

Atividade Cicatrizante e Estudo Toxicológico Pré-Clínico do Fitoterápico Sanativo®

Cristiano R. de LIMA ¹, João H. da COSTA-SILVA ¹, Mariana M.A. LYRA ¹,
Alice V. ARAÚJO ⁴, Viviane M. ARRUDA ¹, Gustavo S. DIMECH ², Liriane B. EVÊNCIO ³,
Maria do Carmo C.A. FRAGA ⁴, Simone S.L. LAFAYETTE ⁴ & Almir G. WANDERLEY ^{4*}

¹ Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

² Hospital da Aeronáutica, Recife, PE, Brasil.

³ Departamento de Histologia e Embriologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

⁴ Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Pernambuco,
Av. Prof. Moraes Rego, s/n - Cidade Universitária, CEP: 50670-901, Recife, PE, Brasil.

RESUMO. A atividade cicatrizante de ferida do Sanativo® (SAN) e os possíveis efeitos tóxicos da sua administração subcrônica foram avaliados em ratos. O SAN reduziu significativamente a área das feridas abertas no dorso dos ratos. Na toxicidade subcrônica, o SAN na dose de 1,675 g/kg reduziu significativamente o ganho de massa corporal das ratas apenas na primeira semana de administração. O SAN produziu alterações significativas pontuais nos parâmetros hematológicos e bioquímicos, embora dentro da faixa de referência para espécie. A análise histológica dos tecidos não mostrou alteração. Em conclusão, o Sanativo® possui significativa propriedade cicatrizante no modelo avaliado e baixa toxicidade em ratos Wistar.

SUMMARY. "Healing Activity and Pre-Clinical Toxicological Study of Phytotherapeutic Sanativo®". The wound healing activity of phytotherapeutic Sanativo® (SAN) and the possible hazard effects of the subchronic administration of SAN were evaluated in rats. SAN induced significant decrease in the area of the open wound in the rat dorsum. In the sub-chronic toxicity studies, SAN in doses of 1,675 g/kg, decreased the gain in body mass, but this was significant only in the first week of administration. SAN produced only a few significant alterations in the hematological and biochemical parameters, although without dose-response correlation and were within the parameters of this species. The histological analysis of the tissues did not show changes. In conclusion, Sanativo® possesses significant healing property in the open wound model and low toxicity in Wistar rats.

INTRODUÇÃO

O Sanativo® (SAN) é um medicamento fitoterápico composto, de uso tradicional na região Nordeste do Brasil, utilizado sob a forma de um extrato fluido. Sua fórmula é constituída por angico - *Piptadenia colubrina* Benth (20%), aroeira - *Schinus terebinthifolius* Raddi (20%), camapu - *Physalis angulata* Linné (1,7%) e mandacaru - *Cereus peruvianus* Miller (1,7%). A ação terapêutica do produto é atribuída às propriedades medicinais dos vegetais que fazem parte da sua composição. A presença do angico está relacionada a uma ação hemostática e cicatrizante ^{1,2}, e, devido à propriedade adstringente, desta espécie, o SAN vem sendo aplicado no trata-

mento de feridas, queimaduras, inflamações de garganta e de tecidos epiteliais lesionados. A aroeira possui atividade antiinflamatória e antimicrobiana ^{3,4}, sendo o extrato hidroalcoólico da sua entrecasca empregado no tratamento de feridas da pele, gastrites, úlceras gastroduodenais e infecções urogenitais ⁵⁻⁷. Ao camapu são atribuídas propriedades sedativa, depurativa, antiinflamatória e antireumática ^{8,9}. Já o mandacaru produz a assepsia necessária nas regiões lesionadas, devido às ações detersivas. Tendo em vista a inexistência de estudos sistematizados que descrevam a eficácia e segurança da utilização da associação destas espécies vegetais, o presente estudo teve como objetivo avaliar a ati-

PALAVRAS-CHAVE: Atividade cicatrizante, Sanativo®, Toxicologia pré-clínica.

KEY WORDS: Healing activity, Pre-clinical toxicology, Sanativo®.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: almirgw@globocom

vidade cicatrizante, bem como os possíveis efeitos tóxicos da administração subcrônica do Sativo® em roedores.

