



## O EXTRATO DA CASCA DE BARBATIMÃO, *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville, NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS EM ANIMAIS

Danilo Ferreira Rodrigues<sup>1\*</sup>, Fernanda Figueiredo Mendes<sup>1</sup>, Antônio Dionísio Feitosa Noronha Filho<sup>1</sup>, Jéssica Alves da Silva<sup>2</sup>, Luiz Antônio Franco da Silva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Doutorando(a) do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil (\*Email: dan\_rodrigues2@yahoo.com.br).

<sup>2</sup>Graduanda em Medicina Veterinária da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

<sup>3</sup>Professor Doutor da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

**Recebido em: 06/05/2013 – Aprovado em: 17/06/2013 – Publicado em: 01/07/2013**

### RESUMO

Ultimamente, empresas, pesquisadores de diferentes áreas do conhecimento e a população em geral têm demonstrado um crescente interesse no uso de fitoterápicos como alternativa para o tratamento de diversas afecções. Este fato ocorre principalmente pelo menor custo e a possibilidade de menores efeitos adversos dos fitoterápicos em comparação aos medicamentos alopáticos. 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 *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville. O presente estudo objetivou realizar uma revisão da literatura sobre o emprego do extrato da casca do barbatimão, *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville, na cicatrização de feridas cutâneas em animais. A atividade cicatrizante deste fitoterápico é conferida aos elevados níveis de taninos presentes na casca da árvore, matéria prima utilizada na produção do extrato. Apesar da existência de vários estudos sobre o assunto, muitos deles ainda são conduzidos com pouco rigor científico, especialmente por não caracterizarem adequadamente a substância utilizada. Portanto, recomenda-se não apenas proceder à caracterização dos constituintes do extrato do barbatimão, mas conduzir os estudos de maneira mais criteriosa, buscando estabelecer os mecanismos de ação consistentes para a validação do potencial cicatrizante deste fitoterápico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fitoterapia, lesões de pele, Medicina Veterinária, plantas medicinais, taninos

### THE BARK EXTRACT OF *Stryphnodendron adstringens* (MARTIUS) COVILLE IN SKIN WOUND HEALING IN ANIMALS

### ABSTRACT

The present study aimed to review the literature about the use of the bark extract of

barbatimão, *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville, on cutaneous wound healing in animals. Currently, companies and researchers from different kinds of studies, and the general population have shown a growing interest in the use of herbal medicine as an alternative for the treatment of various disorders. This occurs mainly because of the lower cost and the possibility of minor adverse effects of herbal medicines compared to allopathic medicine. A plant of great interest for Veterinary Medicine, because of their therapeutic properties, especially their potential in healing skin wounds, is barbatimão. The wound healing activity of this herbal medicine is given to high levels of tannins in the bark, the raw material used to produce the extract. Despite of the existence of several studies on the subject, many of them still are conducted with little scientific accuracy, especially because of the not adequately characterize the substance used. Therefore, it is recommended not only to characterize the constituents of the barbatimão extract, but conduct studies with more discerning and accuracy, to establish the real mechanisms to validate the therapeutic potential of this herbal in wound healing.

**KEYWORDS:**Herbal medicine, phytotherapy, skin lesions, tannins, Veterinary Medicine

## INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da humanidade tem-se o conhecimento da utilização de plantas com finalidades terapêuticas (MACIEL et al., 2002). Apesar da importância dos fitoterápicos, o fato de sua utilização ser geralmente de forma empírica e as preparações, muitas vezes, não seguirem padrões rígidos de controle de qualidade, alguns protocolos terapêuticos envolvendo plantas medicinais podem resultar em efeitos adversos ao paciente (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006).

No entanto, independente dessas implicações, inúmeras plantas com poder medicinal são empregadas no tratamento de diferentes enfermidades. Dentre as plantas de interesse na Medicina Veterinária, o barbatimão ocupa posição de destaque por suas propriedades terapêuticas, como o efeito cicatrizante de feridas cutâneas. A casca dessa árvore é a principal matéria-prima para a formulação do fitoterápico e o medicamento já foi empregado em vários estudos na apresentação farmacológica de extratos fluídos (EURIDES et al., 1996; SILVA et al., 2009; BARROSO et al., 2010), cremes (COELHO et al., 2010; LIMA, 2010) e pomadas (HERNANDES et al., 2010).

