Quim. Nova, Vol. 32, No. 3, 717-721, 2009

FOTOPROTETORES DERIVADOS DE PRODUTOS NATURAIS: PERSPECTIVAS DE MERCADO E INTERAÇÕES ENTRE O SETOR PRODUTIVO E CENTROS DE PESQUISA

Thais Guaratini, Daniel Roberto Callejon, Dalton Caprari Pires e José Norberto Callegari Lopes
Lychnoflora Pesquisa e Desenvolvimento em Produtos Naturais LTDA., Rua dos Técnicos, s/n, Incubadora Supera - Campus da USP, 14049-900 Ribeirão Preto – SP, Brasil
Leonardo Mandalho Lima, Daniel Giannella Neto e Celso Sustovich
Departamento de Novos Negócios, Mantercorp Indústria Química e Farmacêutica LTDA., R. Antônio das Chagas, 1657, 04714-002 São Paulo – SP, Brasil
Norberto Peporine Lopes*
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Av. do Café, s/n, 14040-903 Ribeirão Preto – SP, Brasil

Recebido em 28/11/08; aceito em 9/3/09; publicado na web em 17/3/09

NATURAL PRODUCTS DERIVED SUNSCREEN: MARKET PERSPECTIVES AND INTERACTIONS BETWEEN BUSINESS AND RESEARCH INSTITUTES. Ultraviolet radiation is the major exogenous mediators of skin damage. To prevent such damage, sunscreen products are used. New research aims at both the elucidation of new sunscreen compounds, as well as new assets for supporting and synergistic action. In this article it is presented a systematic data of innovation for sunscreen and a discussion on prospects for partnership between universities and enterprises, where it is believed that the innovations in cosmetics, driven by the constant demand of the market in new products, may be a stimulus for the interactions between university and company in Brazil.

Keywords: sunscreen market; natural products; innovation.

INTRODUÇÃO

Dentre os fatores exógenos que podem iniciar ou contribuir para alterações na homeostasia celular, destaca-se a exposição à radiação solar, por seus efeitos cumulativos.[1] Da energia emitida pelo sol, apenas 7% atinge a superfície da Terra (o que é denominado de espectro solar terrestre), uma vez que aproximadamente 93% são retidos pela atmosfera. O espectro solar, por sua vez, em um dia de verão sem nuvens às 12 h é composto por diferentes radiações, sendo, apesar da disparidade encontrada na literatura, aproximadamente 50% de infravermelho (IV), 5% de ultravioleta (UV) e 45% de luz visível (vis).

A radiação emitida pelo sol, entre 100 e 400 nm, denominada de ultravioleta, é dividida em UVC (100-280 nm), UVB (280-320 nm) e UVA (320-400 nm), as quais são componentes da luz solar com menores comprimentos de onda. A radiação UVC é absorvida pelo oxigênio e pelo ozônio na estratosfera, enquanto que apesar de representarem uma baixa porcentagem da luz solar que atinge a superfície da Terra, as radiações UVB e UVA são importantes do ponto de vista biológico, pois podem causar diversos efeitos como, por exemplo, o desencadeamento de estresse oxidativo às células.[2] Estas radiações podem ser danosas a várias biomoléculas como, por exemplo DNA, proteínas e lipídeos, causando disfunções estruturais e funcionais.[3]

A pele é o órgão mais externo e, consequentemente, a interface entre o corpo e o meio ambiente. Assim, é a pele quem está constantemente exposta à radiação UV, acreditando-se ser este o maior mediador exógeno de danos.[4-8] Muitos fatores devem ser considerados quando se avaliam os efeitos da radiação UV na pele, tais como o comprimento de onda incidente, a dose e características cutâneas como a susceptibilidade genética individual.[9] Apesar da radiação UVB ser muito mais danosa que a UVA, ao se comparar ambas em iguais condições de exposição, a UVA é mais penetrante e está presente o dia todo, o que leva alguns pesquisadores a sugerir que esta é a responsável pelos maiores danos biológicos.[10]

