

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

MARIA DO SOCORRO DOS SANTOS CHAGAS

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA ESPÉCIE VEGETAL

Arrabidaea chica Verlot

Rio de Janeiro

2016

MARIA DO SOCORRO DOS SANTOS CHAGAS

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA ESPÉCIE VEGETAL
***Arrabidaea chica* Verlot.**

Monografia apresentada ao Curso de
Pós-Graduação *Lato Sensu* como
Requisito para obtenção do título de Especialista em
Gestão da Inovação em Fitomedicamentos

Orientadores: Profa. Dra. Maria Dutra Behrens
Profa. Dra. Carla J. Moragas Tellis

Rio de Janeiro
2016

T649a Chagas, Maria do Socorro dos Santos

Potencial Terapêutico da espécie vegetal *Arrabidaea chica* Verlot
Rio de Janeiro, 2016
59f.

Trabalho de Conclusão de Curso. Fiocruz, Instituto de
Tecnologia em Fármacos. Coordenação de Ensino e
Capacitação.

Orientadores: Maria Dutra Behrens, Carla J. Moragas Tellis

1. Plantas medicinais. 2. PNPMF. 3. *Arrabidaea chica*

CDD

MARIA DO SOCORRO DOS SANTOS CHAGAS

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos.

Orientadoras: Dra. Maria Dutra Behrens e Dra. Carla J. Moragas Tellis

BANCA EXAMINADORA

Prof Dra. Maria D. Behrens

Orientadora

Prof Dra. Carla Junqueira Moragas Tellis

Orientadora

Prof.Dr. Leonardo Seito, Farmanguinhos/Fiocruz

Prof.Msc. Dulcinea Furtado, Farmanguinhos/Fiocruz

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, que nunca retirou a montanha do meu caminho, mas me capacitou com perseverança, paciência e principalmente por me permitir conviver com os melhores amigos que eu poderia ter. Amigos que tantas vezes me têm sustentado a caminhada. Obrigada Deus.

Em especial à minha orientadora, a professora Dra Maria Behrens, principalmente pela oportunidade de realizar esta especialização. Agradeço também por todo conhecimento adquirido, acolhida, paciência, generosidade, carinho e amizade.

À minha co-orientadora e amiga, a professora Dr. Carla Moragas, pela parceria, pelos ensinamentos, mas principalmente eu quero te agradecer, Carla, pela gentileza e ternura. Os “mais próximos sabem das muitas noites traiçoeiras” que tenho atravessado, ultimamente, essas noites parecem ter ficado mais longas. Quantas vezes antes de iniciar o trabalho, eu chegava com tanta angustia, mas sem querer demonstrar o quanto eu estava triste, eu começava a falar dos experimentos como se nada estivesse acontecendo, e você ouvia e ficava quieta, somente depois de algum tempo você perguntava: “Então Soc, como eu posso te ajudar?” Essa simples pergunta Carla, muitas vezes, mudou o meu dia. Muito obrigada por ser tão generosa comigo “Minha revisora oficial de texto”.

De forma muito especial aos meus avôs que sustentaram física e emocionalmente a mim e aos meus irmãos. Ao meu avô, Luis “o mais ilustre dos mateiros maranhenses” agradeço os ensinamentos sobre o valor dos “medicamentos que não são da botica”, e à minha avó Maria, eu agradeço pelos ensinamentos sobre ternura, boa vontade e por seu amor incondicional. Tudo o que eu sou de positivo eu devo aos exemplos deixados por vocês.

Ao Alberto, pelos ensinamentos e aprendizados mútuos, mas principalmente pela conquista do meu bem mais precioso, os nossos filhos, nossa família.

Aos meus amigos do Laboratório de Produtos Naturais 5 (PN5), Igor Cunha, Paulo Victor (o PV), Dr Marco Rocha (Marquinho), pelos momentos de companheirismo e descontração.

Às mais que queridas. Katia Novellino e Mary Barros, eu agradeço a torcida e a maravilhosa convivência. Meninas, a amizade de vocês é um dos mais valiosos presentes que eu conquistei. Obrigada por tudo.

De forma muito especial à querida professora Dulcinéia Furtado (Dulcinha) por seu apoio e incentivo, quando da minha transferência de departamento. Tenho muito orgulho de ter sido treinada por você.

À querida professora Dra. Rachel Elisa, sempre gentil e muito atenciosa, obrigada Raquel pelas conversas fraternas e gentis.

Não poderia jamais deixar de agradecer aos amigos do Laboratório de Farmacologia Aplicada, em especial à querida professora Dra Maria das Graças Henriques (chefe do Departamento de Farmacologia) pelo convite para trabalhar em seu grupo, que me proporcionou um grande amadurecimento profissional. Graça, você sempre vai ser o “meu rosto na multidão”. Muito obrigada por tudo.

Sou muito grata aos queridos Carmen Penido (a Carmen Maura), André Candea (o Xuxu), Elaine Rosas, Mariana, Tadeu e Tatiana (a Titinha), amigos que apesar da separação continuam de braços abertos para mim, obrigada a todos.

Um agradecimento para lá de especial à Dra. Márcia Coronha, com quem tive a oportunidade e prazer de trabalhar quando eu ainda era uma iniciante científica, e sempre foi uma grande amiga. Agradeço-lhe também muito especialmente pela oportunidade de desenvolver-me em outro departamento. Amiga, além de grande profissional, aprendi muito com você Márcia.

Agradeço à Dra Sandra Aurora, pela amizade e ensinamentos.

A todos os meus amigos do Curso de Especialização em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos, pela maravilhosa oportunidade do encontro, que tornou a minha vida mais feliz. Em especial, agradeço a Aline Estácio, Rodrigo Adalberto, Mayara, Mariana Nardes e Jovanice.

À coordenação do Curso de Especialização em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos. Em especial, à querida e doce Professora Regina Nacif, pela dedicação e carinho para com todos.

À secretária Beth Santos, querida e atenciosa, e a todos os professores do curso, em especial os queridos doutores Merhi Daychoum, Andrei Cechin, José Maldonado, Fabio Abrahão e Pierre Chagnon

Para Maria Clara e Miguel

*Pela oportunidade de viver o amor
na mais sublime de suas versões*

“E o futuro é uma astronave, que tentamos pilotar.
Não tem tempo nem piedade,
não tem hora para chegar.
Sem pedir licença muda nossas vidas e
depois convida a rir ou chorar”.

Toquinho

RESUMO

Arrabidaea chica (Humb. & Bonpl.) Verlot, conhecida popularmente como crajiru, está presente na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Rennisus) em função do uso de suas folhas, em programas de fitoterapia, fundamentado na medicina tradicional e popular, sobretudo no tratamento de enfermidades da pele. Além de suas apregoadas atividades anti-inflamatória e cicatrizante, várias ações terapêuticas, como anti-hipertensiva, hepatoprotetora e antiparasitária, entre outras, são atribuídas à espécie vegetal. Por seu grande potencial medicinal, *Arrabidaea chica* é estudada por vários grupos de pesquisa que buscam comprovar, em bases científicas, as ações farmacológicas de suas folhas. O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as atividades terapêuticas da espécie vegetal *Arrabidaea chica* Verlot com a finalidade de reunir informações que contribuam para a validação de seu uso medicinal. Esta revisão foi desenvolvida a partir de um levantamento de dados obtidos nas bases PUBMED, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Banco de Teses brasileiro (CAPES). Foram identificadas 150 publicações entre 1927 e 2015. Após sua leitura e avaliação, foram selecionadas 33 publicações que se enquadravam no objetivo proposto. Os estudos de diversos autores apresentados nesta revisão demonstram a atividade cicatrizante de extratos de *Arrabidaea chica* determinada *in vitro*, mediante indução de crescimento de fibroblastos e estímulo à síntese de colágeno, e *in vivo*, em modelos de cicatrização de feridas. Outras atividades farmacológicas relevantes desta espécie são a anti-inflamatória e antioxidante. As propriedades terapêuticas estão relacionadas à presença de flavonóides. Foram também descritas as atividades antimicrobiana e antiparasitária. Estudos toxicológicos, realizados a partir de diferentes metodologias, demonstraram que o uso de *Arrabidaea chica* é seguro. Com o panorama apresentado dos dados farmacológicos e toxicológicos disponíveis na literatura, espera-se contribuir para nortear novos estudos sobre as atividades promissoras de *Arrabidaea chica* Verlot. Sua validação pode concorrer para a redução dos custos no sistema público de saúde com o uso racional e seguro de insumos e produtos desta espécie vegetal.

ABSTRACT

Arrabidaea chica (Humb. & Bonpl.) Verlot, popularly known as crajiru, is on the National List of Medicinal Plants (Renisus) of interest to the Brazilian National Health Service (SUS). The leaves of the plant, based on traditional and popular medicine, are applicable in phytotherapy programs, particularly for the treatment of skin diseases. In addition to the claimed anti-inflammatory and healing activities, several other therapeutic applications, such as antihypertensive, hepatoprotective, antimicrobial, antiparasitic and antitumor activities, among others, are attributed to this plant species. The considerable medicinal potential of *Arrabidaea chica* has led to studies by several research groups aimed at establishing these therapeutic properties on a scientific basis by verifying the pharmacological actions of its leaves. The present literature review gathers together evidence on its pharmacological activities that contribute to the validation of its medicinal use. The review is based on data from PUBMED, the Online Scientific Electronic Library (SciELO) and the Brazilian Thesis Collection of CAPES. 150 publications were identified between 1927 and 2015. After reading and evaluating, 33 publications were selected that fit the proposed objective. Studies by several authors presented in this review demonstrate the healing action of *Arrabidaea chica* extracts determined both *in vitro*, by induction of fibroblast growth and stimulus to the synthesis of collagen, and *in vivo*, in models of wound healing. Other main pharmacological activities of this species are the anti-inflammatory and antioxidant properties. These therapeutic properties are related to the presence of flavonoids. Antimicrobial and antiparasitic activities have also been described. Toxicological studies employing various different methodologies, have shown that the use of *Arrabidaea chica* is safe. The presentation of this panorama of pharmacological and toxicological data is expected to guide new studies that lead to the official validation of this plant species for its rational and safe use, contributing to the reduction of costs in the public health system.

