

Efeito cicatrizante do extrato fluido da *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert em fórmulas magistrais semissólidas aplicadas em lesões cutâneas de ratos

Cicatrizing effect of the fluid extract of Chamomile recutita (L.) Rauschert in magistral semisolid formulations on cutaneous lesions in rats

Fernanda Blini Marengo Malheiros¹; Angélica da Cruz Garcia²; Laisa Marques A. Souza²; Carlos Alberto Silva³

¹Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação – Uninove. São Paulo, SP – Brasil.

²Graduandas do curso de Farmácia Generalista – FAI. Adamantina, SP – Brasil.

³Professor Adjunto – UFABC, Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH). Santo André, SP – Brasil.

Endereço para correspondência

Carlos A. Silva
R. Santa Adélia, 166, Bairro Bangu
09210-170 – Santo André – SP [Brasil]

Resumo

Introdução: A *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert é popularmente conhecida como camomila. Seu óleo essencial apresenta efeito calmante, anti-inflamatório, analgésico e cicatrizante. **Objetivo:** Neste estudo, avaliou-se, macroscopicamente, o índice de cicatrização cutânea em ratos do extrato fluido da camomila em formulações semissólidas. **Métodos:** Ratos machos Wistar (n=5/grupo) foram submetidos à incisão cutânea dorsal e tratados diariamente com gel ou creme contendo extrato fluido de camomila, somente gel ou creme (controles). As lesões foram analisadas macroscopicamente e mensuradas, e o índice de cicatrização foi determinado e os resultados expressos em média e desvio-padrão seguidos do teste ANOVA. **Resultados:** A camomila a 10%, manipulada em gel, apresentou ação cicatrizante mais efetiva em relação ao creme, principalmente na fase inicial do tratamento. **Conclusão:** Esse estudo abre novas perspectivas para a extensão da aplicação/indicação da camomila em gel como forma eficiente de reparar os tecidos, especialmente em superficiais e pequenas lesões.

Descritores: Cicatrização; Camomila; Fitoterapia.

Abstract

Introduction: The *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert is popularly known as chamomile. Chamomile essential oil presents calmative, anti-inflammatory, analgesic and cicatrizing effects. **Objective:** In this study, the cutaneous cicatrizing index of the fluid extract of chamomile in semi-solid formulations was macroscopically evaluated in rats. **Methods:** Wistar male rats (n=5 per group) were submitted to cutaneous incision on the back, and daily treated with gel or cream containing fluid extract of chamomile, only gel or cream (controls). The lesions were macroscopically analysed and measured. The cicatrizing index was determined, and the results were expressed as media and standard deviation followed by ANOVA test. **Results:** It was verified that the cicatrizing action of chamomile gel was higher than cream mainly in the initial phase of the treatment. **Conclusion:** This study open new perspectives for the expansion of chamomile gel uses and indication as an efficient way of tissue reconstitution, especially in non-extensive and deep lesions.

Key words: Chamomile; Phytotherapy; Wound healing.

Introdução

O Brasil é o país que detém a maior parcela da biodiversidade de plantas medicinais do mundo, e seu povo tem considerável conhecimento sobre elas, o qual é passado de geração a geração¹. Entretanto, apenas 8% das 60.000 espécies vegetais catalogadas foram estudadas para análise de seus compostos bioativos, e dessas espécies classificadas, 1.100 foram avaliadas quanto as suas propriedades medicinais².

Ainda, as substâncias existentes na natureza têm mostrado alto potencial para o tratamento e amenização de enfermidades, resultando na crescente disponibilidade dos fitoterápicos no mercado comercial. Com o desenvolvimento da tecnologia aliado ao interesse em confirmar o conhecimento em medicina popular, observa-se maior atenção dos pesquisadores nos estudos científicos a respeito do potencial terapêutico das plantas medicinais³. A utilização de matérias-primas de origem natural ganhou popularidade e, entre elas, podem ser citados os extratos vegetais e seus derivados que, incorporados nas formulações, agregam bioatividade e funcionalidade⁴.

