



FitoScar

Stryphnodendron adstringens
(Mart.) Coville - Extrato seco 50%

Potente por natureza

Atividade cicatrizante, anti-inflamatória e antimicrobiana¹⁻⁵

- Estimula a cicatrização formando uma película protetora.²⁻⁶
- Diminui o processo inflamatório, a neovascularização e o edema do ferimento.²⁻⁴

Posologia:⁷

recomenda-se a aplicação do produto FITOSCAR em quantidade suficiente para cobrir toda a área lesada, de 2 a 3 vezes ao dia, após limpeza e assepsia adequada do local.

Indicação:⁷

cicatrizante em vários tipos de lesões.

Apresentação:⁷

pomada de 60 mg/g em bisnagas contendo 20 g.



Contraindicação: hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

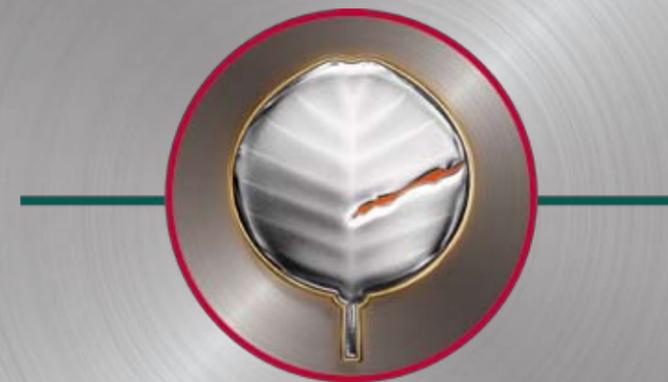
Interação Medicamentosa: não há relatos de interações com outros medicamentos.

FITOSCAR: *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville - Extrato seco 50% - Pomada 60 mg/g - **FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES - USO TÓPICO:** Pomada de 60 mg/g. Bisnaga contendo 20g. **USO ADULTO: COMPOSIÇÃO:** Cada g da pomada contém: Extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville a 50% 60 mg Excipientes* 1 g - *Excipientes: polietilenoglicol, propilenoglicol, metilparabeno e propilparabeno. **Correspondência em marcador:** 60 mg do extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville correspondem a 30 mg de fenóis totais e 27 mg de taninos totais. **Indicações:** O medicamento FITOSCAR, extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, está indicado como agente cicatrizante em vários tipos de lesões. **Contra-indicações:** O produto FITOSCAR [extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] é contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula. O produto FITOSCAR [extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] é contra-indicado em escaras em estágio III e IV; necrose de tecido com comprometimento de ossos ou estruturas de suporte (tendão, cápsulas, etc.) segundo a classificação do *Quick Reference Guide for Clinicians*. Hipótese de osteomielite, artrite séptica ou celulite avançada. Em feridas com indicação de debridamento com a presença de septicemia, febre sem foco evidente, taquicardia, deterioração do estado mental, endocardite bacteriana em atividade. Estado geral muito comprometido como desnutrição grau IV, caquexia, crises de hipotensão, paciente acamado durante longos períodos. **Posologia:** O produto FITOSCAR [extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] é apresentado na forma de pomada de 60 mg/g. O produto é de uso tópico. **Adulto:** Realizar a aplicação da pomada de 2 a 3 vezes ao dia, conforme descrito acima no item "Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto". **Advertências:** Em caso de hipersensibilidade ao produto, descontinuar o uso e comunicar ao médico o mais breve possível. Pacientes com transtornos na tireóide devem consultar um especialista antes de fazer uso deste medicamento. **Gravidez e lactação:** Não há estudos adequados e bem-controlados sobre a segurança do extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville em mulheres grávidas. A administração de FITOSCAR [extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] na gravidez ou durante o período de amamentação não é recomendada, exceto sob supervisão médica. **Interações medicamentosas:** **Interações medicamentosas** Não há relatos de interações com outros medicamentos. **Interações com alimentos** Não há relatos de interações com alimentos. **Reações Adversas:** Não foram relatadas quaisquer reações adversas ao uso estabelecido do produto. Pacientes com transtornos na tireóide devem consultar um especialista antes de fazer uso deste medicamento. Reg. MS nº 1.0118.0605 - VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. - **APSEN FARMACÊUTICA S/A**

1- ALONSO JR. Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. Rosario (Argentina): Corpus, 2004. 2- PALERMO D, PEREIRA LCM, MELLO JCP, HERNANDES L. Atividade cicatrizante do barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville] em feridas cutâneas. XVII SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. Resumos. Cuiabá: UFMT, 2001. 3- VIEIRA FC, MELLO JCP, MELLO EVS. Cicatrização cutânea após aplicação tópica de Nebacetin e barbatimão em feridas de ratos: estudo clínico e histológico. In: ENCONTRO ANUAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA. Resumos. Maringá: Uem, 1998. 4- HERNANDES L, PEREIRA LCMS, PALLAZO F, PALERMO D, MELLO JCP. Fitoterapia x cicatrização cutânea: aplicação de pomada com extrato de barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville] em feridas cutâneas. III SEMINÁRIO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE. Resumos. Maringá: Uem, 2001. 5- TOLEDO DP, PEREIRA WKV, AUDI EA, CUMAN RR, KIMURA E, NAKAMURA CV, MELLO JCP, BERSANI-AMADO CA. Atividade antiulcerogênica das frações obtidas do extrato total de *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville - barbatimão. In: XII SEMANA DE INTEGRAÇÃO DE FARMÁCIA. Resumos. Maringá, UEM, 1998. 6- POTT, A.; PÖTT, V.J.; SOBRINHO, A.A.B. Plantas úteis à sobrevivência no Pantanal. IV Simpósio sobre recursos naturais socioeconômicos do Pantanal. Corumbá. MS, 2004. 7- Bula do Produto.

PERFIL CLÍNICO FITOSCAR - 700.853 MAR/10

PERFIL CLÍNICO



Stryphnodendron adstringens
(Mart.) Coville - Extrato seco 50%



1. INTRODUÇÃO

2. FUNDAMENTAÇÃO

2.1 Cicatrização

2.2 Barbatimão – *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville

3. FITOSCAR – INFORMAÇÕES GERAIS

3.1 Composição

3.2 Farmacodinâmica

3.3 Toxicologia

3.3.1 Toxicologia pré-clínica (dados da literatura)

3.3.2 Toxicologia pré-clínica - dados de estudo próprio

3.4 Eficácia

3.4.1 Estudos farmacológicos pré-clínicos

3.4.2 Avaliações clínicas (dados de literatura)

3.4.3 Evidências clínicas de FITOSCAR

3.5 Dosagem

3.6 Indicação

3.7 Contraindicações

3.8 Reações adversas e interações medicamentosas

4. INFORMAÇÕES TÉCNICAS

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. INTRODUÇÃO

As plantas são grande fonte de medicamentos para o tratamento das enfermidades que acometem os seres humanos. O termo medicamento fitoterápico ou também fitomedicamento refere-se às preparações padronizadas de extratos de uma ou mais plantas, amplamente comercializados em todo o mundo atualmente.¹

Nas últimas décadas, houve um aumento expressivo do consumo de tais produtos, principalmente nos países industrializados. Diante desse cenário de crescimento, o interesse de investimento neste segmento tornou-se cada vez maior, tanto pelas empresas estrangeiras quanto nacionais.

O Brasil apesar de apresentar um mercado não facilmente mensurável, pois muitos produtos são comercializados informalmente como “remédios populares”, detêm uma grande fonte de recursos naturais para ser ainda explorada.¹

A magnitude da biodiversidade brasileira não é conhecida com precisão, tal a sua complexidade, mas estima-se existirem mais de dois milhões de espécies de plantas, animais e micro-organismos, sendo o país com maior diversidade vegetal do planeta, contando com mais de 55.000 espécies catalogadas.²

As oportunidades para identificação de produtos com potencial utilização econômica aumentam com a diversidade das espécies. As plantas são fontes importantes de produtos biologicamente ativos, muitos dos quais se constituem em modelos para síntese de fármacos. Na perspectiva de obtenção de novos fármacos, verifica-se que a diversidade molecular dos produtos naturais é muito superior àquela derivada dos processos de síntese, que apesar dos avanços consideráveis, ainda é limitada.²

Para que um medicamento fitoterápico possa ser registrado e prescrito pela classe médica, há a necessidade de seu estudo científico de acordo com os mesmos critérios estabelecidos para ativos sintéticos, nos aspectos relativos ao controle de qualidade, segurança de uso e à eficácia clínica.

2. FUNDAMENTAÇÃO

2.1 Cicatrização

Durante séculos, o tratamento de feridas variou com o objetivo de obtenção de melhores resultados cicatriciais em menor tempo possível. Ao longo do tempo, citam-se o emprego, já na pré-história, de vários agentes nesse sentido, tais como água, neve, gelo, frutas, leite, mel, lã de carneiro, lama, bem como vários extratos de plantas.³

Durante esse tempo, foi descoberto que há feridas que cicatrizavam por si mesmas e outras que resistiam a todos os esforços nesse sentido, carecendo de auxílio medicamentoso efetivo.

Um ferimento é representado pela interrupção da continuidade do tecido corpóreo em maior ou menor extensão, o que aciona as frentes de defesa orgânica para um contra-ataque e promove o respectivo processo de reparação tissular. O processo de cicatrização das feridas pode ser classificado numa série de estágios complexos, interdependentes e simultâneos, descritos em fases. Considerando-se aspectos morfológicos identificam-se pelo menos três fases consecutivas, embora exista um dinamismo com sobreposição entre elas.^{4,5}

a) Fase inflamatória

Imediatamente após a lesão ocorre vasoconstrição reflexa; as células endoteliais se retraem e perdem suas conexões, aumentando a permeabilidade vascular e permitindo o extravasamento de elementos sanguíneos para o ferimento.

Ocorre também uma resposta celular, com neutrófilos e macrófagos fagocitando bactérias e restos celulares presentes na lesão. Após o trauma são liberados mediadores celulares (histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas e tromboxanas, linfocinas e interleucinas) que desenvolvem o processo inflamatório.

b) Fase de proliferação

Esta fase de proliferação é a responsável pelo “fechamento” da lesão propriamente dita. Encontra-se dividida em três subfases:

b1) Reepitelização

Ocorre a migração de queratinócitos não danificados das bordas da ferida e dos anexos epiteliais, quando a ferida é de espessura parcial, e apenas das margens nas de espessura total. Fatores de crescimento são os prováveis responsáveis pelos aumentos das mitoses e hiperplasia do epitélio.

b2) Fibroplasia e formação da matriz

Esta é uma etapa extremamente importante na formação do tecido de granulação (coleção de elementos celulares, incluindo fibroblastos, células inflamatórias e componentes neovasculares e da matriz, como a fibronectina, as glicosaminoglicanas e o colágeno). A formação do tecido de granulação depende do fibroblasto, célula crítica na formação da matriz. Longe de ser apenas produtor de



colágeno, o fibroblasto produz elastina, fibronectina, glicosaminoglicana e proteases, estas responsáveis pelo desbridamento e remodelamento fisiológico. Inicia-se também, nesta fase, a formação do epitélio, com aumento do tamanho, da frequência de divisão e da migração das células da camada basal da epiderme por sobre a área de reparação do tecido conjuntivo subjacente.

b3) Angiogênese

Esta etapa é essencial para o suprimento de oxigênio e nutrientes para a área lesada favorecendo o processo de cicatrização. Inicialmente as células endoteliais migram para a área ferida; a seguir ocorre proliferação das células endoteliais, acesso para as células responsáveis pelas próximas fases.

c) Fase de maturação ou remodelação

Nesta fase ocorre a deposição, agrupamento, remodelação do colágeno e a regressão endotelial. A remodelação do colágeno inicia-se na formação do tecido de granulação e mantém-se por meses após a reepitelização, com ação de colagenases e outras proteases produzidas por macrófagos e células epidérmicas que dão direção adequada às fibras colágenas difusas. A regressão endotelial ocorre através da diminuição progressiva dos vasos neoformados, o que torna a cicatriz menos espessa alterando sua coloração de rosada para esbranquiçada.

Há uma série de procedimentos e produtos empregados para permitir ou estimular o processo de cicatrização, os quais podem ser classificados da seguinte forma³:

a) Limpeza e desbridamento procedimento físico de remoção dos tecidos desvitalizados ou necróticos e também de corpos estranhos eventualmente presentes; utiliza-se, conjuntamente, uma irrigação suave com água, solução fisiológica ou solução de papaína.

b) Coberturas (oclusões ou 'curativos') emprego de coberturas apropriadas para manter o ambiente propício à reparação tissular, permitindo a manutenção do meio úmido, a remoção do excesso de exsudato, as trocas gasosas, o isolamento térmico e a proteção contra contaminação externa. São utilizados geralmente filmes de poliuretano, hidrocoloides, hidrogéis, carvão ativado, alginatos, dentre outros.

Esses agentes terapêuticos, no entanto, não são definidos especificamente como agentes cicatrizantes, atuando como eliminadores de tecidos indesejáveis (agentes de desbridamento) ou como protetores (oclusões ou curativos), ambos favorecendo o processo de cicatrização fisiológico. Nesse contexto, o desenvolvimento de produtos fitoterápicos com capacidade cicatrizante específica pode complementar o arsenal terapêutico disponível para esses casos.

2.2 Barbatimão – *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville

a) Tradicionalidade documentada em livros textos

Dentre as várias espécies de uso popular utilizadas e estudadas com potencial cicatrizante, destacam-se a calêndula (capítulos de *Calendula officinalis*), o confrei (folhas e raízes de *Symphytum officinale*),⁶ camomila, tília, centáurea, etc.⁷ Outras espécies de menor expressão são igualmente citadas com potencial cicatrizante, como a tanchagem, folhas de algodão, fumo, óleo de copaíba e saião, dentre outras⁸, a aroeira - cascas de *Schinus terebinthifolius*⁹ ou o coco do babaçu *Orbignya phalerata*.¹⁰

No Brasil, dentre esse conjunto de plantas anteriormente citadas, destaca-se a espécie conhecida como Barbatimão. Trata-se de espécie vegetal de expressiva tradicionalidade e considerada bastante eficaz para tratamento de processos ulcerosos. Relatos dessa utilização constam dos livros mais antigos da fitoterapia brasileira, tais como os de HOEHNE,¹¹ COIMBRA¹² e PIO CORREA.¹³ documentando para esta espécie quase um século de utilização fitoterápica popular homogênea e coerente.

Tais citações de eficácia terapêutica popular continuam sendo reforçadas nas literaturas mais atuais, como as citações contidas nos livros de CAMARGO¹⁴, SANTOS *et al.*,¹⁵⁻¹⁶ COSTA.¹⁷ LORENZI e MATOS,¹⁸ SIMÕES *et al.* ou de GILBERT *et al.*²⁰ confirmando a manutenção do uso e tradicionalidade desta espécie. Em literatura internacional consta igualmente monografia específica sobre esta espécie.²¹

Os usos etnomedicinais a partir das cascas de barbatimão

trituras são citados na forma de infusão como produto anti-inflamatório, cicatrizante, regenerador tissular, antibacteriano, antidiarrêico e em casos de leucorreia. Devido à sua ação adstringente, os taninos agem sobre as mucosas promovendo a retração do tecido, recomendando-se seu emprego para casos de hemorragias vaginais. Além disso, se emprega em condições pós-parto na forma de banho de assento. Já na fitocosmética o barbatimão é empregado como adjuvante para tratamentos de acne e manchas de pele.²¹

Em outro aspecto, relata-se também esta espécie ter sido muito procurada por prostitutas para realização de banhos de assento adstringentes, promotores de efeitos antimicrobianos e mesmo adstringentes dos tecidos vaginais, do que decorreu o nome popular "casca da virgindade" que até hoje muito se aplica entre as usuárias.^{14, 18.}

Complementarmente, vem sendo realizados estudos com animais empregando-se extrato liofilizado de Barbatimão,^{22, 23} frações de extrato bruto^{24, 25} e mesmo solução aquosa,⁶ todos demonstrando potencial efeito positivo na estimulação de processos cicatriciais.

b) Tradicionalidade documentada em levantamentos etnofarmacológicos

O conhecimento tradicional pode ser utilizado como reforço ou mesmo estímulo, voltando-se para a conservação de um saber que é transgeracional, com fortes indicadores que emergem da relação que se estabelece entre os seres e o ambiente.⁹



Muitas espécies produtoras de taninos são utilizadas pela medicina popular para diferentes finalidades. Suas propriedades adstringentes por via interna exercem efeito antidiarreico e antiséptico; por via externa impermeabilizam as camadas mais expostas da pele e mucosas, protegendo assim as camadas subjacentes.²⁶

Com base nas várias citações em literatura seguem alguns apontamentos referentes ao uso e trato etnobotânico de cascas de barbatimão como cicatrizante e anti-inflamatório nas mais variadas regiões do país.

- ALCÂNTARA e colaboradores²⁷ realizaram no município de Itaberaba (BA) um levantamento de espécies vegetais com propriedades medicinais utilizadas pelas comunidades urbanas. Foram citadas 50 espécies vegetais com mais de dez anos de uso constante onde foi incluído o uso de cascas de barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman*) para inflamações de garganta e hemorroidas.

- Na região de Minas Gerais os vaqueiros se utilizam de um unguento de barbatimão para o tratamento de feridas do gado, conforme relato da literatura.²⁸

- LIMA *et al.*²⁹ verificaram a importância dos raizeiros em João Pessoa, Paraíba. Durante 9 meses foram feitas visitas a feiras e mercados livres para as entrevistas. Foram catalogadas 227 diferentes espécies recomendadas pelos raizeiros sendo que, dentre as mais citadas, encontra-se o barbatimão com 12,5% de recomendação.

- MOTA e OLIVEIRA³⁰ verificaram a presença do barbatimão como uma das plantas medicinais empregadas no tratamento de enfermidades também em animais domésticos de pequeno

e grande porte. Junto com babosa e outras, o barbatimão aparece novamente como uma importante espécie com ação cicatrizante.

- Num levantamento de plantas medicinais indicadas como anti-inflamatórias por “raizeiros” na região de Goiânia o barbatimão foi a terceira espécie (9,61%) mais citada.³¹

- Na mesma região foi realizado um levantamento sobre plantas comercializadas. Foram 214 espécies citadas pelos raizeiros que posteriormente tiveram os estudos toxicológicos e farmacológicos investigados na literatura. O levantamento bibliográfico mostrou que alguns estudos científicos confirmaram o uso popular do barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) como cicatrizante.³²

- Na região do Mato Grosso, em comunidades da Bacia do Alto Paraguai, MACEDO e FERREIRA³³ verificaram estar presente o barbatimão em levantamentos de usos dermatológicos em várias comunidades, principalmente para tratamento de afecções, feridas, úlceras, erisipelas, herpes labial e verrugas.