As primeiras alterações induzidas pela exposição solar na pele são a inflamação, caracterizada por eritema, edema e calor sendo observada histologicamente após 6 h da exposição solar.[11] As espécies reativas oxigênio (ERO) são as principais responsáveis por esta inflamação, pois promovem ativação de diversos receptores de membrana para mediadores pró-inflamatórios, tais como o TNF-α, IL-1, IL-6.[12] Além disso, as ERO atuam na ativação da cascata intracelular de sinalização dos fatores de transcrição tais como, MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), p38, c-Jun amino terminal kinase (JNK), *activator protein* 1 (AP-1) e NF-kB.[13,14] Estes fatores de transcrição são importantes na regulação de diversos genes envolvidos na patogenia da inflamação (iNOS, COX-2), na regulação do ciclo celular, proliferação e apoptose (Bcl2, Bclx, p53).[15] Estas alterações dos mediadores inflamatórios associadas com a alteração da expressão dos genes podem promover o fotoenvelhecimento da pele e, principalmente, o câncer de pele.

A formação das ERO durante a exposição solar e consequente formação do estresse oxidativo estão associadas a vários processos da carcinogênese. Dentre estes processos destacam-se a indução de alterações estruturais do DNA resultando em mutações, alterações genéticas tais como na expressão dos proto-oncogenes e genes supressores de tumor (por exemplo, p53) e na progressão destes levando à transformação de tumores benignos em malignos.[16-18] O controle da formação das ERO pela radiação UV é de suma importância para a prevenção dos efeitos deletérios da exposição solar, principalmente a prevenção do câncer de pele, o qual é um dos mais frequentes na população brasileira e que mais cresce em número de casos no mundo todo. A seguir, serão discutidos os mecanismos para o restabelecimento do equilíbrio redox e o uso dos fotoprotetores para a prevenção da formação das ERO.

Umas das alternativas consideradas terapêuticas e profiláticas para a redução dos danos da radiação UV é o uso de antioxidantes por via tópica ou oral.[19-22] Entretanto, o uso destas terapias é bastante diver-

*e-mail: npelopes@fcfrp.usp.br

gente. Os fotoprotetores, por sua vez, atuam de maneira preventiva no tecido cutâneo. Estes podem ser classificados como "químicos", ou seja, moléculas fotoestáveis e que possuem grupos cromóforos que absorvem a radiação ou "físicos", atuando como uma barreira mecânica e impedindo assim a penetração da radiação na pele.

Os fotoprotetores estão inseridos na classe terapêutica dos emoliente-protetores dérmicos, (D02A0 – Classificação Anatômica Terapêutica, WHO – *World Health Organization*), a qual agrega além dos fotoprotetores, produtos como hidratantes, cremes para assadura, sabonetes e xampus. A ANVISA, por sua vez, classifica os protetores solares, bem como outros cosméticos que possuem também esta função como, por exemplo, algumas maquiagens, como produto de grau de risco II. Para esta classificação, os critérios foram definidos em função da probabilidade de ocorrência de efeitos não desejados, sua formulação, finalidade de uso, áreas do corpo a serem utilizados e cuidados na sua utilização.

A Resolução - RDC nº 47 de 16 de março de 2006 (ANVISA) define a "lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes" que contempla 38 compostos. Sendo assim, o uso e a concentração de substâncias para formulação de fotoprotetores no Brasil são restritos a esta lista. Algumas das moléculas presentes nesta lista estão exemplificadas na Figura 1.