O barbatimão é representado por cinco espécies com distribuição geográfica em todas as regiões do país, principalmente no Bioma do Cerrado: *Stryphnodendron adstringens*, *S. obovatum*, *S. polyphyllum*, *S. coriaceum* e *S. rotundifolium* (OCCHIONI, 1990). Apenas a espécie *S. adstringens* (Martius) Coville é denominada de barbatimão verdadeiro, embora todas estas espécies sejam empregadas como fitoterápicos. Além de atuar como coadjuvante no processo cicatricial, o barbatimão também possui outras propriedades medicinais, como agente hemostático, anti-inflamatório (MELLO, 1997), antidiarreico, adstringente (BRANDÃO et al., 2008), antimicrobiano (BARDAL et al., 2011), estrogênico (GARCIA et al., 2010) e antiofídico (LUCENA et al., 2009).

Esse estudo objetivou descrever os aspectos gerais sobre o barbatimão verdadeiro, *S. adstringens* (Martius) Coville, com ênfase em seu potencial terapêutico na cicatrização de feridas cutâneas em animais.

## 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 tanto faunística como florística, 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 vezes, o emprego das plantas é o único recurso terapêutico de comunidades tradicionais e grupos étnicos (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 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 colaterais (MACIEL et al., 2002).

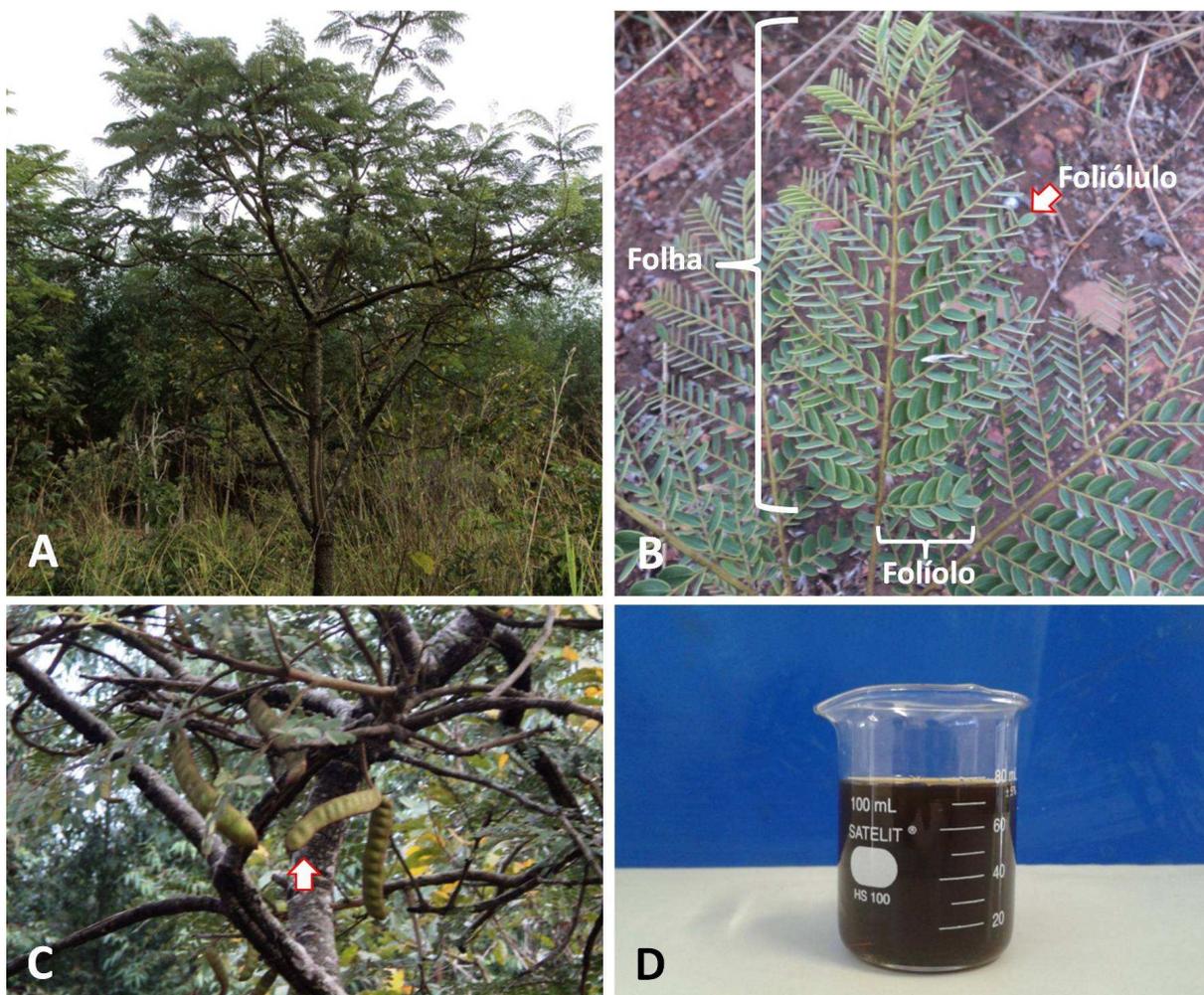
Portanto, a padronização da fabricação de produtos fitoterápicos é essencial para a garantia da qualidade e segurança ao paciente (KLEIN et al., 2009). Sobre esse assunto é importante ressaltar que a regulamentação de produtos fitoterápicos para o uso humano é realizada pela ANVISA. Esse órgão avalia 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, 2009).

## CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O BARBATIMÃO

O barbatimão (*S. adstringens*) pertence a família Leguminosae e está presente principalmente no Bioma do Cerrado brasileiro (OCCHIONI, 1990). Esta árvore pode atingir de quatro a seis metros de altura quando adulta e o diâmetro do tronco varia entre 20 a 30 cm (Figura 1A). A árvore é decídua e exige intensa luz solar para sobreviver, suas folhas são bipinadas, com seis a oito folíolos compostos (EURIDES et al., 2010) e foliólulos de tamanho entre 30 a 60 mm, com a mesma coloração em ambas as faces (Figura 2B). Não possuem tricomas, estruturas que atuam contra a perda de água decorrente do excesso de transpiração nas folhas. A

periderme da árvore é composta por uma casca grossa e rugosa, com coloração externa parda esverdeada e superfície interna pardo-avermelhada (SANCHES et al., 2007). É uma espécie perene e hermafrodita, que floresce de outubro a fevereiro e apresenta flores de coloração avermelhadas que são polinizadas por pequenos insetos, principalmente abelhas. Os frutos correspondem a vagens sésseis e grossas, com tamanho médio de 10 cm produzido entre os meses de outubro a março (Figura 1C) (EURIDES et al., 2010).

Na medicina popular, o barbatimão, principalmente na forma de extrato da casca (Figura 1D) é utilizado para o tratamento de leucorreia, diarreia, hemorragia, hemorroida, feridas, conjuntivite, inflamação da garganta, corrimento vaginal e úlcera gástrica (SILVA et al., 2010). Além do uso medicinal, esta espécie também é empregada no curtimento da pele, na fabricação de tintas, na indústria madeireira e como planta ornamental (LIMA et al., 2010). No entanto, entre os principais efeitos medicinais atribuídos a esse fitoterápico destacam-se a sua propriedade cicatrizante (EURIDES et al., 1996; SILVA et al., 2009; HERNANDES et al., 2010; LIMA, 2010), antimicrobiana (AUDI et al., 2004; COSTA et al., 2011), antifídica (LUCENA et al., 2009; DE PAULA et al., 2010) e antioxidante (SOUZA et al., 2007).



**FIGURA 1** -Aspectos gerais do barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*): A) Árvore; B) Folha composta por folíolos e foliólulos (seta); C) Vagens (seta); D) Exemplo de um dos extratos da casca de barbatimão (Extrato glicólico) (Animalle - Farmácia de Manipulação Veterinária, Goiânia-Goiás).