MATERIAL E MÉTODOS

Material botânico

O material botânico utilizado corresponde: a cascas do caule da *Piptadenia colubrina* Benth. (n° 38.384) e da *Schinus terebinthifolius* Radde (n° 8758), a planta inteira da *Physalis angulata* Linné (n° 18.109) e ao caule da *Cereus peruvianus* Miller (n° 23.763). Todas as espécies foram identificadas no Herbário Geraldo Mariz do Departamento de Botânica da Universidade Federal de Pernambuco, onde se encontram depositadas amostras com seus respectivos n° de registro.

Preparação do produto fitoterápico

Os extratos hidroalcoólicos utilizados (angico a 50%, aroeira a 50%, camapu a 20% e mandacaru a 20% em etanol 70 °GL) foram produzidos e fornecidos pelo Laboratório Laperli-PE, Brasil. Em nosso laboratório, estes extratos foram concentrados em rota evaporador, sob pressão reduzida, e em seguida liofilizados. O material obtido foi estocado a -20 °C. No momento da utilização foram pesados, associados na mesma proporção do produto acabado: angico (20%), aroeira (20%), camapu (1,7%) e mandacaru (1,7%), e suspensos em água destilada.

Animais

Foram utilizados ratos Wistar, *Rattus norvegicus* var. *albinus*, entre 3-5 e 2-4 meses de idade, respectivamente para machos e fêmeas, provenientes do Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco. Os animais receberam água e dieta (Labina®) ad libitum e foram mantidos em condições controle de iluminação (ciclo 12 h claro/escuro) e temperatura (23 ± 2 °C). O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pernambuco, processo n° 23076.005975/2005-69.

Atividade cicatrizante

Vinte e quatro animais (n=8/grupo) de ambos os sexos foram aleatoriamente divididos nos grupos controle (NaCl 0,9%), controle positivo (fibrinase®, Cristália), e SAN a 4% para o teste de cicatrização. Em cada animal, foi induzida uma ferida de acordo com o seguinte procedimento: o animal foi anestesiado com pentobarbital sódico (35 mg/kg, i.p.) e, em seguida, em

local pré-determinado do dorso, foi realizada uma tricotomia digital e posteriormente uma incisão com auxílio de bisturi e gabarito de plástico de 4 cm² de área sendo retirada a pele, segundo metodologia adaptada de Hunt *et al.*¹⁰ e Da Silva¹¹. Após a cirurgia, cada animal foi mantido em gaiola individual até o final do experimento. Os animais foram tratados diariamente (duas vezes ao dia), durante 24 dias consecutivos, com aplicações tópicas do SAN a 4% na forma de spray e fibrinase® na forma de pomada em quantidade suficiente para cobrir a ferida. A área da lesão foi estimada por planimetria, em intervalos de 2 dias, sendo considerada como 100% a lesão inicial de 4 cm².

Toxicidade subcrônica

Quatro grupos de ratas (n = 10/grupo) foram tratados durante 30 dias consecutivos com SAN, por via oral, nas doses de 0,067; 0,335; 1,675 g/kg e água destilada (controle, C). Durante o tratamento, a massa corporal dos animais foi registrada semanalmente e os grupos avaliados quanto a sinais clínicos de toxicidade: consumo de água, de ração e atividade comportamental. Ao final do tratamento os animais foram submetidos a um jejum de 14 h e, sob anestesia etérea, procedeu-se à coleta de sangue por rompimento do plexo retro-orbital com auxílio de capilar de vidro¹². O sangue foi coletado em um tubo contendo EDTA, para avaliação dos parâmetros hematológicos, e um tubo sem o anticoagulante, para avaliar os parâmetros bioquímicos.

Parâmetros hematológicos

Na avaliação hematológica, os parâmetros: eritrócitos, leucócitos, plaquetas, hemoglobina, hematócrito e os índices hematimétricos: volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) foram determinados imediatamente após a coleta, através do analisador automático de células hematológicas Coulter STKS. A contagem diferencial de leucócitos foi realizada em extensões coradas com May-Grünwald-Giemsa. Em cada ensaio, 100 células foram contadas¹³.

Parâmetros bioquímicos

Para determinação bioquímica, o sangue coletado foi centrifugado a 3500 rpm, durante 10 min, para obtenção do soro. Em seguida, os níveis de: glicose, uréia, creatinina, ácido úrico, sódio, potássio, cloreto, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gamma-glutamiltanspeptidase (GGT), colesterol to-

tal, HDL, triglicerídeos, fosfatase alcalina, bilirrubina total e direta, proteínas totais e albumina foram determinados através do analisador automático Cobas Miras (Roche) com sistemas comerciais da Labtest®¹³.