Lista de Gráficos

Gráfico 01	Distribuição das publicações sobre <i>A. chica</i> levantadas entre os anos de 1927 a 2016.....	13
Gráfico 02	Distribuição dos artigos científicos sobre <i>A. chica</i> nas diferentes áreas de estudo.....	14
Gráfico 03	Principais abordagens farmacológicas do estudo de <i>A. chica</i>	14
Gráfico 04	Distribuição das teses sobre <i>A. chica</i> por área de estudo.....	15
Gráfico 05	Principais estudos farmacológicos realizados nas teses sobre <i>A. chica</i>	16
Gráfico 06	Distribuição das dissertações sobre <i>A. chica</i> por área de estudo.....	16
Gráfico 07	Principais abordagens farmacológicas das dissertações de <i>A. chica</i>	17
Gráfico 08	Distribuição das comunicações em congresso sobre <i>A. chica</i> por área de estudo.....	17
Gráfico 09	Distribuição das patentes de <i>A. chica</i>	18

Anexos

Anexo 1	Tabela 1. Resultados dos testes farmacológicos (<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>) das folhas de <i>Arrabidaea chica</i> Verlot.....	55
Anexo 2	Tabela 2. Resultados dos testes toxicológicos (<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>) das folhas de <i>Arrabidaea chica</i> Verlot	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CTM	Complexo Tecnológico de Medicamentos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
MS	Ministério da Saúde
TIF	Tecnologias Industriais Farmacêuticas
CRF	Conselho Regional de Farmácia
CRQ	Conselho Regional de Química
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNPIC	Política Nacional de práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
RENISUS	Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	<i>Arrabidaea chica</i> Verlot.....	2
1.1.1	<u>Taxonomia, sinonímia e nomes comuns.....</u>	2
1.1.2	<u>Descrição macroscópica e microscópica.....</u>	4
1.1.3	<u>Distribuição geográfica.....</u>	5
1.1.4	<u>Constituição química.....</u>	5
1.1.5	<u>Uso popular e tradicional.....</u>	8
2	OBJETIVOS.....	10
2.1	Objetivo geral.....	10
2.2	Objetivos específicos	10
3	METODOLOGIA	11
4	POTENCIAL TERAPÊUTICO DE <i>Arrabidaea chica</i> Verlot.....	12
4.1	Atividade antianêmica.....	17
4.2	Atividade anti-hipertensiva.....	18
4.3	Atividade diurética.....	18
4.4	Atividade hepatoprotetora.....	19
4.5	Atividade antioxidante.....	21
4.6	Atividade antitumoral.....	23
4.6.1	Atividades citotóxica e pró-apoptótica em linhagens de células tumorais leucêmicas e mamárias <i>in vitro</i>	23
4.6.2	Fototoxicidade de nanoemulsão em linhagem de células de	

adenocarcinoma mamário murino (4T1).....	24
4.6.3 Fototoxicidade de nanoemulsão em linhagens de câncer de mama (MCF-7 e MCF-10 ^a).....	24
4.7 Atividade antimicrobiana.....	26
4.8 Atividade anti-inflamatória.....	28
4.9 Atividade angiogênica e antiangiogênica.....	29
4.10 Atividade cicatrizante.....	30
4.11 Atividade antiparasitária.....	34
4.12 Toxicologia.....	36
5 CONCLUSÃO	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS.....	55

1. Introdução

A utilização de plantas medicinais é uma prática que atravessa milênios, notoriamente observada pela sabedoria do senso comum, caracterizando um vínculo entre cultura e saúde, pois tais expressões não ocorrem de forma isolada, mas coexistem em um contexto histórico determinado (ALVIM *et al*, 2006).

No Brasil, o uso de plantas medicinais está na base da prática indígena, que agregando conhecimentos das culturas europeia e africana gerou uma rica cultura popular, tornando-se uma prática sociocultural da comunidade (Ibiapina, 2014). Ao longo dos séculos, produtos de origem vegetal constituíram as bases para tratamento de diversas doenças, quer de forma tradicional, devido ao conhecimento das propriedades de determinada planta, passado de geração a geração, quer pela utilização de espécies vegetais como fonte de moléculas ativas (CARVALHO & SILVEIRA, 2010).

A atenção dada aos recentes programas de assistência à saúde com plantas medicinais no Brasil pode ser justificada em função da grande diversidade vegetal associada ao baixo custo terapêutico (Santos, 2011; Bruning, 2012). Nos últimos anos, o Ministério da Saúde tem promovido a inserção de fitoterápicos no sistema oficial de saúde. Destacam-se a aprovação em 2006 da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (BRASIL, 2006a) e da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) (BRASIL, 2006B), que visam, entre outros, ao acesso às plantas medicinais, de forma eficaz e segura, conforme recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

Em 2009 foi publicada a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) constituída por 71 plantas nativas e exóticas adaptadas, com histórico de uso pela população brasileira e que já possuem evidências para indicação na atenção básica de saúde. Entre as plantas da Rensisus está a espécie vegetal *Arrabidaea chica* Verlot. (Crajiuru), muito utilizada popularmente e estudada por vários grupos de pesquisa que buscam comprovar, em bases científicas, as ações farmacológicas de suas folhas, contribuindo para a validação do uso medicinal.

1.1 *Arrabidaea chica* Verlot

1.1.1 Taxonomia, sinonímia e nomes comuns

Taxonomicamente, a espécie *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verlot foi classificada por Cronquist (1981) como pertencente à divisão Magnoliophyta, classe Magnoliopsida, subclasse Asteridae, ordem Scrophulariales, família Bignoniaceae, gênero *Arrabidaea*. A família Bignoniaceae compreende cerca de 100 gêneros e 800 espécies predominantemente neotropicais (FISCHER *et al.*, 2004).

A espécie apresenta diversas variedades, algumas descritas na literatura. São estas: *acutifolia* (*Arrabidaea acutifolia* DC. *Arrabidaea rosea* DC. *Temnocydia carajuru* M., *Vasconcellia acutifolia* M.) de folhas maiores (até 15 cm de comprimento), com reticulado purpúreo e corola menor (até 2cm); *angustifolia*, de porte menor, folhas lanceoladas e menores (até 5cm de comprimento); *cuprea* (*Bignonia cuprea* Cham.), de folhas menores, estreitas, curto-obtuso-acuminadas, com reticulado cor de cobre na página inferior; *thyrsoidea* (*Bignonia chica* HBK, *Bignonia. thyrsoidea* DC.), de folhas maiores, agudíssimas (até 10 cm de comprimento e 6 cm de largura), panícula maior e corola de 3cm (Corrêa, 1984).

A sinonímia botânica para a espécie inclui *Adenocalyma portocalymma* A. Stahl; *Arrabidaea acutifolia* A. D C; *Arrabidaea cuprea* (Charm.) Bornm.; *Arrabidaea larensis* Pittier; *Arrabidaea rosea* D C; *Bignonia chica* Humb. & Bonpl.; *Bignonia cuprea* Cham., *Bignonia erubescens* S. Moore; *Bignonia triphylla* Willd. Ex D C; *Lundia chica* (Humb. & Bonpl.) Seem.; *Temnocydia carajura* Mart. Ex D C.; *Vasconcellia acutifolia* C. Mart. Ex D C. e mais recentemente *Fridericia chica* (Bonpl.) L.G.Lohmann.

Esta nova nomenclatura foi adotada porque, segundo Lohmann (2006), a família Bignoniaceae era tradicionalmente composta por 47 gêneros, dentre os quais um pequeno número de gêneros incluía a maior parte das espécies da tribo e havia ainda uma grande quantidade de gêneros contendo poucas espécies. Esta classificação ao nível de gênero sempre se apresentou de forma problemática, pois faltavam características diagnósticas em função da grande

sobreposição de padrões de variação morfológica. Em razão desta dificuldade Lohmann (2006), através de avaliações da análise individual e combinada de cpDNA (DNA de cloroplasto) e DNA nuclear em aproximadamente um terço das espécies, revelou a necessidade de grandes mudanças a nível genérico na tribo.

Os resultados destas análises levaram à divisão das espécies em 21 grupos de espécies, sendo a maioria deles bem suportados. Uma das principais mudanças em relação aos gêneros ocorrentes no Brasil foi a realocação de espécies de *Arrabidaea* (um gênero parafilético que teve espécies presentes em quatro dos 21 grupos de espécies) em dois gêneros já existentes, *Fridericia* e *Tanaecium*.

Ainda sobre esta dificuldade de classificação, o trabalho de Cipriani e colaboradores (2012) sugere que a família Bignoniácea apresenta cerca de 827 espécies distribuídas em 82 gêneros. No entanto, o mesmo autor relata que há uma considerável divergência entre os autores sobre a classificação intrafamiliar das Bignoniáceas.

Arrabidaea chica (Figura 1) é comumente conhecida como crajiru, carajiru, carajuru, cajuru, crejeru, carajunu, chica, china, cipó-cruz, coá-piranga, cuica, guajuru, guajuru-piranga, guarajuru, oajuru, oajuru-piranga, pariri, paripari, crejer (MORS et al., 2002; VAN DEN BERG, 1993; VON-POSER, 2000; CORRÊA, 1984).



Figura 1 *Arrabidaea chica* (fonte: <http://adventistahistorico.com.br/2016/10/07/crajiru>)

1.1.2 Descrição macroscópica e microscópica

A espécie apresenta-se como uma liana lenhosa, arbustiva ou arbórea e também trepadeira (JOLY, 1993). Possui folhas compostas, bi ou trifolioladas, penaticompostas do tipo imparipenadas, de folíolos glabros, oblongo-lanceolados, com glândulas esparsas e com fitotaxia tipo oposta dística. Sua cutícula é estriada e os estômatos são anisocíticos. As flores são campanuladas róseo-lilacinas dispostas em panículas terminais, medindo entre 18 e 20 cm de comprimento. O fruto tem o aspecto de uma cápsula linear, alongada, aguda em ambos os lados, glabra e castanho-ferrugínea, com uma nervura média saliente nas valvas e sementes ovóides (ALBUQUERQUE, 1980; CORRÊA, 1984; SANDWICH, 1974; VÁZQUEZ-YANES & SEGOVIA, 1993; VIEIRA & SILVA, 2002). A fixação ao substrato é feita através de folhas modificadas denominadas gavinhas, consideradas órgãos de suporte do vegetal (CORRÊA, 1984). O caule apresenta estruturação reticulada de parênquima e esclerênquima junto aos tecidos condutores e aos cristais prismáticos na medula (PUHL *et al.*, 2007).

