

FITOTERÁPICOS NA ODONTOLOGIA: USO DA *MALVA SYLVESTRIS* L. NO TRATAMENTO DE LESÕES ORAIS – ESTUDOS COM RATOS WISTAR

Phytotherapeutics in dentistry: use of malva sylvestris l. in the treatment of oral lesions – studies with wistar rats

Access this article online	
Quick Response Code:	Website: https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/68721
	

Autores:**Monike Ellen Vaz**

Universidade do Vale do Itajaí

Raissa Santos do Nascimento

Universidade do Vale do Itajaí

Matheus Gabriel Valente Coutrim

Universidade do Vale do Itajaí

Carolina Covolan Malburg

Universidade do Vale do Itajaí

Sarah Freygang Mendes Pilati

Universidade do Vale do Itajaí

Instituição onde o trabalho foi realizado: Universidade do Vale do Itajaí**Endereço para correspondência:** Departamento de Odontologia, Universidade do Vale do Itajaí, R. Uruguai, Centro, Itajaí – Santa Catarina – Brasil – CEP 88302-901. Tel: +55 47 3341-7500**E-mail para correspondência:** sarahfreygang@gmail.com

RESUMO

Este estudo trata-se de uma pesquisa de caráter experimental, com o objetivo de avaliar o reparo clínico e histológico da mucosa oral em ratos após a indução

de uma lesão na região dorsal da língua, utilizando como princípio ativo a malva no auxílio do reparo e cicatrização da mucosa. Foram utilizados 24 animais da linhagem Wistar divididos em tempos de 03 e 07 dias, cada período composto por 12 animais, subdivididos igualmente em grupos controle e experimental (n=6). Passado o período de adaptação, os animais foram submetidos à cirurgia em que se provocou uma lesão e, logo após a aplicação do biomaterial de malva sobre ela. Após o período de exposição de 03 ou 07 dias, cada grupo foi eutanasiado para análise dos resultados. Os resultados qualitativos apontaram que o grupo de controle apresentou melhor cicatrização histológica na região da ferida em relação ao grupo experimental, este apresentou maior quantidade de células inflamatórias na análise histológica do material. Já os resultados quantitativos não apontaram diferenças significativas. Concluiu-se que a orabase com o princípio ativo da malva não se mostra como uma alternativa com potencial benéfico no auxílio da cicatrização de feridas na mucosa. Observa-se a necessidade de realizar mais estudos com amostra mais expressiva e aplicação de diferentes metodologias quantitativas.

Palavras-chave: Fitoterapia. Lesões Oraís. *Malva sylvestris* L.

ABSTRACT

This study is an experimental research aimed at evaluating the clinical and histological repair of the oral mucosa in rats after the induction of a lesion in the dorsal region of the tongue, using mallow as the active ingredient to aid in mucosal repair and healing. A total of 24 Wistar rats were used, divided into 3- and 7-day periods, with each period consisting of 12 animals equally subdivided into control and experimental groups (n=6). After an adaptation period, the animals underwent surgery to induce a lesion, followed by the application of mallow-based biomaterial to the affected area. After the exposure period of 3 or 7 days, each group was euthanized for result analysis. Qualitative results indicated that the control group showed better histological healing in the wound area compared to the experimental group, which presented a greater number of inflammatory cells in the histological analysis. However, the quantitative results showed no significant differences. It was concluded that the orabase containing mallow as the active ingredient does not appear to be a beneficial alternative for aiding mucosal wound healing. Further studies with larger sample sizes and different quantitative methodologies are needed.

Keywords: Phytotherapy. Oral Lesions. *Malva sylvestris* L.

INTRODUÇÃO

A fitoterapia é o campo de estudo voltado para a utilização de plantas medicinais no tratamento de doenças que afetam os indivíduos. Desde a década de 1980, tem sido notável um aumento na demanda global por medicamentos fitoterápicos, especialmente em nações industrializadas. No contexto brasileiro, a expansão desses produtos farmacêuticos tem adquirido ainda mais impulso devido à rica e diversificada flora do país, que oferece um vasto potencial para o desenvolvimento dessa abordagem terapêutica (DE MELO *et al.*, 2017).