Análise morfológica macro e microscópica

Após a coleta do sangue, procedeu-se à eutanásia por aprofundamento da anestesia etérea e à necropsia para avaliação da morfologia macroscópica externa dos órgãos. O fígado, rins, pulmão, coração, esôfago, estômago, intestinos, ovário, útero, baço e glândulas adrenais foram cuidadosamente removidos, dissecados e tiveram suas massas úmidas determinadas em balança analítica, Gehaka modelo BG 440, a qual foi expressa em termos de massa relativa g/100 g¹³. A análise histopatológica foi realizada em 4 animais selecionados aleatoriamente do grupo tratado com a maior dose (1,675 g/kg) do SAN e em 4 animais pertencentes ao grupo controle. Os animais foram perfundidos com formaldeído 10% em solução tampão neutra e, em seguida, os mesmos órgãos do procedimento anterior foram removidos, imersos em líquido de Bouin e fixados "in totum" durante 48 h, à temperatura ambiente. As lâminas histológicas foram processadas de acordo com Lison¹⁴ e coradas em hematoxilina/eosina.

Análise estatística

Os valores foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M.). As diferenças entre os grupos foram analisadas através da análise de variância (ANOVA), seguida por Newman-Keuls. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi sempre \geq a 5%.

RESULTADOS

Atividade cicatrizante

A Fig. 1 mostra que o SAN a 4% produziu diminuição estatisticamente significativa da área da ferida aberta (4 cm² = 100%), do 6º ao 16º dia de aferição, quando comparado ao grupo controle. Não houve diferença significativa quando o resultado obtido pelo SAN foi comparado ao grupo tratado com a fibrinase® (controle positivo).

Ganho de massa corporal

No tratamento subcrônico, o ganho de massa corporal das ratas dos grupos tratados e controle é mostrado na Fig. 2. A administração do SAN reduziu o ganho de massa corporal, como também o consumo de ração (dados não apresenta-

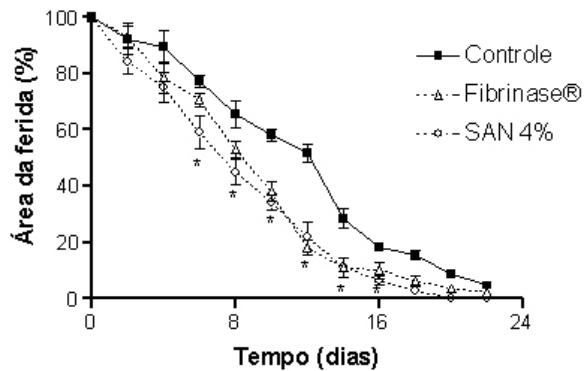


Figura 1. Efeito tópico do Sanativo® (SAN) a 4% na cicatrização de ferida aberta (área de lesão 4 cm²) induzida cirurgicamente no dorso de ratos Wistar. Os valores representam à média \pm E.P.M. (n=8/grupo). * Estatisticamente significativo em relação ao grupo controle (ANOVA seguido de Newman-Keuls, p<0,05).

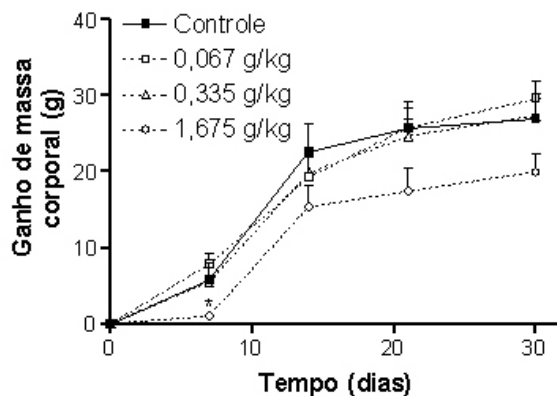


Figura 2. Efeito do Sanativo® (SAN 0,067; 0,335 e 1,675g/kg), sobre o ganho de massa corporal administrado por via oral a ratas Wistar adultas, por 30 dias consecutivos. Os valores representam à média \pm E.P.M. (n=10/grupo). *Estatisticamente significativo em relação ao grupo controle (ANOVA seguido de Newman-Keuls, p<0,05).

dos), nas ratas tratadas com a maior dose de SAN (1,675 g/kg). Esta diminuição foi estatisticamente significativa apenas na 1ª semana de tratamento. Nenhum outro sinal clínico de toxicidade foi observado e não foram registradas mortes.