O corte transversal do caule evidencia as porções da casca e cilindro central em estrutura secundária. Ambos se apresentam envoltos por uma periderme que contém algumas lenticelas em sua superfície além de um felogênio bem característico e feloderme. Estão presentes ainda algumas fibras isoladas e calotas de fibras no parênquima cortical externo, enquanto o parênquima cortical interno apresenta faixas esclerenquimáticas contínuas entre as células do parênquima. O floema secundário apresenta-se estreito, comprimido entre o parênquima cortical interno e o xilema secundário. O câmbio vascular mostra grande diferenciação entre o floema e a camada mais externa de crescimento do xilema. As folhas em corte transversal apresentam pecíolo com formato plano-convexo ou levemente côncavo-convexo em toda a sua extensão, epiderme uniestratificada apresentando tricomas e cutícula delgada. O colênquima angular é observado subjacente à epiderme em toda a extensão do pecíolo. As folhas são hipostomáticas e dorsiventrals, com mesófilo heterogêneo, formado por dois estratos de parênquima paliçádico abaixo da epiderme adaxial e por seis estratos de parênquima lacunoso abaixo da epiderme abaxial (ALVES, 2008).

1.1.3 Distribuição geográfica

Os principais centros de distribuição geográfica de *Arrabidaea chica* são as Américas Central - desde o México, Belize, Guianas, Porto Rico e Trinidad e Tobago - e do Sul, destacando-se o Peru e Brasil Central, com prevalência desde a Região Amazônica até o Rio Grande do Sul, incluindo regiões de Cerrado e de Mata Atlântica (LORENZI *et al.*, 2002; PAULLETTI *et al.*, 2003; SANDWICH & HUNT, 1974).

1.1.4 Constituição química

O gênero *Arrabidaea* é conhecido como fonte de flavonóides, particularmente antocianidinas. *Arrabidaea chica*, caracteriza-se pela ocorrência de 3-desoxiantocianidinas. Na espécie foram identificados também outros fenólicos, antraquinonas, esteróides, triterpenos e saponinas (HARBORNE, 1967; TAKEMURA *et al.*, 1995; ZORN *et al.*, 2001; ALCERITO *et al.*, 2002; DEVIA *et al.*, 2002; PAULETTI *et al.*, 2003).

3-desoxiantocianidinas

Chapman e cols. (1927) foram os primeiros a estudar as folhas de *Arrabidaea chica*, isolando dois pigmentos denominados carajurina (**1**) (6,7-diidroxi-5,4'- dimetoxiflavílio) e carajurona (**2**) (6,7,4'-triidroxi-5-metoxi-flavílio), cuja estrutura foi completamente elucidada por Zorn e colaboradores (2001), como os principais responsáveis por conferir coloração avermelhada característica dos extratos deste vegetal. Harbone (1967) e Scogin (1980) propuseram que a ocorrência na família Bignoniaceae destes pigmentos raros era provavelmente restrita à espécie *A. chica*. A partir de suas folhas, Zorn e colaboradores (2001) isolaram e caracterizaram espectrometricamente quatro antocianidinas (**Figura 2**): carajurina; carajurona; 6,7,3'- triidroxi-5,4'- dimetoxiflavílio (**3**) e 6,7,3',4'-tetraidroxi-5-metoxiflavílio (**4**). O isolamento das 3-

desoxiantocianidinas **1**, **3** e **4**, sua determinação estrutural, incluindo a análise de carajurina por cristalografia de raios-x, também foi efetuado por. Devia e colaboradores. (2002).

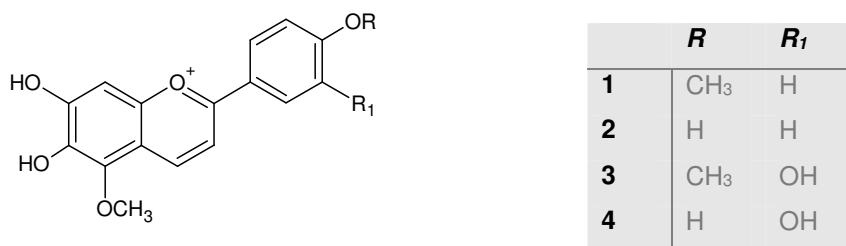
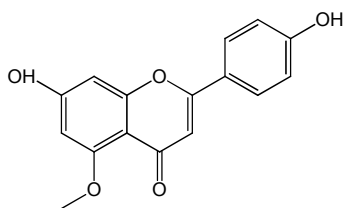


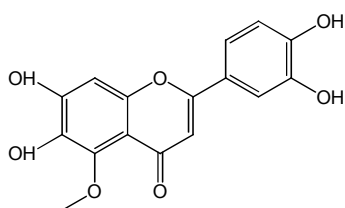
Figura 2. Estruturas químicas das substâncias **1** a **4**.

Flavonas

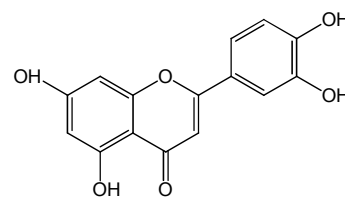
TAKEMURA (1993) isolou das folhas de *Arrabidaea chica* o flavonóide thevetiaflavona (**5**) (4',7-diidroxi-5-metoxiflavona) e, posteriormente, carajuflavona (**6**) (6,7,3',4'-tetraidroxi-5-metoxiflavona) e luteolina (**7**) (TAKEMURA *et al.*, 1995). BARBOSA e cols. (2008) relataram o isolamento de 4'-hidroxi-3,7-dimetoxiflavona (**8**) e vicenina-2 (**9**) e ZORN e colaboradores (2001) determinaram a presença de acetina (**10**). SIRAICHI (2013) descreveu pela primeira vez a presença das flavonas escutelareína (**11**) e isoescutelareína (**12**) em extratos de *Arrabidaea chica*, além da 6-hidroxi-luteolina (**13**) e hispidulina (**14**).



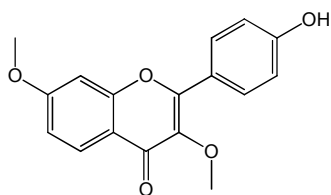
5



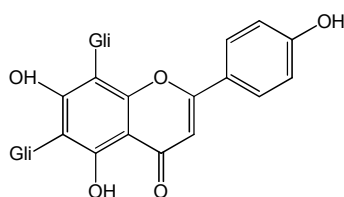
6



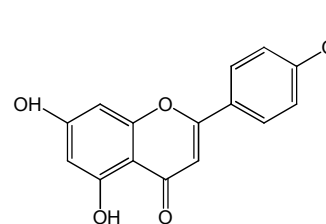
7



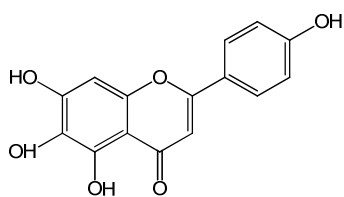
8



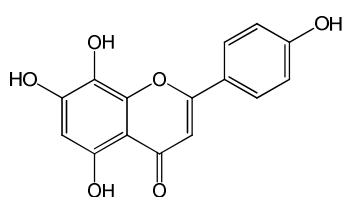
9



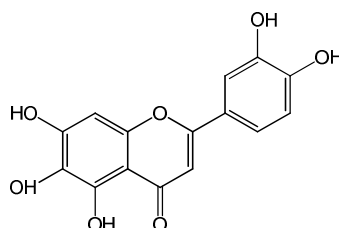
10



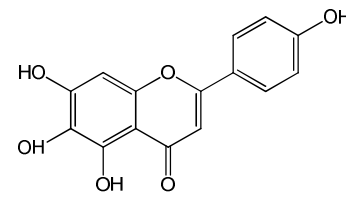
11



12



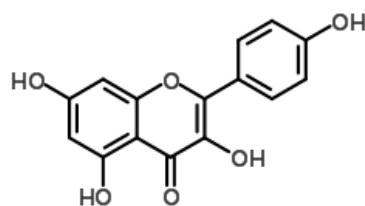
13



14

Flavonol

Canferol (**15**) foi também isolado das folhas de *Arrabidaea chica* (BARBOSA *et al.*, 2008)



15

A ocorrência expressiva de flavonoides nas folhas de *Arrabidaea chica* explica em grande medida a ampla gama de ações terapêuticas atribuídas a esta espécie. Inúmeras revisões de literatura sobre flavonoides reportam suas atividades farmacológicas, tais como anti-inflamatória, antimicrobiana, anti-hipertensiva analgésica. Esta classe tem despertado cada vez mais interesse quanto ao valor nutracêutico, particularmente por suas propriedades antioxidantes e ações decorrentes destas, a exemplo da uva e derivados (suco e vinho) e das frutas vermelhas (*berries*), como o morango, mirtilo, cereja, framboesa, amora, groselha e açaí (BRUNETTI *et al*, 2013).

1.1.5 Uso popular e tradicional

As folhas de *Arrabidaea chica* são empregadas popularmente no tratamento de cólica intestinal, diarreia com sangramento, anemia, inflamação uterina e de feridas cutâneas como cicatrizante. Na medicina tradicional são usadas também no tratamento de enfermidades da pele como psoríase, impingem, úlceras e piodermites. Segundo relatos, algumas tribos indígenas faziam uso do infuso das folhas no tratamento da conjuntivite aguda e sob a forma de cataplasma contra o ataque de insetos. *Arrabidaea chica* é utilizada na Amazônia como anti-inflamatória, adstringente e na desinfecção das partes íntimas da mulher (BORRÁS, 2003; CHAPMAN *et. al*, 1927; CORRÊA, 1984; OLIVEIRA *et al.*, 2009; KALIL FILHO *et al.*, 2000). No Maranhão, é usada no controle da pressão arterial (REGO, 1995).