- Na região do Pantanal, dentre uma classificação de espécies quanto ao uso tradicional conforme a atividade farmacológica, cita-se o barbatimão como cicatrizante.³⁴

- Neto⁹ na mesma região pantaneira, enumerou as plantas para uso medicinal, onde novamente citam-se as cascas de barbatimão no uso ao combate às inflamações e feridas.

- No guia informativo do Circuito das plantas medicinais e aromáticas de Belo Horizonte o barbatimão está listado entre as espécies de uso tradicional para cicatrização de feridas devido à presença de alto teor de taninos em suas

cascas.³⁵ Dados levantados pela mesma autora mostram que o barbatimão também se encontra entre as espécies utilizadas na pesquisa e produção de fitoterápicos pela indústria farmacêutica mineira. Há também relatos de tradicionalidade de um amplo uso na odontologia devido à sua resposta imediata como cicatrizante, anti-hemorrágico e anti-inflamatório.³⁶

- Em Boa Vista (Roraima) o uso do barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) como anti-inflamatório, aparece como uma das espécies de maior destaque entre 117 produtos de origem vegetal utilizados na medicina popular da região.³⁷

- Em estudo bibliográfico sobre as espécies medicinais potenciais do cerrado de Mato Grosso, GUARIN NETO e MORAIS³⁸ chegaram a 509 espécies de 297 gêneros e 96 famílias. Desse conjunto, as espécies de maior relevância foram *Stryphnodendron adstringens* e *Anemopaegma arvense*, evidenciando novamente a importância tradicional e econômica da espécie em estudo.

- Estudos etnobotânicos realizados através de entrevistas geraram informações sobre 31 plantas nativas com propriedades medicinais em campos cerrados de Ipameri (Goiás). As cascas de barbatimão aparecem citadas como cicatrizantes e contra infecções e úlceras.³⁹

- Num trabalho realizado com a população brasileira através de um levantamento bibliográfico etnobotânico foram citadas 409 espécies para tratamento de sinais e sintomas relacionados às infecções fúngicas. Entre as dez espécies mais utilizadas seis correspondem às espécies nativas

diversas, dentre elas o barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*).⁴⁰

- Publicações informais também relatam que o uso do barbatimão foi primeiramente utilizado pelos índios em seus rituais de cura. Os pajés já o utilizavam como cicatrizante e anti-inflamatório, conhecimento esse que foi transmitido aos caboclos, chegando aos centros de pesquisa da atualidade. Popularmente é uma planta muito empregada como cicatrizante, principalmente pelas pessoas do campo, em feridas ou machucados em animais.⁴¹ Outras muitas indicações de uso também são mencionadas pela medicina popular, indicando que os indícios de toxicidade estejam presentes somente nas sementes.⁴²

- Numa pesquisa junto aos pacientes da clínica de cirurgia plástica do Hospital Público Regional de Betim (MG) foram coletados, por meio da aplicação de questionários, informações sobre o uso de plantas medicinais. As cascas de barbatimão foram as mais indicadas na cicatrização de feridas e essa atividade foi avaliada e confirmada por meio de várias pesquisas farmacológicas, provavelmente explicada pelo alto teor de taninos presentes nas cascas. De modo geral as espécies de *Stryphnodendron* são nativas do Cerrado brasileiro tendo uso consagrado na medicina tradicional brasileira como cicatrizante.⁴³

- Souza e colaboradores⁴⁴ realizaram a avaliação antiséptica de um sabonete líquido contendo extrato seco de barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) equivalente a 75 mg/ml e obtiveram uma redução do crescimento de *S. epidermidis* e *E. coli* através da avaliação da concentração bactericida mínima.



- Outras espécies de barbatimão vêm sendo utilizadas popularmente com as mesmas indicações. Nesse sentido, conforme boletim do Centro Nordeste de Medicina Popular, outra espécie de barbatimão (*Stryphnodendron coriaceum*) é utilizada naquela região sendo recomendada como cicatrizante, anti-hemorragico e para inflamação de colo de útero.

Aspectos botânicos

Trata-se de espécie da família *Leguminosae* - *Mimosoideae* cientificamente denominada *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville. Esse nome tem origem grega, com *Stryphnos* significando **duro** e *dendron* associado ao termo **madeira**²¹. Suas principais sinonímias científicas são *Stryphnodendron barbatiman* Martius e *Stryphnodendron barbadetiman* (Vell.) Martins,⁴⁴ nomes posteriormente atualizados para o citado acima.⁴⁵

Segundo FERRI⁴⁶ esta espécie tem a seguinte descrição:

Pode apresentar-se como arbusto ou árvore com tronco revestido por casca grossa cujo súber se destaca facilmente. Seus ramos são curtos, grossos, rugosos, tomentoso-ferrugíneos, mostrando nas extremidades as cicatrizes deixadas pelas folhas que caem; as estípulas são pequenas, grossas e caducas; folhas alternas, grandes, duplicado-pinadas de cerca de 30 cm de comprimento; pinas com 9-12 cm aproximadamente e 5-8 jugos; folíolos quase todos alternos com 6-8 jugos, de base oblíqua, arredondada e parte apical obtusa e até retusa, glabros em ambas as faces, membranosos.

Flores muito pequenas, numerosas, apresentadas em espigas densas, de cerca de 10 cm de comprimento; frutos legumes de cerca de 10 cm, grossos, quase cilíndricos; sementes oblongas levemente achatadas.

Popularmente é conhecida como barbatimão, barba-de-timan, barba-de-timão, casca-da-virgindade, charãozinho-roxo, paricarana ibatimô, barbatimão-vermelho.¹⁸ O uso das cascas teve seus segredos medicinais descobertos pelos povos indígenas, que a chamavam de *yba timbó*, que significa *árvore que aperta*.⁴⁶

O gênero *Stryphnodendron* envolve árvores de origem praticamente exclusiva da América do Sul, agregando 26 espécies dentre as quais 25 presentes no território brasileiro.²¹

No Brasil, outras árvores de gêneros botânicos diferentes são denominadas popularmente pelo nome vulgar de barbatimão. Como principal representante dessa semelhança nomenclatural cita-se o gênero *Dimorphandra*, que pela riqueza de taninos em suas cascas apresenta propriedades medicinais semelhantes ao barbatimão verdadeiro, promovendo com isso certa dificuldade na identificação e aumento nos riscos de confusão entre elas.

Particularmente a espécie *Dimorphandra mollis* Benth. (*Dimorphandra* = anteras de duas formas; *mollis* = mole, macio), da subfamília Caesalpiniaceae, conhecida vulgarmente como barbatimão de folha miúda ou falso barbatimão, faveiro, canafístula, sucupira-branca, é muito confundida com a espécie original, levando a casos de adulteração ou mistura entre elas, pois além de apresentar

taninos as duas são oriundas do mesmo bioma, o Cerrado.⁴⁷ Além disso, o nome barbatimão é comum a outras espécies dentro do mesmo gênero *Stryphnodendron*, tais como *S. coriaceum* Benth., *S. rotundifolium* Martius, *S. obovatum* Benth., *S. polyphyllum* Martius, *S. angustum* Benth., *S. floribundum* Benth., *S. guyanensis* Benth., *S. microstachyum* Poepp, dentre outras.¹³

Segundo MARTINS,⁴⁴ botânica do Departamento de Botânica da UFRJ especialista na família Leguminosae, a diferenciação entre as espécies mais comuns deste gênero pode ser feita através da seguinte chave de identificação:

- A.** Sub-arbusto prostrado.....*S. gracile*
- AA.** Arbusto ou árvore pequena
 - a.** folíolos glabros.....*S. coriaceum*
 - aa.** folíolos unilateralmente barbados
 - b.** Folíolos 10-21 pares.....*S. polyphyllum*
 - bb.** Folíolos 4-9 pares
 - c.** Folíolos orbiculares*S. rotundifolium*
 - cc.** Folíolos ovados ou obovados
 - d.** Pinas 5-8 pares.....*S. barbadetiman*
(= *S. adstringens*)
 - dd.** Pinas 9-13 pares.....*S. obovatum*

Em outro aspecto, a possível separação entre algumas das espécies mais afins comercialmente (*S. adstringens*, *S. polyphyllum*, *S. obovatum*) pode ser realizada também pela avaliação morfológica comparativa principalmente das folhas, pois as cascas não demonstraram caracteres de fácil verificação e diferenciação entre elas.⁴⁸

A espécie *S. adstringens*, por sua importância econômica, vem recebendo boa carga de atenção em estudos fenológicos, os quais mostraram que ela apresenta ampla dispersão no bioma cerrado, ocorrendo desde o Pará, pelo Planalto Central, até Minas Gerais e São Paulo; apresenta floração anual, frutificação, dispersão de sementes e picos de senescência e de emissão de folhas novas, todos na estação seco.⁴⁹

A ampla utilização das cascas desta espécie para emprego comercial em curtumes, bem como para uso na medicina popular, tem levado ao desenvolvimento de estudos visando conhecer o grau dessa exploração⁵⁰, bem como o comportamento da planta visando o estabelecimento de diretrizes orientadoras ao processo de coleta. Nesse sentido, foi publicado um manual, pelo Departamento de Engenharia Florestal da UNB, especificamente sobre o extrativismo racional das cascas do barbatimão.

Nesse documento contam orientações relevantes, tais como:

- evitar realizar a coleta no período de floração e frutificação (junho a novembro);
- priorizar indivíduos com diâmetro de tronco a partir de 31 cm de circunferência;
- sugere-se dimensionar e quantificar o número de indivíduos da área a ser trabalhada;
- evitar extração da base do caule principal abaixo de 1 m de altura;
- extrair até 25% da casca a partir de 1 m de altura, com cortes longitudinais em tiras finas (facilitam a regeneração);



- deixar a planta em repouso por 3-4 anos antes de nova extração;
- aplicar substância curativa sobre a superfície cortada;
- evitar o anelamento (retirada de um anel completo da casca).

Complementarmente, recomendam os autores que sejam feitos esforços para a domesticação da espécie, com coleta de sementes e obtenção de mudas para recomposição das áreas manejadas como forma efetiva de evitar maior degradação ambiental e garantir a permanência da espécie. Em termos anatômicos, a casca do barbatimão *Stryphnodendron adstringens* é muito bem conhecida, com todos os detalhes de sua estrutura constante na literatura.

Ainda sobre estudos anatômicos, encontra-se na literatura uma tese de mestrado do curso de Pós-graduação em Engenharia Florestal da Universidade Federal do Paraná. Nesse trabalho, MONTEFUSCO⁵¹ avaliou detalhadamente a anatomia do lenho do barbatimão *S. adstringens* ocorrente no Parque Estadual do Cerrado, no município de Jaguariaíva. Verificou-se que a madeira apresenta cerne e alborno indistintos, pouco brilhantes, pesados, de cor palha-rosada, textura média e grã-direita. As camadas de crescimento são visíveis a olho nu, demarcadas por uma camada de fibras mais espessas. O parênquima axial é visível sob lente de 10x, paratraquel, vasicêntrico e vasicêntrico confluyente, às vezes escasso. Vasos pouco visíveis a olho nu e bem visíveis a lente

10x, de distribuição difusa, solitários, múltiplos escassos, pequenos e com placa de perfuração simples. Os raios são não estratificados, finos e homogêneos. Fibras e traqueídeos variaram de extremamente curtos a curtos, com diâmetro de pequeno a grande e espessura de parede variando entre 1,6-4,1 a 9,5 μm . Essas descrições contribuem ao conhecimento da espécie em termos botânicos.

Outra área relacionada à espécie em questão é a de produtos florestais. O barbatimão dentro da classificação de Silva e da lista do IBD se enquadra dentro do grupo dos tanantes de produtos não madeireiros, tendo como principais características as práticas, as informações, a capacidade e o suporte institucional de mercado.⁵²

Na área de conservação, igualmente estudos específicos com barbatimão estão disponíveis. Num deles⁵⁰ houve o estabelecimento de diretrizes para a conservação e o manejo do barbatimão, o estabelecimento de políticas voltadas para o desenvolvimento de técnicas de manejo sustentado e programas de domesticação, assim como a criação de um plano gestor dentro da unidade de conservação envolvida, uma vez que no trabalho realizado foi possível estimar que dois em cada cinco indivíduos amostrados em unidades de conservação de uso direto apresentaram sinais de extrativismo depredatório.

Na estação experimental de Mogi Guaçu (SP) foi avaliada a distribuição espacial da população de *S. adstringens*, a qual indicou que a mortalidade não ocorre ao acaso, mas concentra-se nas classes de menor altura, ou seja, indivíduos que se situam mais próximos uns dos outros.⁵³

VIEIRA⁵⁴ elencou, numa lista de plantas medicinais e aromáticas, as espécies que possuem alta prioridade para coleções e conservação de germoplasma. Nesse conjunto incluiu o barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) como uma das espécies de interesse, demonstrando novamente sua presença tradicional na fitoterapia brasileira e nos esforços governamentais relacionados à área da conservação.

JACOBSON e colaboradores⁵⁵ realizaram um estudo para avaliar a influência dos fatores edáficos sobre a produção de fenóis totais nas duas principais espécies de barbatimão (*S. adstringens* e *S. polyphyllum*). Os resultados obtidos foram coerentes com trabalhos anteriormente realizados por outros autores, mostrando que a espécie *S. polyphyllum* é superior a *S. adstringens* na produção de fenóis totais e taninos, tanto nos meses secos quanto chuvosos do ano. Apesar disso, o barbatimão (*S. adstringens*), na verdade, é o barbatimão mais conhecido pois apresenta elevado teor em tanino em suas cascas sendo uma das mais importantes plantas taníferas do Brasil.⁴⁴

Em termos de estudos de micropropagação, e em função da pressão extrativista sobre a espécie, citam-se os estudos de VITOR *et al.*⁵⁶ na indução de calogênese e avaliação de fenóis e taninos totais em *Stryphnodendron adstringens*. Obteve-se germinação na faixa de 90% com a metodologia padronizada pelos autores, embora os teores de taninos tenham sido maiores que o esperado.

A outra espécie afim, *Stryphnodendron polyphytum*, também vem sofrendo pressão extrativista para uso popular e comercial. Em vista disso, FRANÇA *et al.*⁵⁷ desenvolveram

metodologia de micropropagação dessa espécie visando disponibilizar conhecimento e tecnologia para sua reprodução *in vitro*. Os exemplares foram obtidos e alguns transplantados para solo em ambiente climatizado, obtendo-se 93% de sobrevivência dos explantes após 4 semanas. COELHO e SILVA⁵⁸ incluem também o barbatimão dentro de suas preocupações de conservação de recursos genéticos do cerrado matogrossense.

a) Aspectos químicos e farmacognósticos

As cascas de *Stryphnodendron adstringens* constam nas Farmacopeias Brasileiras 1ª e 2ª edições.^{59,60} A monografia da quarta edição, em seu fascículo 3, publicou nova monografia com todo o detalhamento botânico e químico analítico para a verificação da sua qualidade.⁶¹

Em relação à parte química, de acordo com a monografia oficial da Farmacopeia Brasileira 2ª edição as cascas deveriam conter pelo menos 20% de substâncias tânicas; já na Farmacopeia 4ª edição, mais recente, preconiza-se um valor mínimo de 8% de taninos totais; adicionalmente, esta última edição preconiza ainda a presença de 0,3% de flavonoides totais expressos em quercetina.

MESQUITA *et al.*⁶² avaliaram a composição tânica de várias espécies medicinais brasileiras como o barbatimão e a goiabeira. Confirmou-se experimentalmente com vários reagentes que as cascas do barbatimão apresentam forte positividade para a classe de taninos, relacionados aos ácidos gálico, elágico, catequina e floroglucinol.



TOLEDO *et al.*,⁶³ YAMAGUCHI *et al.*^{64,65} realizaram avaliação da droga vegetal barbatimão (*S. adstringens*) em termos farmacognósticos. Realizando vários testes farmacopeicos e mesmo avaliação da variação sazonal, os autores encontraram 10,26% de taninos totais na droga fresca, definindo a proporção acetona-água 7:3 como a melhor relação de solventes extratores. Apontaram ainda aos períodos de outono e inverno como as melhores épocas para a coleta das cascas com maiores teores de ativos.

No entanto, apesar de algumas variações metodológicas, vários pesquisadores encontram com facilidade teores bem acima dos citados, na faixa de 20-30% em taninos totais.⁶⁴ Por outro lado, SANTOS *et al.*⁵² não encontraram flavonóis e flavonóis glicosídeos nas cascas de *S. adstringens* (apenas nas suas folhas), evidenciando alguma contradição em relação à exigência farmacopeica de que sejam avaliados, além dos taninos como majoritários e claramente associados aos efeitos terapêuticos tradicionais, também os flavonoides. Além dessas classes químicas citadas, as cascas apresentam também resinas e mucilagens, dentre outras possíveis substâncias.²¹

O isolamento e identificação de algumas substâncias presentes nas cascas de *S. adstringens* foram feitos nos últimos anos, relatando-se a presença das seguintes substâncias fenólicas:⁶⁶

- robinetinidol - (4 β →8) - epigallocatequina, robinetinidol
- (4 α →8) - epigallocatequina, robinetinidol - (4 β →8)
- epigallocatequina 3-*O* - gallate, robinetinidol -

(4 α →8) - epigallocatequina 3-*O* - gallate, robinetinidol
- (4 α →6) - galocatequina and robinetinidol -
(4 α →6) - epigallocatequina (MELLO *et al.*, 1996);
- epigallocatequina 3-*O* - (3,5 - dimethyl) - gallate,
epigallocatequina 3-*O* - (3 - methoxy - 4 - hydroxybenzoate),
epigallocatequina - (4 β →8) - epigallocatequina
3-*O* - (4 - hydroxy) benzoate epigallocatequina -
(4 β →6) - epigallocatequina, galocatequina-(4 α →8)-
epigallocatequina 3-*O* - gallate e galocatequina - (4 α →8)-
epigallocatequina 3-*O* - (4 - hydroxy) benzoate.

Obteve-se ainda a verificação da presença da proanthocianidina 4'-*O* - methylgalocatechin - (4 α →8) - 4'-*O*-methylgalocatechin.

Outros pesquisadores têm procedido à avaliação detalhada das características farmacognósticas das cascas de *S. adstringens*, realizando a padronização dessa droga vegetal nos aspectos usuais de qualidade, como perda por dessecação, teor de extrativos e teor de taninos totais.⁶⁷

Em outro aspecto, ARDISSON *et al.*^{68,69} avaliaram o comportamento do barbatimão quando submetido à extração com propilenoglicol, formas usualmente aplicadas a cosméticos. Verificou-se boa capacidade extrativa do PGL80 principalmente quando adicionado de 20% em água, e perfil cromatográfico apresentando manchas atribuídas a catequinas.