Dentro do contexto das práticas integrativas e complementares, a “Fitoterapia é compreendida como uma abordagem terapêutica que envolve o uso de plantas medicinais em suas diversas formas farmacêuticas, sem recorrer a substâncias ativas isoladas, mesmo que originárias de plantas.” (BRASIL, 2006) De acordo com essa mesma fonte, a Fitoterapia oferece a vantagem de ser uma opção de baixo custo para promover a saúde, alinhada com a atual ênfase na humanização da relação entre profissionais de saúde e pacientes, tanto em políticas públicas como em ações sociais (MONTEIRO *et al.*, 2014).

No passado, no Brasil, o cultivo, utilização e comércio de plantas medicinais eram vinculados predominantemente às populações economicamente desfavorecidas. Contudo, atualmente, todas as classes sociais adotam essa abordagem como uma opção de tratamento. (GEREMIAS *et al.*, 2020; MARINHO *et al.*, 2007).

A regulamentação da prática da Fitoterapia por cirurgiões-dentistas foi oficializada em 2008 pelo Conselho Federal de Odontologia (CFO, 2008), alinhando-se às diretrizes da Organização Mundial da Saúde, às políticas de saúde nacionais e à promoção das práticas integrativas e complementares na área da saúde. Essas práticas incorporam os conhecimentos técnicos, científicos e culturais essenciais para a plena capacidade de exercício profissional.

O tratamento realizado com fitoterápicos tem a finalidade de prevenir e curar doenças minimizando seus sintomas, uma vez que possuem amplo espectro farmacológico incluindo efeitos anti-inflamatórios, antimicrobianos, ansiolíticos e cicatrizantes. De modo que, para que um medicamento seja utilizado de forma segura, são necessárias informações tais como indicações, contraindicações e posologia (ALELUIA *et al.*, 2017).

O emprego da planta Malva (*Malva sylvestris* L.) tem sido notável no campo da odontologia, devido à presença de flavonoides em sua composição. Esses compostos conferem à Malva, propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e

antibacterianas. A versatilidade no uso da Malva abrange várias áreas da odontologia, desde seu papel como coadjuvante na recuperação pós-cirúrgica até o controle da dor em procedimentos dentários mais invasivos. Além disso, a capacidade da planta em reduzir a presença de bactérias na cavidade bucal é especialmente relevante em situações de infecções localizadas. Essas qualidades tornam a Malva uma peça fundamental de pesquisa dentro do âmbito odontológico. (BOHNEBERGER *et al.*, 2019; SOUSA *et. al.*, 2021).

De acordo com numerosos trabalhos de investigação realizados com ratos de laboratório, consideraram o seu tamanho, a sua capacidade de reprodução, a sua resistência às doenças, as semelhanças genéticas com o homem e a sua docilidade, como uma ferramenta de elevada importância para o estudo das doenças humanas (OLIVEIRA, 2019). Os camundongos, intensamente utilizados e mais conhecidos cientificamente, servem ainda como modelos experimentais para avaliação da atividade farmacológica de extratos vegetais e formas farmacêuticas. (SALGADO *et al.*, 2007).

O presente estudo teve como objetivo avaliar e comparar, em modelo animal, a capacidade de modulação de reparo clínico e histológico de lesões orais induzidas em ratos wistar e tratados com agentes fitoterápicos (*Malva sylvestris* L.).

METODOLOGIA

O presente estudo recebeu aprovação prévia do Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade do Vale do Itajaí – CEUA/UNIVALI, conforme o parecer de nº032/22p.

Para este estudo Experimental em Laboratório foram utilizados 4 grupos de ratos fêmeas *Wistar* com diferentes tempos, havendo um total de 24 animais, jovens, com aproximadamente 8 semanas de idade, considerados os animais mais próximos do ideal para se realizar a representação da ferida cirúrgica, tanto econômica quanto biologicamente, pois, segundo Klein (2018), diversos estudos que avaliam a mucosa oral frequentemente utilizam ratos com modelo *in vivo*, por apresentarem tecido estruturalmente semelhante ao dos humanos e processo cicatricial similar.