O emprego de partes da árvore de barbatimão como folhas, cascas e raízes para a formulação de extratos é bastante conhecido na medicina popular (SILVA et al., 2010). A casca do tronco é a principal matéria-prima para o desenvolvimento de produtos medicinais, porém a sua extração de forma desordenada, estimulada em grande parte por indústrias farmacêuticas, tem levado ao esgotamento deste recurso, fator agravado pela degradação do meio ambiente, colocando esta espécie em risco de extinção. Como a colheita da casca do tronco é conduzida de forma prejudicial ao barbatimão, a árvore torna-se sensível a ação de microrganismos, insetos, clima e ao fogo. Além disso, a remoção da casca da árvore interfere na longevidade do espécime, pois a casca possui tecidos condutores de seiva elaborada (GUEDES, 1993; BORGES FILHO & FELFELI, 2003).

### **COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO EXTRATO DA CASCA DE BARBATIMÃO**

As árvores de barbatimão produzem metabólitos químicos primários, responsáveis pela manutenção das funções orgânicas do vegetal e metabólitos secundários, que conferem proteção à planta contra herbívoros, micro-organismos e efeitos externos do ambiente. Dentre os metabólitos químicos secundários encontrados no barbatimão, citam-se os alcaloides, terpenos, estilbenos, esteroides, saponinas, inibidores de proteases e taninos. Os taninos são compostos fenólicos solúveis em água e precipitadores de proteínas (SILVA & SILVA, 1999; LIMA et al., 2010). De acordo com a quantidade de taninos, o vegetal poderá adquirir odor desagradável, sabor adstringente, provocar intoxicações e promover efeitos antinutricionais em predadores. Neste último, devido à ligação dos taninos com proteínas, tornando-as insolúveis e indigestas (BATESTIN et al., 2004).

Os efeitos medicinais do barbatimão são atribuídos ao elevado teor de taninos em sua composição química, podendo atingir níveis de 20% a 50% (LIMA et al., 2010). A Farmacopeia Brasileira descreve que a quantidade mínima de taninos para utilização medicinal é de 8% (BRASIL, 2010). Entretanto, estes 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 e 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 proantocianidinas. Os taninos hidrolisáveis são constituídos por uma mistura de fenóis simples, galotaninos e elagitaninos, 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).

Os taninos condensados são constituídos por unidades de flavonol: flavan-3-ols (catequina) ou flavan 3,4-diols (leucoantocianidinas). Este grupo fenólico

pode conter de duas a 50 unidades flavonoides e possui estruturação complexa, com resistência a hidrólise, porém podem ser solúveis em solventes orgânicos aquosos de acordo com a estrutura química. A propriedade terapêutica do barbatimão na cicatrização é atribuída principalmente a este grupo de taninos (LIMA et al., 2010).

## **O BARBATIMÃO COMO AUXILIAR NO PROCESSO CICATRICIAL DE FERIDAS**

### **FORMULAÇÕES FITOTERÁPICAS A BASE DO EXTRATO DA CASCA DE BARBATIMÃO PARA A CICATRIZAÇÃO**

A Farmacopeia Brasileira descreve um conjunto de análises padrões para assegurar a qualidade do extrato da casca de barbatimão. As informações estabelecem que a quantidade mínima de taninos totais das cascas, que serão matéria-prima do extrato deve ser de 8%, dos quais 0,2 mg/g devem equivaler ao ácido gálico e 0,3 mg/g de galocatequina, um dos monômeros dos taninos condensados. 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 realizados ensaios de pureza do extrato pulverizado, obedecendo os seguintes limites: material estranho em até 2%; cinzas totais no máximo de 2%; água em até 14%; e cinzas sulfatadas limite máximo de 3% (BRASIL, 2010).

A determinação da quantidade de taninos e fenóis totais, ácido gálico e galocatequina 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 à 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).

A maioria dos estudos sobre cicatrização envolvendo o barbatimão utilizaram o fitoterápico na forma de extrato aquoso ou glicólico (SILVA et al., 2009; MOURA, 2011), pomadas (MINATEL et al., 2010) e cremes a base do extrato seco (LIMA, 2010). Para a preparação do fitoterápico 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 à madeira (COELHO et al., 2010).

