

PERSPECTIVAS DA UTILIZAÇÃO DA *CASEARIA SYLVESTRIS* SW NA PRÁTICA CLÍNICA

PROSPECTS OF USE OF CASEARIA SYLVESTRIS SW IN CLINICAL PRACTICE

Anderson Martelli^{1*}, Thiago Antônio Moretti², Gláucia Maria Tech dos Santos³

¹ Mestre; Programa de Pós graduação em Ciências Biomédicas – Centro Universitário Hermínio Ometto, FHO\Uniararas, Araras-SP; Especialista em Laboratório Clínico pela Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, Campinas-SP.

² Doutor; Docente do Programa de Pós graduação em Ciências Biomédicas, Centro Universitário Hermínio Ometto, FHO\Uniararas, Araras-SP.

³ Doutora; Docente do Programa de Pós graduação em Ciências Biomédicas, Centro Universitário Hermínio Ometto, FHO\Uniararas, Araras-SP.

*Correspondência: martellibio@hotmail.com

RECEBIMENTO: 16/07/18 - ACEITE: 03/09/18

Resumo

Casearia sylvestris Sw, espécie vegetal arbórea conhecida por guaçatonga, disseminada pelos biomas do Brasil com prevalência destacada no sul e sudeste do país, é muito utilizada pela medicina popular e com grande importância ecológica, farmacológica e comercial. É utilizada na fitoterapia brasileira no tratamento de úlceras e gastrites, possuindo propriedades cicatrizantes, antiofídicas, anti-inflamatórias, antivirais e antirreumáticas. O objetivo deste trabalho foi retratar a utilização desse fitoterápico na prática clínica. A pesquisa foi realizada a partir de uma revisão da literatura especializada, sendo consultados artigos científicos publicados entre os anos de 1996 até o mais atual 2018. Atualmente vem ocorrendo crescente interesse nas pesquisas para o avanço do conhecimento das propriedades medicinais dos fitoterápicos, sendo possível observar os efeitos benéficos da *C. sylvestris* nas inúmeras doenças e afecções e sua ação anti-inflamatória ratificando as indicações terapêuticas populares.

Palavras-chave: *Casearia sylvestris*. Fitoterápicos. Plantas medicinais. Cicatrização.

Abstract

Casearia sylvestris Sw, an arboreal plant species known as guaçatonga, disseminated by the biomes of Brazil with prevalence prominent in the south and southeast of the country, being widely used by popular medicine and of great ecological, pharmacological and commercial importance. It is used in Brazilian herbal medicine in the treatment of ulcers and gastritis, having healing properties, antiofídicas, anti-inflammatory, antiviral and antirheumatic. The objective of this work was to describe the use of this herbal medicine in clinical practice. The research was carried out from a review of the specialized literature being consulted scientific articles published between the years of 1996 until the most current 2018. Currently, there is growing interest in research to advance the knowledge of the medicinal properties of herbal medicines and it is possible to observe the beneficial effects of *C. sylvestris* on numerous diseases and affections and its anti-inflammatory action ratifying the popular therapeutic indications.

Keywords: *Casearia sylvestris*. Phytotherapics. Medicinal plants. Healing.

Introdução

Desde os primórdios da humanidade tem-se o conhecimento da utilização de plantas com finalidades terapêuticas com mínimos efeitos adversos.¹ A utilização de plantas medicinais como fitoterápicos é uma prática que atravessa milênios, estando historicamente presente na sabedoria do senso comum, articulando a cultura de gerações passadas e atuais, visando o bem estar das pessoas,² constituindo base para o tratamento de várias doenças.³

O termo fitoterápico é definido como “produto obtido de uma planta medicinal, ou de seus derivados, a exceção de substâncias isoladas, com finalidade profilática, terapêutica ou paliativa”.⁴ Apesar dos avanços da medicina moderna, a Organização Mundial da Saúde reconhece que grande parte da população mundial depende da utilização de plantas medicinais.⁴ Numerosos estudos nos campos da etnobotânica e da etnofarmacologia destacam a importância da fitoterapia, sendo que o uso de plantas medicinais faz parte de uma prática popular, constituindo um conjunto de saberes internalizados nas diferentes culturas.⁵