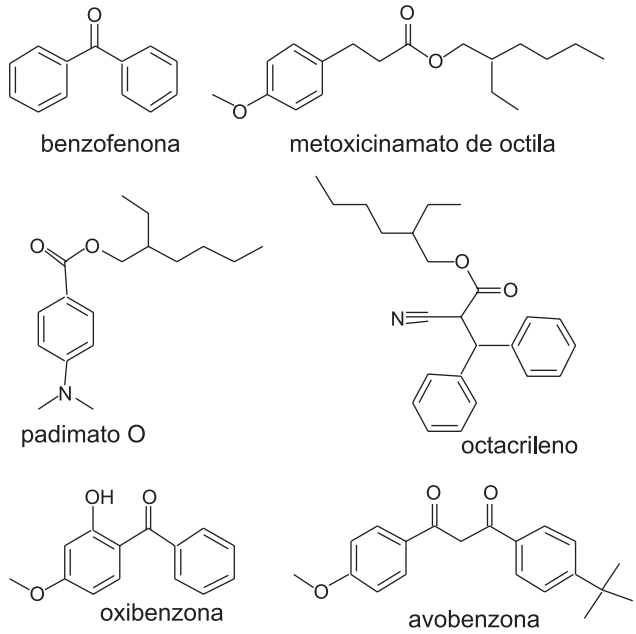

Figura 1. *Compostos utilizados nas principais associações de fotoprotetores comercializadas no Brasil. Fonte PMB IMS Health, MAT 2003-2007*

Além das substâncias desta lista, as formulações fotoprotetoras podem também conter outros compostos que atuam sinergisticamente na pele, como é o caso de antioxidantes como a vitamina E. Esta, ao ser utilizada em produtos para proteção solar e dependendo da sua formulação, pode aumentar o fator de proteção solar *in vivo*.[23] Assim como a vitamina E, outras substâncias e mistura delas, sintéticas ou de origem natural, vêm sendo amplamente estudadas, na busca da otimização dos protetores solares, ou visando ainda a busca de novas moléculas para a ampliação da lista de substâncias fotoprotetoras aprovadas.[24]

PESQUISAS DE NOVOS ATIVOS A PARTIR DA BIODIVERSIDADE BRASILEIRA

Com base nas moléculas apresentadas na Figura 1, podemos verificar a presença constante de anéis aromáticos. Essa informação é ainda mais marcante se atentarmos que os primeiros fotoprotetores químicos empregados pelo homem, no final da década de 20, foram os derivados do ácido salicílico e vários derivados do ácido cinâmico. Posteriormente, no início da década de 40, a indústria cosmética empregou derivados da quinina, mas obteve um maior sucesso 10 anos depois com o desenvolvimento dos derivados do ácido *p*-aminobenzócio.[25] Os primeiros derivados apresentaram algumas desvantagens quanto à solubilidade e ao pH e as pesquisas culminaram com o desenvolvimento do paldimato O (Figura 1).

As pesquisas de novas moléculas fotoestáveis para utilização em protetores solares ainda são extensivamente realizadas, sendo que atualmente se destaca um interesse crescente para o desenvolvimento de filtros baseados em produtos naturais. A escolha de novos ativos envolve principalmente a capacidade de absorção da luz ultravioleta pelos cromóforos de cada molécula, associada à possível atividade antioxidante.[26,27] Em recente artigo publicado neste periódico, Flor e colaboradores descrevem de forma didática que os anéis aromáticos geralmente contidos nestas estruturas possuem um substituinte doador de elétrons (como uma amina ou uma metoxila) na posição *orto* ou *para* do anel aromático. Ao absorver a radiação UV, os elétrons das insaturações situados no orbital π HOMO (orbital molecular preenchido de mais alta energia) são excitados para orbital π^* LUMO (orbital molecular vazio de mais baixa energia). Este processo não é permanente e ao retornarem para o estado fundamental, o excesso de energia absorvida é liberado em forma de calor.[28]

Existe uma grande quantidade de produtos naturais que poderiam preencher os requisitos acima e a literatura científica tem relatado uma série de atividades antioxidantes sobre estruturas contendo anéis aromáticos de outras classes de metabólitos secundários como, por exemplo, propiofenonas, derivados do ácido caféico, lignanas e flavonoides (Figura 2).[29-31] Contudo, outras classes de moléculas contendo cromóforos não aromáticos vêm recebendo destaque como, por exemplo, tocotrienois, carotenoides e micosporinas (Figura 2).[32-34]

