

"CICATRIZZAZIONE DI VASTA ULCERAZIONE DA STASI VENOSA CON LATTICE DI CROTON LECHLERI (SANGRE DE DRAGO)*

Dr Antonio Bianchi - medico - Ambulatorio di Fitoterapia ASL di Brescia
Dr Arrigo Dianin - medico - Creazzo (Vicenza)

Introduzione

Il Sangre de Drago o Sangre de Grado è diventato il simbolo delle potenzialità che le piante medicinali hanno per i Paesi in Via di Sviluppo, nel caso specifico il Perù. Una nicchia di mercato estremamente interessante, quella dei cicatrizzanti, una risorsa ampiamente disponibile, anche se rapidamente esauribile, la possibilità di coltivarla in maniera attiva all'interno delle moderne tecniche di agroforestry, ne fanno un tipico esempio dei cosiddetti "No-Timber Forest Product", i prodotti della foresta che non derivano dal taglio del legname. Il Croton lechlerii viene considerata una pianta "pioniera": cresce infatti soprattutto nelle aree di deforestazione ed è una delle specie più comuni nella cosiddetta fase di riforestazione secondaria (successiva cioè a un fase di disturbo dell'habitat naturale). Il termine "pioniere" indica appunto quelle piante a rapida crescita che generalmente favoriscono l'ambiente adatto alla germinazione dei semi di altre piante che costituiranno poi la ricostruzione della foresta "primaria". È un simbolo di come l'utilizzo intelligente di tali risorse, fatto in maniera di non depauperarne le riserve naturali può rappresentare un incentivo alla conservazione dell'ambiente piuttosto che una minaccia a questo. Con il termine Sangre de Grado o Sangre de Drago si indica il lattice (simile al sangue, appunto) che sgorga per semplice incisione da alcune specie Amazzoniche di genere Croton (Euphorbiaceae):

- Croton lechleri Muell Arg
- Croton draconoides Muell. Arg.
- Croton palanostigma Klotzsch

A parte queste tre specie vanno aggiunte il Croton cajucara Benth ed il Croton urucurana Baillon, due specie brasiliane, che presentano usi abbastanza vicini a quello delle altre specie, pur possedendo un profilo biochimico relativamente differente.

La composizione chimica del lattice di queste specie è comunque radicalmente diversa di quelle delle analoghe e ben più famose specie africane.

Il Sangre de Drago viene impiegato da secoli nella foresta Amazzonica come cicatrizzante ed emostatico tanto per via esterna ed interna. Le sue proprietà colpirono subito i coloni spagnoli che lo considerarono una dimostrazione di quella "teoria delle signature", allora tanto in voga in Europa, per la quale un prodotto naturale simile al sangue doveva avere necessariamente un'azione ematica. Furono proprio gli spagnoli ad attribuirgli il nome di "Sangre de Drago" o "Sangre di Grado": a questo termine oggi diffuso in tutta l'Amazzonia corrisponde un numero incredibile di nomi vernacolari.

Fitochimica

Il "Sangre de Drago" contiene al suo interno tre componenti, farmacologicamente attive. Un frazione alcaloidea, tra cui predomina senza dubbio la taspina, ad attività citotossica (naturalmente in vitro) nei confronti delle cellule V-79 (Itokawa et al. 1991) e KB (Chen et al. 1994) e ad azione antinfiammatoria in alcuni modelli animali. Per il momento è stata studiata nei test dell'edema da carragenina nella zampa di ratto, in quello del granuloma indotto da una pallina di cotone e in quello della poliartrite da adiuvante (Persinos Perdue et al. 1979) L'azione principale della taspina sembra comunque consistere nella sua capacità di richiamare i fibroblasti, le cellule più importanti nel processo di cicatrizzazione, quelle che producono il neotessuto. Il Sangre de Drago è, infatti, soprattutto un cicatrizzante.

* Sangre de Drago- RENACOÛ (standardizzato in taspina all'1%)

A questo riguardo il Sangre de Drago contiene due altri tipi di sostanze: le proantocianidine, che gli conferiscono l'impressionante velocità di cicatrizzazione, che costituiscono circa il 90% del peso secco (Cai et al. 1991) e una frazione costituita da lignani diterpenici, ad azione parzialmente simile a quella della taspina (Cai et al. 1993, Pieters et al. 1993).