Na atualidade o uso de medicamentos à base de plantas e ervas aumentou cerca de 60% na população mundial sendo utilizados nos cuidados primários à saúde com ênfase na cicatrização e

distúrbios metabólicos.⁶ Estes medicamentos têm menos efeitos secundários em comparação com a medicina convencional e, especificamente na cicatrização, atuam através de múltiplos mediadores para prevenir a inflamação e estresse oxidativo, na desinfecção, debridamento e aumento da síntese de colágeno, despertando o interesse de empresas farmacêuticas e pesquisadores de diferentes áreas do conhecimento.^{7,8} Podem ser considerados medicamentos futuros para prevenção ou cura de lesões.^{9,10}

O Brasil é detentor de vasta biodiversidade, tanto faunística como florística, além de grande variedade étnica e cultural^{11,12} e a população brasileira, principalmente a residente em zonas rurais, utiliza comumente o conhecimento tradicional acerca do potencial terapêutico de plantas medicinais.^{11,13}

Casearia sylvestris Swartz (Salicaceae) (Figura 1A) é uma árvore nativa do México, América Central e da América do Sul, com grande importância ecológica, farmacológica e comercial.^{14,15} No Brasil é encontrada principalmente nos biomas Cerrado, Mata Atlântica e Floresta Amazônica,¹⁶ sendo conhecida por diversos nomes populares, tais como cafezinho-do-mato, erva de lagarto, café-bravo e guaçatonga.^{17,18} Segundo Marquete e Vaz,¹⁸ sua altura pode variar entre três e 18 m, com folhas persistentes e inflorescências fasciculadas multiflorais (Figura 1B).



Figura 1- *Casearia sylvestris* Sw. Em A, unidade arbórea variando de 3 a 18 metros; B, folhas simples, alternas e pecioladas, possuindo forma de ponta de lança com as bordas serrilhadas. Extraído e modificado de Flora Digital – UFRGS.¹⁹

C. sylvestris é popularmente utilizada na fitoterapia brasileira pelas propriedades antiofídicas, anti-inflamatórias, cicatrizantes, antivirais, antirreumáticas,^{20,21} assim como no tratamento de

úlceras e gastrites.^{22,23} Segundo Marques et al.¹² as pesquisas com esta espécie, no Brasil, tiveram grande expressão a partir de 2007 devido aos incentivos à pesquisa no âmbito tecnológico, como

também à Política de Desenvolvimento da Biotecnologia. Grande número de pessoas não possui acesso ao tratamento convencional de inúmeras patologias e a utilização de plantas medicinais pode ser um tratamento pouco dispendioso comparado aos fármacos sintéticos e mais acessível a esse público. Assim, o objetivo deste trabalho foi retratar as perspectivas da utilização de *C. sylvestris* na prática clínica.

Metodologia

Para a composição da presente revisão foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados *Medline*, *Scielo*, *Lilacs*, Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a busca de dados no *Google Acadêmico* de artigos científicos publicados até 2018 utilizando como descritores em português e inglês, isolados ou em combinação sendo consideradas com base nas seguintes Descritores em Ciências da Saúde - DeCs: *Casearia sylvestris*, fitoterápicos, plantas medicinais e cicatrização; *Casearia sylvestris. phytotherapics, medicinal plants, healing* para os artigos de língua inglesa.

Para seleção do material, efetuaram-se três etapas. A primeira foi caracterizada pela pesquisa do material compreendida entre os meses de novembro de 2017 a maio de 2018 com a seleção de 48 trabalhos. A segunda compreendeu a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, visando a uma maior aproximação e conhecimento, sendo excluídos os que não tivessem relação e relevância com o tema. Após essa seleção, buscaram-se os textos que se

encontravam disponíveis na íntegra, sendo estes, inclusos na revisão.