Em outro aspecto, foram estudadas as possíveis variações químicas nos teores de algumas substâncias presentes nas

cascas de barbatimão em relação à sazonalidade; coletas da espécie *S. adstringens* foram realizadas durante as quatro estações do ano, observando-se ao final, por meio de controle físico-químico, que a melhor época para a sua coleta é o período entre outono e o inverno⁷⁰. Resultados similares foram obtidos por SANTOS *et al.*⁷¹ após avaliação da variação sazonal por 1 ano do conteúdo de taninos nas cascas de *Stryphnodendron adstringens* e também de outra espécie. Os dados mostraram uma tendência da maior produção de taninos na estação quente e chuvosa do ano, sugerindo a interferência dos fatores ambientais nessa produção.

Em outro estudo de variação sazonal FERREIRA *et al.*⁷² avaliaram *S. adstringens* e *S. polyphyllum* em quatro estações do ano por dois anos consecutivos quanto ao seu teor em taninos. Verificou-se maior acúmulo desses metabólitos no período do inverno; a espécie *S. adstringens* apresentou maiores teores que *S. polyphyllum* sem diferenças quanto aos genótipos de maiores teores. Sugerem os autores que ambas as espécies são potencialmente viáveis como matéria prima para produção de fitoterápicos.

SANTOS *et al.*⁵² avaliaram comparativamente a composição de taninos de três espécies diferentes popularmente denominadas como barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, *Stryphnodendron polyphyllum* Mart. e *Dimorphandra mollis* Benth.) e os resultados mostraram diferenças significativas entre os gêneros *Stryphnodendron* e *Dimorphandra*, como também diferenças químicas entre as espécies do mesmo

gênero. *S. polyphyllum* mostrou maior teor em fenóis totais que as outras espécies (254 mg/g contra 158 mg/g para *S. adstringens* e 60 mg/g para *D. mollis*); quanto ao teor de taninos condensados ambas as espécies de *Stryphnodendron* mostraram valores equivalentes (914 e 901 mg/g), bem maiores que as encontradas em *D. mollis* (270 mg/g). A partir dos dados citados e outros contidos no estudo, concluem os autores que as três espécies são quimicamente distintas, tanto quali quanto quantitativamente, não podendo estabelecer-se qualquer utilização similar de uma por outra pela probabilidade dos efeitos biológicos serem igualmente diferentes.

Em outro aspecto curioso, o barbatimão vem sendo utilizado inclusive como objeto auxiliar ao ensino de química, conforme relatos de PINHEIRO e LIMA.⁷³ O extrato aquoso das cascas foi avaliado como indicador em titulação ácido-base, com os autores mostrando que o extrato apresenta potencialidade didática aos conceitos básicos de equilíbrio químico em cursos de nível médio.



3. FITOSCAR – INFORMAÇÕES GERAIS

3.1) Composição

Cada grama da pomada de Fitoscar contém:
extrato seco das cascas de barbatimão a
50%.....60 mg
excipientes* qsp.....1 g
* excipientes: polietilenoglicol, propilenoglicol,
propilparabeno e metilparabeno.

3.2) Farmacodinâmica

Os efeitos cicatrizantes do produto Fitoscar (pomada contendo 3% em fenóis totais de extrato seco das cascas de barbatimão) podem ser esclarecidos pelos seguintes prováveis mecanismos de ação:

a) De um modo geral, os taninos, como classe química, promovem a cicatrização pela formação de uma película protetora na região lesionada (formação de crostas espessas, secas e irregulares), que se estabelece pela complexação das proteínas e/ou polissacarídeos dos tecidos lesados com as hidroxilas fenólicas das substâncias tânicas (que são polifenólicas), possibilitando assim a reepitalização da pele.^{23, 74}

b) Quanto a mecanismos mais específicos, de acordo com vários estudos em modelos animais que empregaram avaliação histológica, foi possível confirmar que extratos de barbatimão, aplicados diretamente ou na forma de pomadas,

diminuem o processo inflamatório, a neovascularização e o edema do ferimento; por outro lado, estimulam a formação do tecido de granulação subjacente ao epitélio bem como estimulam a proliferação epitelial, confirmada pelo maior número de metáfases nas células da região e também pelo aumento do comprimento do epitélio.^{75, 23, 22, 6}

c) Por fim, complementarmente aos efeitos anteriores, os extratos das cascas do barbatimão apresentam igualmente atividade antiséptica e antimicrobiana que se deve a vários fatores, tais como inibição de enzimas de bactérias e fungos e/ou a complexação dos substratos de tais enzimas, ação direta sobre as membranas celulares dos micro-organismos modificando seu metabolismo e finalmente a complexação com íons metálicos diminuindo sua disponibilidade para o metabolismo dos micro-organismos.⁷⁴ Foram confirmados os efeitos sobre os seguintes micro-organismos: *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*,⁷⁶ *Bacillus subtilis* e *S. aureus*,⁷⁷ *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*,⁷⁸ *E. coli*, *Providencia spp*, *S. pyogenes*, *Proteus mirabilis*, *Shigella sonnei*, *S. aureus* e *S. spp.* coagulase-negativa,⁷⁹ *S. aureus* e *P. aeruginosa*⁸⁰ e sobre *Cândida albicans* isoladas de fluidos vaginais.⁸¹

3.3) Toxicologia

3.3.1) Toxicologia pré-clínica (dados da literatura)

a) Toxicologia aguda

O primeiro estudo formal da toxicidade desta planta foi realizado por GRESPLAN *et al.*⁸² e por REBECCA *et al.*⁸³ Esses autores realizaram a administração de extrato liofilizado de barbatimão em ratos, seguindo o protocolo de administração oral aguda (várias doses crescentes até atingimento da DL₅₀), com observação por até 7 dias, e também em doses repetidas por 30 dias consecutivos (resultados expressos no subitem abaixo). Os dados não evidenciaram mortes dos animais ou outros sinais de toxicidade com doses acima de 2000 mg/kg via oral; a DL₅₀ obtida foi de 2699 mg/kg e a despeito da hipoatividade, nenhum outro efeito adverso antecedente à morte foi notado.

b) Toxicologia de doses repetidas

A toxicologia de doses repetidas foi determinada em ratos pela administração oral diária de água (controle) e do extrato liofilizado de barbatimão nas doses de 800 e 1600 mg/kg (tratados) por 30 dias.^{82,83} Após este período os ratos foram anestesiados, sacrificados e o sangue coletado para análises hematológica e bioquímica. Alguns órgãos foram removidos, pesados e analisados macroscopicamente. Também foi determinado o ganho de peso corporal dos animais. O extrato liofilizado, administrado oralmente nas doses 800 e 1600 mg/kg durante 30 dias, promoveu um menor ganho de peso corporal (-20%), involução tímica (-1,5%

a -30%) e alterações plasmáticas de glicose e aspartato aminotransferase, evidenciando possíveis efeitos tóxicos em ratos. O peso dos outros órgãos (adrenais, rins, pâncreas, estômago e fígado) bem como os valores sanguíneos de ureia, creatinina, alanina aminotransferase e fosfatase ácida não mostraram alterações frente aos resultados encontrados nos animais controle.

a) Toxicologia hepática

Em pesquisas voltadas à investigação de mecanismos de interação de extrato de barbatimão sobre o metabolismo hepático foram investigadas as ações do extrato aquoso de *S. adstringens* sobre o metabolismo energético hepático usando-se mitocôndrias isoladas e perfusão de fígado de ratos. Em mitocôndrias o extrato inibiu respiração na presença de ADP e succinato; estimulação ocorreu após a fosforilação do ADP. As atividades da succinato-oxidase, ADP-oxidase e oxidação do ascorbato foram inibidas; a ATPase de mitocôndrias intactas foi estimulada mas as de mitocôndrias desacopladas ou rompidas foram inibidas. Em fígado perfundido o extrato causou estimulação do consumo de oxigênio, inibição da gluconeogênese e estimulação da glicólise; liberação da glicose devida à glicogenólise foi estimulada curtamente após a introdução do extrato, mas ocorreu inibição gradual com a continuidade da perfusão. Os resultados revelaram que ocorre um impacto sobre o metabolismo energético do fígado por pelo menos três mecanismos de ação: desacoplamento da fosforilação



oxidativa, inibição da corrente de elétron na cadeia respiratória e inibição da ATP-sintetase.⁸³⁻⁸⁵

c) Toxicologia reprodutiva

Os estudos sobre os efeitos de extratos das cascas do barbatimão (*S. adstringens*) foram realizados por pesquisadores da Universidade Federal do Mato Grosso. Foram avaliados os efeitos do extrato da planta sobre o ciclo estral, fecundação e prenhez das ratas, bem como sobre o desenvolvimento físico dos filhotes.

Quanto aos efeitos sobre o ciclo estral, OLIVEIRA *et al.*⁸⁶ empregaram extrato hidroalcoólico (1:30 p/v) administrados aos animais nas doses de 200, 400 e 800 mg/kg, via oral, durante 3 ciclos estrais consecutivos (15 dias), avaliando-se também uma série de parâmetros bioquímicos sanguíneos. Obteve-se como resultado que no grupo controle todas as ratas ciclaram normalmente, no grupo 200 e 400 mg/kg apenas 50% ciclaram e no grupo 800 mg/kg todas não ciclaram normalmente, evidenciando um efeito desregulador do ciclo estral o que poderia ser indicativo da presença de corpo lúteo persistente. Dos dados bioquímicos, os autores apontam apenas a uma pequena diminuição nos valores de ureia, embora sem qualquer expressividade biológica (controle= 49,3; tratados= 46,8; 42,5; e 43,9 mg/dL).

Em outro estudo, OLIVEIRA *et al.*⁸⁷ avaliaram os efeitos da administração prolongada do barbatimão em ratas prenhas do 1-4º dias de gestação. Empregando extrato hidroalcoólico a 70% (1:3 p/v) das cascas da planta, foram administradas as doses de 200, 400 e 800 mg/kg após 24 horas da fecundação,

mantendo-se o tratamento do 1-4º dias de prenhez. As fêmeas foram sacrificadas no 14º dia de gestação e os resultados mostraram que o extrato da planta não alterou significativamente o número de fetos vivos, porém reduziu o número de corpos lúteos sugerindo algum efeito sobre a liberação de prolactina.

Já a avaliação do emprego do extrato metanólico das cascas do barbatimão sobre a fecundação de ratas (tratamento do 1-6º dias de prenhez, via oral), empregando-se o mesmo perfil de doses dos estudos anteriores, demonstrou que o extrato não interfere significativamente no número de filhotes; por outro lado, na dose de 800 mg/kg foi possível apontar significância no aumento do peso relativo do útero das ratas (controle= 0,26; tratado= 0,39).⁸⁸

Em outro estudo OLIVEIRA *et al.*⁸⁹ avaliaram o efeito do extrato das cascas sobre o ganho de peso dos ratos durante a prenhez. Empregando o mesmo conjunto de doses dos estudos anteriores, trataram-se as ratas do 1-6º dias de prenhez por via oral, aferindo-se o ganho de peso do 2-7º dias de fecundação. Os resultados obtidos demonstraram que ocorreu um claro e significativo prejuízo no ganho de peso dos animais em todos os grupos tratados, com uma diminuição progressiva no ganho de peso frente ao desempenho verificado no grupo controle. Não foi possível estabelecer os motivos e mecanismos dessa interferência.

Por fim, OLIVEIRA *et al.*⁹⁰ acompanharam o efeito de extrato metanólico de barbatimão sobre o desenvolvimento físico de filhotes de ratos Wistar tratados. Os animais foram acasalados e as ratas tratadas do 5º ao 16º dia de prenhez por via oral com

água ou extrato nas doses de 200 e 400 mg/kg. Observaram-se várias alterações promovidas pelo extrato vegetal, tais como: antecipação da erupção dos dentes incisivos e do aparecimento de pelo e penugem; de modo contrário retardou o descolamento de orelha, abertura de olhos e ouvidos. Esses dados sugerem que o barbatimão interfere nesse desenvolvimento dos filhotes de ratas tratadas.

e) Mutagenicidade

A avaliação deste aspecto da toxicologia pré-clínica foi realizada por SOUZA *et al.*⁹¹ Para tanto, foi utilizado extrato das cascas de *Stryphnodendron adstringens* e avaliados os possíveis efeitos mutagênicos e recombinantes usando o *Wing Spot Test* de *Drosophila melanogaster* (mutação somática e teste recombinante – SMART) e dano cromossômico em células germinativas usando-se o teste de perda do cromossomo sexual de *Drosophila (ring-X loss)*. Não se encontrou nenhuma alteração significativa em ambos os testes utilizados, levando-se à conclusão de que o extrato das cascas desta espécie de barbatimão não promove efeitos genotóxicos em células somáticas.

Em outro estudo, SILVA-DE-ANDRADE *et al.*⁹² avaliaram o efeito antígeno-tóxico de extrato etanólico das cascas de barbatimão (doses de 50, 100 e 200 mg/kg) contra danos induzidos pela mitomicina C pelo teste de micronúcleo em medula óssea de camundongos. Na dose menor os resultados mostraram que não houve diminuição significativa na frequência de eritrócitos policromáticos micronucleados induzidos por mitomicina C; já para as outras duas doses

verificou-se inibição significativa na frequência desses eritrócitos, evidenciando-se que o extrato etanólico de barbatimão apresenta atividade antígeno-tóxica em medula óssea de camundongos.

a) Outros estudos

Relatam-se a seguir algumas referências de estudos toxicológicos em outros animais empregando-se as favas e sementes do barbatimão, as quais não foram empregadas na preparação do produto Fitoscar. As informações, no entanto, complementam o conhecimento sobre a espécie e evidenciam sua presença marcante na literatura brasileira de plantas medicinais.

Pereira e Pessoa⁹³⁻⁹⁵ realizaram uma série de três estudos de intoxicação em animais bovinos utilizando favas de barbatimão (*S. adstringens*), uma vez que a ocorrência de intoxicações nos bovinos foi detectada durante os períodos de secas quando o consumo das favas se torna comum devido à falta de pastagem. No primeiro estudo, os sinais clínicos registrados foram anorexia progressiva, salivação abundante, lesões de fotossensibilização em alguns animais. No segundo estudo verificou-se desnutrição, desidratação e edemas atribuídos ao tanino. Já no terceiro e último estudo análises na urina detectaram mudanças de pH, aumento dos valores de TGO, bilirrubina, fósforo, ureia e dextrose com diminuição de cálcios séricos e também foram registrados estados de desnutrição, desidratação e edema.

Um outro estudo realizado em ratas também avaliou a toxicidade dos extratos das vagens de *S. adstringens* e foi



observado uma redução do peso do útero e o número de fetos vivos em relação ao grupo controle. A dose média letal (DL₅₀) do extrato das sementes foi de 4.992,8 mg/kg. A DL₅₀ do extrato das vagens foi maior que 5.000 mg/kg. Os resultados mostraram que o extrato das sementes de barbatimão interfere na gestação das ratas.⁹⁶

BIOJONE *et al.*⁹⁷ avaliaram a possível citotoxicidade *in vitro* do extrato etanólico de *S. adstringens*. Constatou-se a formação de vesículas citoplasmáticas e nucleares nas células após o tratamento, bem como alterações na forma celular (de poliédrica para esférica), indicativo de apoptose, constatando-se também significativa diminuição no crescimento celular quando comparado ao controle.

3.3.2) Toxicologia pré-clínica - dados de estudo próprio

Introdução

Foram realizados estudos de toxicologia pré-clínica com extrato e pomada contendo extrato das cascas de barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) no Laboratório Experimental Animal, do Departamento de Biotecnologia de Plantas Medicinais e Micro-organismos, da Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP, coordenados pelo prof. Dr. Lucélio Couto; já a parte da avaliação histopatológica esteve sob a coordenação do Dr. Daniel Perez.

Tais estudos contaram com patrocínio financeiro da Apsen Farmacêutica. O relatório original dos estudos, bem como cópia dos dados experimentais (análises estatísticas e exames laboratoriais) encontram-se anexados ao presente relatório.

Os estudos realizados foram os seguintes:

- Toxicologia aguda em ratos machos e fêmeas (via oral);
- Toxicologia aguda em ratos machos e fêmeas (via dérmica);
- Toxicologia de longa duração (90 dias) em ratos machos e fêmeas (via dérmica);
- Toxicologia de longa duração (90 dias) em coelhos machos (via dérmica);
- Estudo de irritação ocular em coelhos;
- Estudo de irritação dérmica em coelhos.

Empregou-se, em todos os casos, extrato seco padronizado de cascas de *Stryphnodendron adstringens* com mínimo de 50% em fenóis totais, isolado ou formulado em pomada padronizada para conter 3% de fenóis totais. Como protocolo básico, seguiu-se as recomendações legais expressas na Resolução RE número 90 de 2004.

b) Estudo toxicológico agudo (via oral) em ratos machos e fêmeas

O extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* induziu alterações comportamentais e fisiológicas quando administrados agudamente nas doses de 2500 e 5000 mg/kg; as doses menores não produziram manifestações relevantes. Ocorreram duas mortes de animais machos e de 1 fêmea, todos tratados com a dose de 2,5 g/kg. Os dados obtidos não permitem concluir que estejam relacionadas aos efeitos tóxicos do extrato testado e sim por excesso da

solução ingerida que acabou alcançando a região pulmonar promovendo edema pulmonar.

A Dose Letal 50% oral do extrato seco padronizado de *Stryphnodendron adstringens* em ratos é maior que 5000 mg/kg.

c) Estudo toxicológico agudo (via dérmica) em ratos machos e fêmeas

O extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* quando administrado agudamente por via dérmica na dose 5000 mg/kg em ratos machos e fêmeas jovens não promoveu mortalidade nem quaisquer manifestações de toxicidade tópica ou sistêmica.

A Dose Letal 50% dérmica de extrato seco padronizado de *Stryphnodendron adstringens* em ratos é maior que 5000 mg/kg.

d) Estudo toxicológico de longa duração (via dérmica) em ratos machos e fêmeas

A administração dérmica de pomada (contendo extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* padronizada para apresentar 3% de fenóis totais) durante os 90 dias de tratamento, dentro das condições experimentais, não gerou mortes nem induziu alterações comportamentais e fisiológicas aparentes quando utilizadas as doses de 625; 1250 e 2500 mg/kg.

e) Estudo toxicológico de longa duração - 90 dias (via dérmica) em coelhos machos

A administração de pomada (contendo extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* padronizada para apresentar 3% de fenóis totais) por 90 dias, nas condições experimentais descritas, não gerou mortalidade nem induziu alterações comportamentais e fisiológicas aparentes em coelhos machos quando utilizadas doses de 625; 1250 e 2500 mg/kg.

f) Estudo de irritação ocular em coelhos machos

A administração local de pomada (contendo extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* padronizada para apresentar 3% de fenóis totais) induziu sinal de irritabilidade ocular em um dos animais testados após o período inicial de tratamento, não sendo registradas alterações significativas ao longo do período experimental e nos demais animais tratados nas condições experimentais adotadas.

g) Estudo de irritação dérmica em coelhos machos

A aplicação de pomada (contendo extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* padronizada para apresentar 3% de fenóis totais) não induziu irritabilidade dérmica nos animais tratados nas condições experimentais adotadas.