A forma farmacêutica, constituída de adjuvantes farmacotécnicos e componentes farmacologicamente ativos, é o estado final de como o medicamento se apresenta. De acordo com tal forma, tem-se a via de administração mais adequada levando em consideração a eficácia e a segurança do componente ativo. Entretanto, a grande desinformação relacionada às plantas, além da má qualidade dos produtos consumidos e da precariedade dos comercializados, vem comprometendo a real eficácia e a segurança dos produtos fitoterápicos no Brasil⁵. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 80% da população de países em desenvolvimento são tratadas por meio da medicina popular e, desse total, 85% usam algum tipo de erva na busca do alívio de doenças; ainda, desse total, somente 30% por indicação médica. Convém ressaltar, todavia, que as plantas medicinais exercem efeito farmacológico rele-

vante e de interesse econômico, mas, como não estão isentas de efeitos adversos, requerem cuidados e orientações específicas.

A fitoterapia foi colocada em destaque em relação à alopatia por ser um método barato e não agressivo, mas pode causar efeitos colaterais quando usada de maneira incorreta, ou seja, quando a dose ingerida pelo indivíduo for excessiva ou a porção da planta utilizada for errada, acarretando no preparo incorreto do produto. Assim, os fitoterápicos se constituem em mais uma opção terapêutica com amplo espectro de ação e custo possivelmente mais acessível. O conhecimento dos aspectos de atividade biológica do vegetal é requisito essencial para a transformação da planta medicinal no produto fitoterápico. Entre as diversas espécies vegetais utilizadas na terapêutica, destaca-se a *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, (*sin.: Matricaria chamomilla* L.), popularmente conhecida como camomila ou camomila-alemã⁶. A camomila é uma erva originária da Europa, aclimatada no Brasil, pertencente à família *Asteraceae*⁷, sendo os capítulos florais, secos ao ar e conservados ao abrigo da luz, as partes do vegetal que contêm camazuleno e alfa-bisabolol utilizados para fins terapêuticos, alimentícios e cosméticos⁸.

O óleo essencial da camomila, produto obtido por ação do calor, apresenta efeito calmante, anti-inflamatório, analgésico, antiespasmódico, cicatrizante e fitocosmético^{9,10}. Sua composição é rica em flavonoides, terpenos e polissacarídeos que lhe conferem propriedades emoliente, anti-inflamatória e antioxidante⁸. A fim de avaliar a ação cicatrizante do extrato fluido de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert em formulações semissólidas, neste estudo, demonstra-se a análise do efeito cicatrizante do extrato de camomila em gel e creme em ratos da linhagem Wistar com lesão incisional cutânea dorsal, tratados diariamente com gel ou creme de camomila a 10% no período de 14 dias. Ressalta-se que o extrato fluido é obtido sem a ação do calor sobre a matéria-prima (de origem vegetal, aqui no caso a camomila), assim seus princípios ativos são exatamente os mesmos encontrados nos fármacos respectivos.

Material e métodos

Animais

Neste estudo, foram utilizados ratos adultos machos da linhagem Wistar com aproximadamente 300 g (n=25), provenientes do Biotério Central Convencional das Faculdades Adamantinenses Integradas, FAI, Adamantina-SP. Os animais foram mantidos com acesso livre à alimentação e à água, permanecendo sob fotoperíodo a um ciclo luz-escuro de 12 horas cada. O manuseio e os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com as orientações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e as normas do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Nove de Julho, São Paulo-SP.

Preparo do extrato fluido de camomila a 10%

O extrato fluido hidroalcoólico de camomila foi obtido a partir de 250 g de flores de camomila secas, acrescido de 700 mL de álcool a 92 °GL e 300 mL de água destilada. Para melhor extração dos princípios ativos, essa solução permaneceu ao abrigo da luz e em temperatura ambiente, sendo, após 15 dias, filtrada para obtenção do extrato fluido – solução estoque.

Para o preparo de creme e gel de camomila a 10%, utilizou-se o fator de correção 4, que corresponde a 100% dividido pela concentração da solução estoque. Assim, foram utilizados 40 mL da solução estoque de camomila e quantidade suficiente para 100 g gel de carbopol (carbopol 1%; nipagin 0,15%; propilenoglicol 8%; trietanolamina q.s. e água destilada q.s.p.) ou creme base Polawax (cera Polawax 8%; vaselina líquida 8%; nipazol 0,05%; nipagin 0,15%, glicerina 6%; e água destilada q.s.p.), obtendo-se então o gel de camomila a 10% e creme de camomila a 10%, respectivamente.

Segundo Martindale¹¹, o extrato de camomila é utilizado em estágios iniciais da inflamação. É possível que o uso desse extrato na con-

centração de 10% pode ter sido imprescindível na antecipação do processo de cicatrização.