As folhas de *Arrabidaea chica*, ricas em pigmentos antociânicos de coloração vermelho-escuro a vermelho-tijolo, produzem matéria corante empregada no tingimento de fibras artesanais, enfeites, utensílios e vestuários, bem como para fazer tatuagens, como repelente de insetos e protetor solar. Também usada por comunidades indígenas na sua pintura corporal. Os pigmentos obtidos das folhas de *Arrabidaea chica* tiveram alto valor comercial em épocas anteriores. Atualmente, vários cosméticos e produtos contendo esses pigmentos são industrializados e comercializados, principalmente na região do norte do Brasil. Tais produtos exploram a cor vermelho-acastanhada dos extratos das folhas da

espécie, bem como as suas propriedades anti-infectante e adstringente (SCHIOZER, 2012).

Além de suas apregoadas atividades anti-inflamatória e cicatrizante, várias ações terapêuticas, como anti-hipertensiva, hepatoprotetora e antiparasitária, entre outras, são atribuídas a *Arrabidaea chica* Verlot. Trata-se de uma espécie com grande potencial farmacológico, como demonstra o número de artigos científicos, dissertações, teses e patentes relacionados a suas propriedades terapêuticas. O presente estudo traz um panorama dos dados farmacológicos disponíveis, na perspectiva de nortear novos estudos sobre as atividades promissoras de *Arrabidaea chica* Verlot. Sua validação pode contribuir para a redução dos custos no sistema público de saúde com o uso racional e seguro de insumos e produtos desta espécie vegetal

2 Objetivos

2.1. Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as atividades terapêuticas da espécie vegetal *Arrabidaea chica* Verlot com a finalidade de reunir informações que contribuam para a validação de seu uso medicinal.

2.2. Objetivos específicos

- Levantar a literatura disponível, artigos científicos, dissertações, teses e patentes, sobre a espécie *Arrabidaea chica* Verlot relacionada a suas ações medicinais.
- Sistematizar os dados farmacológicos, por atividade terapêutica, e toxicológicos encontrados na literatura, e comparar os resultados apresentados, correlacionando-os.
- Identificar quais das opções terapêuticas relatadas pelo uso popular apresentam estudos consistentes ou necessitam de mais estudos de comprovação de atividade.

3 METODOLOGIA

Esta revisão foi desenvolvida a partir de um levantamento de dados obtidos nas bases PUBMED, *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e Banco de Teses brasileiro (CAPES).

Foram identificadas 150 publicações entre os anos de 1927 e 2015 relacionadas à espécie vegetal *Arrabidaea chica*, incluindo artigos científicos, teses, dissertações, comunicações em congresso e patentes depositadas.

Após a leitura e avaliação das publicações, foram considerados relevantes para discussão nesta revisão apenas os artigos científicos e as teses/dissertações que apresentavam dados de estudos farmacológicos e toxicológicos das folhas de *Arrabidaea chica* Verlot, totalizando 33 trabalhos.

Estes trabalhos foram analisados e agrupados por atividade farmacológica em tabela no ANEXO 1 com o intuito de possibilitar uma comparação entre os métodos utilizados e os resultados obtidos pelos diferentes autores. Resultados dos testes toxicológicos (*in vivo* e *in vitro*) encontram-se no ANEXO 2.

4 POTENCIAL TERAPÊUTICO DE *ARRABIDAEA CHICA* VERLOT

Arrabidaea chica Verlot é uma espécie vegetal com múltiplas indicações de uso popular. Apoiados nestas indicações, diversos pesquisadores buscam, por meio de dados químicos e farmacológicos, embasar tais usos e comprovar a eficácia desta planta para os diversos fins citados. Uma compilação destes dados está relacionada nos tópicos que se seguem. Os autores foram citados e tiveram seus resultados e métodos de pesquisa organizados em tabelas com o intuito de facilitar a compreensão dos mesmos e permitir uma avaliação das atividades terapêuticas mais promissoras da espécie *Arrabidaea chica*. Os gráficos de 1-4 ilustram em percentual a quantidade de estudos levantados e as respectivas áreas de concentração.

Das 150 publicações encontradas, a maioria corresponde a artigos científicos (47%) e comunicações em congresso (27%), seguida de teses/dissertações (20%) e patentes (6%), como podemos observar no **Gráfico 1**.

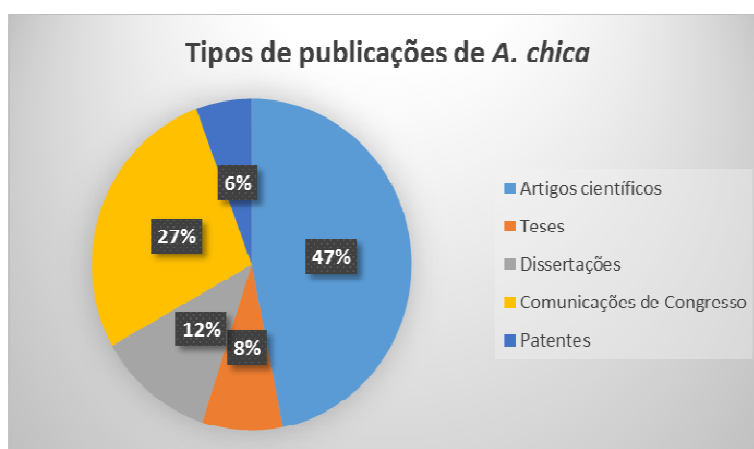


Gráfico 1: Distribuição das publicações com *Arrabidaea chica* levantadas entre os anos de 1927 a 2016.

Os 75 artigos científicos encontrados foram classificados de acordo com seu assunto principal nas seguintes áreas de interesse: Química, Farmacologia, Etnobotânica, Agronomia, Botânica, Controle de Qualidade, Taxonomia, Revisão de literatura e outros. De acordo com o **Gráfico 2**, os assuntos mais estudados são a farmacologia (36%), etnobotânica (23%) e química (21%).

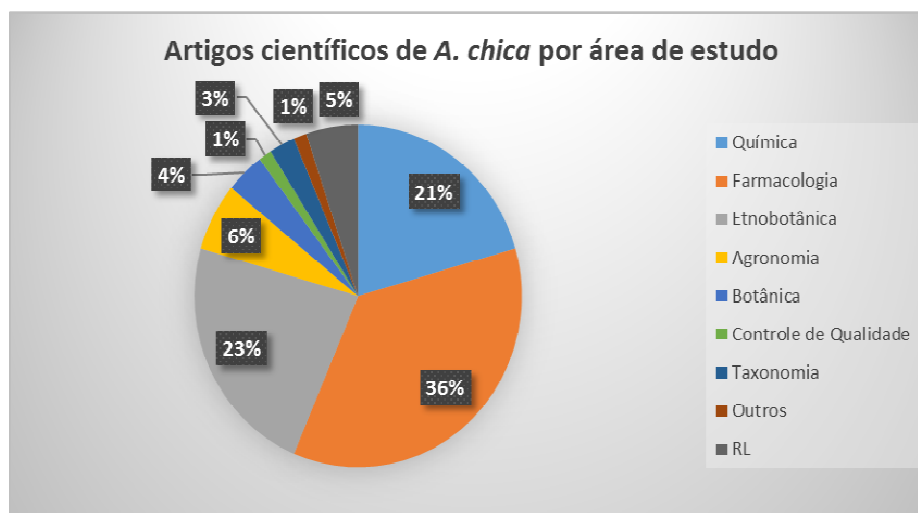


Gráfico 2: Distribuição dos artigos científicos sobre *Arrabidaea chica* nas diferentes áreas de estudo

Dentre os artigos científicos sobre atividades farmacológicas destacam-se aqueles que estudam os aspectos toxicológicos e a atividade cicatrizante, ambos com 15% de relatos. A atividade antimicrobiana foi encontrada em 13% das publicações enquanto que as atividades anti-inflamatória, antitumoral e antioxidante apresentam 10% das publicações cada.

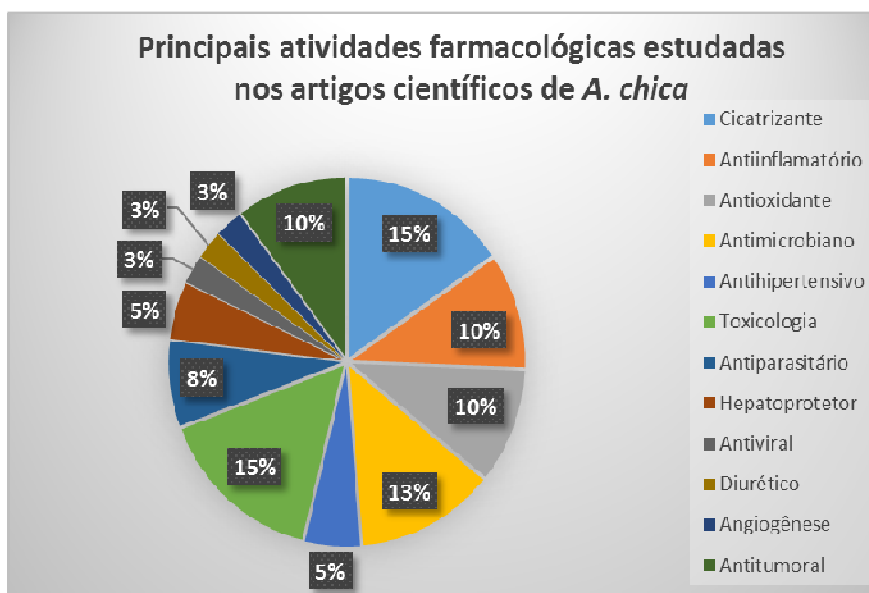


Gráfico 3 Principais abordagens farmacológicas do estudo de *Arrabidaea chica*

Os dados apresentados nos gráficos acima nos permitem sugerir que o maior número de artigos sobre estudos farmacológicos e nas áreas de toxicologia e cicatrização devem-se primeiro às preocupações com as exigências de segurança para fitoterápicos e aos dados de etnofarmacologia da referida espécie que destacam a atividade cicatrizante. Os estudos de atividade antimicrobiana (13%) e antioxidante (10%), ambos com desfechos positivos, corroboram os dados de atividade cicatrizante por serem facilitadoras do processo de cicatrização. O percentual encontrado para estes estudos farmacológicos também pode ser justificado pela facilidade de execução dos mesmos, visto se tratarem em sua maioria de ensaios *in vitro*. Para os ensaios *in vivo*, a aplicação tópica aparece também como um facilitador.