Apesar do interesse crescente em novas moléculas e formulações fotoprotetoras, uma análise nos documentos de patentes entre os anos de 1980 a 2008 mostrou que apenas 3% das solicitações descrevem

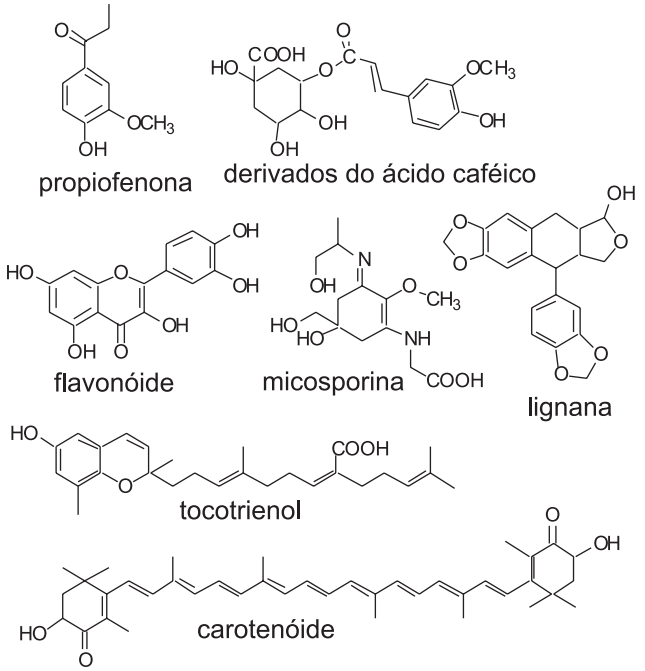

Figura 2. *Moléculas representativas de diferentes classes de metabólitos secundários com atividade antioxidante e/ou fotoprotetora*

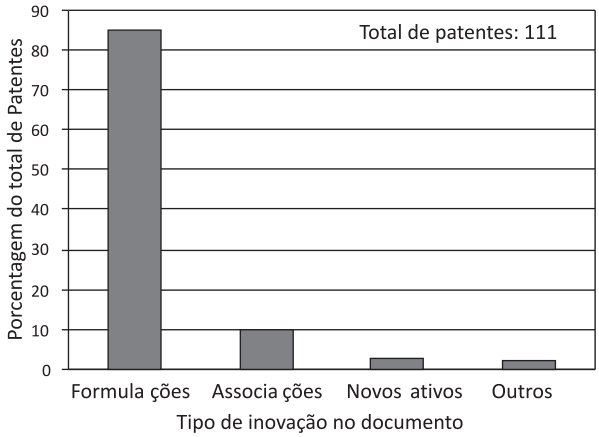

Figura 3. *Sistematização dos dados sobre tipo inovação obtidos em documentos de patentes obtidos entre 1980 a 2008 junto ao SciFinder Scholar 2007, utilizando os termos "fotoprotetor" e "proteção solar"*

o emprego de novos ativos, dos 111 documentos consultados (Figura 3) (dados analisados no programa *SciFinder Scholar 2007*).

Ainda, ao se analisarem as patentes internacionais sobre fotoprotetores, destaca-se um dos pontos que difere drasticamente entre as informações obtidas sobre as indústrias cosmética e farmacêutica. Segundo a base de dados consultada, a indústria de medicamentos mantém a grande maioria das patentes depositadas sobre fármacos em língua inglesa, enquanto que o perfil dos depósitos de fotoprotetores requisitados pelas indústrias cosméticas possui quase que uma equiparação entre depósitos em línguas inglesa e francesa (Figura 4). Esse fato pode ser explicado pela tradição da França em pesquisa em cosmetologia. Destaca-se também um número significativo de patentes de origem alemã, outro reconhecido centro de pesquisa na área de química e farmácia. Finalmente, apesar da associação constante entre a idéia do uso de fotoprotetores com produtos para a pele, a sistematização destes documentos de patentes revela que aproximadamente 15% dos produtos visam aplicações para o cabelo, o que mostra outro mercado em crescimento para novos desenvolvimentos (Figura 4).