Tratamento

Os animais foram mantidos em caixas específicas para ratos, sob condições ambientais controladas. Duas horas antes do experimento, a ração e a água foram retiradas. Na sequência, os animais foram submetidos à anestesia com Xilasina® e Ketamina® na proporção de 1:1, na dose de 0,1mL, para cada 100 g de massa corpórea do animal¹². Em seguida, realizou-se tricotomia na região dorsal com área aproximada de 5 cm, poupando músculos adjacentes em todos os ratos. Após a delimitação da área tricotomizada, os animais foram submetidos à única ferida incisiva longitudinal com auxílio de tesoura de 1 cm de diâmetro e o segmento circular de pele foi removido. Posteriormente, os animais foram distribuídos em cinco grupos (n=5/grupo): grupo controle, sem tratamento; grupo gel base, tratados com gel de carbopol sem a presença do extrato fluido de camomila; grupo creme base, tratados com creme Polawax sem a presença do extrato fluido de camomila; grupo gel de camomila a 10%, tratados com gel (gel de carbopol) acrescido de camomila a 10%; e grupo creme de camomila a 10%, tratados com creme (creme Polawax) de camomila a 10%.

As lesões foram tratadas diariamente com gel base, creme base, gel de camomila ou creme de camomila e analisadas por 14 dias, após 1, 3, 7 e 14 dias da lesão dorsal. A quantidade de gel e creme de *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert aplicada no dorso de cada animal foi 1 g. As formulações foram friccionadas, com o dedo indicador protegido com luva cirúrgica, no local da lesão, por 30 vezes, para aumentar a absorção.

Análise macroscópica das lesões e índice de cicatrização

Todos os grupos experimentais foram submetidos ao exame macroscópico do processo de cicatrização, após 3, 7 e 14 dias do procedimento

de indução da ferida dorsal cutânea. Na análise macroscópica, as lesões foram examinadas para verificar a presença de hemorragia, de extensão de crostas (total, parcial ou ausente), de secreção e de reparação tecidual (completa, parcial ou ausente). As observações foram registradas com a captura de imagens, utilizando uma câmera fotográfica digital (modelo Samsung S760). A evolução do processo de cicatrização foi acompanhada em todos os grupos e nos mesmos tempos experimentais a partir da medida do diâmetro da lesão, com o auxílio de um paquímetro (cm). Os valores obtidos foram utilizados para calcular o índice de cicatrização (IC) que expressa a porcentagem de reparação tecidual, sendo inversamente proporcional a medida do diâmetro da lesão. Para determinar a velocidade do processo de cicatrização, considerou-se a relação entre a medida do diâmetro da lesão (cm) e o tempo (dias) em cada grupo experimental. Após o período de 14 dias de análise, os animais foram sacrificados com dose excessiva de anestésico na proporção de 3:1.

Análise estatística

Os dados foram expressos em média e desvio-padrão. A significância das diferenças entre as médias foi estabelecida pela análise de variância (ANOVA), e do teste estatístico Bonferroni, considerando-se a probabilidade mínima de $p \leq 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do *software* GraphPad Prism Version 5.0.

Resultados

A análise macroscópica do dorso dos ratos tratados mostrou evolução da reparação tecidual do ferimento cutâneo, ausência de hemorragia e secreção purulenta nos diferentes tratamentos e nos diferentes tempos. Durante a cicatrização houve exsudação plasmática da lesão cutânea, evoluindo para tecido de maturação e crescimento de pêlos ao redor da incisão de todos os animais (Figura 1).