Além dos artigos científicos mencionados acima foram selecionadas ainda 13 teses e 19 dissertações relacionadas a *Arrabidaea chica*. A grande maioria das teses (92%) concerne a estudos farmacológicos, enquanto que apenas 8% relacionam-se a uma abordagem química (**Gráfico 4**).

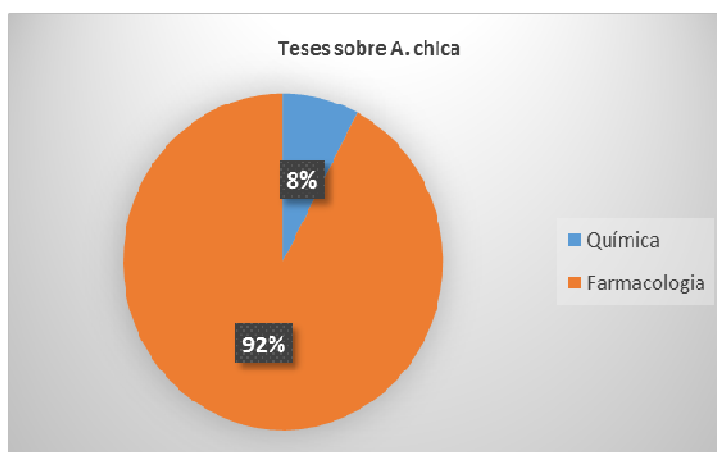


Gráfico 4 Distribuição das teses sobre *Arrabidaea chica* por área de estudo

Das 13 teses consultadas neste trabalho, 12 se referiam à atividade farmacológica de *Arrabidaea chica*. Estes estudos basearam-se principalmente nos aspectos de cicatrização (36%), atividade antimicrobiana (22%) e antitumoral e toxicológicos (14% cada).

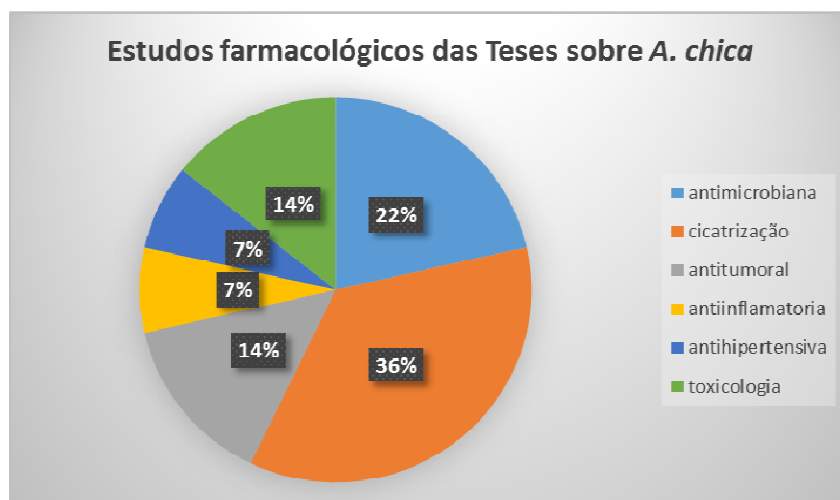


Gráfico 5 Principais estudos farmacológicos realizados nas teses sobre *Arrabidaea chica*

Quanto às dissertações avaliadas neste estudo, 62% tem seu em estudos farmacológicos, 19% apresentam estudos químicos e 9% são relacionadas à etnobotânica (**Gráfico 6**).

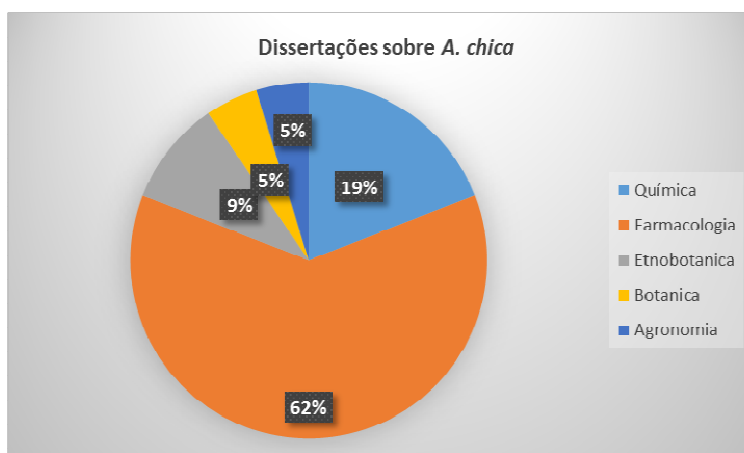


Gráfico 6. Distribuição das dissertações sobre *Arrabidarea chica* por área de estudo

O **Gráfico 7** apresenta as principais abordagens farmacológicas das dissertações de *Arrabidaea chica*, destacando-se os estudos de atividade antimicrobiana (38%) e os de atividades cicatrizante (15%) e antitumoral (15%).

Os gráficos relacionados a teses e dissertações mostram que, conforme já observado para os artigos científicos, estes trabalhos também apresentam as

atividades cicatrizante e antimicrobiana como as mais avaliadas, provavelmente pelos mesmos motivos citados anteriormente.

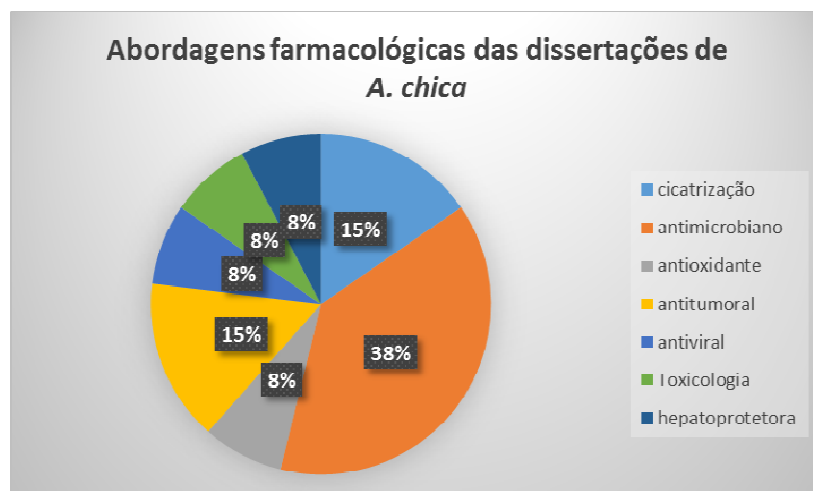


Gráfico 7 Principais abordagens farmacológicas das dissertações de *Arrabidaea chica*.

Foram avaliadas ainda neste estudo 44 comunicações de congresso (**Gráfico 8**) que apresentaram como principais áreas de concentração os estudos de farmacologia e química, apresentando um total de 33 e 30% dos trabalhos, respectivamente. Destacam-se ainda os estudos de agronomia, com 17% das citações analisadas.

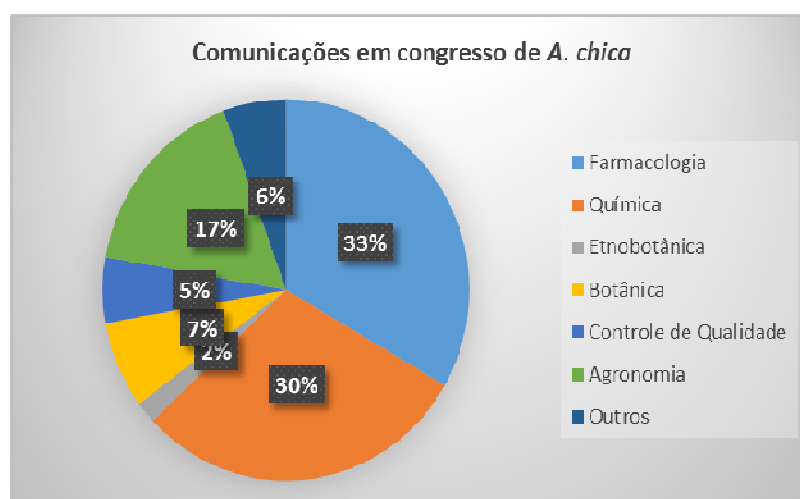


Gráfico 8 Distribuição das comunicações em congresso sobre *Arrabidaea chica* por área de estudo

Este trabalho buscou ainda dados de patentes depositadas sobre a espécie *Arrabidaea chica*. Neste levantamento foram encontradas 9 patentes, sendo 6 nacionais e 3 internacionais, como mostrado no **Gráfico 9**.

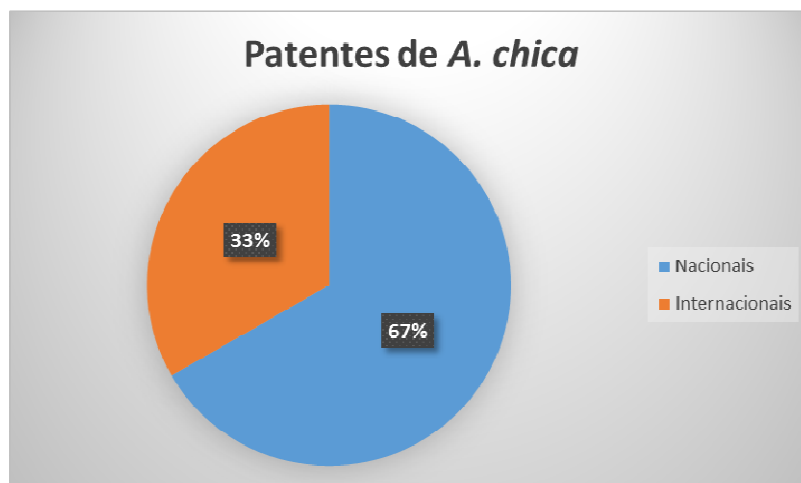


Gráfico 9 Distribuição das patentes de *Arrabidaea chica*

Dentre as patentes depositadas contendo extratos de *A. chica* destacam-se as que empregam o extrato para atividade antifúngica e antimicrobiana bem como para uso na fotoproteção, agente anti-melanogênico, como complemento alimentar ativador celular e com ação fotoprotetora, antioxidante, antiinflamatória e inibidora de elastase.