As fêmeas *Wistar*, permaneceram em uma sala apropriada, com oscilação de ciclos claro e escuro, climatizada com temperaturas de acordo com a zona de conforto térmico dos animais, médias de 22°C $\pm$ 2°. Elas tiveram acesso livre a alimentação, água e luminosidade adequadas, conforme estabelecido pelo

Conselho de Controle de Experimentação Animal (Concea). As trocas das caixas para reposição de ração, água e limpeza foram realizadas diariamente.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, classificados como grupo controle e grupo experimental. Os 24 animais foram separados em 4 subgrupos, com 6 animais cada, sendo: C3 e C7 (apenas feridas cirúrgicas com um controle de 3 e de 7 dias respectivamente); M3 e M7 (grupos de animais expostos à orabase com malva por 3 e 7 dias). O período analisado foi 3º e 7º dias após a realização da ferida cirúrgica.

Nos animais, foram realizadas feridas cirúrgicas no dorso da língua, que demonstra similaridade ao modelo mais próximo para uma situação de mesma natureza em humanos, a exemplo de trauma causado após procedimento odontológico. Dessa forma foi possível avaliar os efeitos fitoterápicos da *Malva sylvestris* L. em orabase sobre as lesões cirúrgicas induzidas, com objetivo de evidenciar a possível presença de cicatrização, piora ou estabilização da ferida.

Os procedimentos in vivo foram realizados de acordo com a legislação brasileira, Lei 11.794 (Diário Oficial da União - 8/10/2008), que estabelece procedimentos para o uso científico de animais.

PREPARO DOS ANIMAIS

Antes de quaisquer intervenções, pesaram-se os animais um dia antes do procedimento. As feridas cirúrgicas foram confeccionadas em ambiente laboratorial, respeitando todas as normas estabelecidas para o manejo dos animais, além dos limites e sinais de Endpoint. Realizou-se também antissepsia adequada do local e dos instrumentos utilizados para o procedimento cirúrgico.

15

Inicialmente, efetuou-se a marcação na cauda das cobaias, para identificação individual e separação dos grupos. Foi realizada a aplicação da medicação pré-anestésica no local onde as lesões seriam produzidas, utilizando-se anestésico tópico Lidocaina 2%.

REALIZAÇÃO DAS FERIDAS

Foi realizada uma única ferida incisional longitudinal no dorso da língua de cada animal de 5 mm de diâmetro até atingir o tecido conjuntivo, contando com auxílio de uma tesoura para manter as proporções iguais em todos os animais. Após o procedimento ter sido realizado, a hemostasia foi feita através de compressão com gaze estéril sobre a ferida cirúrgica.

PROCEDIMENTO APÓS FERIDA

As lesões foram tratadas durante 3 e 7 dias. No grupo Experimental de 3 e 7 dias, realizou-se a aplicação de *Malva sylvestris* L. em orabase, utilizando-se 0,3 mg/kg do medicamento sobre a ferida. A formulação foi aplicada de forma tópica, utilizando-se um microaplicador tipo pincel microbrush uma vez ao dia durante o período de tratamento.

Para a formulação do produto aplicado, utilizou-se Malva a 20%, com 5mg de extrato bruto liofilizado adicionado a 20mg de veículo (gelatina, pectina e carboximetilcelulose sódica em uma base de polietileno e óleo mineral), procedentes da Empresa Botica São Bento Farmácia de Manipulação, localizada em Mandaguari – PR.

O modelo de lesão na parte lateral da mucosa lingual adotado nesta pesquisa foi baseado no estudo de Gonçalves *et al.*, 2012, adaptando a técnica por esta empregada de forma a adequar a condução do procedimento nos animais envolvidos, principalmente em relação à extensão da incisão, formato (retilíneo), padronizando com diâmetro de 5mm, com auxílio de tesoura e régua milimetrada. A aplicação tópica de Malva 20% em orabase foi realizada imediatamente após a estabilização do coágulo proporcionado pela injúria. As demais aplicações diárias foram realizadas sem a necessidade de anestésicos, uma vez que, após aplicada, a orabase promove aderência à superfície e mesmo que deslocada através de movimentos musculares e salivação, ainda há formação de película sobre a lesão (Gonçalves *et al.*, 2012).

Durante todo o período experimental, analisaram-se as lesões diariamente através de fotografia e medição com régua milimetrada. A eutanásia foi realizada após 3 dias nos grupos C3 e M3 e 7 dias nos grupos C7 e M7, para posterior análise histológica das amostras retiradas de dorso de língua.