Sangre de Drago: il cicatrizzante esterno

Le sostanze senza dubbio più importanti sembrano essere le proantocianidine. La loro complessa conformazione stereochimica provoca, infatti, una precipitazione delle proteine seriche: questa sembra essere dovuta principalmente a un'azione fisica piuttosto che chimica. Ne consegue la formazione di una crosta resistente in meno di 24 ore (Pieters et al 1995). La successiva azione cicatrizzante (formazione di neotessuto) sembra invece essere imputabile soprattutto alla taspina, che alcuni considerano il vero e proprio principio attivo del Sangre de Drago (Vaisberg 1989). Alla luce dei dati più recenti sembrerebbe che l'azione degli alcaloidi consista soprattutto nel richiamo dei fibroblasti e possa influenzare la capacità di produrre nuovo tessuto cicatriziale (Porras-Reyes B. et al. 1993). I lignani, come la 3',4'-O-dimetilcedrusina, sarebbero poi, come dimostrato dai test di incorporamento delle timidina tritiata nelle cellule endoteliali, in grado di preservare il tessuto originario (Pieters L et al. 1992).

Tra le proprietà terapeutiche del Sangre de Drago quella che colpisce di più è comunque la sua velocità. È evidente che questa proprietà rende il Sangre de Drago un bene prezioso per gli indigeni della foresta

Amazzonica: il particolare habitat delle foreste tropicali con la loro ricchezza di microrganismi rende infatti potenzialmente pericolosa qualsiasi ferita, anche la più trascurabile.

Qualcuno ha obiettato che tali proprietà sarebbero superflue nel nostro ambiente, ma la presenza di numerose patologie dovute ad una cicatrizzazione insufficiente o troppo lenta (ulcere da decubito, ulcere varicose, ecc), per le quali sostanzialmente non esistono terapie consolidate, costituisce viceversa un più che ragionevole motivo per approfondire le possibilità terapeutiche di questo prodotto naturale.

Sangre di Drago: l'uso interno.

Negli ultimi anni comunque sono apparsi interessanti lavori scientifici da parte di aziende, tra l'italiana Renaco, che hanno proposto prodotti a base di Sangre de Drago, come lattice naturale. Tali studi, sono stati finalizzati sostanzialmente a dimostrare:

- un'efficacia scientificamente dimostrata delle indicazioni tradizionali;
- costi senza dubbi più contenuti, rispetto altri prodotti naturali;

Senza dubbio il campo di applicazione più promettente è quello delle patologie gastrointestinali dove le proprietà cicatrizzanti del Sangre di Drago possono diventare estremamente utili per ottenere un sollievo immediato da disturbi come le ulcere gastrointestinali, le gastriti erosive etc. Attualmente disponiamo comunque solamente di studi su modelli animali.

Il primo studio è in pratica una valutazione su alcuni modelli animali delle proprietà antiulcera e antidiarroeiche del Sangre de Drago. Nelle ulcere prodotte da acido acetico la riduzione di diminuzione (lunghezza x profondità) era significativa anche a diluizioni di 1:1000 o 1:10000 (verosimilmente corrispondenti ad una dose per bocca di 1 goccia/die) (Miller et al. 2000): fig. 1. Tale riduzione veniva misurata dalla ridotta attività della mieloperossidasi, indice del contenuto di granulociti e quindi del processo infiammatorio è palesemente diminuita nei gruppi trattati con Sangre di Drago.

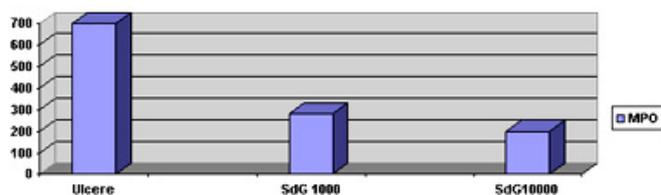


Fig. 1. Attività della mieloperossidasi nelle ulcere sperimentali trattate con Sangre de Drago (Miller 2000)

Le ulcere trattate risultavano più piccole, meno infiammate e con minor colonizzazione batterica rispetto a quelle non trattate.