Análises hematológica e bioquímica

O tratamento oral subcrônico com SAN nas ratas, produziu modificações significativas pontuais nos parâmetros hematológico e bioquímico (Tabelas 1 e 2). Contudo, essas alterações permaneceram dentro das faixas de referência para espécie¹⁵.

Parâmetros	Controle	SAN 0,067 g/kg	SAN 0,335 g/kg	SAN 1,675 g/kg
Eritrócitos ($10^6/\mu\text{L}$)	7,1 \pm 0,2	7,6 \pm 0,2	7,9 \pm 0,2*	8,4 \pm 0,3*
Hemoglobina (g/dL)	14,1 \pm 0,4	15,2 \pm 0,4	15,1 \pm 0,4	15,2 \pm 0,1
Hematócrito (%)	41,3 \pm 1,0	43,0 \pm 1,0	45,2 \pm 1,2	46,8 \pm 2,0*
VCM (fL)	58,7 \pm 0,9	56,6 \pm 0,4	56,7 \pm 0,6	55,1 \pm 0,4*
HCM (pg)	19,9 \pm 0,3	20,0 \pm 0,2	18,6 \pm 0,7	18,3 \pm 0,6
CHCM (g/dL)	34,1 \pm 0,3	35,4 \pm 0,4	29,7 \pm 1,9*	32,9 \pm 1,2
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	1028,3 \pm 41,6	927,0 \pm 33,3	804,0 \pm 80,3*	1047,0 \pm 61,3
Leucócitos ($10^3/\mu\text{L}$)	8,5 \pm 0,9	8,0 \pm 0,6	11,4 \pm 0,5*	7,9 \pm 0,6
Bastonetes (%)	0	0	0	0
Neutrófilos (%)	28,1 \pm 1,1	26,8 \pm 1,8	36,4 \pm 2,6*	23,9 \pm 1,5
Eosinófilos (%)	1,4 \pm 0,2	1,3 \pm 0,2	1,8 \pm 0,3	1,3 \pm 0,2
Basófilos (%)	0	0	0	0
Linfócitos típicos (%)	67,0 \pm 1,0	68,6 \pm 1,7	57,0 \pm 2,9*	71,3 \pm 1,7
Linfócitos atípicos (%)	0	0	0	0
Monócitos (%)	3,5 \pm 0,2	3,6 \pm 0,3	4,8 \pm 0,4*	3,6 \pm 0,2

Tabela 1. Efeito do Sanativo® (SAN 0,067; 0,335 e 1,675 g/kg), administrados por via oral sobre os parâmetros hematológicos em ratas Wistar adultas, tratadas por 30 dias consecutivos. Os valores representam à média \pm E.P.M. de 10 animais obtidos em aparelho Coulter, modelo STKS. VCM: Volume Corpuscular Médio, HCM: Hemoglobina Corpuscular Média, CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média. *Estatisticamente diferente do grupo controle (ANOVA seguido de Newman-Keuls, $p < 0,05$).