Os artigos selecionados e incluídos constituíram ensaios clínicos, artigos originais, revisões e revisões sistemáticas da literatura. Como critérios de elegibilidade e inclusão dos artigos, analisaram-se a procedência da revista, fator de indexação e estudos que apresentassem dados referentes à utilização da *C. sylvestris* em enfermidades publicados entre os anos de 1996 até o mais atual 2018. Na leitura e avaliação, os artigos que apresentaram os critérios de elegibilidade foram selecionados e incluídos na pesquisa por consenso. Como critério de não inclusão utilizou-se referência incompleta e informações presentemente desacreditadas, uma vez que essa pesquisa visa revisar conhecimentos atualizados sobre o tema.

Resultados

O objetivo deste estudo foi por meio de investigação focada em apresentar e discutir os achados da literatura referentes às perspectivas da utilização de *C. sylvestris* na prática clínica, identificando, selecionando, avaliando e sintetizando evidências relevantes disponíveis. Neste contexto, os artigos foram lidos e criteriosamente agrupados na categoria fitoterápicos e cicatrização tecidual e prática clínica. A estratégia de busca, depois de aplicados os critérios de inclusão/não inclusão, resultou em um total de 18 artigos para compor esta revisão (Quadro 1).

Quadro 1- Estudos eleitos para a revisão sistemática

Autoria	Ano	Tipo de Estudo
Marques et al. ¹²	2013	Atualização
Ferreira et al. ²²	2011	Experimental
Piriz et al. ²⁴	2014	Revisão
Kulchetscki et al. ²⁵	2006	Experimental
Camargo et al. ²⁶	1996	Experimental
Souza ²⁷	2010	Experimental
Campos et al. ²⁸	2015	Experimental
Albano et al. ²⁹	2013	Experimental
Lipinski et al. ³⁰	2012	Experimental

Quadro 1- Estudos eleitos para a revisão sistemática (Continuação)

Martelli et al. ³¹	2018	Experimental
Alves et al. ³²	2016	Experimental
Mattos et al. ³³	2017	Atualização
Araújo et al. ³⁴	2014	Revisão
Mesquita et al. ³⁵	2009	Atualização
Carvalho et al. ³⁶	2009	Experimental
Ameni et al. ³⁷	2015	Experimental
Carneiro et al. ³⁸	2014	Atualização
Turolla e Nascimento ³⁹	2006	Atualização

Discussão

Avanços significativos foram alcançados nas últimas décadas com a utilização de plantas medicinais em lesões cutâneas. Entre os anos de 1992 e 2012 foram estudados experimentalmente ou clinicamente, 52 espécies vegetais e um composto de ervas, dentre elas a *C. sylvestris*, sendo observado que 46 possuíam potencial elevado de cicatrização totalizando 88,5%.²⁴ Os extratos e compostos isolados a partir da *C. sylvestris* representam importante arsenal farmacoterapêutico para este fitoterápico, reforçando os relatos de seu uso na medicina tradicional e incentivando novas pesquisas visando melhor compreensão de seus componentes bioativos e suas atividades.²²

Estudo descrito de Kulchetski et al.²⁵ faz referência a uma lesão necrótica proliferativa, com secreção da mucosa de aspecto sanguinolento e purulento, localizada na região podal do membro anterior esquerdo de um cão, tratada com extrato aquoso de *C. sylvestris*. Após 12 dias do início do tratamento ocorreu desaparecimento de tecido necrótico e o ferimento aparentava início de restituição celular. Com dois meses de tratamento foi constatada cura significativa do ferimento com reconstituição quase total de todas as camadas dos diferentes tecidos celulares.

De acordo com Marques et al.¹² infusão pode ser facilmente obtida (20 g de folhas secas por 1L de água) para consumo oral (2-3 vezes/ dia), juntamente com as refeições, em caso de úlceras gástricas ou para o tratamento tópico de feridas, queimaduras, erupções cutâneas, eczema e vitiligo.

O extrato hidroalcoólico de folhas de *C. sylvestris* em lesão cutânea de ratos favoreceu a redução do processo inflamatório, proliferação de

fibroblastos e angiogênese local.²⁶ Souza²⁷ realizou a indução de ferimentos em ratos *Wistar* que foram tratadas oralmente com solução hidroalcoólica e topicamente com o extrato glicólico da *C. sylvestris*. Os animais tratados apresentaram resposta imediata e duradoura de células envolvidas na fase inflamatória, neutrófilos e macrófagos, redução do edema, estimulação da angiogênese, síntese e depósito de colágeno.