Para fabricação do extrato aquoso, o processo de extração dos compostos biologicamente ativos da casca do barbatimão inicia-se pela secagem das cascas em temperatura ambiente (LIMA, 2010). A fabricação mais simples do extrato aquoso pode ser desenvolvida pela decoção de 20 g das cascas em 150 mL de água filtrada durante 50 minutos e, posterior filtração (EURIDES et al., 1996; 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 na sequência processadas em moinho elétrico. Em seguida, 30 g do pó resultante devem ser homogeneizados em 900 mL

de água destilada em um béquer e posteriormente realizada 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 as pesquisas utilizaram o extrato da casca extraída do tronco de barbatimão nas concentrações de 1%, 3%, 5% e 10%, associado a pomadas e cremes, 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).

### **O PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO 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, frente, 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. 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. 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, estrato córneo, é composto 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 (SOUZA et al., 2009).

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  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). 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 o rubor, edema e o calor (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- $\beta$ , 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 estimulam a fibroplasia e a formação do tecido cicatricial; e o fator de crescimento epidermal (EGF), estimulador da re-epitelização. Além da liberação da interleucina 1 e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), 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).

### **MECANISMO DE AÇÃO DO EXTRATO DA CASCA DE BARBATIMÃO NA CICATRIZAÇÃO**

A propriedade cicatrizante do extrato da casca do barbatimão já foi testada 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, 2011), equinos (MARTINS 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 (AUDI et al., 2004; LIMA et al., 2010), antioxidante (SOUZA et al., 2007) 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 reepitelização 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 também promove a redução da permeabilidade vascular por vasoconstrição (HERNANDES et al., 2010).

### **BASE CIENTÍFICA PARA O USO DO BARBATIMÃO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS**

O uso tópico do extrato aquoso da casca de barbatimão em camundongos para o tratamento de feridas excisionais de 10 mm 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 reepitelização completa da ferida no 14º dia após a lesão cutânea, diferentemente do grupo controle, que recebeu solução salina a 0,9%, pois apenas no 30º dia pós-operatório 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 14º e 30º dia após a lesão; ausência de linfócitos no 30º dia pós-cirúrgico; presença acentuada de angiogênese e fibroblastos no 7º dia após a lesão, além de maior quantidade de colágeno no 30º dia (COELHO et al., 2010).

Os autores HERNANDES et al., (2010) utilizaram uma pomada a base da fração semipurificada 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 sobre a proliferação 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 sobre os queratinócitos apresentado na concentração de 1% da fração semipurificada 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 retração centrípeta precoce da ferida

e não foi observada intercorrências pós-operatórias, como infecções. Além disso, não se observou 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 aspecto estético melhor da ferida tratada (SILVA, 2006). Também 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 diferença 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 resultaram na 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). Estudando o assunto, MENDONÇA et al., (2008) apresentaram um caso clínico de ferida purulenta na região medial do carpo de um ovino da raça Santa Inês, que foi 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 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 pedilúvio para bovinos no tratamento e prevenção de lesões digitais.

Sobre o tema, MOURA (2011) descreveu a utilização do extrato glicólico a 20% da casca do tronco de barbatimão, como solução de pedilúvio a 5%. O fitoterápico auxiliou no tratamento de lesões interdigitais induzidas, com diâmetro de 10 mm, em bovinos. Não se observou 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 cicatrização qualitativamente melhor.

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).

## **TOXICIDADE DO BARBATIMÃO**

Apesar de estudos anteriores comprovarem a atuação do barbatimão como coadjuvante na cicatrização em animais, 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), COSTA et al. (2010).