Parâmetros	Controle	SAN 0,067 g/kg	SAN 0,335 g/kg	SAN 1,675 g/kg
Glicose (mg/dL)	92,9 \pm 2,8	98,4 \pm 2,8	90,4 \pm 3,6	87,7 \pm 3,6
Uréia (mg/dL)	34,2 \pm 3,0	32,1 \pm 3,6	30,0 \pm 2,9	36,7 \pm 4,7
Creatinina (mg/dL)	0,8 \pm 0,03	0,7 \pm 0,02	0,8 \pm 0,04	0,8 \pm 0,05
Ácido úrico (mg/dL)	2,2 \pm 0,1	2,3 \pm 0,1	2,6 \pm 0,1 *	2,8 \pm 0,1 *
Sódio (mEq/L)	139,2 \pm 0,4	138,0 \pm 0,4	136,9 \pm 0,2 *	138,1 \pm 0,6
Potássio (mEq/L)	4,2 \pm 0,1	4,2 \pm 0,1	4,8 \pm 0,1 *	4,8 \pm 0,1 *
Cloreto (mEq/L)	102,6 \pm 0,4	101,1 \pm 0,4	102,8 \pm 0,8	102,1 \pm 0,7
AST (U/L)	204,2 \pm 10,6	217,8 \pm 17	217,9 \pm 16,9	177,6 \pm 10,8
ALT (U/L)	48,3 \pm 4,7	51,4 \pm 4,1	55,3 \pm 6,9	47,6 \pm 7,1
GGT (U/L)	5,4 \pm 0,2	5,7 \pm 0,1	6,0 \pm 0,1 *	5,9 \pm 0,1 *
Colesterol total (mg/dL)	71,9 \pm 3,1	82,6 \pm 5,9	67,5 \pm 4,7	62,7 \pm 3,3
HDL (mg/dL)	20,6 \pm 0,8	20,0 \pm 1,7	18,3 \pm 1,18	16,3 \pm 1,0
Triglicerídeos (mg/dL)	112,2 \pm 6,2	111,0 \pm 7,3	105,9 \pm 5,5	118,7 \pm 4,6
Fosfatase alcalina (U/L)	291,7 \pm 16,9	390,1 \pm 36,4	397,1 \pm 47,2	423,8 \pm 49,7
Bilirrubina total (mg/dL)	0,20 \pm 0,02	0,18 \pm 0,04	0,23 \pm 0,07	0,20 \pm 0,03
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,10 \pm 0,02	0,10 \pm 0,02	0,13 \pm 0,02	0,11 \pm 0,02
Proteínas totais (g/dL)	7,1 \pm 0,4	7,4 \pm 0,9	7,5 \pm 0,2	7,3 \pm 0,3
Albumina (g/dL)	5,8 \pm 0,2	5,8 \pm 0,2	5,7 \pm 0,1	5,6 \pm 0,2

Tabela 2. Efeito do Sanativo® (SAN 0,067; 0,335 e 1,675 g/kg), administrados por via oral sobre os parâmetros bioquímicos em ratas Wistar adultas, tratadas por 30 dias consecutivos. Os valores representam à média \pm E.P.M. de 10 dosagens obtidas em aparelho automático Cobas Miras (Roche) com sistemas comerciais da Lab-test®. * Estatisticamente diferente do grupo controle (ANOVA seguido de Newman-Keuls, $p < 0,05$).

Avaliação morfológica

A análise macroscópica externa dos órgãos não revelou qualquer alteração. A massa relativa dos tecidos (Tabela 3) também não foi alterada pela administração do SAN, com exceção de um aumento nas massas do estômago e ovário nos animais tratados com a dose de 1,675 g/kg. A análise microscópica não evidenciou alterações histológicas nos órgãos avaliados.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

No ensaio da cicatrização os resultados revelaram que o SAN a 4% possui uma atividade significativa na promoção da cura de lesões cutâneas no modelo de ferida aberta. Isto foi evidenciado pela melhor cicatrização observada entre o 6º e o 16º dia, quando, praticamente, observou-se a completa re-epitelialização da área lesionada. A cicatrização é um processo biológico natural, através do qual tecidos danificados tentam restabelecer sua integridade. Entretanto, fatores de risco como infecções ou reações inflamatórias excessivas podem comprometer o processo de reparo ¹⁶.

Triagem fitoquímica feita no nosso laboratório no produto acabado revelou a presença majoritária de taninos e, embora em menor intensidade, também de flavonóides, esteróides e açúcares. Altas concentrações de taninos em espécies vegetais que fazem parte da composição do produto fitoterápico, como o angico e a aroeira, foram detectadas nas entrecascas, respectivamente 7 e 14% de taninos, tendo sido associadas a atividades cicatrizantes destas espécies

^{16,17}. Resultados semelhantes já haviam sido relatados em trabalhos anteriores com a utilização de extratos de plantas ricas em taninos ^{18,19}. Os taninos são compostos fenólicos do metabolismo secundário vegetal, sendo amplamente empregados na medicina tradicional no tratamento de feridas, queimaduras e inflamações ²⁰.

O poder anti-séptico dos taninos pode ser explicado por sua capacidade de precipitar as proteínas das células superficiais das mucosas dos tecidos, formando uma camada protetora (complexo tanino-proteína e/ou polissacarídeo) sobre a pele ou mucosa danificada, impedindo, assim o desenvolvimento de microrganismos ²¹. Embora o efeito cicatrizante do SAN possa ser atribuído à presença marcante de taninos no produto fitoterápico, não se deve descartar a participação de flavonóides no processo de cicatrização uma vez que estes compostos comprovadamente possuem atividade anti-inflamatória, analgésica, cicatrizante, antimicrobiana e antioxidante ²²⁻²⁴. Com relação aos efeitos tóxicos, observou-se, através do teste subcrônico, uma redução no ganho de massa corporal nas ratas que foram tratadas com a maior dose (1,675 g/kg) do SAN. Este efeito foi estatisticamente significativo na 1ª semana de tratamento. A presença de taninos na dieta de animais experimentais tem sido descrita na literatura como causadora de redução do consumo de alimento, da taxa de crescimento, da eficiência nutricional e da digestão de proteínas ^{25,26}. Em estudo realizado por Vallet *et al.* ²⁷, ratos alimentados com dieta rica em taninos de sementes de uva apre-