4.1 Atividade antianêmica

Embora a *Arrabidaea chica* seja utilizada pela população como antianêmica, os trabalhos de Oliveira e colaboradores. (1995) mostraram que esta ação terapêutica ainda não foi totalmente comprovada cientificamente. Um estudo realizado em ratos Wistar demonstrou que após a administração diária por via oral do extrato por um período de 60 dias, os animais apresentaram aumento dos valores de micro-hematócrito (11,3%), hemoglobina (22,4%), hematimetria (14,4%) e leucometria (38,9%) em relação aos mesmos parâmetros medidos antes do tratamento. Estes valores, no entanto, diminuíram significativamente após a interrupção do tratamento.

Desta forma é possível concluir, de acordo com ARAKIAN (1998), que o ferro presente nas folhas de *Arrabidaea chica* não é assimilável (CARTÁGENES, 2009).

4.2 Atividade anti-hipertensiva

Estudos *in vitro*

Os testes *in vitro* realizados em modelo de artérias mesentéricas de ratos Wistar (ANEXO 1) demonstraram o efeito anti-hipertensivo e vaso-relaxante do extrato etanólico a 70% (v/v) das folhas de *Arrabidaea chica* (10-500 µg/mL). Os resultados sugerem que este efeito deve ser mediado por uma via independente de endotélio que parece envolver o bloqueio de influxo de cálcio (Ca⁺²) na membrana citoplasmática com atividade sobre os receptores de rianodina (CARTÁGENES, 2014).

Estudos *in vivo*

Ratos Wistar espontaneamente hipertensos foram utilizados na comprovação da atividade anti-hipertensiva do extrato etanólico a 92% (v/v) das folhas de *Arrabidaea chica* (10-500 µg/mL) (**Tabela 1**). A atividade observada, segundo a autora, deveu-se à diminuição da resistência vascular periférica com provável envolvimento do influxo de Ca⁺² através dos canais tipo L operados por voltagem (CARTÁGENES, 2014).

4.3 Atividade diurética

A atividade diurética do extrato etanólico das folhas de *Arrabidaea chica* e de suas frações obtidas mediante partições sucessivas com hexano, diclorometano, acetato de etila e butanol, bem como do flavonóide isolado luteolina, foi avaliada em ensaios *in vivo* com ratos machos mantidos em jejum. Os extratos e a luteolina foram administrados nas doses de 25, 50, 100 e 200 mg/kg, com furosemida como controle positivo (50 mg/Kg). Após o tratamento, os volumes de urina foram medidos por um período de 6 horas com coletas a cada 2

horas. A fração hexânica, na dose de 100 mg/kg, foi eficaz em aumentar o volume urinário em 79%, quando comparado ao controle negativo (água). Já o tratamento com a luteolina (100mg/Kg) demonstrou um aumento de 94% quando administrada na mesma dose (AMARAL *et al.*, 2012).

Apenas dois autores avaliaram, respectivamente, a ação de *Arrabidaea chica* sobre a hipertensão e a diurese (Tabela do ANEXO 1). CARTAGENES (2014) mostrou que o extrato etanólico apresentou boa atividade anti-hipertensiva nos ensaios *in vivo* e *in vitro*. A autora atribui este efeito a um provável influxo de cálcio pelos canais L, que promove uma diminuição da resistência vascular periférica. Estes dados, em conjunto com os obtidos por AMARAL E COLABORADORES (2012) podem embasar a utilização desta espécie vegetal na diminuição da pressão arterial. Estes últimos, ao pesquisar a ação diurética do extrato etanólico, demonstraram que o mesmo é útil no tratamento de infecções urinárias. Seus resultados corroboram com a ação do extrato etanólico na hipertensão arterial, visto que o aumento da diurese se relaciona diretamente com a atividade anti-hipertensiva, podendo inclusive complementar a explicação de um possível mecanismo de ação para a diminuição da pressão arterial após a administração do extrato.

Segundo Amaral e colaboradores, a ação diurética do extrato demonstrada pode estar relacionada à presença de flavonoides em extratos e frações de *Arrabidaea chica*, uma vez que na comparação dos resultados de indução da diurese obtidos, o aumento do volume urinário foi maior com o flavonóide isolado luteolina do que com as frações do extrato. Entretanto, novos estudos sobre a atividade diurética devem ser realizados com maior número de animais.

4.4 Atividade hepatoprotetora

Estudos *in vitro*

O efeito do extrato hidroalcoólico (etanol/água 8:2) das folhas de *Arrabidaea chica* (0,25-1,25 mg/mL) no metabolismo hepático, avaliado por DE

SOUZA e colaboradores. (2009), mostrou ser o de inibir a respiração acoplada à fosforilação de ADP, que promove um aumento na hidrólise de ATP na mitocôndria, efeito característico de drogas anti-inflamatórias não esteroidais.

De acordo com a autora, estes resultados podem estar relacionados à presença de flavonoides, e sugerem que o extrato atua no metabolismo energético celular, uma vez que diversos flavonoides, como a quercetina e derivados, exercem uma variedade de efeitos no metabolismo hepático, a exemplo dos flavonoides de *Bidens pilosa* Linné, planta medicinal empregada no tratamento de hepatopatias (KVIECINSKI et al, 2011).

Estudos *in vivo*

Ao avaliar o efeito do extrato etanólico a 70% (v/v) das folhas de *Arrabidaea chica* em ratos Wistar, MEDEIROS e cols. (2011) demonstraram que a administração oral do extrato nas doses de 300, 500, ou 600mg/kg durante sete dias foi capaz de inibir os danos hepáticos causados por tetracloreto de carbono. Verificou-se uma diminuição nos níveis séricos das enzimas transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), de 85,3%, 88,6% e 93,7% respectivamente, e transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO) de 56,9%, 65,3% e 68,9%, respectivamente. Os níveis séricos de bilirrubina apresentaram redução de 83,8%, 83,1% e 84,1% respectivamente. Tais valores foram similares aos obtidos com o fármaco padrão, silimarina, na dose de 35 mg/kg.

Os resultados DE SOUZA e cols (2009) demonstram que os principais efeitos do extrato de *Arrabidaea chica*, verificado em fígados perfundidos, foram a inibição da produção de glicose e o estímulo ao consumo de oxigênio. Em ambos os estudos consideram que os efeitos observados sejam consequência da presença de flavonoides, tais como quercetina, que além de ter atividade antioxidante, pode exercer uma variedade de efeitos sobre o metabolismo do fígado.

4.5 Atividade antioxidante

Amaral e colaboradores. (2012) avaliaram, a atividade antioxidante do extrato etanólico das folhas de *Arrabidaea chica* e de suas partições em hexano, diclorometano, acetato de etila e butanol nas concentrações de 5, 10, 25, 50, 125, e 250 µg/mL. Em ensaios de capacidade sequestrante do radical livre DPPH (2,2-difenil-1-picrilidrazila). Os resultados deste estudo demonstraram que a fração diclorometânica foi a mais eficaz, o que pode ser atribuído à alta concentração de luteolina presente nesta fração, corroborando os estudos previamente realizados por JORGE (2008), quando apontou uma atividade antioxidante moderada do extrato metanólico das folhas de *Arrabidaea chica*.

Dados mais recentes publicados por SIRAICHI e colaboradores (2013) também corroboram com os estudos de Jorge (2008). Nesse estudo, o autor caracteriza o extrato hidroetanólico (9:1) das folhas de *Arrabidaea chica* por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (LC–ESI-MS/MS) e avalia a atividade antioxidante do mesmo a partir dos ensaios de DPPH, inibição do branqueamento do beta-caroteno e pelo método quimioluminescente (TRAP).

Todos os ensaios realizados concordam ao mostrar a capacidade dose-dependente dos extratos em neutralizar os radicais livres. Nos testes de DPPH, os dados de IC₅₀ obtidos por SAIRACHI e colaboradores, 13,51 mg/mL, são bastante próximos daqueles obtidos por JORGE (2008), 15,98 mg/mL. A avaliação da capacidade de inibição do branqueamento do beta-caroteno realizada com os extratos em diferentes concentrações (200 a 500 mg/mL) mostrou graus de inibição entre 51% e 94%. Os resultados do teste TRAP corroboraram estes dados ao apontarem uma atividade antioxidante diretamente relacionada à concentração do extrato. A atividade antioxidante do extrato foi atribuída à presença principalmente dos flavonóides escutelareina e apigenina.

Dos Santos e colaboradores. (2013) avaliaram a atividade antioxidante do extrato aquoso das folhas de *Arrabidaea chica* e de sua fração em clorofórmio (Ac-CF), mediante sua capacidade sequestrante do radical livre DPPH (2,2-difenil-

1-picrilidrazila), e também por meio do ensaio de hipoxantina/xantina-oxidase. No ensaio de DPPH, o extrato bruto e a fração Ac-CF demonstraram redução significativa na concentração dos ácidos dihidroxibenzóicos (DHBA) indicando que a planta possui atividade antioxidante mediante o sequestro de radicais hidroxila. A atividade antioxidante do Ac-CF apresentou IC₅₀ de 28,17 µg/ml.

O efeito antioxidante observado neste estudo corrobora os dados de JORGE (2008). Que determinou a atividade antioxidante *in vitro* pelo monitoramento de DHBA como produto do ataque da radical hidroxila do ácido salicílico no ensaio hypoxanthine-xanthine oxidase. A atividade antioxidante do Ac-CF, cujo IC₅₀ foi de 0.84 mg/ml foi 2,5 vezes menor que Trolox (IC₅₀ de 0.34 mg/ml), como controle positivo.

