

Avaliação da atividade cicatrizante do extrato etanólico da casca da *Maytenus rigida* Mart. (Celastraceae)

A. P. Lima¹; N. S. Leite²; E. A. Camargo²; C. S. Estevam²; S. M. Pantaleão¹; R. P. M. Fernandes²; S. K. P. Costa³; M. N. Muscará³; S. M. Thomazzi²

¹Departamento de Biologia Universidade Federal de Sergipe, 49100-000, São Cristóvão-SE, Brasil

²Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe, 49100-000, São Cristóvão-SE, Brasil

³Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 05508-900, São Paulo-SP, Brasil.

sarathomazzi@uol.com.br

A *Maytenus rigida* Mart., conhecida popularmente como “bom-nome”, é utilizada na medicina popular para o tratamento de processos inflamatórios e dolorosos. O objetivo deste trabalho foi avaliar a possível ação cicatrizante, bem como anti-inflamatória tópica, do extrato etanólico (EE) da casca da *M. rigida*, no modelo de ferida e cicatrização cutânea. Observamos que a administração tópica, 2 vezes ao dia, do EE da *M. rigida* não foi capaz de aumentar a tensão de abertura das cicatrizes, nem diminuir a atividade de mieloperoxidase (MPO) e infiltrado celular, após 48 h da indução da ferida. Concluímos que o EE da casca não possui atividades cicatrizante ou anti-inflamatória tópica no modelo experimental de cicatrização cutânea utilizado.

Palavras chave: plantas medicinais, bom-nome, mieloperoxidase, cicatrização

Maytenus rigida Mart., is a medicinal plant known as “bom nome” that has been used in folk medicine for the treatment of inflammatory and painful processes. The aim of this study was to evaluate the effect of the ethanolic extract (EE) of *M. rigida* on cicatrization and local anti-inflammatory activity using a model of wound healing in rats. We observed that topical administration of *M. rigida* EE twice a day neither increased the wound cicatrization nor decreased myeloperoxidase (MPO) activity and cellular infiltration after 48 h of wound induction. In conclusion EE from bark of *M. rigida* did not show any local anti-inflammatory or cicatrization activity in the model of wound healing in rats.

Keywords: Medicinal plants, bom nome, myeloperoxidase, wound healing

1. INTRODUÇÃO

A família Celastraceae compreende cerca de 85 gêneros e aproximadamente 900 espécies de ampla distribuição nas regiões tropicais e subtropicais de todo o mundo (Barroso, 1991; Brummit, 1992; Joly, 1993). O gênero *Maytenus* é formado por espécies arbustivas ou arbóreas encontradas em matas e campos (Barroso, 1991; Joly, 1993) que são largamente utilizadas pelos povos da América do Sul. As plantas desse gênero são ricas em metabólitos bioativos da classe dos terpenos ou isoprenóides (Shirota et al., 1994; Niero et al., 2006; Reyes et al., 2006; Gutierrez et al., 2007) e atividades biológicas tais como anti-inflamatória (Sanogo et al., 2006; Reyes et al., 2006; Sosa et al., 2007), antimalária (Muregi et al., 2007; Muthaura et al., 2007), antioxidante (Buffa et al., 2004; Velloso et al., 2006), antinocepsiva (Niero et al., 2006; Sanogo et al., 2006) e antitumoral (Shirota et al., 1994; Buffa et al., 2004) já foram relatadas para diversas espécies desse gênero.

As espécies de *Maytenus* são encontradas em diferentes formações vegetais, como a Mata Atlântica (*M. distichophylla* Mart. ex Reissek, *M. macrophylla* Mart.), Mata de Altitude (*M. erythroxyton* Reiss.), Campo Rupestre (*M. opaca* Reiss.), entretanto foi registrado um maior número de espécies em ambientes com vegetação de Caatinga (*M. truncata* Reiss., *M. imbricata* Mart. ex Reiss., *M. ilicifolia* Mart. ex Reiss., *M. catingarum* Reiss., *M. impressa* Reiss., *M. obtusifolia* Mart.), distribuídas predominantemente entre a Bahia e o Ceará. A espécie *Maytenus rigida* Mart. (Celastraceae), considerada nativa no nordeste do Brasil é encontrada em ambientes de caatinga e cerrado e se destaca entre todas as demais espécies de *Maytenus* citadas anteriormente por uma maior distribuição em todo o território brasileiro, com registros para os

estados do Rio Grande do Norte, Piauí, Ceará, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, Maranhão, Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo e Rio de Janeiro (Rocha et al., 2004).