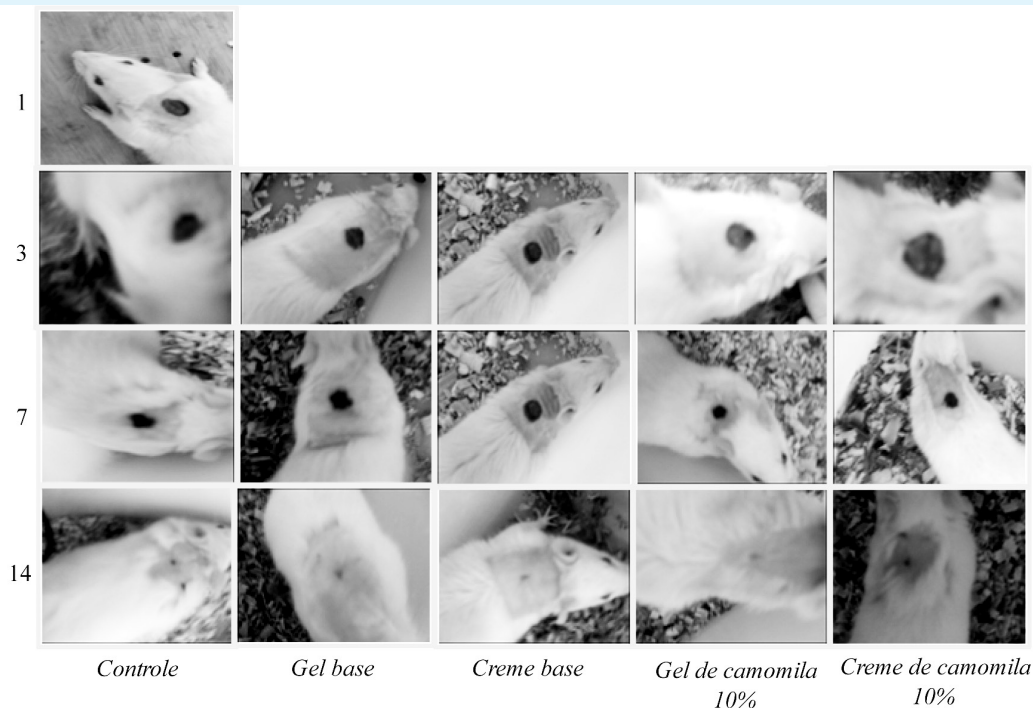


Figura 1: Análise macroscópica representativa das lesões cutâneas dos animais após 3, 7 e 14 dias de tratamento diário com gel base, creme base, gel de camomila a 10% e creme de camomila a 10% a partir da lesão. Ratos Wistar machos (n=5/grupo) foram submetidos à única ferida incisional de 1 cm e o segmento circular de pele foi removido. Aumento: 10x.

Na análise do diâmetro da lesão para avaliar o processo de cicatrização nos diferentes tratamentos, verificou-se que houve diferença significativa entre os grupos tratados com creme base ($p<0,05$) e creme de camomila a 10% ($p<0,05$) em relação ao controle, assim como, entre o gel e creme de camomila a 10%, após 3 dias de tratamento ($p<0,01$). Após 7 dias de tratamento, observou-se apenas diferença significativa entre os grupos tratados com gel de camomila a 10% e creme de camomila a 10% ($p<0,001$). Aos 14 dias de tratamento, observou-se que o grupo tratado com gel de camomila a 10% apresentou diferenças significativas em relação aos grupos controle e tratados com creme de camomila a 10% ($p<0,01$). Em síntese, esses resultados demonstram que o gel de camomila a 10% apresenta maior efetividade na reparação tecidual ao longo de 14 dias a partir das lesões induzidas

nos ratos. Esses dados podem ser observados na Figura 2, a seguir.

A Tabela 1 ilustra a velocidade em função do tempo (dias) das lesões após os diferentes tratamentos. Os dados indicam que a velocidade de cicatrização foi maior nos primeiros dias após a aplicação das diferentes formulações. Além disso, verificou-se que a rapidez da cicatrização nos animais tratados com o gel de camomila a 10% foi superior a velocidade com que cicatrizaram as lesões dos ratos que receberam o creme de camomila a 10%.

O grupo controle não recebeu tratamento. Valores expressos em centímetros por dia (cm/d) em média e desvio-padrão. * $p<0,05$: creme base *versus* controle (3 dias); & $p<0,05$: creme de camomila *versus* controle (3 dias); \$ $p<0,01$: gel de camomila *versus* gel de camomila (3 dias); *** $p<0,001$: gel de camomila *versus* creme de ca-