Neste estudo, o efeito antígeno-tóxico apresentado pelo Ac-CF pode ser associado à ação sequestrante de radicais livres pelos flavonoides e compostos fenólicos. Além deste efeito sequestrante, o Ac-CF pode reforçar as defesas antioxidantes por indução de respostas adaptativas endógenas.

A atividade antioxidante de *Arrabidaea chica* foi demonstrada por diferentes métodos, como apresentado na tabela do ANEXO 1. Esta atividade pode ser atribuída a uma mistura de constituintes fenólicos presentes no extrato da planta, tais como isoscutelareina, 6-hidroxluteolina, hispidulina, scutelareina, luteolina e apigenina. Segundo AMARAL e colaboradores (2012) tal atividade pode estar relacionada à presença de flavonóides hidroxilados nas posições 5,7,3',4', que apresentam elevada atividade antioxidante em DPPH. Este padrão de oxidação é encontrado em luteolina, o principal flavonóide identificado na fração diclorometano. As frações acetato de etila e *n*-butanol também mostraram atividade antioxidante no modelo DPPH. Este resultado pode ser explicado pela presença das 3-desoxiantocianidinas, pigmentos fenólicos característicos desta espécie.

4.6 Atividade antitumoral

Estudos *in vitro*

Lima e colaboradores (2010) avaliaram o potencial anticarcinogênico de *Arrabidaea chica* mediante ensaios de atividade antiproliferativa em cultura de células tumorais humanas. Foram utilizadas 10 linhagens de células tumorais: U251 (SNC), UACC-62 (melanoma), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário com fenótipo de resistência a múltiplas drogas), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão), PC-3 (próstata), OVCAR-03 (ovário), HT29 (cólon) e K562 (leucemia). O extrato bruto metanólico das folhas não apresentou atividade antiproliferativa *in vitro* nas células tumorais avaliadas. Entretanto, quando as avaliações foram realizadas com o extrato obtido após tratamento com xilanase, que libera as agliconas, foi verificado uma atividade com seletiva para as células NCI-460 (pulmão) e MCF-7 (mama). A concentração de carajurina no extrato obtido após o tratamento aumentou significativamente (ca. 59%) quando comparada à sua concentração no extrato obtido sem o tratamento (ca. 37%).

4.6.1 Atividades citotóxica e pró-apoptótica em linhagens de células tumorais leucêmicas e mamárias *in vitro*

As atividades citotóxica e pró-apoptótica dos extratos aquoso, metanólico e etanólico das folhas de *Arrabidaea chica*, bem como de frações destes extratos, foram avaliadas por RIBEIRO (2012). Foi realizada uma triagem farmacológica utilizando-se modelos *in vitro* de células leucêmicas humanas das linhagens Jurkat (leucemia linfóide), HL60 (leucemia mielóide) e MCF-7 (carcinoma mamário). Os extratos etanólicos foram os que apresentaram maior potencial citotóxico enquanto que os extratos aquosos e o extrato metanólico não apresentaram atividade citotóxica significativa contra as células estudadas. A autora sugere que a atividade pró-apoptótica esteja relacionada ao conteúdo de camferol, cuja presença foi caracterizada no extrato por análise de cromatografia

líquida de alta eficiência (CLAE). Nos últimos anos, diversos estudos buscaram avaliar o papel do canferol nas regulações de ciclo celular, metástase, angiogênese e apoptose em vários tipos de células cancerosas (SEUNG-HEE & KYUNG-CHUL, 2013; CHEN & CHEN, 2012).

4.6.2 Fototoxicidade de nanoemulsão em linhagem de células de adenocarcinoma mamário murino (4T1)

Silva (2013) avaliou propriedades fotoquímicas e fotofísicas do extrato em clorofórmio das partes aéreas de *Arrabidaea chica* livre (ECr) e incorporado em nanoemulsão polimérica (NanoECr) para testes em Terapia Fotodinâmica (TFD) contra células de adenocarcinoma mamário murino (4T1) *in vitro*. Os resultados obtidos no espectrofotômetro, demonstraram que tanto o ECr quanto a NanoECr apresentaram absorvância em comprimento de onda de 670 nm e fluorescência em 690 nm e apresentaram produção de espécies reativas de oxigênio pelo teste de decaimento da absorvância do benzofurano, características fundamentais para serem considerados fármacos úteis em TFD. Estudos de viabilidade celular mostraram que na concentração de 54µg/mL e ausência de luz, a nanoemulsão polimérica dos extratos não foi tóxica para as linhagens celulares de adenocarcinoma mamário murino (4T1) e linhagens celulares normais de fibroblasto murino (NIH3T3) em testes sem irradiação de luz. Entretanto, nas mesmas condições em presença de luz, a nanoemulsão mostrou-se tóxica. A nanoemulsão, em doses de energia de 25,7 J/cm² induziu morte celular por apoptose

4.6.3 Fototoxicidade de nanoemulsão em linhagens de câncer de mama (MCF-7 e MCF-10A)

Rodrigues (2014) & Rodrigues e colaboradores (2015) analisaram a utilização de dois agentes fotossensibilizantes, extrato de cajuru (ECr) e cloreto de alumínio-ftalocianina (AlFtCl), associados em duas nanoemulsões

independentes, como mediadores da Terapia Fotodinâmica (TFD) aplicados em ensaios celulares de tumor de mama 2D e 3D. As nanoformulações obtidas (NE-ECr/NE-AIFtCl) apresentaram diâmetro hidrodinâmico de cerca de 30 nm, foram monodispersas, tiveram carga de superfície levemente negativa e apresentaram excelente capacidade de produzir espécies reativas de oxigênio (ERO).

As nanoemulsões apresentaram-se citotóxicas apenas na presença de irradiação. Linhagens celulares de câncer de mama (MCF-7) quando submetidas à TFD mediada pelas diferentes concentrações de NE-ECr apresentaram CC50 de 1,3 µg/mL e CC100 de 7 µg/mL. Nas mesmas condições, foram observadas as células MCF-10A que apresentaram CC50 e CC100 de 4,8 µg/mL e de 20 µg/mL das NE-ECr, respectivamente. Foi observada uma recuperação mais lenta das células tumorais quando comparadas às não tumorais.

Estudos *in vivo*

As atividades antitumoral e imunomoduladora do extrato etanólico, e sua fração aquosa, obtido das folhas de *Arrabidaea chica* foram avaliadas por Ribeiro e colaboradores. (2012). Neste experimento foi utilizado um modelo *in vivo* de inflamação em camundongos Swiss com os extratos administrados por via oral na dose de 30mg/kg por um período de 10 dias. Ambos os extratos se mostraram eficazes na redução do desenvolvimento do tumor sólido de Erlich, no entanto, os mecanismos que conduziram a este efeito pareceram distintos. O efeito da fração aquosa parece estar relacionado à atividade anti-inflamatória, antiangiogênica e imunomoduladora, enquanto o extrato etanólico apresenta atividades pró-apoptótica, anti-inflamatória e angiogênica.

Segundo os autores, tais mecanismos podem ser explicados pelo fato de que a fração aquosa promove uma redução das células NK e de linfócitos TCD3+ no tecido, associada à diminuição de células TCD8+, sem, no entanto, promover alterações nos linfócitos TCD4+. No sangue, a fração aquosa levou a uma redução nos níveis de TCD4+, sem alterar outros tipos celulares. Já o extrato

etanólico parece atuar na diminuição percentual de linfócitos TCD4+ sem modificar a população de células mononucleares no microambiente tumoral.

Os resultados de Silva (2013) indicam que a nanoemulsão de extrato clorofórmico das folhas de *Arrabidaea chica* mostrou-se efetiva como formulação fotossensibilizante para uso em TFD. Os dados de RIBEIRO (2012) demonstram que ambos os extratos avaliados foram efetivos, na redução do tumor de Erlich, mas um efeito mais pronunciado foi observado com o tratamento com o extrato aquoso.

4.7 Atividade antimicrobiana

Barbosa e colaboradores (2008) demonstraram o potencial do extrato etanólico das folhas de *Arrabidaea chica* na inibição do crescimento total do fungo *Trichophyton mentagrophytes*, quando avaliado na concentração de 3,1 mg/mL. O efeito observado foi associado à presença de quinonas e flavonóides no extrato. RIBEIRO (2008) avaliou a atividade antifúngica do extrato etanólico das folhas de *Arrabidaea chica* frente à levedura *Candida albicans*, determinando a concentração inibitória de 500 mg/mL. RIBEIRO (2008) avaliou também a atividade antibacteriana do extrato etanólico das folhas de *Arrabidaea chica* frente a *Staphylococcus aureus*, determinando a concentração inibitória de 62,5 mg/mL, e *Pseudomonas aeruginosa*, que não se mostrou ativo.

Höfling, (2010), avaliou os efeitos dos extratos obtidos por diclorometano e metanol das folhas de *Arrabidaea chica* contra a linhagens de microrganismos do gênero Cândia: *Candida albicans* CBS -562, *C. dubliniensis* CBS- 7987 *C. parapsilosis* CBS- 604, *C. tropicalis* CBS -94 *C. guilliermondii* CBS- 566, *C. utilis* CBS- 5609, *C. krusei* CBS- 573, *C.lusitaniae* B -06, *C. glabrata* B- 07, *C. rugosa* B-12. A avaliação foi através dos teste de concentração inibitória mínima (CIM). Os resultados demonstram que o extrato por diclorometano de *Arrabidaea chica* com CIM variando de 0.06 a 0.001 mg/ml foi efetivo no controle dos microrganismos avaliados, enquanto que o extrato metanólico não apresentou atividade significativa.

