

EXTRATO DE BARBATIMÃO A 5% EM GEL DE HIDROXIETILCELULOSE APLICADO EM FERIDAS CUTÂNEAS, PRODUZIDAS EXPERIMENTALMENTE EM CAMUNDONGOS

Bianca Jacob Shimizu¹, Duvaldo Eurides², Marcelo Emílio Beletti³,
Patricia Maria Coletto Freitas⁴, Roberto Chang⁵

RESUMO

Neste estudo 48 camundongos (*Mus musculus*), machos e adultos, foram distribuídos em dois grupos: grupo I (controle) e grupo II (experimental). Feridas cutâneas produzidas no grupo I foram tratadas com gel de hidroxietilcelulose e àquelas provocadas no grupo II com barbatimão liofilizado e ressuspenso em gel de hidroxietilcelulose a 5%. Realizaram-se análises macroscópica e histológica das feridas aos 3, 7, 14 e 21 dias de pós-operatório. Quantificaram-se as fibras colágenas das feridas dos grupos I e II por análise de imagem, aos 14 e 21 dias de pós-operatório. Aos três dias de pós-operatório, as feridas dos grupos I e II encontravam-se úmidas, com colorações avermelhadas, com contornos circulares e com delgadas crostas. As áreas das feridas do grupo II mostraram-se significativamente menores do que as do grupo I. Na avaliação histológica não encontrou-se diferenças significativas entre os dois grupos. Aos sete dias de pós-operatório, as feridas cutâneas do grupo I apresentaram-se com aspectos úmidos, contornos irregulares, colorações róseas, com formação de tecido de granulação e presença de uma crosta clara e bem desenvolvida, que se soltava facilmente. As feridas do grupo II eram mais pardas, secas, com formação de tecido de granulação e contorno irregular, porém com crosta amarelada pouco desenvolvida. No grupo controle, notou-se maior quantidade de fibrina, tecido de granulação e presença de polimorfonucleares, indicando uma reação inflamatória mais intensa do que a do grupo II tratado com barbatimão. Aos 14 dias de pós-operatório as feridas dos animais do grupo II estavam reepitelizadas e as do grupo I possuíam contornos irregulares, colorações pálidas e aspectos secos.

A quantidade de infiltrado inflamatório; de tecido de granulação e de neocapilarização foi maior no grupo I. Já o grupo II apresentou tecido de granulação mais organizado e porcentagem de colágeno maior do que a do grupo I, tendo fibras colágenas mais agrupadas em fascículos distintos. Aos 21 dias de pós-operatório as áreas e os aspectos histológicos das feridas, nos dois grupos, não diferiram significativamente entre si, a não ser pela maior quantidade de fibras colágenas presentes no grupo II. A utilização de gel de barbatimão liofilizado a 5% em feridas cutâneas de camundongos auxilia na reepitelização proporcionando, inclusive, menor resposta inflamatória localizada.

Palavras-chave: cicatrização, ferida cutânea, barbatimão, camundongo.

INTRODUÇÃO

Por ser a primeira barreira de proteção do organismo contra agentes externos, a pele está sujeita a constantes agressões. Assim, a sua reparação tecidual é importante para a sobrevivência do organismo. Contudo, o manejo correto de uma ferida cutânea e o emprego de medicamentos adequados são essenciais para que ocorra uma perfeita cicatrização da área lesada (COCKBILL; TURNER, 1995).

O uso de produtos naturais tem sido empregado no reparo de feridas cutâneas com o intuito de auxiliar o processo cicatricial (LOPEZ et al., 1989). De acordo com Rahal et al. (2000), feridas de pele, quando tratadas com pomada orgânica de óleo de fígado de bacalhau, tintura de confrei, extrato cítrico ou óxido de zinco, têm o seu processo

¹ Médica Veterinária. Mestre. Autônoma. Av. Liberdade, 562. Bairro Copacabana. Uberlândia-MG. duvaldo@ufu.br

² Médico Veterinário. Doutor. Professor Titular. Faculdade de Medicina Veterinária-UFU.

³ Médico Veterinário. Doutor. Professor Associado. Instituto Ciências Biomédicas-UFU.

⁴ Médica Veterinária. Doutora. Professora Adjunto. Escola de Medicina Veterinária-UFMG.