Per quanto riguarda la presenza di batteri nelle ulcere questa risultava decisamente ridotta nei gruppi trattati con Sangre de Drago. Una diluizione 1:10 di Sangre de Drago risultava fortemente efficace, mentre la diluizione 1:100 perdeva decisamente le sue proprietà (fig.2)

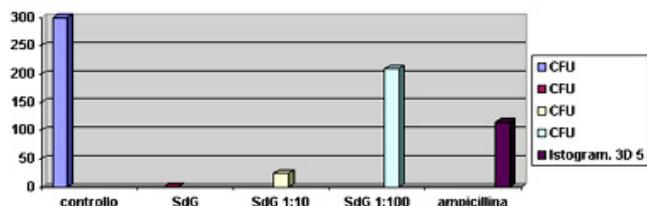


Fig. 2. Effetto antibatterico del Sangre de Drago (Miller et al. 2000)

Estrapolando i dati sull'uomo si può ricavare che i dosaggi di Sangre de Drago necessari per esercitare una significativa azione antibatterica sarebbero decisamente superiori (intorno alle 30-40 gocce almeno tre volte al giorno). Esisterebbe quindi una duplice azione del Sangre de Drago: ad un dosaggio corrispondenti a 2-3 gocce /die (circa 60-600 mgr/die) eserciterebbe un'azione cicatrizzante, mentre a dosaggi 10-20 volte superiori avrebbe un'attività antimicrobica, riducendo il contenuto batterico dell'ulcera (Miller et al. 2000). Si discute ancora se questo avvenga grazie ad un'azione battericida diretta, peraltro evidenziato a forti concentrazioni in vitro (Chen et al. 1994), o tramite un'azione sui fattori che regolano il microambiente gastrico rendendolo inidoneo alla proliferazione batterica (Miller et al. 2000). Il Sangre de Drago non sembra possedere un'azione sulla secrezione gastrointestinale, quindi è improbabile un meccanismo di secondo tipo.

Interessante è anche l'azione di questa sostanza naturale sulle terminazioni nervose, responsabile dell'effetto analgesico. Si tratta di un'azione solo parzialmente nota e piuttosto complessa: forse anche la nota azione antidiarroeica del Sangre de Drago è imputabile, oltre che ad un'inibizione dell'cAMP, ad un'azione diretta sul

sistema nervoso enterico. In ogni caso la somministrazione di una concentrazione all'1% di Sangre de Drago, standardizzato all'1% in taspina (1 goccia in ½ bicchiere di acqua) attenua la reazione iperemica e dolorosa alla capsicina (Miller et al 2001). L'azione è probabilmente a livello delle afferenze nervose, come dimostrato dal fatto che il Sangre de Drago è in grado di esercitare la sua azione analgesica e antinfiammatoria, anche se l'agente irritante viene iniettato sottocute. Tutto questo a livello clinico trova riscontro nell'uso del Sangre de Drago sia come rimedio per uso topico nelle otiti e nelle punture da insetto (Miller et al. 2001). Per quanto riguarda l'uso interno, invece, indicato in ulcere e gastriti, è ancora da definire con esattezza il meccanismo d'azione. L'effetto cicatrizzante, si somma con quello analgesico e antibatterico, anche se quest'ultimo implica dosaggi abbastanza elevati. Le azioni sopraccitate non sembrano comunque imputabili in maniera chiara e definibile alle differenti frazioni del prodotto ed i tentativi di identificare singoli composti responsabili dell'attività terapeutica sono naufragati. Al momento, la complessità d'azione del Sangre de Drago sembra esser riconducibile essenzialmente ad un effetto sinergico tra le diverse componenti. Anzi in un mondo, quello della fitoterapia, in cui la parola sinergia viene spesso impiegata senza alcuna solida base scientifica il Sangre de Drago rappresenta una delle poche eccezioni evidenti (Williamson 2000).

Caso clinico

G.C. di 50 anni, casalinga. La storia inizia 10 anni fa con due episodi di flebotrombosi alla gamba sx in seguito alla quale ha avuto due ricoveri uno nel 1987 e uno nel 1997. Ha sempre indossato calze elastiche contenitive fino al 1999, quando è comparsa una piccola ulcera che gemeva liquido sieroso. Il medico curante consigliò pomate cicatrizzanti di vari tipi che dopo quattro mesi non sortirono alcun effetto, anzi l'ulcera si allargava sempre di più facendo fuoriuscire materiale purulento e causando molto dolore. Nel febbraio 2000 è stata sottoposta al prelievo di tessuto per ricerca del germe infettante, isolando tre differenti batteri di cui la pz non sa riferire più precisamente. Viene ricoverata e trattata con terapia antibiotica, ossigeno locale e curettage della lesione. Seguono cinque successivi ricoveri durante i quali si procede con lo stesso trattamento più l'applicazione di un gambetto semirigido. L'ulcera si estende da metà polpaccio fino a tutta la caviglia e alle dita del piede e i dolori si fanno insopportabili. Nel gennaio 2001 viene deciso un autotrapianto di cute prelevata dalla coscia. Durata del trapianto: tre giorni.