Campos et al.²⁸ realizaram queimaduras de segundo grau no dorso de ratos e trataram com extrato hidroalcoólico de folhas de *C. sylvestris* que acelerou o reparo das queimaduras com inibição na síntese de mediadores inflamatórios. Este resultado sugere potencial terapêutico desta planta no tratamento de quadros inflamatórios como ocorre nesse tipo de lesão.

Albano et al.²⁹ retrataram que *C. sylvestris* mostrou efeito antioxidante e anti-inflamatório em modelos experimentais com ratos, sugerindo que seus constituintes favorecem a redução da migração celular e da ativação de enzimas relacionada ao processo inflamatório agudo. Observaram também que *C. sylvestris* atuou na redução da resposta inflamatória tardia devido à sua capacidade de inibir a migração celular e a atividade enzimática da mieloperoxidase - MPO.

Esses dados corroboram com estudo de Lipinski et al.³⁰ onde lesões cutâneas em novilhas tratadas com extrato de folhas e galhos de *C. sylvestris* apresentaram macroscopicamente sensível melhora na cicatrização nos primeiros 2 dias de tratamento que caracteriza a fase inflamatória.

Estudo realizado por Martelli et al.³¹ onde investigou-se a ação do extrato hidroalcoólico das folhas de *C. sylvestris* no reparo de queimaduras de

2º grau em ratos *Wistar* grupo normal e diabético sendo observado que os animais diabéticos tratados com *C. sylvestris* - grupo DM-G apresentaram maiores quantificação do infiltrado inflamatório no 3º, 7º e 14º dias em relação aos demais grupos. No 21º dia não houve diferença deste parâmetro entre os

grupos estudados (Figura 1A e B). Na fibroplasia observou-se no grupo DM-G resultado superior em relação ao C em todos os períodos experimentais e, no 14º dia, aumentado também em comparação ao grupo DM-C (Figura 1C).