OBJETIVOS

Avaliar os efeitos fitoterápicos da *Malva sylvestris* L. formulada em orabase sobre feridas cirúrgicas induzidas no dorso da língua de ratos Wistar, buscando observar se a aplicação tópica promove cicatrização, estabilização ou piora das lesões ao longo de 3 e 7 dias de tratamento.

A proposta foi de verificar o potencial cicatrizante da Malva em ambiente controlado, simulando situações clínicas semelhantes às que ocorrem em procedimentos odontológicos.

RESULTADOS

Após eutanásia, foram realizadas as medições da área onde havia uma cicatriz remanescente das injúrias provocadas na região dorsal da língua. Calcularam-se os valores dos resultados das médias das distâncias entre as extremidades da região cicatricial, caracterizada pela grandeza equidistante dos extremos obtidas nos animais. Foram encontrados os seguintes resultados: Grupo Malva Três dias (M3) foi de 2,16mm, com desvio padrão de 0,40mm, enquanto o grupo controle (C3) teve seu resultado em 1,66mm, com desvio padrão de 0,42mm. No Grupo Malva Sete dias (M7), obteve-se 2,16mm (desvio padrão= 0,47) enquanto o grupo controle (C7) foi de 3,16mm (desvio padrão= 0,70). Como resultado do teste de Kruskal-Wallis para a avaliação da comparação das medianas de cicatrização para os grupos de 03 e 07 dias obteve-se respectivamente os valores de $p = 0,545$ e $0,182$, que não apresentaram diferenças estatísticas significativas.

Em relação aos padrões de cicatrização observados histologicamente, os grupos Controle C3 e Malva M3 apresentaram células decorrentes de processos inflamatórios agudos com abundante presença de neutrófilos, granulócitos e células como monócitos. Em algumas amostras do Grupo (C3), observou-se extravasamento hemorrágico e formação de coágulos, além de processos com exuberantes áreas de estase sanguínea. Na região dorsal da língua foi possível verificar perda do epitélio na área lesionada. Já no Grupo (M3) houve formação de reparo e colágeno com aspecto desorganizado.

O Grupo C7 exibiu área cicatricial com reparo e deposição de fibras colágenas e fibroblastos jovens, além de reparo epitelial e tecido conjuntivo maduro nas áreas cicatriciais. Já no Grupo M7 algumas amostras apresentaram área de reparo desorganizada com presença de fibroblastos jovens. Também foi possível observar deposição de fibras colágenas e vasos semelhantes ao processo encontrado no grupo controle três dias.

Grupo	Média de Cicatrização (mm)	Desvio Padrão (mm)
M3	2,16	0,40
C3	1,66	0,42
M7	2,16	0,47
C7	3,16	0,70

Figura 1 . Média de cicatrização (mm) e desvio padrão dos grupos experimentais M3, C3, M7 e C7. Observa-se que o grupo C7 apresentou a maior média de cicatrização, enquanto o grupo C3 exibiu a menor média. Os grupos M3 e M7 demonstraram médias idênticas de cicatrização (2,16 mm), com desvios padrão de 0,40 mm e 0,47 mm, respectivamente. Esses resultados evidenciam diferenças no desempenho cicatricial entre os grupos avaliados.