A espécie *M. rigida* Mart., conhecida como “bom-homem”, “bom-nome”, “cabelo-de-negro”, “casca-grossa” ou “pau-de-colher”, é uma árvore de pequeno porte e a entrecasca do caule apresenta propriedades terapêuticas, sendo empregada nos casos de dores em geral, infecções e inflamações (Mota; Albuquerque, 2002) e suas folhas utilizadas topicamente na cicatrização, problemas dermatológicos, e em especial na *Tinea pedis* (frieira) (Andrade-Lima et al., 1979). Estudos recentes também relatam que a casca da *M. rigida* possui atividade antinociceptiva, avaliada pelo método de *tail flick* (Dias et al., 2007).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a habilidade cicatrizante e anti-inflamatória tópica do extrato etanólico (EE) da casca da *M. rigida* em modelo *in vivo* de cicatrização e modelos *ex vivo* de inflamação cutânea. Os modelos *ex vivo* utilizados para avaliação da atividade anti-inflamatória foram a medida de atividade da mieloperoxidase (MPO) e as contagens total e diferencial de células (infiltrado celular).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Coleta e identificação do material vegetal

A casca da planta *Maytenus rigida* Mart. (Celastraceae) foi coletada fora do período da floração, em Canindé do São Francisco. A identificação botânica foi realizada pelo botânico Dr. Carlos Dias da Silva Júnior, do Departamento de Biologia da Universidade Federal de Sergipe. Um espécime foi registrado no herbário da Universidade Federal de Sergipe, com o número 00767. As amostras foram colocadas em estufa (modelo MA-037) a 37°C, com renovação e circulação de ar por 48 h, até completa desidratação.

Preparação e fracionamento do extrato etanólico

A casca seca da *M. rigida* foi reduzida a pó utilizando-se um moinho de facas e, posteriormente, o pó da casca (4.546 g) submetido à extração com etanol a 90% durante 5 dias, por maceração exaustiva. Após este período, o material foi filtrado e concentrado em rota- evaporador sob pressão reduzida a uma temperatura de 50°C, obtendo-se 2.461 g do extrato etanólico.

Prospecção fitoquímica

O extrato da planta utilizada neste trabalho foi submetido à prospecção fitoquímica, seguindo-se a descrição de Matos (1997). Esta metodologia teve como objetivo detectar a ocorrência de diversos constituintes químicos presentes no EE da casca de *Maytenus rigida*.

Animais

Os animais adultos, ratos *Wistar* (180-300 g) machos, foram obtidos do Biotério Central da Universidade de São Paulo (São Paulo, Brasil) e levados ao Biotério local do Departamento de Farmacologia da USP, onde permaneceram por pelo menos 2 dias antes da realização dos experimentos. Os animais foram aleatoriamente divididos em grupos e mantidos em caixas plásticas (5 ratos/caixa) em sala com temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), com água e ração *ad libitum*, sob ciclo natural claro/escuro 12/12h, e troca diária da serragem. Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com as normas de procedimentos sobre cuidados com os animais para uso de animal em pesquisa. Todos os esforços foram realizados para minimizar o número de animais usados e o sofrimento.

Posteriormente, após o manuseio dos animais nos procedimentos *in vivo*, estes foram eutanasiados com uma dose excessiva de anestésico e deslocamento cervical, acondicionados em sacos plásticos brancos e guardados em freezer, até que fossem descartados definitivamente conforme a rotina do Departamento de Farmacologia da USP.

Para o desenvolvimento deste projeto, o mesmo foi submetido e aprovado junto ao Comitê de Ética em Pesquisa com Animais (CEPA) da UFS em 10/06/2008, sob o número de protocolo 15/08.

Ferida e Cicatrização Cutânea

O modelo de ferida e cicatrização cutânea empregado foi descrito previamente por Muscará et al. (2000). Após os animais terem sido anestesiados com xilazina e cetamina pela via intraperitoneal (16 mg/kg e 80 mg/kg, respectivamente), foi realizada uma incisão na pele dorsal de 6 cm. A seguir, foram inseridos subcutaneamente discos de esponja de álcool polivinílico (10 mm de diâmetro por 4-5 mm de espessura, previamente autoclavados por 20 min) embebidos em solução salina, os quais foram alinhados longitudinalmente em ambos os lados da ferida, perfazendo um total de 8 discos. Em seguida, as feridas foram suturadas com 10 pontos cirúrgicos e os animais submetidos aos diferentes tratamentos que consistiram na aplicação tópica (2 vezes ao dia) de 0,4 mL de creme Lanette® (veículo), EE de *M. rigida* (nas concentrações de 3, 10 ou 30 mg/0,4 mL de creme Lanette) ou pomada comercial Novaderm® (acetato de clostebol e sulfato de neomicina, ambos 5 mg/g). Após 48 h da indução da ferida, os animais foram novamente anestesiados com xilazina e cetamina (16 mg/kg e 80 mg/kg, respectivamente), sacrificados, e a pele dorsal removida cuidadosamente, bem como as esponjas para coleta do exsudato.