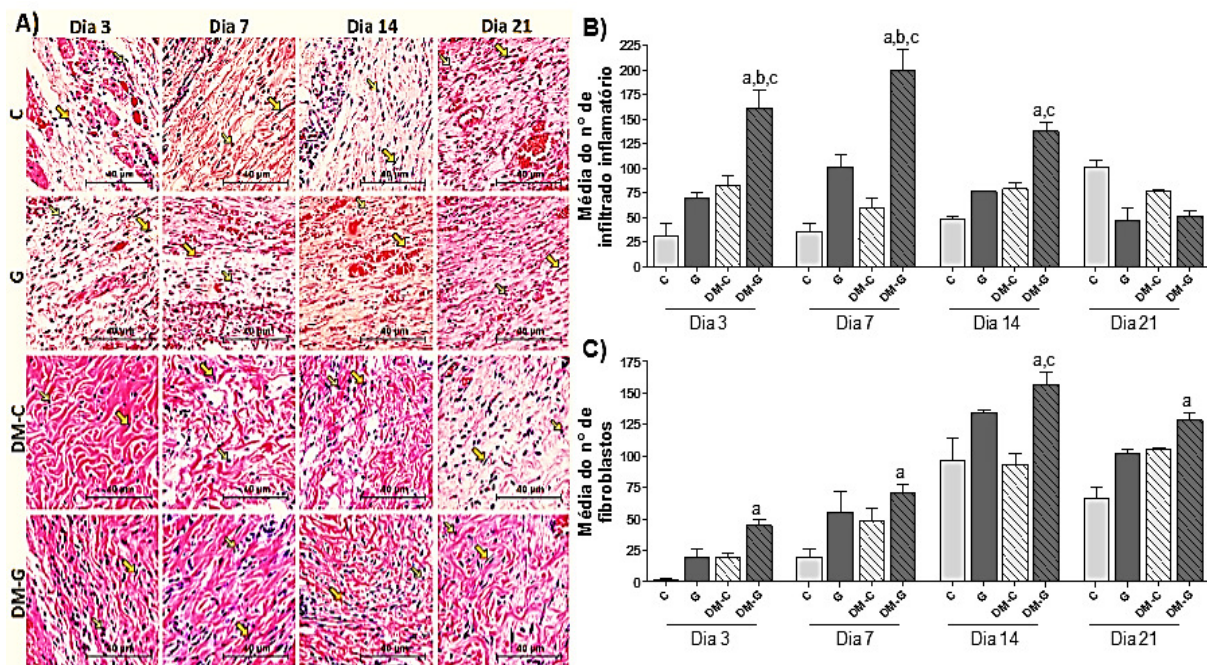


Figura 2- Fotomicrografias representativas de lesões por queimaduras de 2º grau (A) coradas com Hematoxilina e Eosina (aumento de 400x) de células inflamatórias (seta menor) e fibroblastos (seta maior); Histomorfometria de células inflamatórias (B); Histomorfometria de fibroblastos (C) dos grupos: (C) não diabéticos tratados topicamente com gel de carbopol; (G) não diabéticos tratados com extrato de *C. sylvestris* incorporado ao gel de carbopol; (DM-C) diabéticos tratados com gel de carbopol; (DM-G) diabéticos tratados com extrato de *C. sylvestris* incorporado ao gel de carbopol, nos 3º, 7º, 14º e 21º dias experimentais. n=5 ratos/grupo (a ≠ C, b ≠ G, c ≠ DM-C, d ≠ DM-G p<0.05) (ANOVA Two-Way e Tukey *post-hoc*). Extraído e modificado de Martelli et al.³¹

Alves et al.³², com objetivo avaliar a eficácia de uma solução obtida a partir da decocção de folhas de *C. sylvestris* no tratamento tópico de lesões de pele experimentalmente induzidas em camundongos *Mus musculus*, apresentou resultados promissores relacionados à eficiência do fitoterápico na cicatrização das feridas, com contínua redução da lesão durante o período experimental. *C. sylvestris* demonstra possuir constituintes que alteram a relação Na^+/K^+ -ATPase e inibem a atividade da enzima fosfolipase A2, que tem papel importante na inflamação.³³

Neste sentido, sua ação anti-inflamatória foi considerada similar à do piroxicam e meloxicam.¹² Araújo et al.³⁴ descrevem que nas avaliações fitoquímicas a maioria das propriedades farmacológicas descritas acima são atribuídas a diterpenos clerodânicos presentes em diferentes órgãos da planta, como por exemplo, as casearinas,

casearvestrinas e caseargrevinas. Mesquita et al.³⁵ relatam que um de seus compostos secundários mais importantes, a casearina, tem atividade antitumoral e citotóxica.

Vários estudos fitoquímicos com espécies de *Casearia* demonstraram o predomínio de diterpenos clerodânico e das 19 espécies de *Casearia* investigadas sob o aspecto fitoquímico, 13 apresentaram mais de 120 diterpenos clerodânicos isolados de diferentes estruturas das plantas.²⁷ Esses dados corroboram com Carvalho et al.³⁶ que, utilizando métodos cromatográficos, observaram a presença de diterpenos clerodânicos típicos de *Casearia* em extratos de todos os órgãos da planta os quais podem ser utilizados na obtenção de substâncias de interesse por suas propriedades farmacológicas.

Em relação aos possíveis efeitos tóxicos do extrato de folhas fluido de *C. sylvestris*, estudo com

ratos *Wistar* não mostrou toxicidade sistêmica como alteração da massa relativa dos órgãos, alterações hematológicas e bioquímicas sanguíneas, alterações de comportamento e apatia nas diferentes doses empregadas e nos períodos de administração.³⁷

Apesar do grande contingente de publicações em nível mundial, o Brasil vem desenvolvendo pesquisas importantes para o avanço do conhecimento das propriedades medicinais das plantas utilizadas pela população,^{24,38} com o apoio de programas e políticas que estimulam a inserção deste tipo de terapia no SUS, o que demonstra a busca pela oferta de um atendimento humanizado e integral.²⁴ Observa-se número expressivo de pesquisas brasileiras com a espécie *C. sylvestris*, provavelmente por ser uma espécie tradicionalmente utilizada na medicina popular do país.¹²