Conclusão

O estudo apresentado avaliou segurança pré-clínica de extrato seco padronizado das cascas de barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville), isolado e formulado como pomada contendo 3% em fenóis totais por meio de testes pré-clínicos.

Os resultados não evidenciaram toxicidade relevante e permitiram determinar intervalos de doses com níveis de segurança compatíveis capazes de oferecer subsídios para o desenvolvimento de produtos para uso em humanos e animais.

3.3.3) Toxicologia clínica

Não foram encontrados estudos específicos sobre toxicidade clínica do barbatimão, talvez devido à tradição e costume de seu uso popular que ocorre por meio de aplicações tópicas, onde há décadas suas propriedades vêm sendo documentadas.^{13,98}

3.4) Estudos de Eficácia

3.4.1) Estudos farmacológicos pré-clínicos

a) Avaliação preliminar (screening)

DINECH *et al.*⁹⁹ realizaram estudo químico e farmacológico preliminar das cascas de *Stryphnodendron barbatiman* de extrato bruto hidroalcoólico em camundongos. Foram injetadas doses na faixa de 20 e 800 mg/kg; até 90 mg/kg não foram observadas alterações. Entre as doses de 100 e 200 mg/kg ocorreu deambulação lenta, piloereção,

taquicardia discreta e excitabilidade; com 400 mg/kg ocorreram também regurgitações, com óbito após 48hs de observação. Com a maior dose ocorreu piloereção seguida de contrações sucessivas, taquicardia intensa de espasmos de glote e óbito.

a) Atividade anti-inflamatória

Em 1992, NEVES *et al.*¹⁰⁰ avaliaram o extrato aquoso de barbatimão (doses de 200 e 400 mg/kg - via i.p.) em modelo de indução de aumento da permeabilidade vascular pela histamina intradérmica. Seus resultados mostraram significância dos extratos na redução dessa permeabilidade induzida, o que deve contribuir ao efeito anti-inflamatório popularmente relatado.

A partir de dados da literatura popular, LIMA & MARTINS¹⁰¹ realizaram um *screening* farmacológico de várias espécies citadas como anti-inflamatórias. Dentre essas, avaliaram extrato metanólico das cascas de *Stryphnodendron adstringens* nas doses de 1 e 2 g/kg via oral no modelo experimental de edema de pata induzido por carragenina ou dextrana. O extrato de barbatimão mostrou significativa redução do edema, tanto induzido por carragenina quanto por dextrana e igualmente nas duas doses testadas. Por destacar-se do conjunto pelos pronunciados efeitos anti-inflamatórios, o barbatimão foi selecionado pelos autores para aprofundamento fitoquímico posterior.

Em estudo posterior, LIMA *et al.*¹⁰², empregando fração acetônica solúvel do extrato bruto das cascas de barbatimão, avaliaram o efeito anti-inflamatório em modelos agudo e

crônico de inflamação. Encontrou-se que a fração causa uma inibição significativa do edema de pata induzido por carragenina e dextrana, como havia sido verificado anteriormente; diminuiu ainda o volume de exsudato e migração leucocitária em modelo de pleurisia aguda em ratos e também reduziu o aumento na permeabilidade vascular induzida por ácido acético. O efeito anti-inflamatório foi ainda confirmado no modelo de artrite induzida por adjuvante de Freund, com efetividade em ambas as fases aguda e crônica desse modelo inflamatório. Os resultados confirmam os efeitos populares relacionados ao uso da planta.

Esses resultados foram confirmados por estudos de outro grupo¹⁰³ os quais, empregando igualmente os modelos de edema de pata e exsudação do corante azul de Evans induzido pela histamina, puderam demonstrar que extrato total e uma fração das cascas de barbatimão promovem diminuição da inflamação nos dois modelos utilizados. Esses mesmos autores¹⁰⁴ fracionaram o extrato bruto e replicaram os testes para as frações F1 e F2 do barbatimão. Novamente obteve-se redução significativa no desenvolvimento do edema de pata confirmando os efeitos anti-inflamatórios da planta.

Outra evidência complementar da efetividade tradicional do barbatimão encontra-se no estudo de ALBUQUERQUE *et al.*¹⁰⁵, do Centro de Conservação de Répteis da Caatinga, na Paraíba. Esse centro é um criadouro conservacionista que busca a manutenção e reprodução de espécies de répteis da Caatinga; nessa atividade buscam tratar os problemas de saúde dos animais com produtos oriundos de plantas visando atuar de forma natural e eficaz com os animais. Dentre várias

espécies selecionadas, o barbatimão foi escolhido por sua ação anti-inflamatória tendo sido aplicado em duas espécies de répteis (salamanca e papa-vento), nos dois casos com resultados considerados positivos e adequados às espécies.

a) Atividade analgésica

NEVES *et al.*¹⁰⁰ avaliaram as cascas de *Stryphnodendron barbatiman* (Martius) Veloso (sin. = *S. adstringens*) na dose de 400 mg/kg, via oral, em testes de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos. Os resultados mostraram redução significativa no número de contorções, evidenciando atividade analgésica do extrato.

PEREIRA *et al.*¹⁰⁶ avaliaram o efeito antinociceptivo das frações F1 (extrato ceto-aquoso) e F2 (extrato total excluída da fração acetato de etila) do extrato total de barbatimão. Empregando o modelo de contorção abdominal induzido por ácido acético em camundongos as frações foram administradas por via oral 30 minutos antes da administração do indutor. Todos os extratos provocaram uma redução no número de contorções abdominais quando comparados ao controle, sugerindo claramente que as frações do extrato bruto de barbatimão apresentam atividade antinociceptiva.

Outro grupo de pesquisadores^{107,108} empregando igualmente o modelo de contorções induzidas por ácido acético complementado pelo teste da placa quente, avaliaram o efeito antinociceptivo de extratos e frações do barbatimão. A administração oral de 200, 400 e 800 mg/kg provocou redução no número de contorções (de modo distinto de acordo com o tipo de fração), bem como não alterou o tempo



de permanência dos animais na placa aquecida, sugerindo atividade antinociceptiva independente de ação central ao extrato, mais pronunciada na fração F2.

a) Atividade cicatrizante

As atividades cicatrizantes das cascas do barbatimão são conhecidas há décadas, conforme mostram os dados das literaturas tradicionais na medicina popular brasileira.^{13, 11}

Nesse contexto, o primeiro estudo formal foi realizado por PANIZZA *et al.*⁴⁵, os quais empregaram extrato aquoso (decocto) das cascas na concentração de 1%. Após avaliar a quantidade de taninos contida no lote estudado, os pesquisadores realizaram incisões em dorso de camundongos depilados, com pincelamento do decocto acompanhados de um grupo controle. Após 24, 72, 96 e 112 horas, os animais foram sacrificados retirando-se fragmentos de pele para estudo histológico. Comprovou-se que o processo cicatricial evoluiu mais rapidamente nos animais pertencentes ao grupo tratado com a planta em relação ao grupo controle bem como uma ocorrência mais discreta dos fenômenos inflamatórios.

Na mesma linha, outro grupo de pesquisadores avaliou o potencial do barbatimão na reparação tecidual de feridas cutâneas de camundongos.⁷⁵ Utilizando igualmente extrato aquoso das cascas, foram submetidos à avaliação 48 camundongos machos, nos quais ocorreu remoção circular de pele de 10 mm na região dorsal os animais foram divididos em dois grupos, sendo que apenas um deles recebeu o tratamento com a planta. O desempenho da cicatrização foi avaliado por morfologia e morfometria aos 3, 7, 14 e 21 dias de

pós-operatório. Os ferimentos do grupo tratado, nos 7º e 21º dias, apresentaram tecido de granulação mais desenvolvido e tornaram-se reparados no 19º dia; os ferimentos no grupo não tratado necessitaram de mais de 21 dias para a reparação. Concluem os autores que o decocto de barbatimão auxiliou significativamente a reparação de feridas em camundongos. Em outra pesquisa, VIEIRA *et al.*²³ avaliaram o efeito de extrato liofilizado de barbatimão, incorporado em forma farmacêutica pomada (base Beeler - concentrações de 1 e 2,5% de extrato), sobre a cicatrização cutânea em feridas de ratos. Essa pomada foi aplicada em 64 ratos albinos machos divididos; utilizou-se também um grupo controle negativo, que recebeu aplicação da base da pomada sem incorporação do ativo, e um controle positivo que recebeu aplicação da pomada comercial Nebacetin®. Após sacrifício dos animais em vários tempos e avaliação histológica, verificou-se formação de tecido de granulação, aparecimento e proliferação de fibroblastos, neocapilarização, produção de colágeno e reepitelização, demonstrando preliminarmente um resultado da pomada com barbatimão de desempenho equivalente ao produto comercial.

HERNANDEZ *et al.*²⁴ também avaliaram os efeitos do extrato de barbatimão sobre processo de cicatrização em ratos. Os animais receberam duas lesões (lados esquerdo e direito), com uma delas sendo o grupo controle e a outra o tratado. Empregaram igualmente pomada contendo 2,5% de extrato incorporado, que foi aplicada na lesão do lado esquerdo; a lesão direita recebeu apenas a base da pomada. Os animais foram sacrificados aos 4 e 7 dias após o início do tratamento,

sofreram coleta e processamento histológico e avaliação do processo cicatricial. Os resultados demonstraram que a pomada de barbatimão estimulou a proliferação celular epitelial na fase mais aguda (4 dias); a migração celular epitelial igualmente foi estimulada (4 e 7 dias de tratamento), evidenciada pelo aumento no comprimento do epitélio. Concluiu-se que a pomada de barbatimão a 2,5% de extrato apresenta boa atividade cicatrizante.

PALERMO *et al.*²² realizaram um estudo para avaliar a ação cicatrizante do extrato liofilizado de barbatimão em feridas cutâneas. Foram utilizados dez ratos machos (Wistar), onde no dorso do animal foram causadas duas feridas de 10 mm. A ferida esquerda recebeu tratamento diário com pomada a 1% contendo a fração F3 do extrato de barbatimão e a outra ferida (controle) foi aplicada somente a base da pomada. Os animais foram sacrificados 4 e 7 dias após o início do tratamento (n = 5 ratos/grupo). O material foi coletado para avaliação histológica onde foi analisada a proliferação celular por meio da contagem de metáfases bloqueadas pela administração prévia de vincristina. O resultado obtido (número médio de metáfases por grupo e tempo) mostrou que a pomada de barbatimão a 1% estimulou a proliferação celular epitelial nas feridas tratadas.

PALAZZO *et al.*⁷⁶ continuando a avaliação do efeito cicatrizante de pomada contendo 2,5% de extrato liofilizado de barbatimão, utilizaram ratos Wistar com duas incisões no dorso (experimental e controle). Os ferimentos tratados com o extrato apresentaram um número médio de metáfases (39,2±5,8) significativamente maior que as controles

(20,75±4,4); a média da área reepitelizada (como reflexo da migração dos queratinócitos) também foi maior nos ferimentos tratados (141,2±57,1 versus 66,37±24,0).

Esses dados contribuem à validação da eficácia da pomada com extrato de barbatimão como um cicatrizante em fase aguda de ferimentos.

Outra pesquisa do mesmo grupo, empregando a mesma metodologia com pomada contendo 1% de extrato acetona-água 7:3 liofilizado, avaliou 10 ratos machos. Os animais foram sacrificados aos 4 e 7 dias de tratamento e sofreram coleta e processamento histológico da pele para análise da proliferação celular epitelial através da contagem das metáfases bloqueadas. O número médio de metáfases no grupo 4 dias foi maior no grupo tratado (53±18 versus 22±13), o mesmo ocorrendo no grupo 7 dias (51±6 versus 25±13), comprovando o estímulo à proliferação celular epitelial da pomada e boa atividade cicatrizante.

MARTINS *et al.*⁶ utilizaram testes em equinos adultos sem raça definida, visando estudar os aspectos macroscópicos e histopatológicos da cicatrização de pele em feridas provocadas cirurgicamente e tratadas topicamente pelos fitoterápicos barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*), calêndula (*Calendula officinalis*) e confrey (*Symphytum officinale*), tendo a solução salina como controle das demais. Foram feitas quatro lesões cutâneas de cada lado da região lombar, do lado direito destinadas à macroscopia (hemorragia local, presença de coágulos, crostas, tecido de granulação, epitelização, presença de exsudato) e do lado esquerdo para a análise histopatológica. As lesões foram tratadas



diariamente, observando-se a evolução de cada ferida quanto à retração centrípeta e ao aspecto macroscópico, até a cicatrização completa.

No caso específico do barbatimão, quanto à análise macroscópica, este proporcionou a formação de crostas espessas, secas e irregulares, provavelmente devido à ação adstringente do tanino,⁴⁵ além da produção de exsudato serofibrinoso com abundante deposição de fibrina no sítio da lesão. A análise histopatológica, realizada com material do sexto dia de tratamento, revelou grande vantagem sobre as feridas não tratadas quando considerado o tecido de granulação subjacente ao epitélio, com redução da vascularização e ausência de edema. Diante dos resultados apresentados concluiu-se que o barbatimão favorece a epitelização, demonstra ação antibacteriana, apresenta efeito benéfico no processo de fibroplasia, reparação e retração da ferida, tornando viável o seu uso para tratamento tópico de feridas.

COUTINHO *et al.*¹⁰⁹ buscaram avaliar a ação antiedematosa de solução de barbatimão a 1% em comparação com a clorhexidina a 0,12%. Considerando o controle do edema como relevante no processo de cicatrização, o trabalho empregou 89 ratos que receberam incisão na pele e sofreram aplicação das soluções duas vezes ao dia (grupos controle, barbatimão e clorhexidina). Os animais foram sacrificados aos 3, 7 e 10 dias para coleta de material e avaliação histológica do tecido para mensuração do edema. Os resultados apontaram à ação antiedematosa da solução de barbatimão ($p=0,014$) frente à clorhexidina (37% maior) e em relação ao controle (45% maior), notadamente nos primeiros dias de aplicação.

Em outro aspecto, as cascas de *Stryphnodendron adstringens* foram avaliadas, com positividade, em modelos experimentais de úlceras gástricas. Desse modo, AUDI *et al.*¹¹⁰ e MARTINS *et al.*¹¹¹ empregando extratos e uma fração acetônica de extrato metanólico bruto, avaliaram os efeitos em modelos de ulceração gástrica aguda e crônica e sobre secreção ácida gástrica basal e estimulada pelo betanecol em ratos. Os resultados foram positivos, com menor ulceração e menor secreção ácida, apontando o possível efeito ulceroso e antsecretório do extrato e fração do barbatimão.

Encontra-se disponível na internet um estudo de SAMPAIO¹¹² sobre o efeito cicatrizante de barbatimão. A autora buscou avaliar histologicamente as possíveis alterações epidérmicas de ratos submetidos à aplicação tópica de emulsão de barbatimão a 10%. Utilizando 15 biopsias de ratos machos, aplicou-se o fitoterápico na coxa posterior esquerda (controle) e direita (barbatimão) de cada animal bem como na região cervical em duas aplicações diárias. Os animais foram mortos e biopsiados. Os resultados da avaliação histológica mostraram que os tratados com a planta mostraram:

- a) preservação dos limites dérmico e epidérmico;
- b) preservação dos melanócitos;
- c) espessamento da epiderme pelo contingente aumentado de fibras dérmicas;
- d) camada córnea espessada (com descamação) indicando existência de renovação. Conclui a autora serem os dados compatíveis com a tradicional ação cicatrizante da planta.

Em outro estudo bastante recente¹¹³ foi aplicado extrato glicólico de cascas de barbatimão para avaliação da cicatrização de úlceras em camundongos. Um extrato glicólico dessa espécie contendo 12,7 % de taninos foi aplicado na quantidade de 50 µl duas vezes ao dia (12,8 mg de taninos/dia) sobre úlceras em camundongos. Após 7 e 14 dias de tratamento os resultados (avaliação da proliferação das células epiteliais da área afetada por análise histológica) foram comparados com medicamentos comerciais frequentemente prescritas para esse tipo de tratamento como Nebacetin® (sulfato de neomicina 0,7 mg/dia e bacitracina 35 IU/dia) e Irujol® (cloranfenicol 1,4 mg/dia e colagenase 0.084 U.I./dia). O maior aumento no crescimento da epiderme foi observado no extrato glicólico de barbatimão seguido pelo Irujol®, confirmando os resultados obtidos e o valor da etnofarmacologia do barbatimão (*S. adstringens*). Um outro estudo na área de cicatrização foi realizado por LOPES e colaboradores,¹¹⁴ os quais empregaram cascas de caule de duas outras espécies de barbatimão (*S. polyphyllum* e *S. obovatum*). Utilizando extratos bruto e fração acetato de etila em pomada a 2,5%, verificou-se o crescimento das células epiteliais em ferimentos causados em ratos Wistar aos 4, 7 e 10 dias de tratamento. Ambas as espécies mostraram atividade, variável de acordo com a planta e a fração empregada, com crescimento aumentado das células epiteliais mais evidentes na espécie *S. polyphyllum*. Um trabalho realizado na UNAERP, uma tese na área de Biotecnologia, avaliou igualmente a outra espécie de barbatimão (*S. polyphyllum*). Sua autora¹¹⁵ verificou os

efeitos do ultrassom e laser de baixa intensidade sobre a ação cicatrizante dessa espécie de barbatimão em lesões em ratos bem como em úlceras de pressão em humanos. Seus resultados em ratos evidenciaram o seguinte:

- foram avaliadas duas formas farmacêuticas, pomada e spray, ambas contendo concentrações de 1, 3 e 6% em fenóis totais;
- empregou-se lesões induzidas cirurgicamente em ratos;
- associação do laser e ultrassom com o tratamento com os produtos fitoterápicos;
- verificou-se que houve melhora significativa no processo cicatricial em ratos em ambas as formas farmacêuticas, com resultado melhor para a concentração de 3% seguida de 1%;
- o produto parece promover seus efeitos cicatrizantes por sua ação antisséptica em conjunto com outras ações como a indução da proliferação fibroangioblástica e da síntese de colágeno;
- a aplicação do laser teve o melhor desempenho reparador em lesões de ratos;

Confirma-se assim, como para a outra espécie, que o barbatimão promove de fato a cicatrização em úlceras de animais, particularmente numa faixa específica de ativos na preparação.^{116, 117}



a) Atividade antimicrobiana

Como um componente importante do bom prognóstico de qualquer ferimento, a ação antimicrobiana de produtos cicatrizantes é fator adicional relevante para a obtenção da cura. Desse modo, relatam-se a seguir os estudos que apontam tais efeitos nas cascas de *Stryphnodendron adstringens*.