⁵ Médico Veterinário. Doutor. Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG.

cicatricial acelerado. O mesmo ocorre quando se utiliza óleo de copaíba (EURIDES et al., 1998; BRITO et al., 1999), e a papaína (SANCHEZ NETO et al., 1993; BRENDA et al., 1995; CANDIDO, 2001). Também foram utilizados com sucesso por Trachta e Silva et al. (2000) extrato de *Aloe vera* aplicado em feridas cutâneas de cães e *Aloe vera* associado ao própolis em lesões cutâneas de ratos (SOMBOONWONG et al., 2000). Outras substâncias potencialmente “cicatrizantes” utilizadas foram o açúcar de cana, aplicado em feridas cirúrgicas de ratos (BRENDA et al., 1995), e o extrato de *Calendula officinalis* em lesões cutâneas infectadas de ratos (NITZ et al., 2006), e em feridas cirúrgicas de camundongos (MASTRANTÔNIO et al., 2002) e de coelhos (PAGNANO et al., 2008).

O barbatimão é uma planta utilizada como cicatrizante e adstringente, na medicina popular (PANIZZA et al., 1988). É uma árvore encontrada no cerrado brasileiro, sendo a sua casca utilizada como medicamento, e tem como princípio ativo o tanino (PANIZZA et al., 1988; MELLO et al., 1995; PANIZZA, 1997; MELLO et al., 1999). O tanino, segundo Simões (2001), possui ação bactericida; fungicida e inibidora de enzimas de *Streptococcus mutus*. Assim, atua no processo de cicatrização de feridas, queimaduras e em inflamações por meio de uma camada protetora (complexo tanino-proteína), formada sobre a pele ou mucosa danificada (LIMA et al., 1998; EURIDES et al., 1996). Eurides et al. (1995), observaram formação precoce de tecido de granulação e de “epitelização” de feridas cutâneas de camundongos, ao utilizarem o extrato de barbatimão das espécies do gênero *Stryphnodendron barbatiman martius* e *Stryphnodendron poliphyllum*, respectivamente.

Assim sendo, objetivou-se avaliar, neste trabalho, a influência do extrato de barbatimão em gel, na cicatrização de feridas cutâneas cirurgicamente induzidas em camundongos.

MATERIAL E MÉTODOS

As cascas de barbatimão (*Stryphnodendron poliphyllum*), utilizadas neste experimento, foram coletadas no cerrado brasileiro, sendo que a sua classificação taxonômica efetuada a partir da identificação de suas folhas e flores no *Herbarium Uberlandensis*, anexo ao Instituto de Biologia da Universidade Federal de Uberlândia.

Após a coleta, as cascas de barbatimão foram lavadas com água corrente e secas a temperatura ambiente, trituradas em moinho de facas e peneiradas em peneira de 35 mesh. O grau

de umidade da amostra, definido na balança de determinação de umidade de 15,4%. Para cada 100g de matéria absolutamente seca, adicionou-se 1500mL de solução de acetona a 70%. Colocou-se a solução em vidro escuro, à temperatura ambiente, por 24 horas, e filtrada com filtro de placa de vidro sintetizador a vácuo. O filtrado obtido foi levado a um rota-evaporizador para liberação da acetona, e obtenção do extrato aquoso bruto de barbatimão, o qual permaneceu no liofilizador durante 24 horas. Pesou-se o material liofilizado e ressuspendeu-se em gel de hidroxietilcelulose, na concentração de 5%, sendo conservado em refrigerador a 4°C. Realizou-se a análise fitoquímica do extrato bruto de *Stryphnodendron poliphyllum*, de acordo com método descrito por Reed et al. (1998).