Novos estudos avaliando soluções com diferentes concentrações de *C. sylvestris* e suas aplicações em diferentes fases do processo cicatricial, além de, sobretudo, a avaliação dos aspectos histopatológicos da cicatrização sob tratamento com *C. sylvestris* são ainda necessários para melhorar o entendimento e trazer maiores esclarecimentos sobre os benefícios do uso deste fitoterápico.³²

Apesar da importância dos fitoterápicos, o fato de serem utilizados, geralmente, de forma empírica e as preparações, muitas vezes, não seguirem padrões rígidos de controle de qualidade, alguns protocolos terapêuticos envolvendo plantas medicinais podem resultar em efeitos adversos ao paciente.³⁹ O uso imprudente, muitas vezes até para finalidades diferentes daquelas tradicionalmente empregadas, identificação errônea, presença de adulterantes e contaminantes, a associações e

sinergismos possíveis, assim como obtenção ou preparo indevidos podem causar sérios problemas de saúde pública sendo importante evitar a automedicação ou o uso indiscriminado, uma vez que o emprego de plantas medicinais ou mesmo de medicamentos fitoterápicos não significa ausência total de efeitos colaterais e de reações adversas ou tóxicas.³⁴

Conclusões

Foi verificado o potencial terapêutico da espécie *Casearia sylvestris* frente a inúmeras patologias e sua ação anti-inflamatória. O reparo tecidual de ferimentos, por ser sistêmico, abrange muitos fatores que precisam interagir entre si para que haja melhora eficiente na cicatrização. Os fatores fitoquímicos presentes em *C. sylvestris* favorecem positivamente essa interação, mas muito precisa ainda ser conhecido para utilização e validação do potencial cicatrizante desta espécie.

Pesquisas devem ser conduzidas de maneira criteriosa quanto à caracterização fotoquímica do fitoterápico, bem como seu mecanismo de ação, proporcionando dessa forma maior interesse da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de produtos com qualidade comprovada, servindo como incentivo para realização de mais estudos relacionados às plantas medicinais.

A presente revisão mostra que *C. sylvestris* pode ser alternativa de tratamento na cicatrização de feridas, principalmente por seu potencial anti-inflamatório, seu baixo custo quando comparado aos fármacos sintéticos e de maior acessibilidade à população carente.

Referências

1. Maciel MA, Pinto AC, Veiga Júnior VF. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Química Nova*. São Paulo, 2002;15(3):429-38.
2. Alvim NAT, Ferreira MA, Cabral IE, Almeida Filho AJ. O uso de plantas medicinais como recurso terapêutico: das influências da formação profissional às implicações éticas e legais de sua aplicabilidade como extensão da prática de cuidar realizada pela enfermeira. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2006;14(3):316-323.
3. Carvalho ACB, Silveira D. Drogas vegetais: uma antiga nova forma de utilização de plantas medicinais. *Brasília Médica*. 2010;48(2):219-37.
4. Carvalho ACB, Nunes DSG, Baratelli TG, Shuqair NSMSAQ, Machado Netto E. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. *Revista de T & C Amazônia*, Manaus, 2007;5(11):26-32.
5. Saeidinia A, Keihanian F, Lashkari AP, Lahiji HG, Mobayyen M, Heidarzade A, et al. Partial-thickness burn wounds healing by topical treatment randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and centiderm. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(9):61-8.
6. Kumarasamyraja D, Jeganathan NS, Manavalan A. A Review on Medicinal Plants with Potential Wound Healing Activity. *Int. J Pharma Sciences*. 2012;2(4):105-11.
7. Chaturvedi AP, Kumar M, Tripathi YB. Efficacy of *Jasminum grandiflorum* L. leaf extract on dermal wound healing in rats. *Int Wound J*. 2013;10:675-82.