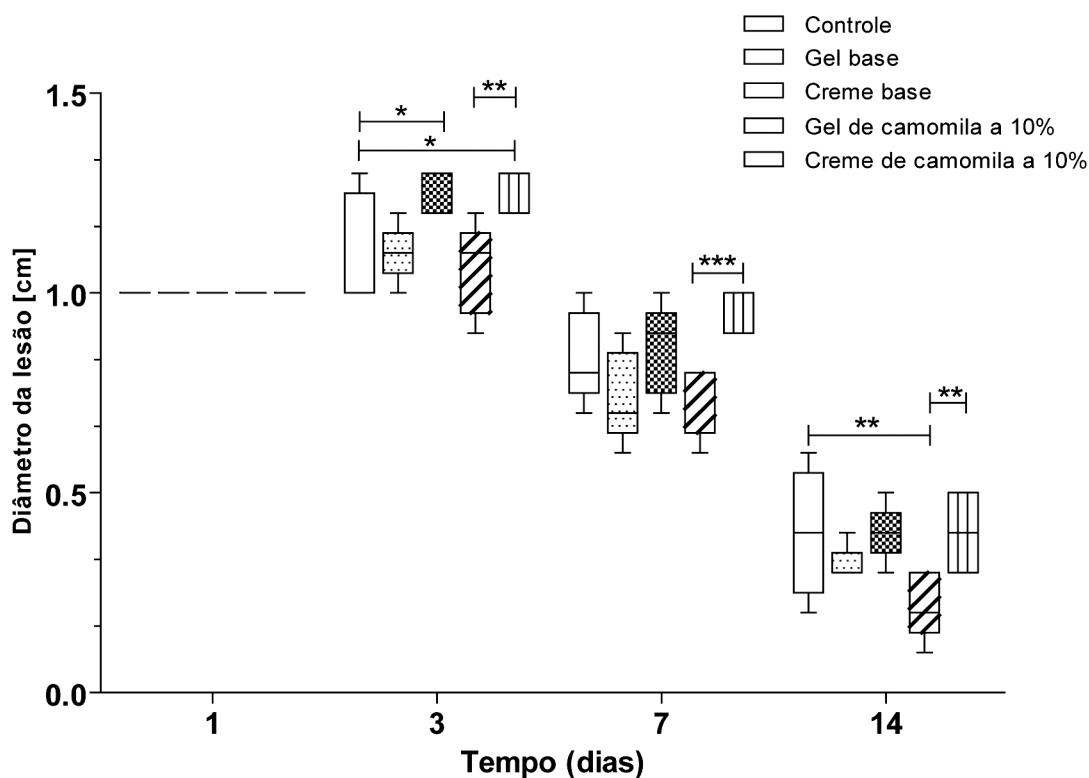


Figura 2: Diâmetro das lesões cutâneas [cm] dos animais nos dias 1, 3, 7 e 14 dos tratamentos a partir da lesão. Valores expressos em média e desvio-padrão. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$. (Teste ANOVA seguido de análise de Bonferroni).

Tabela 1: Velocidade de cicatrização dos animais submetidos à lesão cutânea dorsal nos dias 3, 7 e 14 após tratamento diário com gel base, creme base, gel de camomila a 10% ou creme de camomila a 10%

	t (d)	3	7	14
Grupos	Controle (cm/d)	0,367± 0,047	0,120± 0,016	0,029± 0,011
	Gel base (cm/d)	0,413± 0,018	0,123± 0,016	0,029± 0,005
	Creme base (cm/d)	0,367± 0,024*	0,106± 0,016	0,023± 0,003
	Gel de camomila a 10% (cm/d)	0,413± 0,018 ^{ss}	0,137± 0,008 ^{***}	0,029± 0,007 ⁺⁺
	Creme de camomila a 10% (cm/d)	0,353± 0,038 ^{&}	0,106± 0,013	0,016± 0,006 ^{##}

momila (7 dias); ++ $p < 0,01$: gel de camomila *versus* controle (14 dias); ## $p < 0,01$: gel de camomila *versus* creme de camomila (14 dias).

Discussão

Apesar de neste estudo ter sido avaliado somente o efeito macroscópico do potencial cicatrizante da camomila associada a formulações semissólidas, os resultados sugerem, a partir das medidas do diâmetro das lesões, que o gel de camomila a 10% foi mais efetivo em relação aos demais tratamentos na reparação tecidual. As lesões dos ratos do grupo gel de camomila apresentaram contração e reparação macroscópicas mais precoces que as dos animais dos outros grupos, embora tenha sido observado que, após o término do tratamento (14 dias), todos os animais analisados apresentaram a mesma reparação parcial das lesões.

Um aspecto importante a ser apresentado é que o gel de camomila mostrou acelerar o processo de cicatrização da pele previamente lesada. Deve-se levar em conta que tanto o creme base quanto o gel base foram eficazes no processo de cicatrização das lesões no início do tratamento; porém, com menor efetividade que o gel de camomila. As características umectantes

e hidratantes do gel base e creme base auxiliam a cicatrização e justificariam as observações aqui relatadas. Por outro lado, a avaliação do uso do creme com extrato fluido de *Chamomilla recutita*, em lesões cutâneas abertas de ratos, foi semelhante ao controle no aspecto macroscópico. Além disso, ressalta-se que em nenhuma das formulações provocaram irritação cutânea quando aplicadas na pele intacta.