Órgãos	Controle	SAN 0,067 g/kg	SAN 0,335 g/kg	SAN 1,675 g/kg
Fígado	3,21 ± 0,13	3,20 ± 0,13	3,34 ± 0,11	3,40 ± 0,21
Rim	0,33 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,32 ± 0,01	0,33 ± 0,01
Pulmão	0,52 ± 0,02	0,50 ± 0,01	0,53 ± 0,02	0,59 ± 0,05
Coração	0,32 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,31 ± 0,01	0,34 ± 0,01
Esôfago	0,04 ± 0,02	0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01
Estômago	0,52 ± 0,02	0,52 ± 0,01	0,49 ± 0,02	0,60 ± 0,03*
Intestinos	2,66 ± 0,12	2,55 ± 0,19	2,80 ± 0,17	2,90 ± 0,21
Ovários	0,014 ± 0,001	0,012 ± 0,003	0,013 ± 0,001	0,020 ± 0,002*
Útero	0,22 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,18 ± 0,01	0,21 ± 0,03
Baço	0,24 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,21 ± 0,02	0,24 ± 0,01
Adrenal	0,012 ± 0,003	0,014 ± 0,001	0,013 ± 0,001	0,012 ± 0,001

Tabela 3. Efeito do Sanativo® (SAN 0,067; 0,335 e 1,675 g/kg), administrados por via oral a ratas Wistar adultas sobre a massa dos órgãos (g/100g), tratadas por 30 dias consecutivos. Os valores estão expressos em termos de massa relativa g/100g e representam a média ± E.P.M. de 6 animais. As vísceras foram cuidadosamente removidas após a eutanásia por aprofundamento de anestesia etérea. Em seguida, dissecadas e determinada suas massas úmidas em balança analítica, Gehaka modelo BG440.* Estatisticamente diferente do grupo controle (ANOVA seguido de Newman-Keuls, p < 0,05).

sentaram redução no ganho de massa corporal, bem como na digestão de proteínas e de matéria seca. Resultado semelhante foi obtido por Ortiz *et al.*²⁸ utilizando ratos e galinhas alimentados com dietas contendo extrato tânico seco de feijões da Vicia Faba L. Al-Mamary *et al.*²⁹ também observaram esse efeito em coelhos submetidos a dieta contendo grãos de sorgo ricos em taninos. É possível que o menor ganho de massa corporal observado no presente trabalho esteja relacionado com a alta concentração de taninos na composição do SAN. Em relação à avaliação dos órgãos, verificou-se um aumento nas massas do estômago e do ovário, na dose de 1,675 g/kg. Este dado, entretanto, não está correlacionado com nenhuma alteração histopatológica. Quanto aos resultados das variáveis sanguíneas, foram observadas alterações estatisticamente significativas em ratas tratadas com as doses de 0,335 e 1675g/kg do SAN, quando comparados com as ratas controle. Contudo, as flutuações encontradas não apresentaram uma correlação dose-resposta e estão dentro dos valores de referência para a espécie^{15,30}, sugerindo não estarem associadas ao tratamento com SAN. Com base nos resultados apresentados e dentro da concepção técnica dos estudos toxicológicos pré-clínicos, conclui-se que o produto fitoterápico Sanativo® apresenta uma significativa propriedade cicatrizante em tecidos epiteliais lesionados e um baixo grau de toxicidade pré-clínica.