La pz. giungeva alla nostra osservazione nel febbraio 2001. La pz si presentava in uno stato generale molto scadente: notevole sovrappeso (140 kg), incapace di deambulare se non a fatica e con l'aiuto di stampelle, dolori articolari generali e in particolare della gamba interessata dalla lesione. La gamba presentava notevole edema ed era di colore bluastro, la lesione di circa cm 25 per 15 era notevolmente arrossata su tutto il contorno e si presentava al suo interno quasi completamente ricoperta da materiale purulento maleodorante. Il solo toccare i margini della lesione provocava fitte lancinanti.

Si decideva quindi di intraprendere un programma terapeutico che prendesse in considerazione sia la pulizia e la cicatrizzazione della lesione, che il recupero dello stato generale e della circolazione soprattutto degli arti inferiori.

Da un punto di vista generale la pz è stata sottoposta ad una severa dieta. Dapprima ad un semi-digiuno per 15 giorni: dieta liquida a base di succhi vegetali e integratori minerali. Poi si è inserito gradualmente la frutta e la verdura fino ad arrivare in un periodo di 20-30 giorni ad una dieta definitiva latte-ovo-vegetariana lasciando libera la pz di regolare da sé la quantità dei cibi pur mantenendo un ordine alimentare dissociato.

La pz è stata sottoposta a numerose sedute di massaggio riflesso del piede allo scopo di migliorare la circolazione locale.

La lesione è stata trattata dapprima con un liquido a base di: acqua, ac.borico, echinacea, cardo mariano, alcool, sale marino, solfato di zinco e calendula. Sono stati effettuati frequenti lavaggi della lesione fino ad ottenere l'asportazione completa del materiale purulento e vischioso che ricopriva la parte. La lesione veniva lasciata per la maggior parte del giorno aperta senza alcuna medicazione sopra di essa. Dopo circa quindici giorni la lesione si presentava uniformemente arrossata e sanguinante.

A questo punto è stata applicata sopra la ferita il lattice ricavato dalla pianta di CROTON LECHERI (Sangre de drago).

L'applicazione su una lesione di tali dimensioni non è stata facile data l'estrema delicatezza della parte e della sua dolorabilità e dato che il "sangre de drago" è diluito in alcool per la conservazione e per ridurre la sua viscosità. Nel tempo di qualche minuto si era già formata una membrana sottile di consistenza plastica che ricopriva tutta la lesione. Al controllo dopo una settimana la lesione si presentava ancora ricoperta dalla membrana che sui margini si ispessiva restando più sottile al centro dove, con il movimento della gamba, si formavano delle crepe che lasciavano intravedere al di sotto un tessuto molle gelatinoso. Si asportavano le parti di membrana non perfettamente adese e si rinnovava l'applicazione di "sangre de drago" suggerendo alla paziente di ripetere l'operazione ogniqualvolta si formasse una nuova rottura. La presenza di questa membrana permetteva di lasciare completamente scoperta la ferita senza l'applicazione di nessuna garza di protezione. Dopo 20 giorni la gamba si presentava molto meno edematosa e si era ridotto il rossore intorno alla lesione, i margini apparivano più sollevati (a cratere).

Dopo un mese la lesione si era ridotta della metà e il tessuto cutaneo intorno alla parte era di aspetto normale. Dopo quattro mesi dalla prima visita la ferita è ridotta alle dimensioni di circa tre cm.