BERSANI-AMADO *et al.*⁷⁶ avaliaram o extrato bruto liofilizado das cascas do barbatimão em modelos farmacológicos de edema, bem como atividade antibacteriana pelo método de difusão em agar. Foram utilizadas as cepas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Além de confirmar a ação anti-*edematosa* do extrato, verificou-se também que a concentração de 1,562 mg inibiu o crescimento de *S. aureus* e *P. aeruginosa*, com halo de inibição de 18 e 13 mm respectivamente, sugerindo provável atividade antibacteriana.

Outra espécie de barbatimão – *S. polyphyllum*, foi avaliada frente a cepas bacterianas multiresistentes retiradas e isoladas de pacientes com úlceras isquêmicas (escaras)¹¹⁸. Usando a metodologia da concentração inibitória mínima, os autores avaliaram atividade da planta frente aos seguintes agentes: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterobacter cloacae*. Embora com valores distintos para cepas padrão e de isolados, a planta mostrou-se ativa com exceção frente aos micro-organismos *E. coli* e *E. cloacae*. Numa abordagem inicial dos potenciais efeitos biológicos

de plantas do cerrado brasileiro, ALVES *et al.*¹¹⁹ avaliaram várias espécies inclusive *Stryphnodendron adstringens*, dentre muitas outras. O barbatimão (extratos aquoso e metanólico) não apresentou atividade sobre *Biomphalaria glabrata*, *Artemia salina* nem sobre o fungo *Cladosporium sphaerospermum*; no entanto, mostrou atividade antibacteriana (modelo de difusão em agar) sobre *S. aureus*, *E. coli*, *B. cereus* e *P. aeruginosa*.

Em outros experimentos, TOLEDO *et al.*¹²⁰ e MITSUI *et al.*⁷⁷ avaliaram possível ação antimicrobiana de subfrações da fração acetato de etila das cascas de barbatimão. Empregando doze subfrações, verificou-se que todas tiveram efeito contra *Bacillus subtilis* e *S. aureus*, com exceção da subfração F3.2; apenas a F3.12 apresentou atividade em *P. aeruginosa*. Nas frações ativas verificou-se a predominância de oligômeros sobre monômeros de flavan-3-óis, sugerindo ação antimicrobiana devido a esses oligômeros de taninos das cascas do barbatimão.

SOUZA *et al.*⁷⁸ avaliaram a atividade antibacteriana e concentração inibitória mínima de extrato de barbatimão contra bactérias encontradas na superfície corporal (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*). Os resultados demonstraram que o extrato apresenta atividade antibacteriana e que a CIM para *S. aureus* é de 50 mg/ml, para *S. epidermidis* e *E. coli* é de 75 mg/ml.

Já AUDI *et al.*⁸⁰ avaliaram a atividade biológica do extrato das cascas de *Stryphnodendron adstringens*, bem como desenvolveram seu controle de qualidade. A atividade antibacteriana foi verificada frente a *S. aureus*, *E. coli* e

P. aeruginosa. Os resultados mostraram efeitos positivos frente a *S. aureus* e *P. aeruginosa*, com zonas de inibição variando de 8-11 mm à concentração de 50 microgramas; *E. coli* foi considerada resistente pois não gerou zona de inibição. Complementarmente foram testadas frações do extrato inicial (Fr. 2, 3, 4 e 5), as quais promoveram resultados equivalentes aos obtidos com o extrato bruto.

GONÇALVES *et al.*⁷⁹ realizaram um estudo comparativo da atividade antimicrobiana de extratos de árvores nativas, aí incluída a espécie *Stryphnodendron adstringens*. Empregando extratos farmacopêicos hidroalcoólicos a 10%, o barbatimão apresentou excepcional atividade antimicrobiana contra as bactérias *E. coli*, *Providencia spp*, *S. pyogenes*, *Proteus mirabilis*, *Shigella sonnei*, *S. aureus* e *S. spp.* coagulase-negativa. Tais resultados contribuem à confirmação da presença de tal atividade nas cascas desta espécie.

LOPES e colaboradores,¹¹⁴ empregando cascas de caule de duas outras espécies de barbatimão (*S. polyphyllum* e *S. obovatum*), avaliaram seus efeitos sobre *S. aureus* e sobre bactérias gram-negativas. Sobre *S. aureus* o resultado foi positivo, com MIC de 125 e 250 µg/ml respectivamente; ambas as plantas não apresentaram efeito sobre bactérias gram-negativas.

Encontra-se disponível na literatura uma dissertação de mestrado apresentada ao programa de Pós-graduação em Promoção de Saúde da Universidade de Franca.¹²¹ Sua autora avaliou a atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico bruto das cascas do barbatimão *Stryphnodendron adstringens*. Empregando o método de difusão em agar

e ainda o método de difusão em poços foram avaliadas as concentrações de 100, 200 e 300 mg/ml frente a micro-organismos de cepas padronizadas e isolados bacterianos (*Enterococcus faecalis*, *Kocuria rhizophila*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Candida krusei* e *Klebsiella pneumoniae*). Os resultados revelaram atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico da planta para todas as bactérias testadas, sendo que no método de difusão os halos variaram de 8,3 a 25,3 mm. No método de poços (determina a concentração inibitória mínima) o extrato inibiu o crescimento bacteriano em concentrações que variaram de 70 a 200 mg/ml, mostrando maior atividade frente a *N. gonorrhoeae*, *P. aeruginosa* e leveduras.

Em outra pesquisa, GONÇALVES e colaboradores¹²² avaliaram a possível atividade antimicrobiana de algumas plantas medicinais, dentre elas incluída o barbatimão, sobre bactérias encontradas em úlceras de decúbito. Empregando a metodologia da difusão em agar, vários resultados positivos foram obtidos, mas em relação especificamente ao barbatimão verificou-se atividade contra *Staphylococcus aureus* e *Providencia spp*, constituindo-se numa evidência adicional do potencial efeito antimicrobiano desta espécie. Recentemente ISHIDA *et al.*⁸¹ investigaram a atividade antifúngica de um extrato bruto, frações e subfrações das cascas de barbatimão. A inibição de crescimento de 103 isolados de fungos de fluido vaginal foi determinada usando-se o método de microdiluição em caldo. Obteve-se positividade



nesse efeito, particularmente na fração F2.4 à concentração de 7,8 mg/l; essa ação foi muito similar à nistatina e pouco menos efetiva que fluconazol. Extratos também mostraram baixa citotoxicidade às células Vero, macrófagos e hemácias. Também na área odontológica tem havido estudos com a espécie em questão. Nesse contexto, Valério e colaboradores¹²³ observaram em estudo realizado a susceptibilidade de *Candida albicans* e *Streptococcus mutans* para alguns extratos vegetais, entre eles o barbatimão, demonstrando uma inibição no crescimento *in vitro* dos micro-organismos.

f) Atividade antiúlcera gástrica

Estão disponíveis na literatura também diversas avaliações dos efeitos de *S. adstringens* em modelos animais de úlcera gástrica.

AUDI *et al.*¹²⁴ avaliaram extrato total liofilizado em modelo de indução de úlcera por etanol e stress agudo. O extrato total reduziu o índice de úlceras na ordem de 41-70% em várias doses.

TOLEDO *et al.*⁶³, empregando o modelo de úlcera induzida por álcool-ácido, avaliaram frações do extrato bruto de barbatimão por via oral (doses de 100, 200, 400 mg/kg). Todos os extratos nas doses de 200 e 400 mg/kg reduziram de modo dose dependente as lesões gástricas, sendo que as frações F2 e F5 foram as mais potentes.

LIMA *et al.*¹²⁵ avaliaram a fração acetônica de barbatimão sobre a secreção gástrica basal e estimulada por betanecol pelo método de ligadura pilórica em ratos Wistar. As doses

de 400 e 800 mg/kg (via intraduodenal) promoveram redução significativa no volume de secreção gástrica basal, com a maior dose aumentando também o pH e a concentração hidrogeniônica. Tais resultados indicam que a ação antiúlcera da planta depende ao menos em parte na inibição da sódio-potássio ATPase e/ou de uma ação antimuscarínica.

O mesmo grupo de pesquisadores,¹²⁶ usando modelos de úlceras gástricas induzidas por etanol e indometacina, mostraram que com várias doses de várias frações de barbatimão promovem redução do índice de úlceras, principalmente a fração aquosa e hexânica (modelo de etanol) e apenas a fração hexânica no modelo por indometacina.

a) Atividade biológica

BEZERRA *et al.*¹²⁷ avaliaram potencial atividade moluscicida de várias espécies do cerrado brasileiro, incluindo-se duas espécies de barbatimão, em modelo empregando *Biomphalaria glabrata*. Os resultados mostraram que as espécies de barbatimão (*S. adstringens* e *S. polyphyllum*) possuem alta atividade tóxica contra o molusco utilizado nas doses de 100 e 50 ppm e apenas a segunda espécie manteve atividade quando a dose foi reduzida para 20 ppm.

BAURIN *et al.*¹²⁸ avaliaram, em abordagem preliminar, o potencial efeito antitirosinase de 67 plantas tropicais, nesse conjunto incluído o barbatimão (*S. barbatimao*). Os resultados mostraram que desse total apenas 5 espécies mostraram positividade de efeito no modelo de inibição de tirosinase de cogumelos *in vitro* (potência de mais de 90%),

sendo uma dessas cinco a espécie barbatimão.

LINHARES *et al.*¹²⁹ e FELIPE¹³⁰ e colaboradores utilizaram as espécies *S. adstringens* e *Guazuma ulmifolia* para avaliar sua potencial atividade antiviral contra poliovírus 1(P-1) e herpesvírus bovino 1 (BHV-1) em culturas de células. Os resultados se mostraram positivos estatisticamente significativos para ambas as espécies sendo que para o barbatimão a atividade virucida (P-1) foi mais significativa.

Resultados de um outro estudo demonstraram que o extrato bruto e frações de extrato de barbatimão promoveram um aumento do efeito inibitório sobre o protozoário *Herpetomonas samuelpessoai*, um micro-organismo utilizado como modelo de investigação de possíveis agentes antitripanosomicidas.¹³¹

MESQUITA *et al.*⁶² e LUIZE¹³² e colaboradores realizaram um estudo com 19 espécies vegetais dentre elas o barbatimão, para avaliação de possíveis efeitos sobre o crescimento da *Leishmania (L.) amazonensis* e *Trypanosoma cruzi*. O barbatimão, assim como as outras espécies, se mostraram efetivas no combate ao crescimento dos parasitas, com percentagens de inibição entre 49,5% e 99%.

Estudo realizado para avaliação da atividade larvicida sobre miracídeos e cercárias de *Schistosoma mansoni* demonstrou que extratos brutos das espécies *S. adstringens* e *S. polyphyllum* não possuem eficácia larvicida sobre miracídeos; entretanto sobre as cercárias tal atividade foi comprovada.¹³³

Em outro estudo, LOPES¹¹⁴ e colaboradores avaliaram o possível efeito antioxidante das cascas de caule de duas

outras espécies de barbatimão (*S. polyphyllum* e *S. obovatum*). Empregando extratos brutos e frações acetato de etila os resultados mostraram positividade para ambas as espécies, avaliadas em modelo utilizando DHHP em cromatografia de camada delgada.

3.4.2) Avaliações clínicas (dados da literatura)

Embora as cascas do barbatimão *Stryphnodendron adstringens* sejam utilizadas pela população de todo o país há décadas como cicatrizante, conforme citações dos livros tradicionais da fitoterapia brasileira^{12,13} poucas avaliações clínicas formais foram realizadas.

A primeira dessas avaliações clínicas foi realizada por NETO *et al.*¹³⁴ Esses autores realizaram um estudo envolvendo a espécie *Calendula officinalis* L. e o barbatimão *Stryphnodendron barbadetiman* (Vellozo) Martius (sinonímia de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville) para verificar se estas duas plantas apresentam eficácia na cicatrização de lesões rebeldes como a úlcera varicosa. Foram selecionados quatro grupos de pacientes: dois (I e II) apresentando úlcera varicosa e dois (III e IV) apresentando lesões domésticas. Os grupos I e III foram tratados com calêndula e os grupos II e IV foram tratados com calêndula mais barbatimão. Os resultados obtidos sugerem que ambos os tratamentos são eficazes no estímulo à cicatrização dos dois tipos de ferimentos, estabelecendo portanto um tratamento alternativo para lesões domésticas bem como para lesões rebeldes como alguns tipos de úlcera varicosa.



Encontra-se disponível na literatura também um estudo de caso.¹³⁵ Os autores, do curso de Enfermagem da UEMG buscando validar produtos no contexto dos chamados Programas de Saúde da Família – PSF resolveram investigar o efeito do barbatimão em casos de úlceras varicosas de pacientes usuárias dos serviços de saúde. Os resultados apontaram a efeitos positivos com diminuição do tempo de cicatrização das feridas e mesmo dos sintomas desses pacientes; verificou-se a ocorrência de junção das bordas da ferida e uma ação anti-inflamatória que auxiliou a remoção do exsudato seroso. No caso específico avaliado, a úlcera varicosa apresentava-se com 6,5 cm; no último registro realizado, após 147 dias, encontrava-se com 3,5 cm. Não há citação da forma de preparação e uso do produto.

Especificamente sobre escaras (úlceras de pressão) destaca-se na literatura a tese de MINTAEL¹¹⁵ empregando a espécie *Stryphnodendron polyphyllum*. Seu trabalho avaliou o efeito de laser e ultrassom sobre o efeito cicatrizante da planta, tanto em lesões cirúrgicas de ratos quanto em úlceras de pressão em humanos. Foram preparadas formas farmacêuticas pomada e spray com extratos nas concentrações de 1, 3 e 6% em fenóis totais. A pomada empregou Carbowax (400, 1500 e 4000), água, extrato e conservante; já o spray utilizou conservante, glicerina, água e extrato seco.

A avaliação clínica foi aprovada em Comitê de Ética (memorando ComÉt/nº 155/2001), os pacientes foram selecionados segundo critérios de inclusão e exclusão, chegando-se a 9 pacientes (8 do sexo masculino e 1 do

sexo feminino); 4 pacientes apresentaram 2 úlceras e um deles retornou ao tratamento após o período. Iniciou-se o tratamento com avaliação clínica uma vez por semana até o fechamento completo das lesões ou por um período máximo de 8 semanas. Foram estabelecidos 4 grupos de acordo com a associação barbatimão pomada ou spray e sua associação respectiva com ultrassom (pomada) e laser (spray). Nos casos necessários foi realizado o debridamento da úlcera, iniciando-se o tratamento na semana seguinte.

A avaliação das úlceras foi feita por: registro fotográfico, com inspeção visual e mensuração da área com régua etiquetada; classificação por perda tecidual nos graus I e II; descrição qualitativa da aparência da ferida, detalhes clínicos característicos em cada lesão, cor do tecido de granulação, tecido infeccionado e tecido necrosado.

Os resultados mostraram os seguintes dados:

- pacientes tratados com pomada de barbatimão (n= 3 úlceras) atingiram a cicatrização no tempo médio de 8 semanas, contra 6 semanas de sua associação com ultrassom (n= 3);
- pacientes tratados com spray de barbatimão (n= 4) tiveram cicatrização em 7 semanas, enquanto a associação com laser promoveu efetivada em 8 semanas (n= 4);
- ocorreram sinais de infecção em 2 casos e tecido necrótico em 4 casos;

Conclui a autora que a aplicação do produto, tanto em pomada quanto em spray, apresenta capacidade reparativa em lesões e úlceras de pressão em humanos. De modo geral a melhor eficácia foi verificada com o emprego de formas farmacêuticas contendo 3% em fenóis totais. Quando em associação, o spray mostrou melhor desempenho com laser, seguido de pomada com ultrassom.

Esses dados, realizados com extratos da espécie *Stryphnodendron polyphyllum*, são complementados com informação de GILBERT *et al.*²⁰ Um grupo de aproximadamente 90 pacientes com escaras de decúbito foi tratado com uma ou outra de duas formulações da planta; 73 apresentavam escaras de categoria I, 9 tinham escaras de categoria II, 5 com escaras de categoria III e 3 com escaras profundas (categoria IV). Observou-se uma cicatrização completa em todas as categorias; o grupo I sarou entre 15-45 dias (raras vezes levando 75 dias), na categoria IV a cicatrização levou 75-180 dias, com os outros grupos em posições intermediárias de tempo.

Este estudo, embora tenha sido realizado com espécie distinta da utilizada na formulação do produto Fitoscar, sua similaridade química aponta à potencialidade das cascas das espécies de barbatimão como cicatrizantes de úlceras em geral mas também de úlceras de pressão (escaras).

Evidência clínica no uso de decocto das cascas barbatimão em pacientes portadores de afecções bucais também tem mostrado resultados excelentes devido às suas propriedades, principalmente como antiséptico local e anti-inflamatório.¹³⁶

3.4.3) Evidências clínicas de FITOSCAR

O produto Fitoscar está sendo petitionado como cicatrizante para o tratamento de ferimentos tendo como base o uso tradicional centenário das cascas de *Stryphnodendron adstringens* como cicatrizante, conforme relatos anteriores de tradicionalidade, documentação científica pré-clínica e evidências clínicas.

Complementarmente, apresentamos novas evidências clínicas oriundas de avaliações específicas patrocinadas e realizadas pela Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP.

Essa atividade foi desenvolvida por equipe multidisciplinar do Centro de Saúde, Ciências Exatas, Naturais e Tecnológicas e Centro de Humanas da Universidade com o objetivo de avaliar a eficácia cicatrizante em escaras (úlceras de pressão) da forma farmacêutica pomada contendo extrato seco das cascas de barbatimão, produto esse padronizado para conter pelo menos 3% de fenóis totais.

Esta configuração técnica e seus resultados constam de pedido de patente depositado no INPI sob nº 0305535-3, tendo sido publicado em 13 de abril de 2004 na Revista de Propriedade Industrial. No ano de 2004, ocorreu o licenciamento desse pedido de patente da Unaerp à Apsen Farmacêutica, com o estabelecimento dos direitos da Apsen para a utilização dos dados originais neste pedido de registro.

As triagens, avaliações e tratamentos dos pacientes foram realizados no Ambulatório de Escaras da UNAERP, que conta com completa infraestrutura necessária ao bom atendimento do paciente acometido de úlceras isquêmicas, atuando



inclusive como referência para vários municípios para esse tipo de acometimento no SUS – Sistema Único de Saúde da região de Ribeirão Preto.

Foram considerados pacientes-alvo os portadores de úlceras isquêmicas por compressão, usualmente decorrente de lesões do sistema nervoso central, patologias geriátricas e longos períodos de imobilização no leito. Não houve limitação de faixas etárias ou raças em função de que essas condições podem acometer indiscriminadamente a população.