Preparo dos Cremes contendo o Extrato

O EE da *M. rigida* foi preparado nas concentrações de 3, 10 ou 30 mg/0,4 mL de creme de creme Lanette® (creme hidratante base para incorporar ativos). Para isso, o extrato foi misturado ao creme Lanette em graal de porcelana até se obter preparações homogêneas para serem aplicadas topicamente nos animais.

Medida de Tensão

O grau de cicatrização foi avaliado medindo-se a tensão aplicada necessária para o rompimento (re-abertura) da ferida. Para isso, foi utilizado um analgesímetro eletrônico (Insight, Ribeirão Preto, SP) que possui um transdutor de força conectado a um painel digital. A pele dos ratos no local da ferida foi cortada em tiras de 1,0 cm, e estas foram alocadas em um dispositivo desenvolvido no laboratório para a medida de tensão. Neste dispositivo, os extremos da pele ficaram presos a dois *binder clips* revestidos com tela esmeril (Norton K²246, n° 36), sendo ambos presos por hastes de metal. Uma das bases ficou parafusada a uma base de madeira e a outra ficou livre de atrito para ser movimentada. A ponteira do analgesímetro foi apoiada na base livre e a tensão foi gradualmente aumentada até que as partes do tecido cederam, sendo o valor da força máxima aplicada registrado pelo analgesímetro. Os valores de tensão estão expressos no valor equivalente em gramas que foi aplicado a base móvel.

Medida da Atividade de Mieloperoxidase (MPO)

As esponjas que foram retiradas dos animais foram espremidas com pinças para obtenção do exsudato (aproximadamente 2 mL de exsudato para cada animal) e o exsudato foi submetido a dosagem de MPO. À 50 µL de exsudato foi adicionado igual volume de tampão fosfato de potássio (50 mM, pH 6,0) contendo 0,5% de brometo de hexadeciltrimetilamônio (HTAB; Sigma Chem. Co., EUA). A seguir, as amostras foram aquecidas durante duas horas a 60°C em estufa (para inativação da catalase endógena), transferidos para tubos de microcentrífuga e centrifugados a 10.000xg durante 5 minutos. Após a centrifugação, os sobrenadantes foram coletados e usados como fonte para medida da atividade de MPO. Dez microlitros desta solução foram adicionados a 200 µL de tampão fosfato de potássio, pH 6,0 que continha 0,164 mg/mL de di-hidrocloreto de *o*-dianisidina (Sigma Chemical Co., EUA) e 0,0005% de água oxigenada (Merck, Alemanha). A mudança de absorbância (DO) foi medida em um leitor de placa (Espectra max plus 384, EUA) a 460nm durante 5 min a intervalos de 10 seg. Para o cálculo da atividade de MPO foi considerado considerando que uma unidade de atividade MPO é definida como aquela capaz de degradar um µmol de H₂O₂ por min e que corresponde a uma variação 0,0113 unidades de absorbância (Bradley et al.,1982).

Análise Estatística

Os resultados da atividade cicatrizante estão expressos como média \pm E.P.M. de $n = 4-10$ animais por grupo. A avaliação estatística dos dados foi realizada usando a análise de variância (ANOVA) para múltiplas comparações, seguida do teste de Bonferroni. Valores de p menores que 0,05 foram considerados significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Compostos ativos da *M. rigida* mostram-se efetivos em processos inflamatórios e dolorosos. A análise fitoquímica do EE bruto mostrou presença de fenóis totais, taninos, flavonas, flavanonóis, xantonas, heterosídeos flavonóides, esteróides, triterpenóides e heterosídeos saponínicos.