Utilizou-se 48 camundongos (*Mus musculus*), machos, adultos, da linhagem Swiss com peso aproximado de 50g. Os animais foram distribuídos em dois grupos de igual número (I e II), sendo alojados e mantidos em gaiolas individuais, com ração e água fornecidas *ad libidum*. Para o preparo cirúrgico, posicionaram-se os roedores em decúbitos ventrais, sobre pranchas de madeiras, realizando-se posteriormente uma ampla tricotomia na região dorsal do tórax de cada animal. Administrou-se xilazina na dose de 10mg/kg intramuscular (IM), completou-se a anestesia com cloridrato de cetamina na dose de 60mg/Kg, por via IM. Com um “punch” metálico de 10mm de diâmetro, Delimitou-se a área cutânea na região dorsal do tórax e removeu-se um segmento circular de pele, expondo-se as fâscias musculares. Não se adotou, no pré-operatório, nenhuma medida de anti-sepsia, para que após 24 horas a ferida cutânea pudesse estar eventualmente contaminada. Após o procedimento cirúrgico, os camundongos do grupo I receberam sobre as feridas cutâneas 0,3mL de gel de hidroxietilcelulose e os do grupo II, 0,3mL de extrato de *Stryphnodendron poliphyllum* a 5% em gel de hidroxietilcelulose. Estas aplicações foram repetidas diariamente. Redistribuiu-se cada grupo em quatro subgrupos de seis animais para avaliação aos 3, 7 e 14 e 21 dias de pós-operatório (PO). Mensurou-se diariamente as feridas com o auxílio de um paquímetro, nos períodos preestabelecidos no PO, objetivando a obtenção de suas áreas, utilizando-se a equação $A = \pi R \times r$, onde “A” representa a área, “R” corresponde ao raio maior da ferida e “r” o raio menor.

Decorridos os períodos preestabelecidos de 3, 7, 14 e 21 dias de PO, os roedores foram submetidos à eutanásia com superdose de tionembutal e cloreto de potássio, conforme recomendado pelo código nacional de ética, para o

uso de animais em pesquisas científicas (AVMA, 2001). Coletaram-se fragmentos das lesões, os quais foram fixados em solução de formol a 10% e submetidos à inclusão em parafina. Obtiveram-se cortes histológicos de 7mm, corados com HE e tricrômio de Gomori, para estudos em microscopia de luz, onde verificou-se a reparação tecidual das feridas, considerando-se a presença de fibrina, tecido de granulação, necrose tecidual, presença de células mononucleares, polimorfonucleares, piócitos, quantidade de capilares, hemorragia e reepitelização das feridas cutâneas. Os resultados histológicos foram agrupados qualitativamente, utilizando-se escala de símbolos, sendo: 0 ausência de alterações; + presença de alterações leves; ++ alterações moderadas, e +++ alterações intensas. Adotou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney, para análise dos parâmetros histológicos avaliados (FONSECA; MARTINS, 1992).

A quantidade porcentual de fibras colágenas, presentes na região da cicatrização, foi avaliada nos grupos de 14 e 21 dias. Para tanto, utilizaram-se lâminas coradas com tricrômio de Gomori, analisadas por meio de imagens digitalizadas obtidas em microscópio "Olympus BX40" acoplado a uma câmera "Oly-200" ligada a um computador PC, através de uma placa digitalizadora "Data Translation 3153". As análises foram realizadas utilizando-se o "software HL Image 97²⁺", que quantificou a porcentagem da região de cicatrização ocupada por fibras colágenas, identificadas através de sua coloração verde intensa. Para análise dos resultados aplicou-se o teste "t" de Tukey, com o objetivo de comparar as áreas das feridas do grupo I com as o grupo II, aos 3, 7, 14 e 21 dias de pós-operatório e a porcentagem de colágeno presente nas feridas dos grupos I e II aos 14 e 21 dias de

pós-operatório, fixando-se "a" = 0,05 ou 5%, como nível de rejeição de hipótese de nulidade (FONSECA; MARTINS, 1992).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após 24 horas do procedimento cirúrgico e anterior à administração tópica do barbatimão, as feridas cutâneas produzidas experimentalmente na região dorsal do tórax dos camundongos de ambos os grupos, encontravam-se avermelhadas e úmidas, indicando presença de processo inflamatório. Observações estas decorrentes do trauma cirúrgico local e possivelmente da ausência de medidas de anti-sepsia, deliberadamente tomadas, que podem ter estimulado a inflamação local; de acordo com informações anteriores (EURIDES et al., 1995).