O processo inflamatório é caracterizado pela presença de exsudato inflamatório, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, extravasamento de plasma, hemácias, leucócito, neutrófilos e monócitos, seguida da presença de macrófagos¹³, sendo a fase subsequente à remodelação. A reparação tecidual apresenta várias fases com características próprias que se desenvolvem concomitantemente¹³. Após a retirada do fragmento de pele ocorre a formação de solução de continuidade que é preenchida inicialmente por fibrina, coágulo e exsudato inflamatório, formando a crosta que recobre a ferida^{13,14}.

O extrato fluido de camomila foi o escolhido a partir dos relatos populares e científicos de seu potencial cicatrizante. Ainda, a facilidade de uso, ou seja, 1 grama da droga vegetal ser correspondente a 1 mL do extrato fluido justificam esse estudo. Segundo Martindale¹¹, o extrato de camomila é utilizado em estágios iniciais da inflamação. É possível que seu uso na concentração de 10% pode ter sido imprescindível na antecipação do processo de cicatrização. Ainda é provável que em outras concentrações a camomila possa ser mais efetiva ou que apresente outros efeitos farmacológicos. Outras indicações do óleo essencial da camomila são calmante, anti-inflamatório, analgésico, antiespasmódico, carminativo, cicatrizante e emenagogo; é também utilizado em cólicas intestinais, além da fitocosmética.

Possíveis alterações nas matérias-primas, como procedimentos de extração e isolamento, composição química, transporte, condições de armazenamento e temperatura podem influenciar na eficácia terapêutica. O grande número de composições químicas dos extratos fitoterápicos

também pode causar instabilidade às formulações. A segurança e a eficácia dos fitoterápicos devem ser definidas para cada produto, pois dependem de diversos fatores, tais como a metodologia de obtenção dos extratos, a formulação e a forma farmacêutica do produto final, testes toxicológicos e clínicos¹⁵.

A padronização das condições e a verificação *in vivo* da eficiência farmacológica torna-se essencial para a reprodutibilidade dos resultados. Novas utilizações de tecnologias já usadas em outras áreas do conhecimento, como espectrometria de massas, cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC) e Fourier Transform Raman (FT-Raman), podem auxiliar nas avaliações de eficácia e reprodutibilidade terapêutica das matérias-primas.

Assim, sugere-se a possibilidade de realização de um experimento no qual os animais fossem submetidos a duas incisões cutâneas dorsais, das quais em uma delas seria aplicada a forma farmacêutica de interesse e a outra seria o controle negativo experimental do próprio animal. Isso poderia minimizar as variações experimentais e otimizar a verificação do efeito cicatrizante da camomila. Além disso, a análise histopatológica dos tecidos em diferentes tempos poderia auxiliar a evidência do efeito cicatrizante antecipado observado macroscopicamente após o tratamento com gel de camomila, já que permite visualização dos elementos celulares que antecedem a cicatrização, entre elas o recrutamento de células inflamatórias.

Ressalta-se que, entre os dias 1 e 3 da indução da lesão e posteriores tratamentos, observou-se que, mais de 85% dos animais de todos os grupos experimentais, mostrou aumento dos diâmetros das lesões comparadas à medida inicial de 1 cm. Essa alteração das medidas das lesões pode ser justificada pelo fato de que as feridas abertas são submetidas a processo de retração na tentativa de reparar a lesão. Sabe-se que as sequências de eventos biológicos, dinâmicos e complexos que ocorrem após a lesão visam promover o reparo¹⁶.

A legislação em vigor, Resolução RDC nº 48 de 16 de março de 2004, visa regulamentar e oficializar o desenvolvimento e o uso de fitoterápicos, de modo a contrapor a expressão “[...] o que é natural não possui efeitos colaterais [...]” Diversos autores têm demonstrado que as plantas medicinais possuem efeitos indesejáveis e muitas vezes tóxicos^{17, 18}. A ausência de informação não necessariamente significa ausência de toxicidade ou contraindicação, mas pode estar associada à falta de estudos a esse respeito. Diante disso, neste estudo, destaca-se a importância dos conhecimentos das bases farmacotécnicas para facilitar aplicação do produto final e garantir sua eficácia terapêutica, ressaltada pelos resultados das formas farmacêuticas semissólidas básicas e incorporadas com extratos fitoterápicos¹⁹, como o de camomila.