Dados da literatura mostram que as propriedades cicatrizantes de extratos obtidos da casca da *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poiret (Leguminosae) são atribuídas a presença de taninos e saponinas (Rivera-Arce et al., 2007). As ações terapêuticas sobre feridas e afecções cutâneas de extratos da raiz da *Echinacea purpurea* e *E. angustifolia* se devem a presença de polissacarídeos (Bonadeo et al., 1971). Entre os derivados do ácido cafeico conjugados com glicosídeos que estão presentes em frações polares de espécies da *Echinacea*, o equinacosídeo apresenta atividade anti-hialuronidase e protetora de colágeno do tipo III sobre os efeitos deletérios de radicais livres (Bauer et al., 1999). O ácido hialurônico apresenta um importante papel no processo inicial de cicatrização da ferida, alterando os níveis de proliferação celular e depósito de matriz estrutural (Chithra et al., 1998). Esta inibição enzimática protege de um possível processo infeccioso e pode, em parte, ser responsável pela ação anti-inflamatória e atividade cicatrizante de extratos, aplicados topicamente.

Após a indução de feridas, a cicatrização envolve uma seqüência complexa de eventos fisiológicos que resulta da liberação de muitos fatores (Alison, 1992). Estes eventos envolvem a migração, proliferação e diferenciação de células (Raghow, 1994), bem como a formação de colágeno para auxiliar o processo de regeneração tecidual (Muscará et al., 2000).

Nesse estudo, ao contrário do que seria esperado baseado em estudo prévios da literatura (Rivera-Arce et al., 2007), observamos que a aplicação tópica do EE da casca da *M. rigida* nas doses de 3, 10 ou 30 mg/0,4 mL de creme Lanette, 2 vezes ao dia, não apresentou atividade cicatrizante significativa após 48 h da indução da ferida em ratos, ou seja, não foi capaz de aumentar a tensão de abertura das cicatrizes na pele dorsal de ratos (Fig. 1). A preparação comercial Novaderm[®] também não foi capaz de alterar significativamente a tensão de abertura, quando comparado ao grupo de animais tratados apenas com o creme Lanete[®] (veículo) (Fig. 1). O desejável para uma atividade cicatrizante seria aumentar a tensão para romper a cicatriz e, ao invés da tendência de aumento, houve tendência à diminuição da tensão com o EE da casca da *M. rigida*. Com o creme Novaderm[®] houve tendência a aumento da tensão, porém não diferente estatisticamente. Possivelmente poderiam ser observados dados mais interessantes em tempos maiores de avaliação do que no tempo de 48 h, pois cinco dias após a indução das feridas, os valores de tensão aumentam para cerca de 40 g nos animais do grupo veículo (dados não publicados).

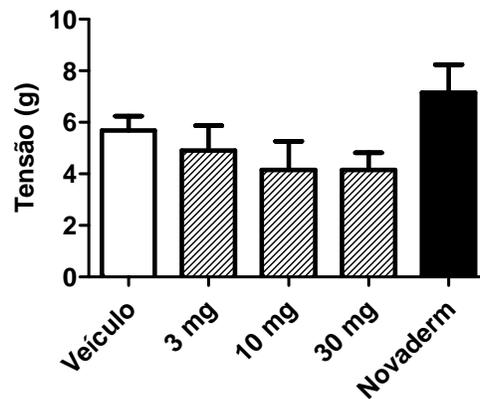


FIGURA 1: Medida de tensão de abertura das cicatrizes na pele dorsal de ratos após 48 h da indução da ferida, em grupos de animais tratados 2 vezes ao dia com 0,4 mL de creme Lanette (veículo), extrato etanólico de *Maytenus rígida* nas doses de 3, 10 ou 30 mg ou preparação comercial Novaderm® após 48 h da indução da ferida. Os valores foram expressos como média \pm EPM da tensão em g que foi aplicada a pele dorsal para haver o rompimento das extremidades da cicatriz.

No intuito de avaliar o processo inflamatório associado à indução das feridas, foi realizada a medida da atividade da MPO no exsudato das esponjas retiradas dos animais. Observamos que a aplicação tópica do EE da casca da *M. rígida* nas doses de 3, 10 ou 30 mg/0,4 mL de creme Lanette, 2 vezes ao dia, não alterou significativamente a atividade da MPO no exsudato das esponjas, após 48 h da indução da ferida. A preparação comercial Novaderm® também não foi capaz de alterar essa resposta significativamente, quando comparado ao grupo de animais controle (veículo), embora exista uma tendência a menores valores com esse tratamento (Fig. 2). Esse é um fato interessante, que pode estar associado a via de administração do EE da *M. rígida* utilizada e a consequente absorção limitada na pele dorsal de rato, pois dados de nosso laboratório e de outros autores (Santos et al., 2007) confirmam a atividade anti-inflamatória da *M. rígida* quando administrado por via oral em outros modelos de inflamação, como o edema de pata.