Foram considerados nesta avaliação apenas 33 pacientes, sendo 16 do sexo feminino e 17 do sexo masculino, com idades entre 19 e 99 anos. Foram desconsiderados os pacientes que abandonaram o tratamento ou que apresentaram algum tipo de patologia que pudesse interferir nos resultados (exemplo: câncer, diabetes, etc.).

O produto (pomada a 3% em fenóis totais) foi utilizado na avaliação clínica de avaliação de ação cicatrizante de 66 escaras com diferentes graus de comprometimento tecidual. As lesões tratadas foram classificadas como de Grau I (9,1%), Graus II (60,6%) e Grau III (30,3%).

As variáveis de resposta foram a ocorrência da cicatrização (sim ou não), mas principalmente o tempo necessário para ocorrência de sua cicatrização.

As 66 escaras dos 33 pacientes submetidos a essa avaliação clínica apresentaram respostas positivas, com exceção de apenas 1 paciente (GEF) que não obteve cicatrização de uma escara em hálux.

Os resultados levaram à obtenção das médias dos tempos de cicatrização das escaras sob tratamento com a pomada de barbatimão:

- Escaras de grau I = 10,17 dias
- Escaras de grau II = 29,43 dias
- Escaras de grau III = 81,8 dias

As porcentagens de cicatrização das lesões até seis semanas foram respectivamente 80% para grau I+II e 30% para grau III pelo método da tabela de vida; e 70% para grau I+II e 40,1% para grau III pelo ajuste exponencial.

Além dos parâmetros de ocorrência da cicatrização e de seu tempo a instituição conseguiu também realizar registro fotográfico da evolução de vários casos de escaras dos pacientes submetidos ao tratamento. Desse modo, de 16 pacientes do total avaliado de 33, foi possível registrar o andamento, parcial ou completo, do comportamento de 28 escaras.

3.5) Dosagem

Recomenda-se a aplicação do produto Fitoscar no local afetado de 2 a 3 vezes ao dia.

Via de administração e modo de usar

Uso tópico, aplicar sobre a área afetada após limpeza e assepsia adequada do local.

Lavar bem as mãos com água corrente e sabão antes de começar o curativo. Tirar o curativo velho com muito cuidado para não machucar a pele do paciente. Lavar o ferimento com o sabonete indicado enxaguando bem com bastante água. Secar bem com uma gaze e fazer a limpeza do ferimento com outras gazes secas e limpas. Não se preocupe se sangrar um pouco. Depois de secar o ferimento aplicar a pomada contendo o princípio ativo cicatrizante. Fechar o ferimento com três gazes no máximo e prendê-las com esparadrapo tipo micropore. Se a pele estiver muito sensível enfaixar o ferimento sem o esparadrapo.

Realizar a aplicação da pomada de 2 a 3 vezes ao dia, em quantidade suficiente para cobrir toda a área lesada, nas feridas exsudativas, infectadas, presença de sinus, feridas secas e/ou recobertas por crostas.

3.6) Indicação

Agente cicatrizante em vários tipos de lesões.

3.7) Contraindicações

O extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

É também contraindicado em escaras em estágio III e IV: necrose de tecido com comprometimento de ossos ou

estruturas de suporte (tendão, cápsulas, etc.) segundo a classificação do *Quick Reference Guide for Clinicians*. Hipótese de osteomielite, artrite séptica ou celulite avançada. Em feridas com indicação de debridamento com a presença de septicemia, febre sem foco evidente, taquicardia, deterioração do estado mental, endocardite bacteriana em atividade. Estado geral muito comprometido como desnutrição grau IV, caquexia, crises de hipotensão, paciente acamado durante longos períodos.

3.8) Reações adversas e interações medicamentosas

Reações adversas

Não foram relatadas quaisquer reações adversas ao uso estabelecido do produto.

Interações com alimentos

Não há relatos de interações com alimentos.

Interações possíveis com medicamentos

Não há relatos de interações com medicamentos.



4. INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville -

Extrato seco 50%

Pomada 60 mg/g

FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES

USO TÓPICO

Pomada de 60 mg/g. Bisnagas contendo 10, 15, 20, 30 e 50 g.

USO ADULTO COMPOSIÇÃO

Cada g da pomada contém

Extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville a 50%60 mg

Excipientes* qsp1 g

*Excipientes: polietilenoglicol, propilenoglicol, metilparabeno e propilparabeno.

Correspondência em marcador

60 mg do extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville correspondem a 30 mg de fenóis totais e 27 mg de taninos totais.

Parte da planta utilizada

Casca.

I) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

FITOSCAR é composto pelo extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, que possui efeitos cicatrizantes. Seu mecanismo de ação, embora ainda não totalmente elucidado, envolve os seguintes processos:

de um modo geral, os taninos, como classe química, promovem a cicatrização pela formação de uma película protetora na região lesionada (formação de crostas espessas, secas e irregulares), que se estabelece pela complexação das proteínas e/ou polissacarídeos dos tecidos lesados com as hidroxilas fenólicas das substâncias tânicas (que são polifenólicas), possibilitando assim a reepitalização da pele.

Quanto a mecanismos mais específicos, de acordo com vários estudos foi possível confirmar que extratos de barbatimão, aplicados diretamente ou na forma de pomadas, diminuem o processo inflamatório, a neovascularização e o edema do ferimento; por outro lado, estimulam a formação do tecido de granulação subjacente ao epitélio bem como estimulam a proliferação epitelial, confirmada pelo maior número de metáfases nas células da região e também pelo aumento do comprimento do epitélio.

Por fim, complementarmente aos efeitos anteriores, os extratos das cascas do barbatimão apresentam igualmente atividade antiséptica e antimicrobiana que se deve a vários fatores, tais como inibição de enzimas de bactérias e fungos e/ou a complexação dos substratos de tais enzimas, ação

direta sobre as membranas celulares dos micro-organismos modificando seu metabolismo e finalmente a complexação com íons metálicos diminuindo sua disponibilidade para o metabolismo dos micro-organismos.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

O medicamento FITOSCAR, extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, está indicado como agente cicatrizante em vários tipos de lesões.

CONTRAINDICAÇÕES

O produto FITOSCAR [extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

O produto FITOSCAR [extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] é contraindicado em escaras em estágio III e IV: necrose de tecido com comprometimento de ossos ou estruturas de suporte (tendão, cápsulas, etc.) segundo a classificação do *Quick Reference Guide for Clinicians*. Hipótese de osteomielite, artrite séptica ou celulite avançada. Em feridas com indicação de debridamento com a presença de septicemia, febre sem foco evidente, taquicardia, deterioração do estado mental, endocardite bacteriana em atividade. Estado geral muito comprometido como desnutrição grau IV, caquexia, crises de hipotensão, paciente acamado durante longos períodos.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Seguir a posologia recomendada e em caso de hipersensibilidade descontinuar o uso e comunicar ao médico o mais breve possível.

Pacientes com transtornos na tireoide devem consultar um especialista antes de fazer uso deste medicamento.

Gravidez e Amamentação

Não há estudos adequados e bem-controlados sobre a segurança do extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville em mulheres grávidas. A administração de FITOSCAR [extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] na gravidez ou durante o período de amamentação não é recomendada, exceto sob supervisão médica.

FITOSCAR não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Pacientes idosos

As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos, devendo ter o acompanhamento médico.



Interferência em exames laboratoriais

Não há relato de interferência do extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville em exames laboratoriais.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Interações medicamentosas

Não há relatos de interações com outros medicamentos.

Interações com alimentos

Não há relatos de interações com alimentos.

MODO DE USAR

O produto FITOSCAR [extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] é apresentado na forma de pomada de 60 mg/g.

O produto é de uso tópico.

Adulto: lavar bem as mãos com água corrente e sabão antes de começar o curativo. Tirar o curativo velho com muito cuidado para não machucar a pele do paciente. Lavar o ferimento com o sabonete indicado enxaguando bem com

bastante água. Secar bem com uma gaze e fazer a limpeza do ferimento com outras gazes secas e limpas. Não se preocupe se sangrar um pouco. Depois de secar o ferimento aplicar a pomada contendo o princípio ativo cicatrizante, em quantidade suficiente para cobrir toda a área lesada. Fechar o ferimento com três gazes no máximo e prendê-las com esparadrapo tipo micropore. Se a pele estiver muito sensível enfaixar o ferimento sem o esparadrapo.

Realizar a aplicação da pomada de 2 a 3 vezes ao dia, em quantidade suficiente para cobrir toda a área lesada.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

REAÇÕES ADVERSAS

Não foram relatadas quaisquer reações adversas ao uso estabelecido do produto.

Pacientes com transtornos na tireoide devem consultar um especialista antes de fazer uso deste medicamento.

ATENÇÃO: este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis não conhecidos. Se isto ocorrer, o médico responsável deve ser comunicado.

CONDUTA EM CASOS DE SUPERDOSE

Em caso de superdose, o médico deverá ser contatado urgentemente ou o paciente deverá ser encaminhado ao pronto atendimento mais próximo para procura de socorro médico.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

FITOSCAR, extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

TODO O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1) Características farmacológicas

Os efeitos cicatrizantes do produto FITOSCAR (pomada contendo 3% em fenóis totais de extrato seco das cascas de barbatimão) podem ser esclarecidos pelos seguintes prováveis mecanismos de ação:

de um modo geral, os taninos, como classe química, promovem a cicatrização pela formação de uma película protetora na região lesionada (formação de crostas espessas, secas e irregulares), que se estabelece pela complexação das proteínas e/ou polissacarídeos dos tecidos lesados com as hidroxilas fenólicas das substâncias tânicas (que são polifenólicas), possibilitando assim a reepitalização da pele. Quanto a mecanismos mais específicos, de acordo com vários estudos em modelos animais que empregaram avaliação histológica, foi possível confirmar que extratos de barbatimão, aplicados diretamente ou na forma de pomadas, diminuem o processo inflamatório, a neovascularização e o edema do ferimento; por outro lado, estimulam a formação do tecido de granulação subjacente ao epitélio bem como estimulam a proliferação epitelial, confirmada pelo maior número de metáfases nas células da região e também pelo aumento do comprimento do epitélio.

Por fim, complementarmente aos efeitos anteriores, os extratos das cascas do barbatimão apresentam igualmente atividades antiséptica e antimicrobiana que se devem a vários fatores, tais como inibição de enzimas de bactérias e fungos e/ou a complexação dos substratos de tais enzimas, ação direta sobre as membranas celulares dos micro-organismos modificando seu metabolismo e finalmente a complexação com íons metálicos diminuindo sua disponibilidade para o metabolismo dos micro-organismos. Foram confirmados os efeitos sobre os seguintes micro-organismos: *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *E. cloacae*, *Klebsiella*



pneumoniae, Kocuria rhizophila, Neisseria gonorrhoeae, Mycobacterium tuberculosis, Proteus mirabilis, Providencia spp, Pseudomonas aeruginosa, Shigella sonnei, Shigella flexneri, Staphylococcus aureus, S. epidermidis, S. spp. coagulase-negativa, Streptococcus mutans e S. pyogenes.

2) Resultados de eficácia

As cascas do barbatimão *Stryphnodendron adstringens* têm sido utilizadas pela população de todo o país há décadas como cicatrizante, conforme citações dos livros tradicionais da fitoterapia brasileira (CORREA, 1984; HOEHE, 1920; COIMBRA, 1942). Apesar disso, poucos estudos clínicos formais foram realizados.

A primeira dessas avaliações clínicas foi realizada por NETO *et al.* (1996), que realizaram estudo envolvendo a espécie barbatimão *Stryphnodendron barbadetiman* (Vellozo) Martius e outra espécie para verificar se apresentavam eficácia na cicatrização de lesões rebeldes como a úlcera varicosa. Foram selecionados quatro grupos de pacientes: dois apresentando úlcera varicosa e dois apresentando lesões domésticas. Os grupos foram tratados com as plantas e os resultados obtidos sugerem que os tratamentos são eficazes no estímulo à cicatrização dos dois tipos de ferimentos, estabelecendo portanto um tratamento alternativo para lesões domésticas bem como para lesões rebeldes como alguns tipos de úlcera varicosa (NETO JJ, FRACASSO JF, NEVES MCLC, SANTOS LE, BANUTH VL. Tratamento de úlcera varicosa e lesões de pele com *Calendula officinalis* L. e/ou com *Stryphnodendron*

barbadetiman (Vellozo) Martius. **Rev. Ciênc. Farm.**, São Paulo, 17: 181-186, 1996).

Encontra-se disponível na literatura também um estudo de caso (RIBEIRO *et al.*, 2007). Os autores, do curso de Enfermagem da UEMG, buscando validar produtos no contexto dos chamados Programas de Saúde da Família – PSF, resolveram investigar o efeito do barbatimão em casos de úlceras varicosas de pacientes usuárias dos serviços de saúde. Os resultados apontaram a efeitos positivos, de curto prazo de ação, diminuindo o tempo de cicatrização das feridas e mesmo os sintomas desses pacientes, havendo a junção das bordas da ferida e uma ação anti-inflamatória que auxiliou a remoção do exsudato seroso. No caso específico avaliado, a úlcera varicosa apresentava-se com 6,5 cm; no último registro realizado, após 147 dias, encontrava-se com 3,5 cm. Não há citação da forma de preparação e uso do produto (RIBEIRO CSA, SOUZA JL, PINHEIRO JS, NASCIMENTO E. *Stryphnodendron adstringens*: identificando a sua ação sobre úlcera varicosa através do estudo de caso de uma portadora atendida na USF – Escola, em Passos – MG. Disponível em URL www.fevale.edu.br/seminario/cd/files/pdf/1443.pdf - acesso realizado em 11 janeiro de 2007).

Uma avaliação clínica específica patrocinada e realizada pela Universidade de Ribeirão Preto – Unaerp teve como objetivo avaliar a eficácia cicatrizante em escaras (úlceras de pressão) da forma farmacêutica pomada contendo extrato seco das cascas de barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) padronizado por conter pelo menos 3% de fenóis totais.

Foram considerados pacientes-alvo os portadores de úlceras isquêmicas por compressão, usualmente decorrente de lesões do sistema nervoso central, patologias geriátricas e longos períodos de imobilização no leito. Não houve limitação de faixas etárias ou raças em função de que essas condições podem acometer indiscriminadamente a população.

Foram considerados nesta avaliação apenas 33 pacientes, sendo 16 do sexo feminino e 17 do sexo masculino, com idades entre 19 e 99 anos. Foram desconsiderados os pacientes que abandonaram o tratamento ou que apresentaram algum tipo de patologia que pudesse interferir nos resultados (exemplo: câncer, diabetes, etc.).

O produto (pomada a 3% em fenóis totais) foi utilizado na avaliação clínica da eficácia da ação cicatrizante de 66 escaras com diferentes graus de comprometimento tecidual. As lesões tratadas foram classificadas como de Grau I (9,1%), Grau II (60,6%) e Grau III (30,3%).

As variáveis de resposta foram a ocorrência da cicatrização (sim ou não), mas principalmente o tempo necessário para ocorrência de sua cicatrização, com as devidas avaliações por grau de lesão (I, II e III). Os resultados dos tempos médios (em dias) de cicatrização foram comparados aos dados extraídos da literatura, que cita os tempos necessários para cicatrização de lesões isquêmicas em diversos tipos de tratamento (BENNETT, G.; DEALEY, C.; POSNETT, J. The cost of pressure ulcers in the UK. **Age and Ageing** 2004; 33:230-235): - lesões grau I = 28,4 dias – lesões grau II = 93,8 dias

– lesões grau III: 127,4 dias.

As 66 escaras dos 33 pacientes submetidos a essa avaliação clínica apresentaram respostas positivas, com exceção de apenas 1 paciente (GEF) que não obteve cicatrização de uma escara em hálux.

Os resultados levaram à obtenção das médias dos tempos de cicatrização das escaras sob tratamento com a pomada de barbatimão:

- Escaras de grau I = 10,17 dias
- Escaras de grau II = 29,43 dias
- Escaras de grau III = 81,8 dias

As porcentagens de cicatrização das lesões até seis semanas foram respectivamente 80% para grau I+II e 30% para grau III pelo método da tabela de vida; e 70% para grau I+II e 40,1% para grau III pelo ajuste exponencial.

3) Indicações

O medicamento FITOSCAR, extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, está indicado como agente cicatrizante em vários tipos de lesões.

4) Contraindicações

O produto FITOSCAR [extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.



O produto FITOSCAR [extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] é contraindicado em escaras em estágio III e IV: necrose de tecido com comprometimento de ossos ou estruturas de suporte (tendão, cápsulas, etc.) segundo a classificação do *Quick Reference Guide for Clinicians*. Hipótese de osteomielite, artrite séptica ou celulite avançada. Em feridas com indicação de debridamento com a presença de septicemia, febre sem foco evidente, taquicardia, deterioração do estado mental, endocardite bacteriana em atividade. Estado geral muito comprometido como desnutrição grau IV, caquexia, crises de hipotensão, paciente acamado durante longos períodos.

5) Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

O produto FITOSCAR é de uso tópico.

Adulto: lavar bem as mãos com água corrente e sabão antes de começar o curativo. Tirar o curativo velho com muito cuidado para não machucar a pele do paciente. Lavar o ferimento com o sabonete indicado enxaguando bem com bastante água. Secar bem com uma gaze e fazer a limpeza do ferimento com outras gazes secas e limpas. Não se preocupe se sangrar um pouco. Depois de secar o ferimento aplicar a pomada contendo o princípio ativo cicatrizante, em quantidade suficiente para cobrir toda a área lesada. Fechar o ferimento com três gazes no máximo e prende-las com esparadrapo tipo micropore. Se a pele estiver muito sensível enfaixar o ferimento sem o esparadrapo.

Realizar a aplicação da pomada de 2 a 3 vezes ao dia, em quantidade suficiente para cobrir toda a área lesada.

FITOSCAR, extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

6) Posologia

O produto FITOSCAR [extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] é apresentado na forma de pomada de 60 mg/g.

O produto é de uso tópico.

Adulto: realizar a aplicação da pomada de 2 a 3 vezes ao dia, conforme descrito acima no item "Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto".

7) Advertências

Em caso de hipersensibilidade ao produto, descontinuar o uso e comunicar ao médico o mais breve possível.

Pacientes com transtornos na tireoide devem consultar um especialista antes de fazer uso deste medicamento.

Gravidez e lactação

Não há estudos adequados e bem-controlados sobre a segurança do extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville em mulheres grávidas. A administração de FITOSCAR [extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] na gravidez ou durante o período de amamentação não é recomendada, exceto sob supervisão médica.

Interferência em exames laboratoriais

Não há relato de interferência do extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville em exames laboratoriais.

8) Uso em idosos

Geriatría

As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos, devendo ter o acompanhamento médico.