O extrato liofilizado da casca de barbatimão administrado por via oral em camundongos possui baixa toxicidade. Doses de até 2000 mg/kg não foram capazes de provocar sinais de toxicidade e morte, porém, a partir de 2699 mg/kg os animais apresentaram hipoatividade e morte. Em ratos, os níveis de glicose e atividade da enzima aspartato aminotransferase apresentaram-se elevados com a dose diária de 800 mg/kg de 1600 mg/kg, respectivamente, durante 30 dias. Também foi observado atrofia do timo com está última dose. Outro achado importante foi o menor ganho em peso dos animais que receberam o extrato da casca do barbatimão em doses superior a 800 mg/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 2000 mg/kg provocou a morte de camundongos quando administrada diariamente por via oral, sendo que a DL<sub>50</sub> 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, o extrato de barbatimão não apresentou efeito mutagênico em células da medula óssea de camundongos quando administrado nas doses de 750, 1500, 2250 mg/kg. Pelo contrário, este fitoterápico apresentou efeito antimutagênico na dose de 750 mg/kg, pois quando administrado na dose de 40 mg/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 para mutagênese. Quanto à toxicidade em larvas de *Artemia salina*, a fração de taninos condensados apresentou baixa toxicidade, pois a concentração de 1000 mg/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 10 mg/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 5 mL 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 500 mg/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. No entanto, a administração de 100 mg/mL 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 DL<sub>50</sub> do extrato bruto da semente de barbatimão foi de 4992,8 mg/kg em camundongos quando receberam este fitoterápico por via oral e não foram observadas alterações locomotoras ou de comportamento (BÜRGER et al., 1999).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

Existem poucos produtos a base de barbatimão destinados à cicatrização de feridas cutâneas registrados em órgãos oficiais. 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,

substâncias adulterantes ou ambos e resultar na ineficiência do produto no processo cicatricial da lesão.

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.

## AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro. À empresa Animalle - Farmácia de Manipulação Veterinária pelo fornecimento do extrato glicólico da casca de barbatimão.

## REFERÊNCIAS

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.

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.

BARDAL, D. **Atividade antimicrobiana de barbatimão *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville em agentes causadores da mastite**. 2011. 180 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias) - Instituto de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Minas Gerais, Montes Claros. 2011.

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.

BATTESTIN, 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.

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.

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. 735-745, 2003.

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.

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.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010. 2 v. v. 2. 904 p.

BRASIL. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2011. 126p.

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](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Registros_Autorizacao/FAQ/Registro%20de%20Produtos%20I_06.pdf). Acesso em: 15 set. 2012.

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.

BÜRGER, M. E.; AHLERT, N.; BALDISSEROTTO, B.; LANGELOH, A.; SCHIRMER, B.; FOLETTO, R. Analysis of the abortive and/or infertizing activity of *Stryphnodendron adstringens* (Mart. Coville). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 36, n. 6, p. 00-00, 1999.

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.

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.

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.

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**, Basel, v. 17, p. 934-950, 2011.

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.

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.

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.

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. p. 69-78.

EURIDES, D.; MAZZANTI, A.; BELLETI, M. E.; SILVA, L. A. F.; FIORAVANTI, M. C. S.; TRONCOSO 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.

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.

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.

GUEDES, D. M. **Resistência das árvores do cerrado ao fogo: papel da casca como isolante térmico**. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ecologia) – Universidade de Brasília, Brasília. 1993.

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

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.

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. 00-00, 2009.

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.

LIMA, C. R. O. **Reparação de feridas cutâneas incisórias 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. 2010.

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. p. 61-68.

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.

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.

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.

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.

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.

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. Versão eletrônica.

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.

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.

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. 2011.

OCCHIONI, E. M. L. Considerações taxonômicas no gênero *Stryphnodendron* Mart. (Leguminosae-Mimosoideae) e distribuição geográfica das espécies. **Acta Botânica Brasilica**, Porto Alegre, v. 4, n. 2, p. 153-158, 1990.

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 EXTENÇÃO DA UFG – CONPEEX, 3, 2006, Goiânia. **Anais...** Goiânia: UFG, 2006. Versão eletrônica.

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.

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.

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. 2006.

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 toalete dos cascos na recuperação de bovinos da raça nelore com dermatite digital. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, s. 1, p. 373-378, 2009.

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. p. 79-85.

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.

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

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.

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.

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.

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.

VILAR, J. B.; D'OLIVEIRA, M. I. P.; SANTOS, S. C.; CHEN, L. C. Cytotoxic and genotoxic investigation on barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, 1910] extract. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 687-694, 2010.