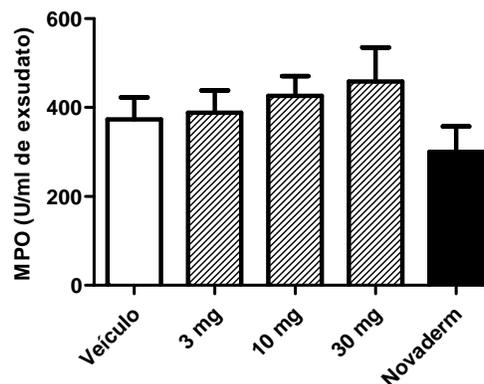


FIGURA 2: Medida da atividade de MPO no exsudato das esponjas retiradas da pele dorsal de ratos após 48 h da indução da ferida, em grupos de animais tratados 2 vezes ao dia com 0,4 mL de creme Lanette (veículo), extrato etanólico de *Maytenus rígida* nas doses de 3, 10 ou 30 mg ou preparação comercial Novaderm® após 48 h da indução da ferida. Os valores foram expressos como média \pm EPM da atividade de MPO (unidades/mL de exsudato).

4. CONCLUSÃO

Nas condições em que foi desenvolvido este trabalho, o EE da casca da *M. rigida* não apresentou atividade cicatrizante e ação anti-inflamatória tópica.

5. AGRADECIMENTO

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES (Ações Novas Fronteiras – Programa de Cooperação Acadêmica - PROCAD/NF 2007) pela concessão de auxílio financeiro para execução deste trabalho. Lima, A.P. e Leite, N.S. são bolsistas CAPES-DS (programa demanda social)

-
1. M.R. Alison , The response to injury: repair and regenerative responses. In: J.O.D. Isancson and P.G. Wright, Editors, *Oxford Textbook of Pathology: Principles of Pathology 1*, Oxford University Press, London (1992).
 2. ANDRADE-LIMA, D. et al. Reconhecimento preliminar das diversas fácies de caatinga do noroeste do estado de Sergipe. *Revista da Universidade Federal de Sergipe*, 1:, 115-120 (1979).
 3. BARROSO GM 1991. Sistemática de Angiospermas do Brasil. Viçosa: Imprensa Universitária.
 4. BAUER, O. HOHEISEL, I. STUHLFAUTH AND H. WOLF , Extracts of the Echinacea purpurea herb: an allopathic phytoimmunostimulant. *Wiener Klinische Wochenschrift* 149: 185–189 (1999).
 5. Bonadeo, I., Bottazzi, G., Gavazza, M. *Rivista Italiana E.P.P.O.S.* 53, 281–295 (1971).
 6. BRUMMIT, R.F. 1992. Vascular plant families and genera. Royal Botanic Gardens Kew, London.
 7. BUFFA, W.; BOLZANI, V.D.; FURLAN, M.; PEREIRA, S.I.V.; PEREIRA, A.M.S.; FRANCA, S.C. *In vitro* propagation of *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) as potential source for antitumoral and antioxidant quinomethide triterpenes production. A rapid quantitative method for their analysis by reverse-phase high-performance liquid chromatography. *Arkivoc* 6:137-146 (2004).
 8. CHITHRA, P.; SAJITHAL, G.B.; CHANDRAKASAN, G. Influence of Aloe vera on the glycosaminoglycans in the matrix of healing dermal wounds in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 59:179–186 (1998)
 9. DIAS, K.S.; MARQUE, M.S.; MENEZES, I.A.C.; SANTOS, T.C.; SILVA, A.B.L.; ESTEVAM, C.S.; SANT'ANA, A.E.G.; PIZZA, C.; ANTONIOLLI, A.R.; MARÇAL, R.M. Antinociceptive activity of *Maytenus rigida* stem bark. *Fitoterapia*, 78: 460-464 (2007).
 10. GUTIÉRREZ, F.; ESTÉVEZ-BRAUN, A.; RAVELO, A.G.; ASTUDILLO, L.; ZARATE, R. Terpenoids from the Medicinal Plant *Maytenus ilicifolia*. *J Nat Prod* 70:1049-1052 (2007).
 11. Joly, AB 1993. Botânica - Introdução à Taxonomia Vegetal. São Paulo: Companhia Editora Nacional.
 12. MATOS, F.J.A. Introdução à fitoquímica experimental. 2. ed. UFC: Fortaleza, 1997.
 13. MOTA, C.N.; ALBUQUERQUE, U.P. As Muitas Fases da Jurema: De Espécie Botânica à Divindade Afro-Indígena Rio de Janeiro. Recife: Edições Bagaço (2002).
 13. MUREGI, F.W.; SUZUKI, T.; MYASE, T. Antimalarial Activity of Some Plants Traditionally Used in Treatment of Malaria in Kwale District of Kenya. *J Ethnopharmacol* 112:545-551 (2007).
 14. MUSCARÁ, M.N. et al. Wound collagen deposition in rats: effects of an NO-NSAID and a selective COX-2 inhibitor. *British Journal of Pharmacology*, 129:681-686 (2000).