9) Interações

Interações medicamentosas

Não há relatos de interações com outros medicamentos.

Interações com alimentos

Não há relatos de interações com alimentos.

10) Reações Adversas

Não foram relatadas quaisquer reações adversas ao uso estabelecido do produto.

Pacientes com transtornos na tireoide devem consultar um especialista antes de fazer uso deste medicamento.

ATENÇÃO: este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis não conhecidos. Se isto ocorrer, o médico responsável deve ser comunicado.

11) Superdose

Em caso de superdose, o médico deverá ser contatado urgentemente ou o paciente deverá ser encaminhado ao pronto atendimento mais próximo para procura de socorro médico.

12) Armazenagem

FITOSCAR, extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Reg. MS nº 1.0118.0605

Farmacêutico Responsável: Dr. Eduardo Sérgio Medeiros Magliano
CRF SP nº 7179

APSEN FARMACÊUTICA S/A
Rua La Paz, nº 37/67 São Paulo – SP
CNPJ 62.462.015/0001-29
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Centro de Atendimento ao Cliente
0800 165678

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) AERP ASSOCIAÇÃO DE ENSINO DE RIBEIRÃO PRETO. França, SC, Nunes de Oliveira JC, Pasqualin L, Bernardes Couto L, Comelli Lia RC. **Composition for topic use containing an extract of *Stryphnodendron*, its preparations as well as its application.** PCT/BR2004/000221. 11.11.2004. 13.06.2005.
- 2) GUERRA MP, NODARI RO. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES CMO, SCHENKEL EP, GOSMANN G, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5ª ed. Porto Alegre: UFRGS/UFSC, 2003.
- 3) BLANES L. Tratamento de feridas. In: Baptista-Silva JCC (editor). **Cirurgia vascular: guia ilustrado**. São Paulo: 2004. Disponível em URL: <http://www.bapbaptista.com>.
- 4) BLANES L, DUARTE IS, CALIL JA, FERREIRA LM. Avaliação clínica e epidemiológica das úlceras por pressão em pacientes internados no Hospital São Paulo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo: 50(2): 182-187, abril-janeiro, 2004.
- 5) MANDELBAUM SH, DI SANTIS EP, MANDELBAUM MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – parte I. **An. Bras. Dermatol.**, 78(4): 393-410, 2003.
- 6) MARTINS PS, ALVES ALG, HUSSNI CA, SIQUEIRA JL, NICOLETTI JLM, THOMASSIAN A. Comparação entre fitoterápicos de uso tópico na cicatrização de pele em equinos. **Archives of Veterinary Science**, 8(2): 1-7, 2003.
- 7) FLEISCHNER AM. Plant extracts: to accelerate healing and reduce inflammation. **Cosmetics & Toiletries**, 100: 45-58, 1985.
- 8) COSTA PR, CHAMPS NS, FAGUNDES TC, MACHADO FP, MIRANDA RS, DIAS DF, AFONSO WO, MELO LJ, RODRIGUES HLR, TAKIGAMI KK, GODOY JS, BRANDÃO MGL. Aplicação de fitoterápicos em feridas. In: XVI SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. **Resumos**. Recife: UFPE, 2000.
- 9) NETO MLCB, FILHO JMR, MALAFAIA O, FILHO MAO, CZECZKO NG, AOKI S, CUNHA R, FONSECA VR, TEIXEIRA HM, AGUIAR LRF. Avaliação do extrato hidroalcoólico de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, 21(supl.2): 15-20, 2006.
- 10) AMORIN E, MATIAS JEF, COELHO JCU, CAMPOS ACL, STAHLKE JR HJ, TIMI JRR, ROCHA LCA, MOREIRA ATR, RISPOLI DZ, FERREIRA LM. Efeito do uso tópico do extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu) na cicatrização de feridas cutâneas – estudo controlado em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, 21(supl. 2): 65-74, 2006.
- 11) HOEHNE FC. **O que vendem os herbanários da cidade de S. Paulo**. São Paulo: Casa Duprat, 1920.
- 12) COIMBRA R. **Notas de fitoterapia: catálogo dos dados principais sobre plantas utilizadas em medicina e farmácia**. Rio de Janeiro: Silva Araújo, 1942.
- 13) CORRÊA MP. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Ministério da Agricultura (IBDF), 1984, vol. I.
- 14) CAMARGO MTLA. **Medicina popular: aspectos metodológicos para pesquisa**. São Paulo: Almed, 1985.
- 15) SANTOS CAM, TORRES KR, LEONART R. **Plantas medicinais (herbarium, flora et scientia)**. Curitiba: Scientia et Labor, 1988.
- 16) VIEIRA LS. **Fitoterapia da Amazônia: manual das plantas medicinais**. São Paulo: Editora Agronômica Ceres, 1992.
- 17) COSTA AF. **Farmacognosia**. 5ª ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 1994, vol. I.
- 18) LORENZI H, MATOS FJA. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Nova Odessa: Plantarum, 2002.
- 19) SIMÕES CMO, SCHENKEL EP, GOSMANN G, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5ª ed. Porto Alegre: UFRGS/UFSC, 2003.
- 20) GILBERT B, FERREIRA JLP, ALVES LF. **Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas**. Curitiba: Abifito, 2005.
- 21) ALONSO JR. **Tratado de fitofármacos y nutracéuticos**. Rosário (Argentina): Corpus, 2004.
- 22) PALERMO D, PEREIRA LCM, MELLO JCP, HERNANDES L. Atividade cicatrizante do barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville] em feridas cutâneas. XVII SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. **Resumos**. Cuiabá: UFMT, 2001.
- 23) VIEIRA FC, MELLO JCP, MELLO EVS. Cicatrização cutânea após aplicação tópica de Nebacetin e barbatimão em feridas de ratos: estudo clínico e histológico. In: ENCONTRO ANUAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA. **Resumos**. Maringá: Uem, 1998.
- 24) HERNANDES L, PEREIRA LCMS, PALLAZO F, PALERMO D, MELLO JCP. Fitoterapia x cicatrização cutânea: aplicação de pomada com extrato de barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville] em feridas cutâneas. III SEMINÁRIO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE. **Resumos**. Maringá: Uem, 2001.
- 25) TOLEDO CEM, SANTOS FS, MELLO JCP. Controle de qualidade da matéria prima vegetal *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville Mimosaceae (barbatimão). In: XV SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. **Resumos**. Águas de Lindóia, Unifesp, 1998.



- 26) MONTEIRO, J.M.; ALBUQUERQUE, U.P.; ARAÚJO, E.L. Taninos: uma abordagem da química à ecologia. **Quim. Nova**, v.28, n 5, 892-896, 2005.
- 27) ALCANTARA JP, AYALA-OSUNA JT, QUEIROZ SRDO, RIOS AP. Levantamento etnobotânico e etnofarmacológico de plantas medicinais do município de Itaberaba-BA para cultivo e preservação. **Sitientibus Série Ciências Biológicas** 5(1): 39-44, 2005.
- 28) BERNARDES, C. O gado e as larguezas dos Gerais. **Estudos avançados**, 9(23): 1995.
- 29) LIMA JT, NUNES XP, MOURA MD, FIGUEIREDO CA. Importância dos raizeiros do município de João Pessoa – PB para a divulgação da fitoterapia no meio popular. In: XVII SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. **Resumos**. Cuiabá: UFMT, 2002.
- 30) MOTA VC, OLIVEIRA SS. Uso de plantas medicinais no tratamento de enfermidades de animais domésticos: resgate junto a funcionários da fazenda experimental da FAMEV - UFMT. In: XVII SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. **Resumos**. Cuiabá: UFMT, 2002.
- 31) MOTA, D.K.A.S.; JAYME, L.S.G.; CARMO, F.M.; RIBEIRO, J.B.C.; SOUZA, R.B.L.S.; OLIVEIRA, T.L.S.; SANTOS, E.N. Plantas medicinais indicados como anti-inflamatórios por “raizeiros” da região de Goiânia. **Infarma**, v.16, nº 1-2, 2004.
- 32) MORAIS, I.C.; SILVA, L.D.G.; FERREIRA, H.D.; PAULA, J.R.; TRESVENZOL, L.M.F. Levantamento sobre plantas medicinais comercializadas em Goiânia: abordagem popular (raizeiros) e abordagem científica (levantamento bibliográfico). **Revista Eletrônica de Farmácia** vol.2(1), 13-16, 2005.
- 33) MACEDO M, FERREIRA AR. Plantas medicinais usadas para tratamentos dermatológicos em comunidades da Bacia do Alto Paraguai, Mato Grosso. **Rev. Bras. Farmacogn.**, 14(1): 40-44, 2004.
- 34) POTT, A.; POTT, V.J.; SOBRINHO, A.A.B. Plantas úteis à sobrevivência no Pantanal. **IV Simpósio sobre recursos naturais socioeconômicos do Pantanal**. Corumbá. MS, 2004.
- 35) BRANDÃO, M.G.; BANDEIRA, C.C.; ANDRADE, G.T.B. **Circuito das Plantas Medicinais e Aromáticas de Belo Horizonte: Guia Informativo**. 2003.
- 36) BRANDÃO, M.G. **Plantas Medicinais & Fitoterapia**. Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia, 2003.
- 37) PINTO, A.A.C.; MADURO, C.B. Produtos e subprodutos da medicina popular comercializados na cidade de Boa Vista, Roraima. **Acta Amazônica** 33(2): 281-290, 2003.
- 38) GUARIN NETO G, MORAIS RG. Recursos medicinais de espécies do cerrado de Mato Grosso: um estudo bibliográfico. **Acta Bot. Bras.** 17(4): 561-584, 2003.

- 39) COSTA MP, STURTZ G, COSTA FPG, FERREIRA MC, BARROS FILHO TEP. Epidemiologia e tratamento das úlceras de pressão: experiência de 77 casos. **Acta Ortopédica Brasileira**, 13(3): 124-133, 2005.
- 40) FENNER R.; BETTI, A.H.; MENTZ, L.A.; RATES, S.M.K. Plantas utilizadas na medicina popular brasileira com potencial atividade antifúngica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol.42, nº 3, São Paulo, 2006.
- 41) BARBATIMÃO (*Stryphnodendron adstringens*). Artigos Publicados no Jornal O Aprendiz. www.oficinadeervas.com.br/repositorio/artigos_aprendiz.php?subaction=showfull&id=1149688748..
- 42) ***Stryphnodendron barbatiman* Mart.** Barbatimão. www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/stryphnodendron_barbatiman.htm.
- 43) CHAMPS, N.S.; FAGUNDES, T.C.; MELO, L.J.; RODRIGUES, H.L.; ACÚRCIO, F.A.; COSTA, P.R.; BRANDÃO, M.G.L. Utilização de plantas em feridas por pacientes do hospital público regional de Betim (MG). **Revista Méd. Minas Gerais**, 13(3):173-8, 2003.
- 44) SOUZA, T.M.; MOREIRA, R.R.D.; PIETRO, R.C.L.R.; ISSAC, V.L.B. Avaliação da atividade antiséptica de extrato seco de ***Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville** e de preparação cosmética contendo este extrato. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 17(1), Jan/Mar. 2007.
- 45) PANIZZA S, ROCHA AB, GECCHI R, SOUZA-SILVA RAP. ***Stryphnodendron barbatiman* (Velloso) Martius**: teor em taninos na casca e sua propriedade cicatrizante. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, 10, 101-106, 1998.
- 46) FELFILI JM, FILHO HCB. **Extrativismo da casca do barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* [Martius] Coville)**. Brasília: Universidade de Brasília, 2004.
- 47) KISSMANN KG, GROTH D. **Plantas infestantes e nocivas**. 1ª ed. São Paulo: Basf Brasileira, 1992, vol.II.
- 48) LOPES GC, SANCHES ACC, TOLEDO CEM, YAMAGUTI E, SAKURAGI CM, MELLO JCP. Estudo morfológico comparativo das cascas e folhas de ***Stryphnodendron adstringens*, *Stryphnodendron polyphyllum* e *Stryphnodendron obovatum* Benth.** In: V SIMPÓSIO BRASILEIRO DE FARMACOGNOSIA. Resumos. Recife: UFPE, 2005.
- 49) FELFILI JM, JÚNIOR CS, DIAS BJ, REZENDE V. Estudo fenológico de ***S. adstringens* (Mart.) Coville** no cerrado *sensu stricto* da Fazenda Água Limpa no Distrito Federal, Brasil. **Revista Brasileira de Botânica [online]**, 22(1): 83-90, abril 1999. Disponível em URL: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-84041999000100011&lng=pt&nrm=iso.
- 50) FILHO HCB, FELFILI JM. Avaliação dos níveis de extrativismo da casca do barbatimão (***Stryphnodendron adstringens* [Mart.] Coville**) no Distrito Federal, Brasil. **Árvore**, Viçosa (MG), 27(5): 735-745, 2003.



- 51) MONTEFUSCO ARG. **Anatomia ecológica do lenho de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Leguminosae), barbatimão, no Parque Estadual do Cerrado, Jaguariaíva.** Curitiba, Curso de Pós-graduação em Engenharia Florestal, 2005.
- 52) SANTOS SC, COSTA WF, RIBEIRO JP, GUIMARÃES DO, FERRI PH, FERREIRA HD, SERAPHIN JC. Tannin composition of barbatimão species. **Fitoterapia**, 73(4): 292-9, 2002.
- 53) SOUZA, V.L.; SILVA, O.A. Estrutura e distribuição espacial de uma população de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville em Cerrado da reserva biológica e estação experimental de Mogi Guaçu, Estado de São Paulo, Brasil. **Holos Environment**, v.6, n.1, 2006.
- 54) VIEIRA R.F. Conservation of medicinal and aromatic plants in Brazil. In: JANICK J. (ed.). **Perspectives on new crops and news uses.** Alexandria, VA: ASHS Press, 1999.
- 55) JACOBSON, T.K.B.; GARCIA, J.; SANTOS, S.C.; DUARTE, J.B.; FRIAS, J.G.; KLIEMANN, H.J. Influência de fatores edáficos na produção de fenóis totais e taninos de duas espécies de barbatimão (*Stryphnodendron* sp.). **Pesquisa Agropecuária Tropical**, 35(3):163-169, 2005.
- 56) VITOR SMM, CASTRO AHF, PAIVA R, ALVARENGA AA. Germinação *in vitro* e efeito do 2,4-D e BAP na indução de calogênese e nos teores de fenóis e taninos totais em *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville. Retirado de www.fevale.edu.br/seminario/cd/files/pdf/1884.pdf em 17/10/2007.
- 57) FRANÇA SC, DUARTE IB, MORAES RM, PEREIRA AMS. Micropropagation of *Stryphnodendron polyphyllum* (barbatimão). **Plant Cell, Tissue and Organ Culture** 42: 291-293, 1995.
- 58) COELHO MFB, SILVA SMP. Conservação de recursos genéticos de plantas medicinais do cerrado de Mato Grosso. In: II JORNADA PAULISTA DE PLANTAS MEDICINAIS. **Resumos.** Campinas, 1997.
- 59) BRASIL. **Pharmacopéia dos Estados Unidos do Brasil.** 1ª edição. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1926.
- 60) BRASIL. **Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil.** 2ª edição. São Paulo: Indústria Gráfica Siqueira, 1959.
- 61) BRASIL. **Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil.** 4ª ed, fasc.3. São Paulo: Atheneu, 2002.
- 62) MESQUITA JMO, COSTA JI, PRADO IL, CAMARA EC, DE SOUZA YAM, CARVALHO JCT, SARTI SJ. Estudo da composição tânica de espécies vegetais utilizadas na medicina popular brasileira. In: 44ª JORNADA FARMACÊUTICA DA UNESP ARARAQUARA e I SIMPÓSIO BRASILEIRO DE FARMACOGNOSIA. **Anais.** Araraquara, Unesp, 1997.
- 63) TOLEDO DP, PEREIRA WKV, AUDI EA, CUMAN RR, KIMURA E, NAKAMURA CV, MELLO JCP, BERSANI-AMADO CA. Atividade antiulcerogênica das frações obtidas do extrato total de *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville

– barbatimão. In: XII SEMANA DE INTEGRAÇÃO DE FARMÁCIA. **Resumos.** Maringá, UEM, 1998.

64) MORI FA, MORI CLSO, MENDES LM, SILVA JRM, MELO VAM. Influência do sulfito e hidróxido de sódio na quantificação em taninos da casca de barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*). **Floresta e Ambiente**, 10(1): 86-92, 2003.

65) YAMAGUTI E, UEMURA LM, TOLEDO CEM, MELLO JCP. Controle de qualidade e análise fitoquímica de cascas e extratos de barbatimão. In: XVII SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. **Resumos.** Cuiabá: UFMT, 2002.

66) MELLO JCP, PETEREIT F, NAHRSTEDT A. Flavan-3-ols and prodelphinidins from *Stryphnodendron adstringens*. **Phytochemistry**, 41(3): 807-813, 1996.

67) UEMURA LM, YAMAGUTI E, TOLEDO CEM, MELLO JCP. Análise farmacognóstica do barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*). In: XIV SEMANA DE INTEGRAÇÃO DE FARMÁCIA. **Resumos.** Maringá: UEM, 2000.

68) ARDISSON L, GODOY JS, FERREIRA LAM, STEHMANN JR, BRANDÃO MGL. Preparação e caracterização de extratos glicólicos enriquecidos em taninos a partir das cascas de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 12(1): 27-34, 2002.

69) ARDISSON L, GODOY JS, STEHMANN JR, SANTOS VR, COSTA PR, BRANDÃO MGL. Comportamento do propilenoglicol como solvente extratos para as cascas do barbatimão. In: XVI SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. **Resumos.** Recife, UFPE, 2000.

70) TOLEDO CEM, SANTOS FS, MELLO JCP. Padronização das cascas e folhas da matéria-prima *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville, Mimosaceae (Barbatimão). **Revista de Farmácia e Química**, vol. 29, 1997.

71) SANTOS SC, COSTA WF, BATISTA F, SANTOS LR, FERRI PH, FERREIRA HD, SERAPHIN JC. Seasonal variation in the content of tannins in barks of barbatimão species. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 16(4): 552-556, 2006.

72) FERREIRA AC, COELHO AL, JANUÁRIO AH, PEREIRA MAS, FRANÇA SC. Análise comparativa da variação sazonal de fenóis totais em *S. adstringens* e *S. polyphyllum*. In: V JORNADA PAULISTA DE PLANTAS MEDICINAIS. **Resumos.** Botucatu, Unesp, 2001.

73) PINHEIRO MHT, LIMA WN. Estudo da utilização do extrato aquoso de barbatimão (*Stryphnodendron barbatimão M.*) no ensino de química. **Eclética Química** 24: 1999.