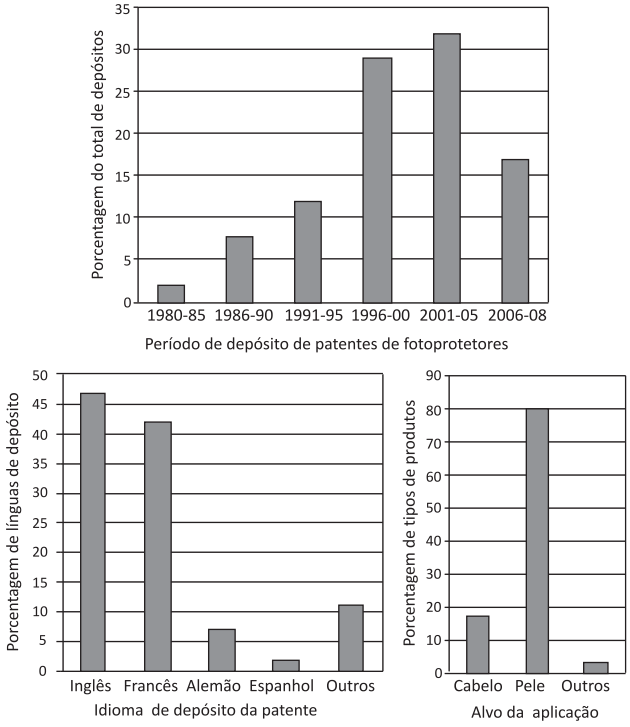

Figura 4. *Sistematização dos dados sobre período, idioma e alvo da inovação obtidos em documentos de patentes obtidos entre 1980 a 2008 junto ao SciFinder Scholar 2007, utilizando os termos "fotoprotetor" e "proteção solar"*

Quando foram analisados os documentos depositados no INPI (Instituto Nacional de Propriedade Intelectual), utilizando como termos para busca "fotoprotetores" e "proteção solar", identificaram-se 32 documentos relacionados ao mercado cosmético (Figura 5). Os dados obtidos mostram novamente um predomínio de inovações versando sobre novas formulações, seguido de associações entre ativos. Um ponto interessante é um número significativo de patentes sobre novos ativos (12%). Isso pode ser explicado pela tradição do Brasil nas pesquisas com produtos naturais, tema de interesse recorrente neste mercado.

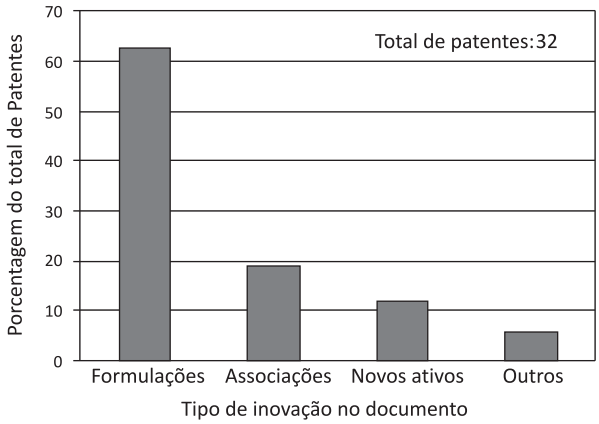

Figura 5. *Sistematização dos dados sobre tipo inovação obtidos em documentos de patentes brasileiros junto ao sistema de buscas do INPI (Instituto Nacional de Propriedade Intelectual), utilizando os termos "fotoprotetor" e "proteção solar"*

INTERAÇÃO UNIVERSIDADE E EMPRESAS

No Brasil, a maior parte dos centros de pesquisa está nas Universidades e, aliado aos tradicionais grupos de pesquisa em produtos naturais, existe um grande incentivo de algumas empresas brasileiras de produtos cosméticos visando o desenvolvimento de novos ativos desta origem para utilização em fotoprotetores. Desta maneira, com o estímulo crescente à inovação, inúmeros pesquisadores têm focado seus trabalhos na descoberta de produtos/tecnologias que possam ser transferidos às indústrias, sendo que empresas e universidades vêm interagindo na idéia de inserir novos produtos no mercado.