Fig.1 lesione dopo 20 gg di terapia



Fig. 2 lesione dopo quattro mesi di terapia



Conclusioni

La recente riscoperta del Sangre de Drago racchiude in se interessanti considerazioni. Fino ad oggi abbiamo sempre considerato un ideale progresso nell'utilizzo delle piante medicinali quello che partiva dall'impiego della semplice decozione ed arrivava progressivamente all'isolamento del principio attivo. Man mano che si progrediva in tale cammino si arriva ad un prodotto sempre più competitivo e scientificamente sofisticato. Il Sangre de Drago è l'evidente smentita di tale approccio obsoleto. Non sempre comunque isolare un composto chimico significa in termini di costi ed efficacia ottenere un successo. Il recente successo del prodotto naturale ed i risultati degli ultimi studi scientifici evidenziano come viceversa il Sangre de Drago sia un prodotto la cui efficacia è probabilmente dovuta ad un insieme di sostanze chimiche che agiscono a più livelli e su diversi target. Tale uso rende ragione dell'efficacia del suo impiego tradizionale: isolarne un composto finisce probabilmente con il ridurre le attività benefiche ad una sola, spesso parziale e non competitiva rispetto a quella di altri prodotti sintetici. Isolarne un singolo composto significa quindi non solo aumentarne i costi, ma anche diminuirne l'efficacia. Il Sangre de Drago è uno degli esempi più classici di effetto sinergico (Williamson 2000). Tale concetto si sta oramai facendo largo, oltre i limiti della fitoterapia, diventando un nuovo modello di considerare le risorse cliniche a disposizione del moderno terapeuta (Williamson 2001). In questo senso il lattice dei popoli dell'Amazzonia sta diventando il simbolo di una ritrovata competitività del prodotto naturale rispetto al prodotto farmaceutico. E di nuovi presupposti su cui fare ricerca scientifica.

Sommario

Il lattice estratto dalla pianta di *Croton Lechleri* o Sangre de Drago (SdG) usato dagli indigeni della foresta amazzonica per molteplici patologie sembra avere nel suo potere cicatrizzante la sua virtù più eclatante. Il principio attivo responsabile della cicatrizzazione sembra essere la taspina e le proantocianidine che rappresentano la maggior parte del peso secco del lattice. Si è voluto sperimentare clinicamente l'effetto cicatrizzante del SdG, di cui peraltro esiste conferma scientifica in alcuni lavori sperimentali su animali e colture in vitro pubblicati negli ultimi quindici anni. Il caso è di una donna di 50 anni con pregresse flebotrombosi portatrice da due anni di una vasta ulcera della gamba sanguinante e suppurata. Dopo aver eseguito il curettage della ferita, si è proceduto applicando localmente il SdG. Si è subito formata una spessa crosta nerastra che proteggeva la ferita e, in corrispondenza dei margini della lesione, si è constatata la crescita di tessuto cutaneo sano che ha permesso di ridurre le dimensioni da circa 25 cm iniziali a 3 cm, in quattro mesi di terapia. Sono in corso altre esperienze cliniche che si spera avvaloreranno ulteriormente gli interessanti effetti cicatrizzanti di questa sostanza.