12. MUTHAURA, C.N.; RUKUNGA, G.M.; CHHABRA, S.C.; OMAR, S.A.; GUANTAI, A.N.; GATHIRWA, J.W.; TOLO, F.M.; MWITARI, P.G.; KETER, L.K.; KIRIRA, P.G.; KIMANI, C.W.; MUNGAI GM, NJAGI EN 2007. **Antimalarial Activity of Some Plants Traditionally Used in Treatment of Malaria in Kwale District of Kenya.** *J Ethnopharmacol* 112:545-551.
13. NIERO R, MAFRA AP, LENZI AC, CECHINEL-FILHO V, TISCHER CA, MALHEIROS A, DE SOUZA MM, YUNES RA, DELLE MONACHE F 2006. **A New Triterpene with Antinociceptive Activity from *Maytenus robusta*.** *Nat Prod Res* 20:1315-1320.
14. R. Raghov , The role of extracellular matrix in post-inflammatory wound healing and fibrosis. *The FASEB Journal* 8 (1994), pp. 823–831.
15. REYES, C.P; NUNEZ, M.J.; JIMÉNEZ, I.A. Activity of lupine triterpenoides from *Maytenus* species as inhibitors of nitric oxide and prostaglandin E₂. *Bioorg. Med. Chem.* 14: 1573-1579 (2006).
16. RIVERA-ARCE, E.; GATTUSO, M.; ALVARADO, R.; ZARATE, E.; AGUERO, J.; FERIA, I. AND LOZOYA, X. Pharmacognostical studies of the plant drug *Mimosae tenuiflorae* cortex. *J. Ethnopharmacol.*, 113:400-408 (2007).
17. ROCHA, C.S.; PIMENTEL, R.M.M.; RANDAU, K.P.; XAVIER, H.S. Morfoanatomia de folhas de *Maytenus rigida* Mart. (Celastraceae); uma espécie utilizada como medicinal no nordeste do Brasil, *Acta Farm Bonaerense* 23: 472-476 (2004).
18. SANOGO, R.; DIALLO, D.; MAIGA, A.; DE TOMMASI, N.; DE PASQUALE, R. **Analgesic and anti-inflammatory activities of the aqueous extracts of *Maytenus senegalensis*, *Stereospermum kunthianum* and *Trichilia emetica* used in the treatment of dysmenorrhoea in Mali.** *Planta Med* 72:1059-1069 (2006).
19. SANTOS, V.;L.; COSTA, V.B.M.; AGRA, M.F.; SILVA, B.A.; BATISTA, L.M. 2007. Pharmacological studies of ethanolic extracts of *Maytenus rigida* Mart (Celastraceae) in animal models. *Rev Bras Farmacognosia*, 17: 336-342 (2007).
20. SHIROTA, O.; MORITA, H.; TAKEYA, K.; ITOKAWA, H. Cytotoxic Aromatic Triterpenes from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus chuchuhuasca* *J Nat Prod* 57:1675-81 (1994).
21. SOSA, S., MORELLI, C.F., TUBARO, A., CAIROLI, P., SPERANZA, G., MANITTO, P. Anti-inflammatory activity of *Maytenus senegalensis* root extracts and of maytenoic acid. *Phytomedicine* 14, 109–114 (2007).
22. VELLOSO, J.C.R.; KHALIL, N.M.; FORMENTON, V.A.F.; XIMENES, V.F.; FONSECA, L.M.; FURLAN, M.; BRUNETTI, I.L.; OLIVEIRA, O.M.M.F. Antioxidant activity of *Maytenus ilicifolia* root bark. *Fitoterapia* 77: 243-244 (2006).