Apesar das pesquisas de altíssima qualidade realizadas no país, a maioria dos laboratórios das universidades carece de estruturação de acordo com os requisitos necessários ao desenvolvimento de produtos para a saúde em padrões nacionais e internacionais de qualidade (BPL – Boas Práticas de Laboratório). Além dos parâmetros de qualidade dos laboratórios, existem outros gargalos que dificultam o processo, tais como, laboratórios de toxicologia especializados, biotérios certificados e plantas de escalonamento produtivo, entre outros.

No que se refere à grande parte das empresas brasileiras, existe o problema da falta de cultura no investimento em inovação. Os empresários, por falta principalmente de um ambiente regulatório claro voltado para a pesquisa e o desenvolvimento, possuem grande aversão ao risco. Quando se trata do desenvolvimento de medicamentos, a inovação incremental vem a ser uma alternativa viável e relativamente segura para o estabelecimento de parcerias entre universidade e empresa. A inovação incremental em medicamentos compreende modificações de formulação, como desenvolvimento de novas apre-

sentações (ex. de comprimidos para solução em gotas, injetável ou xarope), formulações de liberação controlada e associações de fármacos, dentre outras, que facilitam a terapia principalmente devido a um esquema posológico mais simples e maior adesão do paciente ao tratamento. Porém, atualmente a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) – composta por representantes dos Ministérios da Saúde, Justiça, Fazenda, Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior e Casa Civil – que tem, entre suas principais funções, "a regulação do mercado e o estabelecimento de critérios para definição e ajuste de preços de medicamentos", não tem considerado essa inovação como "criação de valor", apesar de representar um benefício aos pacientes que dela poderiam se beneficiar.

Quando analisadas especificamente as empresas da área de cosmético, verifica-se uma maior preocupação e investimentos em inovação, já que isso é o seu grande fator de movimentação, o que difere, em parte, das empresas farmacêuticas. Para uma melhor compreensão dos valores do mercado de fotoprotetores é necessária a análise dos montantes comercializados em nosso país. As informações do mercado nacional de protetores solares foram extraídas da base de dados Pharmaceutical Market Brazil (PMB) comercializada pela empresa IMS Health. Esta audita os produtos atualmente denominados dermocosméticos (cosméticos prescritos por dermatologistas e/ou médicos em geral), vendidos no canal Farma (farmácias e drogarias), não englobando produtos fotoprotetores de uso cosmético, ou seja, sem necessidade de prescrição médica. Em se tratando de valores de mercado, os produtos inseridos na classe terapêutica dos emolientes/protetores dérmicos, como citado anteriormente, que inclui além dos fotoprotetores, produtos como hidratantes, cremes para assadura, sabonetes e xampus, venderam em 2007 mais de R$ 300 milhões (13 milhões de unidades). Separando-se os fotoprotetores, as vendas em 2007 foram de R$ 152 milhões, com um total de 49 produtos em 195 apresentações, fabricados por 25 empresas. Analisando-se o mercado farmacêutico como um todo desde 2003, observa-se um crescimento médio de 12% ao ano, enquanto que somente o mercado de fotoprotetores cresce em média 35% ao ano (Figura 6). Este crescimento dos fotoprotetores é acompanhado ainda pelo aumento no número de produtos, de 13 em 2003 para 49 em 2007.