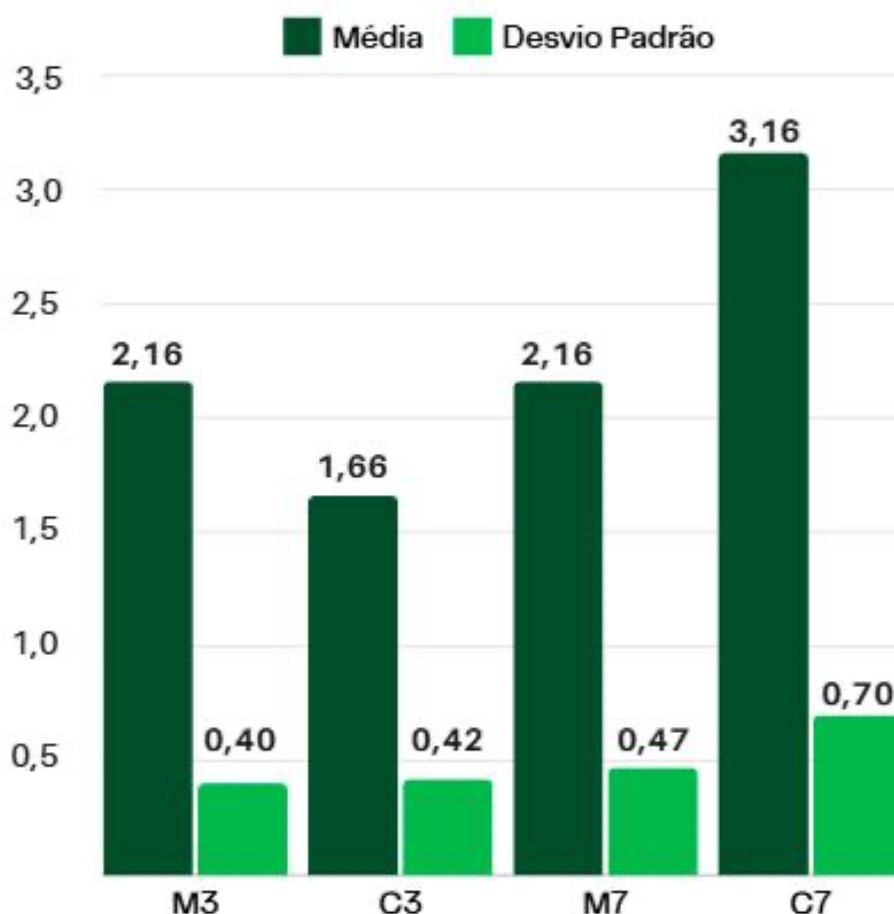


Figura 2. Gráfico de barras representando a média de cicatrização (em milímetros) e o desvio padrão dos grupos M3, C3, M7 e C7. As barras maiores indicam a média de cicatrização de cada grupo, enquanto as barras menores refletem o desvio padrão. O grupo C7 apresentou a maior média de cicatrização, e o grupo C3, a menor. Aos 3 dias, o grupo controle (C3) apresentou extravasamento hemorrágico e formação de coágulo (**Figura 2**),

além de células inflamatórias agudas com abundante presença de granulócitos e monócitos (**Figura 3**).

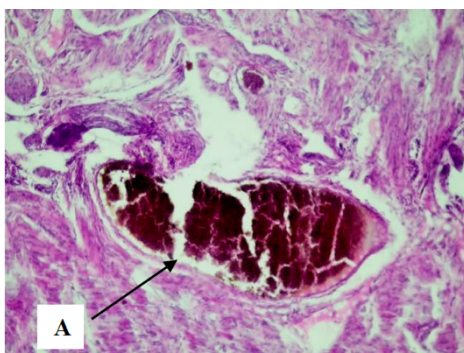


Figura 3. Grupo Controle 3 dias (C3). Extravasamento hemorrágico e formação de coágulo (**A**)

Observou-se também uma área com perda de epitélio (**Figura 4**) e presença de processo inflamatório com exuberante área de estase sanguínea (**Figura 5**).

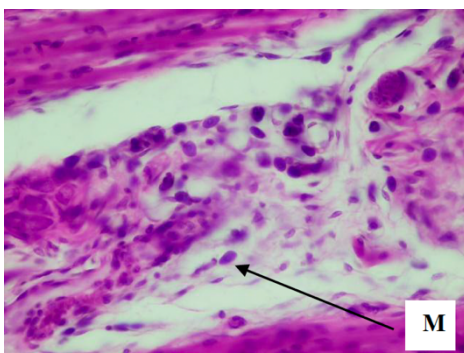


Figura 4. Grupo Controle 3 dias (C3). Células de processo inflamatório agudo. Abundante presença de granulócitos e monócitos (**M**)

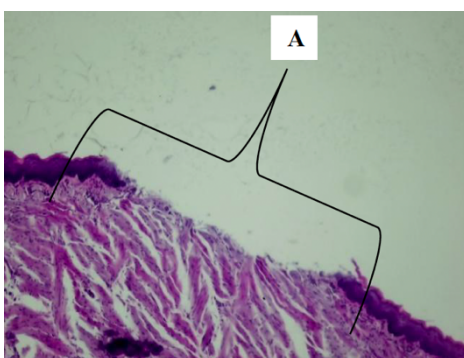


Figura 5. Grupo Controle 3 dias (C3). Área com perda de epitélio (**A**)

Após 7 dias, o grupo controle exibiu área cicatricial com evidências de reparo tecidual, deposição de fibras colágenas e presença de fibroblastos jovens (**Figura 6**), bem como reparo epitelial e tecido conjuntivo maduro na região da cicatriz (**Figura 7**).