Agradecimentos. Ao Laboratório Laperli-PE e ao apoio técnico de Rejane de Souza Silva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pio Correa, M. (1926/78) *"Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas"*, Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, págs. 490-2.
- Monteiro, J.M., U.P. Albuquerque, E.M.F. Lins-Neto, E.L. Araújo & E.L.C. Amorim (2005) *J. Ethnopharmacology* (in press).
- Jain M.K., B.Z. Yu, J.M. Rogers, A.E. Smith, E.T.A. Boger, R.L. Ostrander & A.L. Rheingold (1995) *Phytochemistry* **39**: 537-47.
- Martinez, M.J., J. Betancourt, N. Alonso-González & A. Jauregui (1996) *J. Ethnopharmacol.* **52**: 171-4.
- Abreu Matos, F.J. (2002) *"Farmácias vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades"*, 4ª ed., Fortaleza, Editora UFC, págs. 86-8.
- Queires, L.C.S. & L.E.A. Rodrigues (1998) *Brazil. Arch. Biol. Technol.* **41**: 247-53.
- Amorim, M.M.R. & L.C. Santos (2003) *REGO* **25**: 95-102.
- Tomassini, T.C.B., N.S. Barbi, I.M. Ribeiro & D.C.D. Xavier (2000) *Quim. Nova* **23**: 47-57.
- Bastos, G.N.T., A.R.S. Santos, W.M.M. Ferreira, A.M.R. Costa, C.I. Bispo, A.J.A. Silveira & J.L.M. Do Nascimento (2005) *J. Ethnopharmacol.* (in press).
- Hunt, T.R., H.P. Ehelich, J.A. Garcia & J.E. Dumphy (1969) *Ann. Surg.* **170**: 63-41.
- Da Silva, L.B.L. (1999) "Preparação e avaliação biofarmacêuticas de formas semi-sólidas da aroeira da praia (*Schinus terebinthifolius*, Radl)". Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, págs. 46-7.
- Waynforth, B.H. (1980) *"Injection techniques"*, en "experimental and Surgical Techniques in the Rat", Londres: Academic Press, págs. 3-6.
- Silva, E.J.R., F.J.S. Aguiar, E.S. Gonçalves, I.M.V. Sousa, G.S. Dimech, M.C.C.A. Fraga, M.C.O.C. Coelho & A.G. Wanderley (2005) *Brazil. J. Pharmacognosy* **15**: 88-93.
- Lison, L.A. (1960) *"Histochimie et cytochimie animals"*, Paris, Gauthiers-Villars, pág. 842.
- Harkness, S.E. & J.E. Wagner (1993) *"Biologia e clínica de coelhos roedores"*, 3ª ed., São Paulo, Livraria Roca, págs. 48-55.
- Lopes, G.C., A.C.C. Sanches, C.V. Nakamura, B.P.D. Filho, L. Hernandez & J.C.P. Mello (2005) *J. Ethnopharmacol.* **99**: 265-72.
- Borio, E.B.L., C. Cecy & Y. Yasumoto (1973) *Cienc. Cult.* **25**: 631-4.
- Rane, M.M. & S.A. Mengi (2003) *Fitoterapia* **74**: 553-8.
- Fernandez, O., J.Z. Capdevila, G. Dalla & G. Melchor (2002) *Fitoterapia* **73**: 564-8.
- Bruneton, J. (1991) *"Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia"*, Espanha, Ed. Acribia, págs. 176-184.
- Haslam, E. (1996) *J. Nat. Prod.* **59**: 205-215.
- Cowan, M.M. (1999) *Clin. Microbiol. Rev.* **12**: 564-582.
- Alonso, J.R. (1998) Tratado de Fitomedicina, 1ª ed., Buenos Aires-Argentina, ISIS ediciones S.R.S.
- Carvalho M.C., Barca, F.N., Agnez-Lima, L.F., Medeiros S.R. (2003) *Environ. Mol. Mutagen.* **42**: 185-91.
- Butler, L.G. (1992) *Basic Life Sci.* **59**: 693-8.
- Chung, K.T., T.Y. Wong, C.I. Wei, Y.W. Huang & Y. Lin (1998) *Crit. Rev. Food Sci Nutr.* **38**: 421-64.
- Vallet, J., J.M. Rouanet & P. Besancon (1994) *Ann. Nutr. Metab.* **38**: 75-84.
- Ortiz, L.T., C. Alzute, J. Trevino & M. Castanho (1994) *Br. Poult. Sci.* **35** (5): 743-54.
- Al-Mamary, M., M. Al-Habori, A. Al-Aghbari & A. Al-Obeidi (2001) *Nutr. Res.* **21**: 1393-401.
- Kaneko, J.J., J.W. Harvey & M.L. Brus (1997) *"Clinical biochemistry of domestic animals"*. 5ª ed., San Diego, Academic Press, pág. 932.