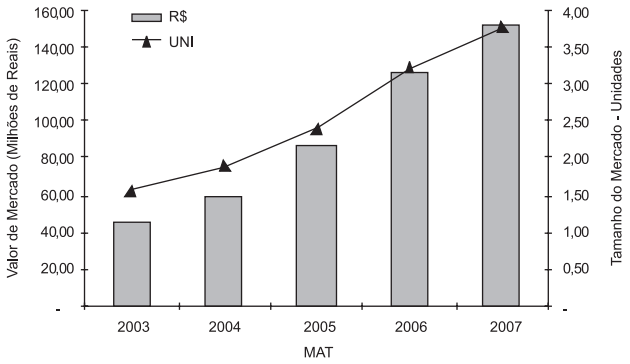

Figura 6. *Crescimento observado para os protetores solares de 2003 a 2007. Fonte: PMB IMS Health, MAT 2003-2007*

Pela análise dos dados do PMB foram identificadas 31 diferentes associações comercializadas no Brasil. Uma delas (*sun screen lotions/creams*) engloba vários produtos e representa cerca de 50% do faturamento auditado em 2007. As demais associações são a benzofenona com metoxicinamato de octila (15%), oxibenzona com padimato O (10%), avobenzona com octocrileno e dióxido de titânio (6%) e avobenzona com octocrileno (4%) (Figura 1).

Aliando-se os fatos de que o crescimento do mercado de fotoprotetores é acompanhado pelo aumento do número de produtos e que a inovação é a palavra-chave na área de cosméticos, muito se investe em pesquisa e desenvolvimento por algumas empresas do setor, inclusive no país. Além disso, o governo brasileiro também tem incentivado com uma política de atuação conjunta entre universidades e empresas. Estes incentivos à inovação tecnológica, para a área farmacêutica em geral, podem ser exemplificados pela implementação de programas de financiamento, como o Profarma II, lançado em novembro de 2007 e o CRIATEC, ambos do BNDES, além de programas da FINEP e editais do CNPq. Ademais, existem mecanismos de incentivo fiscal como a Lei do Bem (Lei nº 11196/2005), a qual não necessita de anuência prévia ao seu uso.

Finalmente, os autores acreditam que uma aproximação entre universidades e empresas, seja ela no modelo *spin-off* ou entre grandes corporações, nas diversas etapas da pesquisa estão permitindo uma maior facilidade no processo de transferência de tecnologia, uma vez que os convênios são celebrados antes do produto ter sido finalizado, permitindo assim o sigilo necessário para o mercado. Contudo, essa aproximação depende de uma ruptura com o temor ao risco, ponte esta que poderá, em um futuro breve, ser ocupada pelas empresas de base tecnológica.