74) SANTOS SC, MELLO JCP. Taninos. In: SIMÕES CMO, SCHENKEL EP, GOSMANN G, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 5ª ed. Porto Alegre: UFRGS/UFSC, 2003.

75) EURIDES D, MAZZANTI A, BELLETI ME, SILVA LAF, FIORAVANTE MCS, NETO NST, CAMPOS VA, LEMOS RC, JUNIOR PLS. 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, 2/3(1): 37-42, 1995, 1996.

76) BERSANI-AMADO CA, NAKAMURA CV, NAKAMURA TU, MARTINEZ, M, MELLO JCP. Avaliação das atividades anti-inflamatória e antibacteriana do extrato bruto do *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão). In: XIV SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. **Resumos**. Florianópolis: UFSC, 1996.

77) MITSUI ML, NAKAMURA CV, TOLEDO CEM, DIAS FILHO BP, MELLO JCP. Atividade antibacteriana *in vitro* das subfrações obtidas de *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão). In: X ENCONTRO ANUAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA. **Resumos**. Ponta Grossa: UEPG, 2001.

78) SOUZA TM, MOREIRA RRD, PIETRO RCLR, RANGEL VLBI. Avaliação de atividade antibacteriana de extrato de *Stryphnodendron adstringens*. In: 51ª JORNADA FARMACÊUTICA DA UNESP. **Resumos**. Araraquara: UNESP, 2004.

79) GONÇALVES AL, ALVES FILHO A, MENEZES H. Estudo comparativo da atividade antimicrobiana de extratos de algumas árvores nativas. *Arquivos do Instituto Biológico*, 72(3): 353-358, 2005.

80) AUDI EA, TOLEDO CEM, SANTOS FS, BELLANDA PR, PRADO WA, NAKAMURA U, NAKAMURA CV, SAKURAGUI CM, BERSANI-AMADO CA, MELLO JCP. Biological activity and quality control of extract and stem bark from *Stryphnodendron adstringens*. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, Argentina, 23(3): 328-333, 2004.

81) ISHIDA K, MELLO, JCP, DIAS FILHO BP, UEDA-NAKAMURA T, NAKAMURA CV. Influence of tannins from *Stryphnodendron adstringens* on growth and virulence factor of *Candida albicans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58: 942-949, 2006.

82) GRESPAN R, REBECCA MA, CERAVOLO GS, BARONI S, BERSANI-AMADO CA. Efeito tóxico de *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão). In: III SEMINÁRIO DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE. **Resumos**. Maringá, UEM, 2001.

83) REBECCA MA, IWAMOTO ELI, GRESPAN R, CUMAN KN, ASSEF SMC, MELLO JCP, BERSANI-AMADO CA. Toxicological studies on *Stryphnodendron adstringens*. *Journal of Ethnopharmacology*, 83: 101-104, 2002.

84) REBECCA MA, IWAMOTO ELI, BRACHT AMK, ASSEF SMC, CUMAN RKN, MELLO JCP, BERSANI-AMADO CA. Efeitos do extrato bruto liofilizado do barbatimão sobre mitocôndrias de fígado de rato. In: III SEMINÁRIO DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE. **Resumos**. Maringá: UEM, 2001.

85) REBECCA MA, IWAMOTO ELI, BRACHT AMK, ASSEF SMC, CUMAN RKN, PAGADIGORRIA CLS, MELLO JCP, BERSANI-AMADO CA. Effect of *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) on energy metabolism in the rat liver. *Toxicology Letters*, 143: 55-63, 2003.

86) OLIVEIRA SS, MOTA VC, BARROS WM, BARROS MM, VANZELER MLA. Efeitos do extrato metanólico de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) sobre o ciclo estral de ratas e parâmetros bioquímicos. In: XVII SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. **Resumos**. Cuiabá: UFMT, 2002.

87) OLIVEIRA SS, MOTA VC, CHING LA, VANZELER MLA. Efeitos da administração prolongada de *Stryphnodendron adstringens* (Mar.) Coville em ratas prenhes do 1º ao 4º dias de gestação – período de implantação. In: XVII SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. **Resumos**. Cuiabá: UFMT, 2002.

88) BARROS WM, OLIVEIRA SS, VANZELER MLA, CHIG LA, MOTA VC. Estudo farmacológico do extrato de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) sobre a fecundação de ratas. In: XVII REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL. **Resumos**. Salvador: FESBE, 2002.

89) OLIVEIRA SS, VANZELER MLA, CHIG LA, MOTA VC. Efeito da administração do extrato de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) no ganho de peso de ratos durante a prenhez. In: XVII REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL. **Resumos**. Salvador: FESBE, 2002.

90) OLIVEIRA SS, VANZELER MLA, CHIG LA, MOTA VC. Estudos do desenvolvimento físico dos filhotes de ratas tratadas com extrato de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão). In: XVII REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL. **Resumos**. Salvador: FESBE, 2002.

91) SOUZA NC, CARVALHO S, SPANÓ MA, 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*, 41(4): 293-299, 2003.

92) SILVA-DE-ANDRADE L, BARROS-DE-CASTRO D, CHEN-CHEN L. Efeito modulador do extrato de *Stryphnodendron adstringens* Mart. (barbatimão) contra danos induzidos pela Mitomicina C em camundongos. *J. Bras. Soc. Ecotoxicol.* 1(2): 127-130, 2006.

93) PEREIRA, C.A.; PESSOA, J.M. Intoxicação experimental de bovinos pela fava do “Barbatimão” (*Stryphnodendron barbatimão Mart.*) I. Sinais clínicos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zoot.* 41(5): 389-403, 1989a.

94) PEREIRA, C.A.; PESSOA, J.M. Intoxicação experimental de bovinos pela fava do “Barbatimão” (*Stryphnodendron barbatimão Mart.*) II. Aspectos anatomo-histopatológicos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zoot.* 41(5): 405-413, 1989b.

95) PEREIRA, C.A.; PESSOA, J.M. Intoxicação experimental de bovinos pela fava do “Barbatimão” (*Stryphnodendron barbatimão Mart.*) III. Dados laboratoriais. *Arq. Bras. Med. Vet. Zoot.* 41(5): 415-432, 1989c.



- 96) BÜRGER, M.E.; AHLERT, N.; BALDISSEROTTO, B.; LANGELOH, A.; SCHIRMER, B.; FOLETTTO, R. Analysis of the abortive and/or infertilizing activity of *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.36, n 6, São Paulo, 1999.
- 97) BIOJONE C, PROVETE DB, OLIVEIRA GA, GOUVEA CMCP. Avaliação *in vitro* da citotoxicidade de extrato etanólico de *Stryphnodendron adstringens* (Mimosoideae). Retirado de www.usp.br/siicusp/12osiicusp/ficha3495.htm em 20/07/2005.
- 98) OLIVEIRA E. Cascas adstringentes brasileiras. **Revista Brasileira de Farmácia**, 357-359, setembro 1947.
- 99) DIMECH GS, LIMA AK, SOUZA IAA, AMORIN ELC, LIMA CSA. Estudo químico e farmacológico preliminar de *Stryphnodendron barbatiman* Mart. In: XV SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. **Resumos**. Águas de Lindóia, Unifesp, 1998.
- 100) NEVES CLC, NETO JJ, IFA DR, FRACASSO JF, SILVA RFP, LEPERA EZP. Estudo dos efeitos farmacológicos de hamamélis e barbatimão. XII SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. **Resumos**. Curitiba: URPR, 1992.
- 101) LIMA JCS, MARTINS DTO. *Screening* farmacológico de plantas medicinais utilizadas popularmente como anti-inflamatórias. In: XIV SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. **Resumos**. Florianópolis: UFSC, 1996.
- 102) LIMA JCS, MARTINS DTO, JUNIOR PTS. Experimental evaluation of stem bark of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville for anti-inflammatory activity. **Phytotherapy Research**, 12: 218-220, 1998.
- 103) PEREIRA WKV, CUMAN RKN, TOLEDO DP, AUDI EA, PRADO AW, NAKAMURA CV, KIMURA E, MELLO JCP, BERSANI-AMADO CA. Atividade anti-inflamatória do *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão). In: XII SEMANA DE INTEGRAÇÃO DE FARMÁCIA. **Resumos**. Maringá: UEM, 1998a.
- 104) PEREIRA WKV, TOLEDO DP, CUMAN RN, AUDI EA, NAKAMURA CV, KIMURA E, MELLO, JCP, BERSANI-AMADO CA. Atividade anti-inflamatória das frações obtidas do extrato total de *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão). In: ENCONTRO ANUAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA. **Resumos**. Maringá, UEM, 1998b.
- 105) ALBUQUERQUE HN, ALBUQUERQUE ICS, MONTEIRO JA, BARBOSA AR, SOUZA SM, CAVALCANTI MLF. Uso de plantas medicinais no tratamento de répteis em cativeiro: um estudo preliminar. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, 4(1): 2004.
- 106) PEREIRA WKV, TOLEDO DP, CUMAN RN, AUDI EA, NAKAMURA CV, KIMURA E, MELLO, JCP, BERSANI-AMADO CA. Efeito antinociceptivo das frações obtidas do extrato total de *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão). In: ENCONTRO ANUAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA. **Resumos**. Maringá, UEM, 1998c.

- 107) ENDO TH, BELENTANI RM, DANTAS JA, CUMAN RKN, ASSEF SMC, MELLO JCP, BERSANI-AMADO CA. Atividade antinociceptiva do *Stryphnodendron adstringens* (Martius) – barbatimão. In: XIV SEMANA DE INTEGRAÇÃO DE FARMÁCIA. **Resumos**. Maringá: UEM, 2000a.
- 108) ENDO TH, BELENTANI RM, CUMAN RKN, ASSEF SMC, BERSANI-AMADO CA. Efeito antinociceptivo de *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão). In: IX ENCONTRO ANUAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA. **Resumos**. Londrina: UEL, 2000b.
- 109) COUTINHO H, PINTO DS, RIBEIRO JEG, FRIEDMANN H. Ação anti-edematosa do *Stryphnodendron barbatiman* (barbatimão) a 1% em comparação com a clorhexidina a 0,12%. **Revista Odonto Ciência**, 19(45): 201-205, 2004.
- 110) AUDI EA, TOLEDO DP, PERES PG, KIMURA E, PEREIRA WK, MELLO JCP, NAKAMURA CV, PRADO WA, CUNAN RK, BERSANI-AMADO CA. Gastric antiulcerogenic effects of *Stryphnodendron adstringens* in rats. **Phytotherapy Research**, 13(3): 264-266, 1999.
- 111) MARTINS DTO, LIMA JCS, RAO VSN. The acetone soluble fraction from bark extract of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville inhibits gastric acid secretion and experimental gastric ulceration in rats. **Phytotherapy Research**, 16: 427-431, 2002.
- 112) SAMPAIO MM. **Avaliação histológica da epiderme de ratos quando submetidos à aplicação tópica de barbatimão**. São Paulo, 2005. Retirado de www.belezain.com.br/trabcientificos/barbatimao.doc.
- 113) FIGUEIRA, E.L.Z.; NETO, N.L.; COELHO, V.N.P.; FUNGHETO, S.S.; BERNARDES, V.V.; SOARE, J.S. Biological effect of a glycolic extract of the stem bark of (*Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville) on cicatrization of cutaneous wounds in mice. **Planta Med**. 73, 2007.
- 114) LOPES, G.C.; SANCHES, A.C.C.; NAKAMURA, C.V.; FILHO, B.P.D.; HERNANDES, L.; MELLO, J.C.P. Influence of extracts of *Stryphnodendron polyphyllum* Mart. and *Stryphnodendron obovatum* Benth. on the cicatrization of cutaneous wounds in rats. **Journal of Ethnopharmacology** 99:265-272, 2005.
- 115) MINATEL DG. **Efeitos do ultrassom e laser de baixa intensidade sobre a ação cicatrizante de ativos de Stryphnodendron polyphyllum M. em lesões em ratos e úlceras de pressão em humanos**. Ribeirão Preto: Unaerp, 2003.
- 116) MINATEL DG, LIARC, COUTO LB. Effect of laser of low intensity in the reduced tecidual repair by the *Stryphnodendron adstringens* M. in rats. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** 39(supl. 2): 78, 2003.



- 117) COUTO LB, FERREIRAR, MINATEL DG, GOMES OA, FÉLIX P. Effect of ultrasound associated with the *Stryphnodendron adstringens* M. in surgical injury in rats. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** 39(supl. 2): 319, 2003.
- 118) KASHIMA S, PIETRO RCLR, SATO DN, CANDIDO RH, ERRERA MC, CHIODA RA, SCARAMUCCA EC, JANUARIO AH, OLIVEIRA JB, FRANÇA SC. Atividade do extrato de *S. polyphyllum* frente a cepas bacterianas multiresistentes. In: III JORNADA PAULISTA DE PLANTAS MEDICINAIS. **Resumos**. Campinas, CPQBA/UNICAMP, 1997.
- 119) ALVES TMA, SILVA AF, BRANDÃO M, GRANDI TSM, SMÂNIA EFA, SMÂNIA JÚNIOR A, ZANI CL. Biological screening of brazilian medicinal plants. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz** 95(3): 367-373, 2000.
- 120) TOLEDO CEM, UEMURA LM, YAMAGUTI E, MITSUI ML, NAKAMURA CV, MELLO JCP. Isolamento químico e avaliação microbiológica das cascas do vegetal *Stryphnodendron adstringens (Martius) Coville*, Leguminosae. In: III SIMPÓSIO BRASILEIRO DE FARMACOGNOSIA. **Resumos**. Curitiba, UFPR, 2001.
- 121) ORLANDO SC. **Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico bruto da casca de Stryphnodendron adstringens (Martius) Coville (barbatimão)**. Franca: Mestrado em Promoção de Saúde, 2005.
- 122) GONÇALVES AL, ALVES FILHO A, MENEZES H. Atividade antimicrobiana de algumas plantas medicinais nativas contra bactérias encontradas em úlceras de decúbito. **Arquivos do Instituto Biológico**, 68(supl. 2): 133, 2006.
- 123) VALÉRIO, R.R.; CLÁUDIO, R.D.V.; BRANDÃO, M.D.G.; JUNIOR, J.B.S.; SANTOS, V.R. Susceptibility of oral microorganisms to extracts of Brazilian medicinal plants. The Preliminary Program for The 21st Annual Meeting of the Brazilian Society for Oral Research. September 8-12.
- 124) AUDI EA, BERSANI-AMADO CA, KIMURA E, MELLO JCP, PERES PGP, TROMBELLI MA, NAKAMUARA CV, OLIVEIRA RMW. Atividade antiulcerogênica do extrato total de *Stryphnodendron adstringens (Martius) Coville* – barbatimão. In: FESBE. Caxambu, 1997.
- 125) LIMA JCS, MARTINS DTO. Atividade antisecretora da fração acetônica de *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville (barbatimão). In: XVI LATINAMERICAN CONGRESS OF PHARMACOLOGY, XXXII BRAZILIAN CONGRESS OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, II INTERAMERICAN CONGRESS OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS. **Resumos**. Aguas de Lindóia, 2000.
- 126) LIMA JCS, BOTELHO NS, MARTINS DTO, CECHINEL-FILHO V, NOLDIN VF. Avaliação da ação antiúlcera das frações de *Stryphnodendron adstringens (Martius) Coville*. In: XVII SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. **Resumos**. Cuiabá: UFMT, 2002.
- 127) BEZERRA JCB, SILVA IA, FERREIRA HD, FERRI PH, SANTOS SC. Molluscicidal activity against *Biomphalaria glabrata* of brazilian cerrado medicinal plants. **Fitoterapia** 73: 428-430, 2002.

- 128) BAURIN N, ARNOULT E, SCIOR T, DO QT, BERNARD P. Preliminary screening of some tropical plants for anti-tyrosinase activity. **Journal of Ethnopharmacology** 82: 155-158, 2002.
- 129) LINHARES REC, FELIPE AMM, NOZAWA C, ROMAN WA, MELLO JCP. Antiviral activity of plant extracts to poli-and herpexvirus. In: 50th ANNUAL CONGRESS OF SOCIETY FOR MEDICINAL PLANT RESEARCH. **Book of abstracts**. Barcelona, Sociedad Española de Fitoterapia, 2002.
- 130) FELIPE, A.M.M.; RINCÃO, V.P.; BENATI, F.J.; LINHARES, R.E.C.; GALINA, K.J.; TOLEDO, C.E.M.; LOPES, G.C.; MELLO, J.C.P.; NOZAWA, C. Antiviral effect of *Guazuma ulmifolia* and *Stryphnodendron adstringens* on polivirus and bovine herpesvirus. **Biol. Pharm. Bull.** 29(6) 1092-1095, 2006.
- 131) HOLETZ, F.B.; NAKAMURA, T.U.; FILHO, B.P.D.; MELLO, J.C.P.; DIAZ, J.A.M.; TOLEDO, C.E.M.; NAKAMURA, C.V. Biological effects of extracts from *Stryphnodendron adstringens* on *Herpetomonas samuelpeessoai*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 100. n.4, 2005. http://iadr.confex.com/iadr/brazil04/preliminaryprogram/abstract_56795.htm - acesso em 17 de outubro de 2007.
- 132) LUIZE PS, TIUMAN TS, MORELLO LG, MAZA PK, UEDA-NAKAMURA T, FILHO BPD, GARCIA DAC, MELLO JCP, NAKAMURA CV. Effects of medicinal plant extracts on growth of *Leishmania (L.) amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** 41(1): 85-94, 2005.
- 133) VINAUD, M.C.; SANTOS, S.C.; FERRI, P.H.; JUNIOR, R.S.L.; BEZERRA, J.C.B. Avaliação da atividade larvicida de plantas fitoterápicas do Cerrado do gênero *Stryphnodendron* spp. sobre miracídios e cercárias de *Schistosoma mansoni*. **Revista de Patologia Tropical**, 34(2): 137-143, 2005.
- 134) NETO JJ, FRACASSO JF, NEVES MCLC, SANTOS LE, BANUTH VL. Tratamento de úlcera varicosa e lesões de pele com *Calendula officinalis* L. e/ou com *Stryphnodendron barbadetiman* (Vellozo) Martius. **Rev. Ciênc. Farm.**, São Paulo, 17: 181-186, 1996.
- 135) RIBEIRO CSA, SOUZA JL, PINHEIRO JS, NASCIMENTO E. *Stryphnodendron adstringens*: identificando a sua ação sobre úlcera varicosa através do estudo de caso de uma portadora atendida na USF – Escola, em Passos – MG. Disponível em URL www.fevale.edu.br/seminario/cd/files/pdf/1443.pdf - acesso realizado em 11 janeiro de 2007.
- 136) PAIXÃO CCB, SANTOS AV, OLIVEIRA CCC, SILVA LG, NUNES MAR. Uso de plantas medicinais em pacientes portadores de afecções bucais. www.cro-e.org.be/janabr2003/jan4.htm.