Bibliografía

- Barnard DL, Smee DF, Huffman JH, Meyerson LR and Sidwell RW (1993): Antiherpesvirus activity and mode of action of SP-303, a novel plant flavonoid. *Chemotherapy*, 39(3), 203-211
- Bighetti EJB, Hiruma-Lima CA, Grazioso JS, Souza Brito ARM (1999): Anti-inflammatory and Antinociceptive Effects in Rodents of the Essential Oil of *Croton cajucara* Benth. *J. Pharm. Pharmacol.*, 51, 1447-1453
- Block Gonzalez N (1999): Informe de Campo. Proyecto de Etnobotánica Aplicada. RENACO Perú
- Cai Y, Evans FJ, Roberts MF, Phillipson JD, Zenk MH, Gleba YY (1991): Polyphenolic Compounds from *Croton Lechlerii*. *Phytochemistry*, 30(6), 2033-2040
- Cai Y, Chen ZP and Phillipson JD (1993): Clerodane Diterpenoids from *Croton lechleri*. *Phytochemistry*, 34(1), 265-268.
- Chen Z-P, Cai Y and Phillipson JD (1994): Studies on the Anti-Tumor, Anti-Bacterial and Wound-Healing Properties of Dragon's Blood. *Planta Medica*, 60, 541-545.
- Dersmarchelier C, Witting Schaus F, Coussio J and Cicca G (1997): Effects of Sangre de Drago from *Croton lechleri* Muell-Arg on the production of active oxygen radicals. *Journ. Of Ethnopharmacol.*, 58, 103-108.
- Dersmarchelier C, Barros SM, Schiaus and Ciccia G (1999): Protective effects of "Sangre de Drago" from *Croton Lechleri* Muell-Arg on spontaneous lipid peroxidation. *International Conf. On Nat. Antioxidants and Anticarcinogens in Nutrition, Health and Disease*, Helsinki, June 1998, p. 272-274.
- Di Cesare D, Dupont HL, Mathewson JJ, Ericsson CD, Ashley D, Matinez-Sandoval FG, Pennington JE and Porter SB (1998): A Double-Blind Randomized, Placebo-Controlled Study of SP-303 in the Symptomatic Treatment of Acute Diarrhea Among Travelers to Mexico and Jamaica. 36th Annual Meeting, Denver.
- Farias RAF, Rao VSN, Viana GSB, Silveira ER, Maciel MAM and Pinto AC (1997): Hypoglycemic Effect of trans-dehydrocrotonin, a Nor-Clerodane Diterpene from *Croton cajucara*. *Planta Medica*, 63, 558-560.
- Gabriel SE, Davenport SE, Steagall RJ, Vimal V, Carlson T and Rozhon EJ (1999): A novel plant-derived inhibitor of camp-mediated fluid and chloride secretion. *Americ. Journ of Physiology*, 279, G58-G63.
- Gilbert BE, Wyde PR, Wilson SZ and Meyerson LR (1993): SP-303 small-particle aerosol treatment of influenza A virus infection in mice and respiratory syncytial virus infection in cotton rats. *Antiviral Res.*, 21 (1), 37-45
- Hiruma-Lima CA, Gracioso JS, Nunes DS and Souza-Brito RM (1999): Effects of an Essential Oil from the Bark of *Croton cajucara* Benth. On Experimental Gatsric Ulcer Models in Rats and Mice. *J. Pharm. Pharmacol.*, 51, 341-346.
- Hiruma-Lima C, Spadari-Bratfisch RC, Grassi-Kassisse DM, and Souza-Brito ARM (1999b) Antiulcerogenic Mechanism of Dehydrocrotonin, a diterpene lactone obtained from *Croton cajucara*. *Planta Medica*, 65, 325-330.
- Hiruma Lima CA, Gracioso JS, Rodriguez JA, Haun M, Nunes DS, Souza Brito ARM (2000): Gatsroprotective effect of essential oil from *Croton cajucara* Benth (Euphorbiaceae). *Jour. Of Ethnopharm.*, 69, 229-234.
- Holodny M, Koch J, Mistal M, Maimares Scmidt J, Khandwala A, Pennington JE and Porter SB (1999): *Ameri Journ of Gatsroenterology*, 94(11), 3267-3273
- Itokawa H, Ichihara Y, Mochizuki M, Enomori T, Morita H, Shiota O, Inamatsu M, Takeya K (1991): A Cytotoxic Substance from Sangre de Drago. *Chem. Pharm. Bull.*, 39(49), 1041-1042.
- Luna Costa AM, Silva JCR, Campos AR, Rao VSN, Maciel MAM and Pinto AC (1999): Antiestrogenic Effect of trans-dehydrocrotonin a Nor-clerodane Diterpene from *Croton cajucara* Benth in Rats. *Phytotherapy Research*, 13, 689-691.
- Lange D (1988). *Europe's medicinal and aromatic plants: their use, trade and conservation*. TRAFFIC International, Cambridge.
- Lopes Pereira Peres M, Dalle Monache F, Pizzolatti M, Santos ARS, Beirith A, Calixto JB and Yunes RA (1998): Analgesic Compounds of *Croton urucurana* Baillon. *Pharmaco-chemical Criteria Used in their Isolation*. *ÉHyotherapy Research*, 12, 209-211.
- Meza EN (1999): Sangre de Drago y el Reto de su Produccion Sustentable en Perú. Univ. San Marcos, Lima.
- Miller MJS, MacNaughton WK, Zhang XJ, Thompson JH, Charbonnet RM, Bobrowski P, Lao J, Trentacosti AM and Sandoval M (2000): Treatment of gastric ulcers and diarrhea with the Amazonian herbal medicine sangre de drago. *Am. J. Phys. Gastrointerst. Physiol.*, 279, G192-G200.
- Miller MJS, Vergnolle N, McKnight W, Musah RA, Davison CA, Trentacosti AM, Thompson JH, Sandoval M and Wallace JL (2001): Inhibition of Neurogenic Inflammation by the Amazonian Herbal Medicine Sangre de Drago. *Journ. of Investigative Dermatology*, 117(3), 725-730.
- Orozco-Topete R, Sierra-Madero J, Cano-Dominguez C, Kershenovich J, Ortiz-Pedroza G, Vazquez-Valls E, Garcia-Cosio C, Soria-Cordoba A, Armendariz AM, Teran-Toledo X, Romo-Garcia J, Fernandez H and Rozhon EJ (1997): Safety and efficacy of Virend for topical treatment of genital and anal herpes simplex lesions in patients with AIDS. *Antiviral Res.*, 35, 91-103
- Peres MTLP, Delle Monache F, Bella Cruz A, Pizzolatti MG and Yunes RA (1997): Chemical composition and antimicrobial activity of *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae). *Journ. Of Ethnopharmacol.*, 56, 223-226.
- Porras-Reyes B, Lewis WH, Roman J, Simchowitz L and Mustoe TA (1993) Enhancement of Wound Healing by the Alkaloid Taspine Defining Mechanism of Action. *Proc. Soc. Exp. Biol and Med.*, 203, 18-25.
- Persinos Perdue G, Blomster RN, Blake DA and Farnsworth NR (1979): South American Plants II: Taspine Isolation and Anti-Inflammatory Activity. *Journ. of Pharm. Scie.*, 68(1), 124-126.
- Pieters L, De Bruye T, Mei G, Lemiere G, Vanden Berghe D and Vlietinck AJ (1992): In Vitro and In Vivo Biological Activity of South American Dragon's Blood and its constituents. *Planta Medica*, 58, A 582-A583.
- Pieters L, De Bruyne T, Claeys M and Vlietinck A (1993): Isolation of a Dihydrobenzofuran Ligna from South American Dragon's Blood (*Croton* spp.) as an Inhibitor of Cell Proliferation. *Journ. of Nat. Prod.*, 56(6), 899-