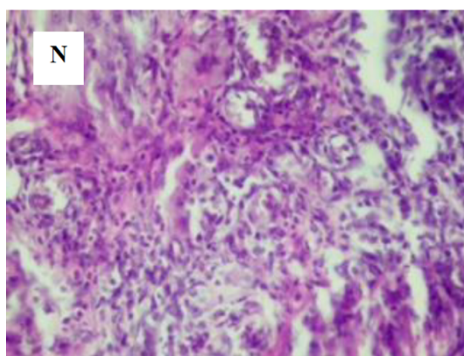


Figura 6. Grupo Malva 3 dias (M3). Células de processo inflamatório agudo com presença abundante de neutrófilos (N)

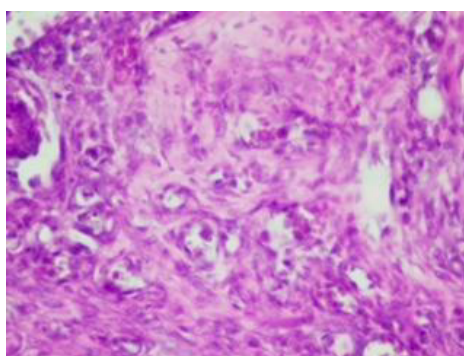


Figura 7. Grupo Controle 7 dias (C7). Área cicatricial com exibição de área de reparo (A), deposição de fibras colágenas (B) e fibroblastos jovens (C)

No grupo tratado com Malva, aos 3 dias (M3), observou-se área de formação de reparo com colágeno desorganizado (**Figura 8**), além de células inflamatórias agudas com presença abundante de neutrófilos (**Figura 9**).

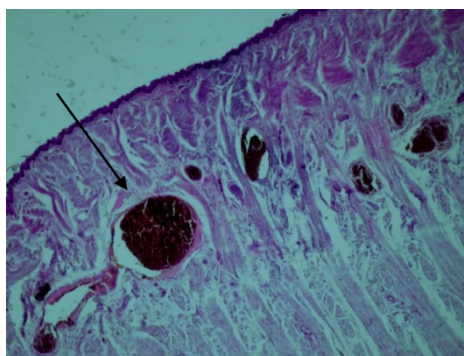


Figura 8. Grupo Controle 3 dias (C3). Processo inflamatório com exuberante área de estase sanguínea (A)

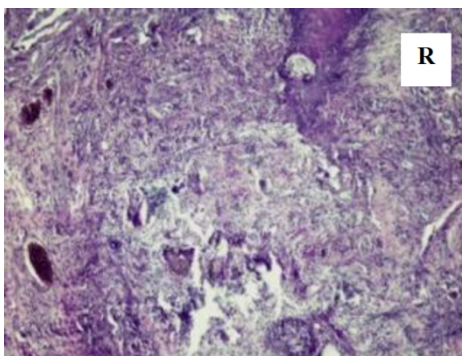


Figura 9. Grupo Malva 3 dias (M3). Área de formação de reparo (**R**) e colágeno desorganizado (**C**)

Com 7 dias, o grupo com Malva (M7) apresentou área de reparo desorganizada com presença de fibroblastos jovens (**Figura 10**), formação de coágulos (**Figura 11**) e deposição de fibras colágenas (**Figura 12**).

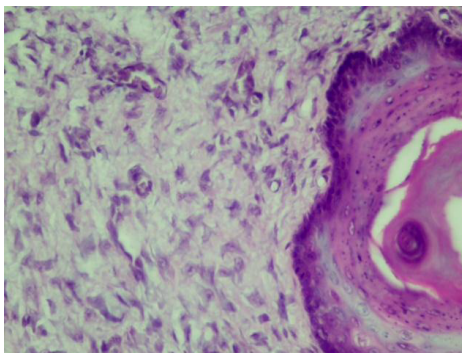


Figura 10. Grupo Controle 7 dias (C7). Reparo epitelial e tecido conjuntivo maduro (**A**) em área cicatricial.