Aos três dias de pós-operatório (PO), as feridas cutâneas nos roedores dos grupos I e II encontravam-se úmidas e avermelhadas; contorno circular e presença de delgada crosta, observada "in loco". As áreas das feridas do grupo II, sobre as quais se colocou extrato de barbatimão a 5%, em gel de hidroxietilcelulose, encontravam-se significativamente menores do que as do grupo I, de controle experimental (Tabela 1). Na avaliação tecidual dos materiais, coletados das feridas cutâneas dos roedores de ambos os grupos, não foram encontradas diferenças significativas nos parâmetros avaliados, pois ambos apresentavam alterações histológicas pequenas. Provavelmente, a coloração avermelhada das feridas cutâneas e a presença de "crostas" decorreram do próprio processo inflamatório, o qual foi confirmado pela presença de crosta fibrino-leucocitária e aumento da circulação local.

Tabela 1. Áreas (mm²) de feridas cutâneas de camundongos dos grupos controle (I) e grupo tratado com barbatimão (II), aos 3, 7, 14 e 21 dias de pós-operatório, Uberlândia-MG, 2007.

Animal	3º dia		7º dia		14º dia		21º dia	
	Grupo I	Grupo II	Grupo I	Grupo II	Grupo I	Grupo II	Grupo I	Grupo II
1	0,636	0,502	0,439	0,235	0,118	0	0	0
2	0,565	0,565	0,439	0,196	0,126	0	0	0
3	0,565	0,494	0,439	0,196	0,071	0	0	0
4	0,636	0,314	0,502	0,126	0,196	0	0	0
5	0,565	0,439	0,439	0,196	0,094	0	0	0
6	0,494	0,565	0,385	0,126	0,071	0	0	0
Média	0,577 a	0,479 b	0,441 a	0,209 b	0,113 a	0 b	0 a	0 a
DP	0,053	0,094	0,037	0,021	0,046	0	0	0

DP= Desvio padrão, p= 0,05

Médias seguidas por letras distintas nas linhas diferem entre si, ao nível de 5% de significância.

Aos sete dias de PO, as feridas cutâneas dos camundongos do grupo I apresentavam aspecto úmido, contorno irregular, coloração rósea, formação de tecido de granulação e presença de "crosta" clara e bem desenvolvida, que se destacava facilmente. As feridas do grupo II eram secas, mostrando tecido de granulação e contorno irregular, porém com crosta parda; resistente e delgada. Segundo Panizza et al. (1988), o tanino, presente no extrato de barbatimão, possui a propriedade de precipitar as proteínas de um tecido lesado, formando um

revestimento protetor à ferida, que facilita a sua cicatrização. A coloração parda e o aspecto seco encontrado nas feridas cutâneas dos animais do grupo experimental (II), possivelmente, podem ser atribuídos à ação do tanino, encontrado no extrato de barbatimão utilizado. Embora não tenha sido feito um estudo quantitativo de tanino presente na amostra, encontrou-se na análise fitoquímica elevada sensibilidade para a presença de taninos condensados (Tabela 2).

Tabela 2. Análise fitoquímica do extrato aquoso bruto de barbatimão (*Stryphnodendron polyphyllum*) utilizado em feridas cutâneas de camundongos, Uberlândia-MG, 2007.

<i>Stryphnodendron polyphyllum</i>		
Compostos	Resultados	Padrões
Triterpenos e esteróides	+	Digoxina
CAROTENÓIDES	+	B-CAROTENO
Ácidos graxos	-	Ácidos graxos
Alcalóides	-	Pilorcapina
Agliconas e flavonas	++	Rutina
Emodóis	++	Emodina
Cumarinas	+	Cumarina
Taninos gálicos	-	Acido tânico
Taninos condensados	+++	Taninos catéquicos
Saponinas	+	Saponinas

- Ausente. + Positivo pouco sensível. ++ Positivo sensível.
+++ Positivo com alta sensibilidade

Os taninos possuem três mecanismos de ação farmacológica: a formação de complexos com íons metálicos; a formação de complexos com macromoléculas orgânicas, e uma ação antioxidante sequestrando radicais livres. Além de taninos condensados, foram encontradas outras substâncias, no extrato de barbatimão, como agliconas e flavonas, que possuem ação anti-hemorrágica e atuam como co-fatores da vitamina C. Emodóis, que possuem ação antimicrobiana e antifúngica, foram também encontrados, os quais poderiam também ter influenciado o processo de cicatrização cutânea, neste experimento. Conhece-se que os compostos orgânicos encontrados no barbatimão fazem parte de substâncias resultantes do metabolismo secundário das plantas (SIMÕES, 2001).