8. Maver T, Maver U, Stana KK, Smrke DM, Kreft S. A Review of Herbal Medicines in Wound Healing. *Int. J. Dermatol.* 2015;54:740-51.
9. Agyare C, Boakye YD, Bekoe EO, Hensel A, Dapaah SO, Appiah T. Review: African medicinal plants with wound healing properties. *J. Ethnopharmacol.* 2016;177:85-100.
10. Gramma LSS, Marques FM, Vittorazzi C, Andrade T, Frade M, Andrade TU, Endringer DC, Scherer R, Fronza M. *Struthanthus vulgaris* ointment prevents an over expression of inflammatory response and accelerates the cutaneous wound healing *Journal of Ethnopharmacology*, 2016;190:319-27.
11. Corrêa VS, Cerdeira AL, Fachin AL, Bertoni BW, Pereira PS, França SC, Momm HG, Moraes RM, Pereira AMS. Geographical variation and quality assessment of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville within Brazil. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 2012;59(7):1349-56.
12. Marques LGA, Simões ERB, Ferreira PMP, Santos MRMC, Pessoa C. Desenvolvimento do Potencial Tecnológico de *Casearia sylvestris*. *Revista GEINTEC.* 2013;3(4):70-85.
13. Silva LAF, Silva JÁ, Lima CRO, Dambros CE, Cardoso VS. Uso popular do barbatimão. In: Silva LAF, Eurides D, Paula JR, Lima CRO, Moura MI. *Manual do barbatimão.* Goiânia: Kelps, 2010:79-85.
14. Cavallari MM, Gimenes MA, Billot C, Torres RB, Zucchi MI, Cavalheiro AJ. Population genetic relationships between *Casearia sylvestris* (Salicaceae) varieties occurring sympatrically and allopatrically in different ecosystems in south-east Brazil. *Annals of Botany* 2010;106:627-36.
15. Spandre P, Zanette F, Biasi LA, Koheler HS, Niesing PC. Estaquia caulinar de guaçatonga (*Casearia sylvestris* Swartz) nas quatro estações do ano, com aplicação de diferentes concentrações de AIB. *Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu*, 2012;14(3):529-36.
16. Trecco A, Borges FA, Pierri EG, Santos AG, Chin CM, Herculano RD. Liberação de componentes do extrato de *Casearia sylvestris* Swartz empregando membranas de látex natural como suporte. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2014;35(1):89-95.
17. Almeida SP, Proença CEB, Sano SM, Ribeiro JF. Cerrado : espécies vegetais úteis. Planaltina: EMBRAPA CPAC. 1998:464.
18. Marquete R, Vaz AMSF. O gênero *Casearia* no estado do Rio de Janeiro. *Rodriguésia*, 2007;4(58):705-38.
19. Guaçatonga. Flora Digital – Ufrgs/ Fitoecologia. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/fitoecologia/florars/open_sp.php?img=4360> acesso: 19 maio 2018.
20. Esteves I, Souza IR, Rodrigues M, Cardoso LGV, Santos LS, Sertie JAA, et al. Gastric antiulcer and anti-inflammatory activities of the essential oil from *Casearia sylvestris* Sw. *Journal of Ethnopharmacology*, 2005;101(1):191-6.
21. Werle ALB, Zanetti GD, Ceron CS, Manfron MP. Avaliação da atividade de *Casearia sylvestris* Swartz (Flacourtiaceae) sobre os níveis séricos de triglicérides em ratos. *Rev. Bras. Farmacogn., João Pessoa*, 2009;19(2):400-2.
22. Ferreira PMP, Costa-Lotufo LV, Moraes MO, Barros FWA, Martins AMA, Cavalheiro AJ, Bouzane VS, Santos AG, Pessoa C. Folk Uses and Pharmacological Properties of *Casearia sylvestris*: A Medicinal Review. *An Acad Bras Cienc.* 2011;83(4):1373-84.
23. Santos AG, Ferreira PMP, Vieira Jr GM, Perez CC, Tininis AG, Silva GH, Bolzani VS, Costa-Lotufo LV, Pessoa CO, Cavalheiro AJ. Casearin X, Its Degradation Product and Other Clerodane Diterpenes from Leaves of *Casearia sylvestris*: Evaluation of Cytotoxicity Against Normal and Tumor Human Cells. *Chem Biodiv.* 2010;7(1):205-15.
24. Piriz MA, Lima CAB, Jardim VMR, Mesquita MK, Souza ADZ, Heck RM. Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. *Rev. Bras. Pl. Med., Campinas*, 2014;16(3):628-36.
25. Kulchetscki L, Quaquarelli CA, Lima PR. A guaçatonga (*Casearia sylvestris* sw.) e seu uso potencial como fitoterápico: um resultado prático de trabalho extensionista no distrito de Itaiacoca. *Revista Conexão UEPG*, 2006;1(1).
26. Camargo FG, Pereira JÁ, Bueno VS, Gomes E, Ando T. Ação do extrato alcoólico de guaçatonga diluído e tamponado em subcutâneo de camundongo: Parte II: estudo histológico. *Lecta-USF*, 1996;14(1):61-86.
27. Souza APGF. Efeito da Guaçatonga e do laser In GaP nas diferentes fases do processo de cicatrização de feridas dérmicas. *Universidade Federal de Viçosa*, 2010.
28. Campos EP, Trombini LN, Rodrigues R, Portella DL, Werner AC, Ferraz MC, Oliveira RVM. Healing activity of *Casearia sylvestris* Sw. in second degree scald burns in rodents. *BMC Res Notes*, 2015;8(269).
29. Albano MN, Silveira MR, Danielski LG, Florentino D, Petronilho F, Piovezan AP. Anti-inflammatory and antioxidant properties of hydroalcoholic crude extract from *Casearia sylvestris* Sw. (Salicaceae). *J. Ethnopharmacol*, 2013;147(3):612-7.
30. Lipinski, L.C. Wouk AFPF, Silva NL, Perotto D, Ollhoff RD. Effects of 3 topical plant extracts on wound healing in beef cattle. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2012;9(4):542-7.
31. Martelli A, Theodoro V, Gaspi FOG, Amaral MEC, Dalia RA, Aro AA, et al. *Casearia sylvestris* Improved Cutaneous Burn Repair in Diabetic Rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2018;6:551-62.