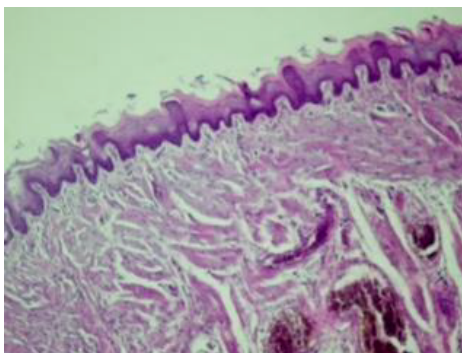


Figura 11. Grupo Malva 7 dias (M7). Área de reparo desorganizada com presença de Fibroblastos jovens (**F**)

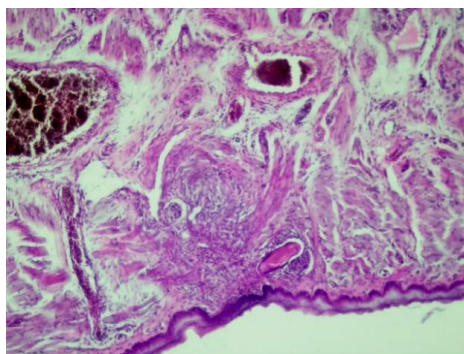


Figura 12. Grupo Malva 7 dias (M7). Presença de coágulos.

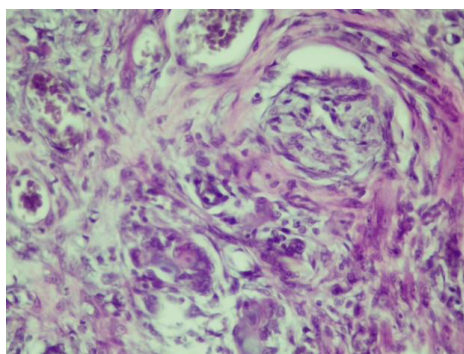


Figura 13. Grupo Malva 7 dias (M7). Deposição de fibras colágenas.

DISCUSSÃO

A cavidade oral em seres humanos e ratos é constituída por dois tecidos principais: o tecido epitelial, que compõe a superfície, e o tecido conjuntivo conhecido como lâmina própria, localizado logo abaixo, oferecendo suporte e nutrição ao epitélio. O epitélio que reveste a mucosa bucal apresenta características de estratificado pavimentoso. Enquanto em humanos a queratinização ocorre em algumas regiões apenas, nos ratos, esse processo abrange toda a sua extensão. Reparação é o processo pelo qual os tecidos restauram sua estrutura após uma lesão. Em resposta a uma injúria, ocorre o extravasamento de sangue e plasma na área afetada, desencadeando uma série de eventos como coagulação, inflamação, mobilização de células, formação de tecido de granulação, reparação e remodelação. Já a regeneração implica a substituição do tecido danificado por células similares e restaura sua estrutura original, o que a difere da cicatrização, em que o reparo se dá pela proliferação de tecido conjuntivo fibroso, muitas vezes resultando em uma cicatriz (MARCONDES *et al.*, 2002; GONÇALVES *et al.*, 2012).

Conforme os resultados estatísticos das medianas das distâncias, referente ao aspecto histológico das injúrias provocadas na mucosa dos ratos *Wistar*, pôde-se concluir, quanto aos grupos 3 dias, que o grupo C3 apresentou maior redução

em comparação ao grupo M3 e, nos grupos 7 dias, o grupo M7 apresentou significativa diminuição em relação ao grupo C7. No entanto, nosso resultado não apresentou diferença estatisticamente significativa, diferentemente dos resultados de Mohammad (2015), que, em grupos de tratamento de lesão com controle de 04 e 07 dias utilizando extrato aquoso de malva a 1%, obteve o seguinte resultado: as medianas das distâncias referentes ao aspecto histológico de injúrias realizadas em mucosa, apresentaram redução significativa no grupo Malva em comparação ao grupo controle, além de demonstrar maior queratinização nas bordas das injúrias. No mesmo estudo ainda, verificou-se que no período de 7 dias, as amostras do grupo Malva demonstraram novamente significativa diminuição de células inflamatórias e edema leve em comparação ao grupo controle, o qual apresentou edema moderado.