As substâncias que apresentaram pouca sensibilidade, ou estavam ausentes no teste fitoquímico do barbatimão, não foram consideradas como fatores que pudessem influenciar na cicatrização. Na avaliação histológica do grupo I, notou-se maior quantidade de fibrina; tecido de

granulação e leucócitos polimorfonucleares presentes na área lesada, indicando uma reação inflamatória mais intensa do que a do grupo II, tratado com barbatimão. Estas observações diferiram dos resultados observados por Eurides et al. (1996), que ao utilizarem extrato aquoso do barbatimão *Stryphnodendron barbatiman martius*, em feridas de pele de camundongos, notaram aos sete dias de PO um processo inflamatório mais intenso nas feridas tratadas com barbatimão em relação às do controle.

O resultado principal obtido neste estudo foi, talvez, a possibilidade de formulação e uso do barbatimão liofilizado em gel que proporcionou maior tempo de permanência das substâncias sobre a ferida, permitindo assim uma melhor atuação do tanino, e promovendo, conseqüentemente, uma ação anti-inflamatória. As áreas das feridas do grupo II foram significativamente menores do que as do grupo I, indicando que embora possuíssem menor capacidade de formação de tecido de granulação, as feridas do grupo tratado apresentaram melhor reepitelização em relação às do controle (Tabela 1).

Aos 14 dias de pós-operatório as feridas dos animais do grupo II estavam reepitelizadas e as do grupo I possuíam contorno irregular, coloração pálida e aspecto seco. A quantidade de infiltrado inflamatório; de tecido de granulação e de capilares neoformados foi maior no grupo I. Já o grupo II apresentava tecido de granulação mais organizado e porcentagem de colágeno maior do que a do grupo

I, mostrando as fibras colágenas mais agregadas em lamelas (Tabela 3). Isto se deveu, provavelmente, ao fato que o extrato de barbatimão teria acelerado as fases da cicatrização, como foi observado nos estudos de Panizza et al. (1988) com camundongos, e de Castro; Silva (1996) em ratos, favorecendo a contração da ferida, bem como a diminuição de seu diâmetro facilitando a migração epitelial.

Tabela 3. Porcentual de colágeno das feridas cutâneas de camundongos dos grupos controle (I) e tratado (II), aos 14 e 21 dias de pós-operatório, Uberlândia-MG, 2007.

Animal	14° dia		21° dia	
	I	II	I	II
1	12,30	47,50	33,60	57,00
2	35,60	54,70	37,30	57,20
3	36,50	48,40	33,00	56,30
4	23,50	56,00	32,00	56,30
5	27,20	46,30	31,00	48,00
6	25,80	48,80	33,40	51,00
Média	26,61 a	50,28	33,38 a	54,30 b
DP	8,88	4,04	2,15	3,85

DP= Desvio padrão, p=0,05

Médias seguidas por letras distintas nas linhas diferem entre si ao nível de 5% de significância.

Aos 21 dias de pós-operatório as feridas cutâneas dos dois grupos de camundongos utilizados não diferiram significativamente entre si, a não ser pela quantidade de fibras colágenas, que foi maior no grupo II (Tabela 3). Resultados similares foram obtidos por Brenda et al. (1995), em feridas cutâneas de ratos tratadas com papaína. Possivelmente, em períodos mais adiantados, as feridas cutâneas do grupo I apresentariam as mesmas características, porém neste estudo, o tratamento com extrato de barbatimão em gel efetivamente, acelerou a agregação de fibras colágenas.

CONCLUSÃO

O uso de gel de extrato de barbatimão liofilizado a 5% em feridas cutâneas de camundongos auxilia a reepitelização *in loco*, proporcionando menor resposta inflamatória.