32. Alves JEO, Medeiros JAP, Catelli, MF. Avaliação da ação cicatrizante da guaçatonga (*Casearia sylvestris* Sw.) em feridas experimentalmente induzidas em camundongos. *Nucleus Animalium*, 2016;8(1):15-20.
33. Mattos ES, Frederico MJS, Colle TD, Pieri DV, Peters RR, Piovezan P. Evaluation of antinociceptive activity of *Casearia sylvestris* and possible mechanism of action. *Journal of Ethnopharmacology*, 2017;112:1-6.
34. Araújo EJF, Araújo DYML, Freitas R, Ferreira PMP. Aspectos toxicológicos da planta medicinal *Casearia sylvestris* Swartz: revisão de literatura. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 2014;35(3):355-361.
35. Mesquita ML, Paula JE, Pessoa C, Moraes MO, Lotufo LVC, Grougnet R, Michel S, Tillequin F, Espindola LS. Cytotoxic activity of Brazilian Cerrado plants used in traditional medicine against cancer cell lines. *J. Ethnopharmacol.* 2009;123:439-45.
36. Carvalho ES, Santos AG, Cavalheiro AJ. Identificação de diterpenos clerodânicos em diferentes órgãos de *Casearia sylvestris* Swartz. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2009;30(3):277-84.
37. Ameni AZ, Latorre OA, Torres LMB, Górnaiak SL. Toxicity study about a medicinal plant *Casearia sylvestris*: A contribution to the Brazilian Unified Health System (SUS). *Journal of Ethnopharmacology*, 2015;4(175):9-13.
38. Carneiro FM, Silva MJP, Borges LL, Albernaz LC, Costa JDP. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil *Revista Sapiência: sociedade, saberes e práticas educacionais*, 2014;3(2):44-75.
39. Turolla MSR, Nascimento ES. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, 2006;42(2):289-306.