REFERÊNCIAS

1. Ichihashi, M.; Ueda, M.; Budiyanto, A.; Bito, T.; Oka, M.; Fukunaga, M.; Tsuru, K.; Horikawa, T.; *Toxicology* **2003**, *189*, 21.
2. Scharffetter-Kochanek, K.; Brenneisen, P.; Wenk, J.; Herrmann, G.; Ma, W.; Kuhr, L.; Meewes, C.; Wlaschek, M.; *Exp. Gerontol.* **2000**, *35*, 307.
3. Gabrielska, J.; Soczynska-Kordala, M.; Przestalski, S.; *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 76.
4. Masaki, H.; Atsumi, T.; Sakurai, H.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *206*, 474.
5. Jurkiewicz, B. A.; Buettner, G. R.; *Photochem. Photobiol.* **1996**, *64*, 918.
6. Yasui, H.; Sakurai, H.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *269*, 131.
7. Yamamoto, J.; *Dermatol. Sci.* **2001**, *27*, S1.
8. Chang, H.; Sander, C. S.; Muller, C. S.; Elsner, P.; Thiele, J. J.; *Biol. Chem.* **2002**, *383*, 703.
9. Heck, D. E.; Gerecke, D. R.; Vetrano, A. M.; Laskin, J. D.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2004**, *195*, 288.
10. Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C.; *Free Radicals in biology and medicine,* 4th ed., Oxforf University Press: New York, 2006.
11. Hattori-Nakakuki, Y.; Nishigori, C.; Okamoto, K., Imamura, S.; Hiai, H.; Toyokuni, S.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994,** *201*, 1132.
12. Xu, Y.; Shao, Y; Voorhees, J. J.; Fisher, G. J.; *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 27389.
13. Hildesheim, J.; Awwad, R. T.; Fornace, A. J. Jr.; *J. Invest. Dermatol*. **2004**, *122*, 497.
14. Kim, A. L; Labasi, J. M.; Zhu, Y.; Tang, X.; McClure, K.; Gabel, C. A; Athar, M.; Bickers, D. R.; *J. Invest. Dermatol.* **2005**, *124*, 1318.
15. Fisher, G. J.; Kang, S.; Varani, J.; Bata-Csorgo, Z.; Wan, Y.; Datta, S.; Voorhees, J. J.; *Arch. Dermatol.* **2002**; *138*, 1462.
16. Athar, M.; *Indian J. Exp. Biol*. **2002**, *40*, 656.
17. Yaar, M.; Gilchrest, B. A.; *Br. J. Dermatol.* **2007,** *157*, 874.
18. Bickers, D. R.; Athar, M.; *J. Invest. Dermatol*. **2006,** *126*, 2565.
19. Verschooten, L.; Claerhout, S.; van Laethem, A.; Agostinis, P.; Garmyn, M.; *Photochem. Photobiol.* **2006**, *82*, 1016.
20. Stahl, W.; Sies, H.; *Mol. Biotechnol*. **2007**, *37*, 26.
21. Murray, J. C.; Burch, J. A.; Streilein, R. D.; Iannacchione, M. A.; Hall, R. P.; Pinnell, S. R.; *J. Am. Acad. Dermatol.* **2008,** *59*, 418.
22. F'guyer, S.; Afaq, F.; Mukhtar, H.; *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. **2003**, *19*, 56.
23. Gaspar, L. R.; Campos, P. M. B. G. M.; *Int. J. Pharm.* **2007,** *343*, 181.

24. Lin, J.; Tournas, J. A.; Burch, J. A.; Monteiro-Riviere N. A.; Zielinski, J.; *Photoderm Photoimm Photomed.* **2008,** *24*, 61.
25. Shaath, N.A. Em *Evolution of modern sunscreen chemicals in sunscreens development. Evaluation and regulatory aspects;* Lowe, N. J.; Shaath, N. A.; Pathak, M. A., eds.; Marcel Dekker: New York, 1997, cap. 1.
26. Vessecchi, R.; Crotti, A. E. M.; Guaratini, T.; Colepicolo, P.; Galembeck, S. E.; Lopes, N. P.; *Mini-Rev. Org. Chem.* **2007**, *4*, 75.
27. Guaratini, T.; Vessecchi, R. L.; Lavarda, F. C.; Campos, P. M. B. G.; Naal, Z.; Gates, P. J.; Lopes, N. P.; *Analyst* **2004**, *129*, 1223.
28. Flor, J.; Davolos, M. R.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 153.
29. Lopes, N. P.; Blumenthal, E. E.; Cavalheiro, A. J.; Kato, M. J.; Yoshida, M.; *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1089.
30. Kanashiro, A.; Kabeya, L. M.; Polizello, A. C.; Lopes, N. P.; Lopes, J. L.; Lucisano-Valim, Y. M.; *Phytother Res*. **2004**, *18*, 61.
31. Vila, F. C.; Colombo, R.; Lira, T. O.; Yariwake, J. H.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 903.
32. Silva, D. H. S.; Pereira, F. C.; Zanoni, M. V. B.; Yoshida, M.; *Phytochemistry* **2001**, *57*, 437.
33. Guaratini, T.; Gates, P. J.; Pinto, E.; Colepicolo, P.; Lopes, N. P.; *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2007**, *21*, 3842.
34. Cardozo, K. H.; Guaratini, T.; Barros, M. P.; Falcão, V. R.; Tonon, A. P.; Lopes, N. P.; Campos, S.; Torres, M. A.; Souza, A. O.; Colepicolo, P.; Pinto, E.; *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol*. **2007**, *146*, 60.