***Styphnodendron poliphyllum* hidroxietilcelulose gel at 5%, used in mice skin wounds healing**

ABSTRACT

In this study 48 adult male mice (*Mus musculus*) were divided in two groups, being considered the group I as control and the group II as experimental concerning to the use of *Styphnodendron poliphyllum* extract. Skin wounds from rodents of the group I were treated with hidroxietilcelulose gel and those of the group II were treated with lyophilized *S. poliphyllum* extract and suspended in 5% "hidroxietilcelulose" gel. Macroscopic and histological analysis of the skin wounds were performed at 3, 7, 14 and 21 days after surgery (AS). The collagen presented in the wounds of both groups was quantified using image analysis at 14 and 21 days AS. At 3 days AS the skin wounds of both groups were wet, reddish, with circular outline and slender scab. The wound areas of the group II were significantly smaller than those of the group I, and no significant differences were found between the groups based on histological analysis. At 7 days AS, group I wounds were wet, pink colored, showing irregular outline and presence of granulation tissue in addition to occurrence of a clear, well developed crust easily detachable. Group II wounds were more brownish, dry, with granulation tissue and irregular outline, but showed yellowish, little developed crust. In the control group (I), it was

seen a higher presence of fibrin, granulation tissue and polymorph nuclear leucocytes, indicating a more intense inflammatory reaction than in the treated group with *S. poliphyllum* extract. At 14 days AS, the group II wounds improved a new epithelium and those from group I showed irregular outline, pale color and dry aspect. Presence of inflammatory infiltrate, granulation tissue and capillaries was higher in group I wounds. In contrast, the group II wounds showed more organized granulation tissue and higher collagen percentage, with collagen fibers more condensed. At 21 days AS, the wound areas and histological features did not show significant differences between the groups, except for the higher presence of collagen fibers in group II wounds. It was concluded that the use of *S. poliphyllum* extract gel at 5% in mice skin wounds improved a new epithelium, with less inflammatory reaction.

Keywords: healing, wound, *Styphnodendron poliphyllum* extract, mice.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION (AVMA). Report of the AVMA panel on euthanasia. **Journal of the American Medical Association**. v.218, n.5, p.669, 2001.
- BRENDA, E.; MARQUES, A.; SALDIVA, M.H.N.; HIDALGO, G.S.; GOLDENBERG, G. Action of papain, sugar, minoxidil and glucan on excisional wounds in rats. **Current Therapeutic Research**, v.56, n.12, p.1285-1297, 1995.
- BRITO, N.M.; SIMÕES, M.J.; GOMES, P.O.; PESSOA, A.F.; MELO, M.C.F. Aspectos microscópicos da cicatrização de feridas cutâneas abertas tratadas com óleo de copaíba em ratos. **Revista Paulista de Medicina**, v.13, n.1, p.12-17, 1999.
- CANDIDO, L.C. **Nova abordagem no tratamento de feridas**. São Paulo, SENAC, 2001. 281p.
- CASTRO, H.; SILVA, V. Ação do *Stryphnodendron barbatiman* sobre a cicatrização: estudo experimental em ratos. **H.B.Científica**, v.3, n.1, p.77-79, 1996.
- COCKBILL, S.M.E.; TURNER, T.D. Management of veterinary wounds. **Veterinary Record**, v.136, p.362-365, 1995.
- EURIDES, D.; PEREIRA, C.A.M.; MAZZANTI, A.; MATARAZZO, R.; RODRIGUES, M.C.; CHAGAS, R.G. Avaliação morfológica de feridas cutâneas de camundongos tratadas com pó de barbatimão. (*Stryphnodendron poliphyllum*) In: SEMANA DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, 2., 1995, Uberlândia. **Anais...Uberlândia:UFU**, 1995. p.5.
- EURIDES, D.; MAZZANTI, A.; BELLETTI, M.E.; SILVA, L.A.F.; FIORAVANTI, M.C.; CHAVES, N.S.T.; CAMPOS, V.A.; LEMOS, R.C.; SILVESTRINI JR, P.L. Morfologia e morfometria da reparação tecidual de feridas cutâneas tratadas com solução de barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman martius*). **Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia de Uruguaiana**, v.2/3, n.1, p.37-42, 1996.
- EURIDES, D.; MAZZANTI, A.; GONÇALVES, G. F.; BELLETTI, M. E.; SILVA, L. A. F.; FIORAVANTI, M. C.; CHAVES, N. S. T.; BOMBONATO, P. P.; CAMPOS, V. A.; OGATA, A. Morfologia, morfometria e histologia da reparação tecidual de feridas cutâneas de camundongos tratadas com óleo de copaíba (*Copaífera langsdorfii*). **Veterinária Notícias**, v.4, n.1, p.77-82, 1998.
- FONSECA, J.S.; MARTINS, G.A. **Curso de estatística**. 3.ed. São Paulo, 1992. 286p.
- LIMA, J.C.S.; MARTINS, D.T.O.; SOUZA JUNIOR, P.T. Experimental evaluation of stem bark of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville for antiinflammatory activity. **Phytotherapy Research**, v.12, p.218-220, 1998.
- LOPEZ, H.S.; CAMBERROS, L.O.; OCAMPO, A.A. Evaluación comparativa de la mezcla propoleo zabila com cicatrizantes comerciales. **Veterinária México**, v.20, n.4, p.407-414, 1989.
- MASTRANTÔNIO, E.C.; EURIDES, D.; BELLETTI, M.E.; SHIMIZU, B.J.; MOTA, F.C.D.; COELHO, C.C.; CORTEZ, A. L.L.; CAMPOS, W.A. Morfometria e histologia de feridas cutâneas de camundongos tratadas com própolis e calêndula (*Calendula officinalis*). **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.24, p.35-38, 2002.
- MELLO, J.P.; PETEREIT, F.; NAHRSTEDT, A. Prorobinetinidins from *Stryphnodendron adstringens*. **Phytochemistry**, v.42, n.3, p.857-862, 1995.