Conclusão

A análise dos resultados permitiu constatar que o grupo de animais tratados com gel de camomila a 10% foi mais efetivo na aceleração do processo de cicatrização da lesão, quando comparado aos demais grupos experimentais e controle. O protocolo para a obtenção das formulações utilizadas neste trabalho é de fácil aplicabilidade, pois não necessita de aparatos tecnológicos ou auxílio instrumental para ser desenvolvido. Em síntese, este estudo abre novas possibilidades para a extensão de pesquisas e aplicação/indicação da camomila a 10% em gel como forma eficiente de reparação tecidual, especialmente em superficiais e pequenas lesões.

Referências

1. Leão RBA, Ferreira MRC, Jardim MAG. Levantamento de plantas de uso terapêutico no município de Santa Bárbara do Pará, Estado do Pará, Brasil. *Rev Bras Farm.* 2007;88(1):21-5.

2. Guerra PM, Nodari OR. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: Simões MO et al. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5ª ed. Porto Alegre, Florianópolis: Editora Da UFRGS; 2003. p. 15.
3. Arnous HA, Santos AS, Beininger EPC. Plantas medicinais de uso caseiro – conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário. Revista Espaço para a Saúde. 2005;6(2):1-6.
4. Priest D. Novo ingrediente ativo para a pele. Cosmet Toilet. 2006;18(1):62-5.
5. Brandão MGL, Alves RMS, Moreira RA, Oliveira, PV, Manuela T, Moreira-Campos LM. Qualidade de amostras comerciais de chás de plantas medicinais. Revista Brasileira de Plantas Medicinais de Botucatu. 2002;5(1):56-9.
6. Corrêa Júnior C, Empinotti AL, Scheffer MC, Graça LR. Estudo da cadeia produtiva de plantas medicinais, condimentares e aromáticas. Curitiba: Emater PR; 2003. p. 26.
7. Matos FJ. Farmácias-vivas: sistema de utilização de plantas medicinais para pequenas comunidades. 3ª ed. Fortaleza: EUFC Edições; 1998 p. 219.
8. Lorenzi H, Matos FJA. Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum de Estudos da Flora; 2002 p. 512.
9. Nasreen U, Khan MA. Palynological studies of *Matricaria chamomilla* L. (Babuna) and its related Genera. Hamdard Medicus. 1998;41(4):94-7.
10. Foti C, Nettis E, Panebianco R, Cassano N, Diaferio A, Pia, DP. Contact urticaria from *Matricaria chamomilla*. Contact Dermatitis. San Francisco. 2000;42(6):360-1.
11. Alberti L R, Vasconcelos LS, Petroianu A. Resistência cicatricial cutânea sob efeito de hidrocortisona local ou sistêmica, em distintos períodos pós operatórios. Einstein. 2008;6(3):269-73.
12. Bevilacqua RG, Modolin MLA, Almeida CG, Chapchap P. Cicatrização. In: Goldenberg S, Bevilacqua RG. Bases da Cirurgia. São Paulo: EPM/ Springer. 1981:99-116
13. Marchini FB. Estudo Morfológico e morfonético da cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos albinos com e sem tratamento com óleo de rosa mosqueta. [dissertação – mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina; 1994.
14. Martindale. The complete drug reference. 32ª ed. London: Pharmaceutical Press; 1999. p. 1561.
15. Farias MR. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: Simões CMO, Guerra MP et al. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5ª ed. Porto Alegre, Florianópolis: Editora da UFRGS; 2004. p. 263-88.
16. Sanchez-Neto R. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas cutâneas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2%. Acta Cir Bras. 1993;8:18-23.
17. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância Sanitária. Proposta de protocolo mínimo para estudo da toxicidade de produtos fitoterápicos. Brasília, DF. 18 de maio de 1996: Ministéri da Saúde; 1996.
18. Ministério da Saúde (Brasil) .Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17 de 24 de fevereiro de 2000. Aprova o regulamento técnico visando normatizar o registro de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. Brasília, DF: Diário Oficial da União. 25 de fevereiro de 2000.
19. USP. The United States Pharmacopeia. 32nd ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2009. p. 1430.