SILVA, L. A. F.; MOURA, M. I.; PERSIANO, C. B.; HELOU, J. B.; LIMA, C. R. O.; FREITAS, S. L. R.; ALMEIDA E SILVA, J.; GOULART, D. S.; CASTRO, L. T. S. Extrato da casca do barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman* Martius)

associado ao tratamento cirúrgico e toailete dos cascos na recuperação de bovinos da raça nelore com dermatite digital. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, s. 1, p.373-378, 2009.

69. SILVA, L. A. F.; SILVA, J. A.; LIMA, C. R. O.; DAMBROS, C. E.; CARDOSO, V. S. Uso popular do barbatimão. In: SILVA, L. A. F.; EURIDES, D.; PAULA, J. R.; LIMA, C. R. O.; MOURA, M. I. **Manual do Barbatimão**. Goiânia: Kelps, 2010. cap. 9, p.79-85.

70. SILVA, M. R.; SILVA, M. A. A. P.; Aspectos nutricionais de fitatos e taninos. **Revista de Nutrição**, Campinas, v.12, n.1, p.5-19, 1999.

71. SINGER, A.J.; CLARK, R.A. Cutaneous wound healing. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 341, n. 10, p.738-746, 1999.

72. SOUSA, N. C.; CARVALHO, S.; SPANÓ, M. A.; GRAF, U. Absence of Genotoxicity of a Phytotherapeutic Extract from *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville in somatic and germ cells of *Drosophila melanogaster*. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, New York, v. 41, p. 293–299, 2003.

73. SOUZA, T. M.; FIGHERA, R.A.; KOMMERS, G.D.; BARROS, C.C.L. Aspectos histológicos da pele de cães e gatos como ferramenta para dermatopatologia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 2, p. 177-190, 2009.

74. SOUZA, T. M.; MOREIRA, R. R. D.; PIETRO, R. C.L.R.; ISAAC, V. L. B. Avaliação da atividade anti-séptica de extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville e de preparação cosmética contendo este extrato. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, São Paulo, v.17, n. 1, p. 71-75, 2007.

75. SOUZA, T. M.; SEVERI, J. A.; SILVA, V. Y. A.; SANTOS, E.; PIETRO, R. C. L. R. Bioprospecção de atividade antioxidante e antimicrobiana da casca de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Leguminosae-Mimosoidae). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 28, n.2, p.221-226, 2007.

76. TOKARNIA, C. H.; BRITO, M. F.; DRIEMEIER, D.; COSTA, J. B. D.; CAMARGO, A. J. R. Aborto em vacas na intoxicação experimental pelas favas de *Stryphnodendron obovatum* (Leg. Mimosoideae). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p.35-38, 1998.

77. TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 2, p.289-306, 2006.

78. VICENTINI-DIAS, V. E. P.; TAKAHASHI, C. S. Action of an extract of *Stryphnodendron obovatum* BENTH seed on rat bone marrow and on human lymphocytes. **Brazilian Journal of Genetics**, Ribeirão Preto, v. 16, n. 1, p. 175-185, 1993.