- MELLO, J.P.; PETEREIT, F.; NAHRSTEDT, A. Dimeric proanthocyanidin from *Stryphnodendron adstringens*. **Phytochemistry**, v.51, n.3, p.1105-1107, 1999.
- NITZ, A.C.; ELY, J.B.; D'ACAMPORA, A.J.; TAMES, D.R.; CORRÊA, B.P. Estudo morfométrico no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos, usando: *Coronopus didymus* e *Calendula officinalis*. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v.35, n.4, p.75-79, 2006.
- PAGNANO, L.O.; BARALDI-ARTONI, S.M.; PACHECO, M.R.; SANTOS, E.; OLIVEIRA, D.; LUI, J.F. **Ciência Rural**, v.38, n.6, p.1662-1666, 2008.
- PANIZZA, S. **Plantas que curam**. 4.ed. São Paulo, 1997. 279p.
- PANIZZA, S.; ROCHA, A.B.; SOUZA e SILVA, R.A.P. *Stryphnodendron barbadetiman* (Vellozo) Martius: teor de tanino na casca e sua propriedade cicatrizante. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, v.10, p.100-106, 1988.
- RAHAL, S.H.; BIASI, F.; ROCHA, N.S.; BRAZ, F.; CORDEIRO, A.V.; BOTERO, C.L. Estudo comparativo entre pomada orgânica cremosa e de nitrofurazona no tratamento de feridas, induzidas experimentalmente em cães. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA E ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 4., 2000, Goiânia. **Anais...** Goiânia, 2000.
- REED, R.; HOLMES, D.; WEYERS, J.; JONES, A. **Practical skills in biomolecular science**, Hong Kong: Longman, 1998. 338p.
- SANCHEZ NETO, R.; BARONE, B.; TEVES, D.C.; SIMÕES, D.J.; NOVO, N.F.; JULIANO, I. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual, de feridas cutâneas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2%. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.8, n.1, p.18-23, 1993.
- SIMÕES, C.M.O. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Florianópolis, 2001. 833p.
- SOMBOONWONG, J.; THANAMITTRAMANE, E.; JARYAPONGSKUL, A.; PATUMRAJ, S. Therapeutic effects of *Aloe vera* on cutaneous microcirculation and wound healing in second degree burn model in rats. **Journal of Medical Association of Taiwan**, v.83, n.4, p.417-425, 2000.
- TRACHTA e SILVA, E.A.; STURION, D.J.; TANAKA, N.M.; HAENISCH, E.C.; KISHINO, E.R.; STURION, M.A.T. Uso da babosa (*Aloe vera*) na cicatrização de pele em cães. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA E ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 4., 2000, Goiânia. **Anais...** Goiânia, 2000.