906.

- Pieters L, De Bruyne T, Van Poel R, Vingerhoets R, Tottè J, Vanden Berghe D and Vlietinck A (1995): In vivo wound healing activity of Dragon's Blood (*Croton* spp.), a traditional South American drug, and its constituents. *Phytomedicine*, 2(1), 17-22.
- Safrin S, McKinley G, McKeough M, Robinson D, Spruance SL (1994): Treatment of acyclovir-unresponsive cutaneous Herpes simplex virus infection with topically applied SP-303. *Antiviral Res.*, 25, 185-192.
- Sidwell RW, Huffman JH, Nosconon BJ and Warren RP (1994): Influenza virus-inhibitory effects of intraperitoneally and aerosol-administered SP-303, a plant flavonoid. *Chemotherapy*, 40(1), 42-50
- Souza Brito ARM, Rodriguez JA, Hiruma-Lima CA, Haun M and Nunes DS (1998): *Planta Medica*, 64, 126-129.
- Ubillas R, Jolad SD, Bruening RC, Kernan MR, King SR, Sesin DF, Barret M, Stofddart CA, Flaster T, Kuo J, Ayals F, Meza E, Castanel M, McMeekin D, Rozhon E, Tempesta MS, Barnard D, Huffma J, Smeo D, Sidwell R, Soike K, Brazier A, Safrin S, Orlando R, Kenny PTM, Berova N, Nakanishi K (1994). SP-303, an antiviral oligomeric proanthocyanidin from the latex of *Croton lechlerii* (Sangre de Drago). *Phytomedicine*, 1, 77-106.
- Vaisberg AJ, Milla M, del Carmen PPlanasa M, Cordova JL, Rosas de Agusti E, Ferreyra R, del Carmen Mustiga M, Calin L and Hammond GB (1989): Taspine is the Cicatrizant Principle in Sangre de Drago Extracted from *Croton lechlerii*. *Planta Medica*, 55, 140-143
- Williamson EM (2000). Synergy-myth or reality? In Ernst e (2000): *Heabal Medicine. A coincide overview for professional*. Butterworth-Heinemann, Oxford.
- Williamson EM (2001). Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine*, 8(5), 401-409