Nossos resultados demonstraram aspecto desorganizado encontrado em algumas amostras do grupo tratado com o extrato da Malva, em ambos os grupos, tanto 3 quanto 7 dias, bem como apresentaram reparo histológico com presença de fibroblastos e reparo no tecido epitelial e conjuntivo de forma desacelerada quando comparado aos grupos controle. No entanto, visto que diversos estudos comprovam o potencial fitoterápico da malva, elegendo esta planta medicinal como promissora nos cuidados relacionados à saúde bucal, deve-se dar continuidade às pesquisas com diferentes veículos e concentrações para que sua eficácia seja testada não somente como cicatrizante, mas também pelo seu potencial anti-inflamatório e antimicrobiano.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos neste estudo, é possível concluir que o extrato da *Malva sylvestris* L., não apresentou diferenças estatisticamente significativas em comparação com o grupo controle no que diz respeito à reparação de lesões na mucosa oral em ratos *Wistar*. Embora tenham sido observadas algumas discrepâncias histológicas e um ritmo de reparo mais lento em amostras tratadas com o extrato da *Malva sylvestris* L., a sua eficácia como agente cicatrizante não pôde ser totalmente comprovada neste contexto específico.

Portanto, embora os resultados deste estudo não tenham fornecido evidências conclusivas sobre os benefícios da malva na cicatrização de lesões em mucosas, é importante destacar que a pesquisa sobre fitoterápicos continua sendo uma área de grande potencial na busca por alternativas terapêuticas na saúde bucal. Sugere-se que investigações futuras explorem uma gama mais ampla de veículos e concentrações do extrato da *Malva sylvestris* L., a fim de compreender



melhor não apenas sua eficácia como agente cicatrizante, mas também seu potencial anti-inflamatório e antimicrobiano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albuquerque MEC, Barros VS, Peixoto FB *et al.* Abordagens terapêuticas da mucosite oral. Rev Acbo 2017; 26:53-57. Available from: URL: <http://www.rvacbo.com.br/ojs/index.php/ojs/article/view/333/398>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Plantas medicinais e fitoterápicos. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
3. Monteiro MHDA. Fitoterapia na odontologia: levantamento dos principais produtos de origem vegetal para saúde bucal. Rio de Janeiro; 2014. Available from: URL: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/11121/30.pdf>.
4. Geremias BB. Indicações para o uso externo e efeitos terapêuticos da Malva sylvestris: Uma revisão integrativa. 2020. Available from: URL: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/213293/TCC%20.pdf>.
5. Lima AAS, Grégio AMT, Tanaka O *et al.* Tratamento das ulcerações traumáticas bucais causadas por aparelhos ortodônticos. Rev Dental Press Ortodon Ortop Facial 2005; 10:30-36. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-54192005000500005>.
6. Suganya M, Vikneshan M, Swathy U. Usage of complementary and alternative medicine: A survey among Indian dental professionals. Complement Ther Clin Pract 2017; 26:26–29.
7. Bohneberger G, Machado MA, DEBIASI MM *et al.* Fitoterápicos na odontologia, quando podemos utilizá-los?. Braz J Health Rev 2019; 2:3504-3517. Available from: URL: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/2448>.
8. Sousa TJD, Araujo LK, Lima ACM *et al.* O uso de plantas medicinais em infecções bucais: uma alternativa eficaz. Rev Eletr Acervo Saúde



2021; 13:e6880. Available from: URL:
<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6880/4454>.

9. Oliveira PA, Faustino A. A história do rato de laboratório: do ódio ao amor. *Hist Ciênc Ensino* 2019; 20:115-125. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.23925/2178-2911.2019v20espp115-125>.
10. Salgado HRN. Animais de laboratório: o camundongo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2007; 28:11-23.
11. Kovalik ACG. Efeito da *Malva sylvestris* L. no reparo de lesões palatinas: estudo em ratos. Dissertação (Mestrado em Odontologia) — Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa; 2012.