Extratos das folhas de *Arrabidaea chica* foram também avaliados quanto a sua atividade, antimicrobiana por MOTA (2011) em sua tese de doutorado. No trabalho, a autora descreveu a ação dos extratos em hexano, clorofórmio, acetato de etila, butanol e água frente aos microorganismos *Staphylococcus epidermidis* (CBAM 293), *Staphylococcus aureus* (CBAM 324), *Pseudomonas aeruginosa* (CBAM 232), *Escherichia coli* (CBAM 002), *Trichophyton mentagrophytes* (CFAM 1288), *Microsporum canis* (CFAM 1289), *Malassezia pachydermatis* (CFAM 1290) e *Candida albicans* (CFAM 1285). O teste de bioautografia confirmou a atividade contra as bactérias: *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, quando utilizados os extratos em clorofórmio, acetato de etila e butanol. Os extratos em hexano e água inibiram as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. O extrato em etanol mostrou halos de inibição contra as bactérias *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Todos os extratos mostraram-se ativos contra *Malassezia pachydermatis* e a *Candida albicans*, enquanto o *Trichophyton mentagrophytes* e *Microsporum canis* mostraram resistência a todos os extratos testados. Subfrações deste extrato, obtidas por cromatografia em camada delgada preparativa e em coluna foram novamente testadas quanto a atividade antimicrobiana e apresentaram concentrações inibitórias mínimas (CIM) de 12,5 µg/mL contra *S. epidermidis*, e *E. coli*, 25 µg/mL contra *S. aureus* e *P. aeruginosa* e *M. Pachydermatis*, e 50 µg/mL contra *C. albicans*.

Em 2013, Mafioleti e colaboradores avaliaram a ação antimicrobiana dos extratos hidroalcoolicos de *Arrabidaea chica* frente a *Helicobacter pylori* e *Enterococcus faecalis*. As concentrações inibitórias mínimas encontradas foram 12,5 µg/mL e 100 µg/ml, respectivamente.

Os resultados microbiológicos corroboram o uso popular, contribuindo assim para a validação de *Arrabidaea chica*, e apontam à possibilidade de descobertas de novos agentes antimicrobianos clinicamente efetivos. Uma patente foi depositada visando à utilização de extratos de folhas de *Arrabidaea chica* na profilaxia e no tratamento de infecções e/ou lesões

superficiais causadas por microorganismos como fungos, bactérias e leveduras (BARATA *et al.*, 2006)

4.8 Atividade anti-inflamatória

Estudos *in vitro*

O extrato lipofílico (200 µg/mL) das folhas de *Arrabidaea chica* mostrou ação anti-inflamatória *in vitro* pelo método que avalia a capacidade de inibição do fator de transcrição nuclear kappa B (NF-κB, do inglês, nuclear factor-κB), um mediador central da resposta imune em seres humanos, que regula a transcrição de genes que codificam várias citocinas pró-inflamatórias, entre outros, e enzimas inflamatórias, como iNOS, COX-2, 5-LOX e fosfolipase A2 citosólica. Carajurina foi capaz de inibir completamente o NF-κB a 500 µM, concentração inibitória correspondente à do flavonóide quercetina (Zorn *et al.*, 2001).

Estudos *in vivo*

A atividade antiedematogênica do extrato aquoso das folhas de *Arrabidaea chica* foi avaliada no modelo de edema de pata induzido por venenos de serpentes dos gêneros *Bothrops atrox* e *Crotalus durissus ruruima* em camundongos Swiss (OLIVEIRA *et al.*, 2008). Este estudo demonstrou a inibição do edema apenas quando o extrato foi administrado pelas vias intraperitoneal (2,5 g/kg) e subcutânea (10,6 g/kg), não apresentando efeito quando administrado por via oral. Os resultados sugerem que as substâncias responsáveis por esse efeito inibitório não são absorvidas por via oral, ou que as mesmas passem por alterações no trato intestinal, e/ou no fígado, alterando com isso a sua função inibitória. Os dados observados corroboram os estudos realizados por OLIVEIRA e colaboradores (2009) que haviam demonstrado a atividade dos extratos de *Arrabidaea chica* no modelo de pleurisia induzida por zimozan e no modelo de ativação *in vivo* de linfócitos em camundongos

Os dados de atividade anti-inflamatória de *Arrabidaea chica* Verlot estão apresentados na tabela do ANEXO 1. Oliveira (2009) e Zorn (2001) a relacionam

à presença de flavonóides, substâncias associadas a diversas atividades tais como anti-inflamatória, anti-hepatotóxica, anti-hipertensiva, e outras, como a atividade inibitória da fosfolipase A2 (ALCARAZ & HOLUT, 1985; MORS *et al.*, 2000).

4.9 Atividade angiogênica e antiangiogênica

Ribeiro (2012) avaliou a atividade do extrato etanólico, e sua fração aquosa, obtido das folhas de *Arrabidaea chica* sobre a angiogênese e a migração de células inflamatórias em modelo murino de implante de esponja. Esponjas de poliuretano-poliéster foram implantadas no dorso de camundongos Swiss que então foram tratados por via oral durante 10 dias com o extrato etanólico (30 ou 300mg/kg/dia) ou sua fração aquosa (300mg/kg/dia). Após esse período de tratamento, tanto o extrato etanólico quanto a fração aquosa foram capazes de reduzir a neoformação vascular, contudo sem alterações nos valores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), além de uma redução no número de neutrófilos infiltrados na esponja, avaliados pela atividade de mieloperoxidase (MPO). O estudo demonstrou também que o tratamento com os extratos de *Arrabidaea chica* não exerceu influência no peso úmido nem no recrutamento de macrófagos, avaliado pela atividade de N-acetilglicosaminidase (NAG) nos implantes de esponja. Também não houve alterações nos perfis de proteínas séricas, nem nas concentrações das citocinas Th1/Th2. Conclui-se, portanto, que o extrato etanólico, e sua fração aquosa, obtido de *Arrabidaea chica* apresentam atividade anti-inflamatória, ao interferir na atividade de neutrófilos e na atividade antiangiogênica, sem alterar a concentração local de VEGF ou os valores circulantes das citocinas Th1/Th2.

Jorge (2013) avaliou a atividade angiogênica do extrato bruto em membrana corioalantóide (CAM) de ovos e tegumento do dorso de camundongos. Foram testadas as doses de 10, 25, 50, 100 e 500 mg/mL e os resultados, comparados com a controle ácido hialurônico (0,5%) indicaram ação pró-angiogênica mostrando um aumento significativo no número e calibre dos vasos sanguíneos em todas as concentrações avaliadas. Em outro ensaio, a atividade angiogênica

também foi demonstrada a partir da injeção subcutânea (40 µL) dos extratos, nas mesmas dosagens do ensaio anterior, no tegumento dorsal de camundongos. Após fixação em formol a 10%, o material foi analisado histologicamente e os vasos sanguíneos quantificados.

Os resultados obtidos neste ensaio foram diferentes dos encontrados para os testes de CAM. Para esta avaliação, apenas as menores concentrações do extrato bruto (1, 5, 10, 25 mg/mL) apresentaram aumento na vascularização. Tal diferença de atividade foi explicada pela autora pelas formas de aplicação dos extratos. No primeiro ensaio, a aplicação dos extratos em papel de filtro provavelmente gerou maior dificuldade na liberação da amostra para a membrana, favorecendo a atividade de extratos mais concentrados, em um curto período de tempo. Já no modelo do tegumento de camundongos, as amostras, administradas diretamente no tecido subcutâneo, facilitaram a atuação de concentrações menores do extrato. Segundo a autora, estes resultados complementam o mecanismo de ação cicatrizante já demonstrados.

As avaliações de Jorge (2013) e Ribeiro (2012) apresentadas na tabela do ANEXO 1 demonstraram resultados contrários no aspecto da angiogênese. Jorge observou um efeito pró-angiogênico enquanto RIBEIRO demonstrou uma atividade antiangiogênica. Tal diferença nos resultados pode estar relacionada aos diferentes tipos de extratos testados bem como as diferenças nas metodologias dos ensaios realizados, como por exemplo, diferenças de vias de administração e de modelos.

4.10 Atividade cicatrizante

Estudos *in vitro*

Jorge e colaboradores (2008) avaliaram a atividade cicatrizante do extrato metanólico das folhas de *Arrabidaea chica* a partir da dosagem de hidroxiprolina, para análise da síntese de colágeno *in vitro*. Os resultados evidenciaram que a dose de 250 µg/mL do extrato foi capaz de aumentar a produção de colágeno de

forma semelhante à vitamina C (25 µg/mL) e alantoína (250 µg/mL), utilizados como controle positivo. O efeito do extrato metanólico das folhas de *Arrabidaea chica* sobre o crescimento de fibroblastos também foi avaliado, empregando alantoína como controle positivo (Jorge et al., 2008). O extrato de *Arrabidaea chica* e alantoína (0,25-250 µg/mL) estimularam de forma dose-dependente o crescimento de fibroblastos com CE₅₀ de 30 µg/mL para *Arrabidaea chica* e CE₅₀ de 2 µg/mL para alantoína. O valor da CE₅₀ representa a concentração efetiva em que 50% do efeito máximo é observado; neste caso, a concentração necessária para aumentar em 50% a concentração de fibroblastos iniciais.

Estudos *in vivo*

Os testes *in vivo* realizados por Jorge e colaboradores (2008) avaliaram a eficácia do extrato metanólico das folhas de *Arrabidaea chica* em modelo de cicatrização de feridas cirúrgicas de ratos Wistar. Este estudo demonstrou que o extrato foi capaz de reduzir as lesões na pele em aproximadamente 13%, em apenas dois dias de aplicação tópica. Ao final de 10 dias de tratamento, o grupo tratado com o extrato de *Arrabidaea chica* apresentou 96% de cicatrização das feridas, enquanto o grupo controle, tratado apenas com salina, apresentou somente 36% de cicatrização. Já o grupo controle positivo, tratado com alantoína, apresentou 87% de cicatrização, mostrando que o extrato foi mais eficaz que o controle positivo. JORGE (2008) considerou que a atividade cicatrizante pudesse ter relação tanto com o efeito estimulante da proliferação de fibroblastos e da síntese de colágeno, quanto com a atividade antioxidante das antocianinas. Entretanto, TAFFARELLO (2008) demonstrou, mediante ensaio *in vitro* de indução de crescimento de fibroblastos, que o maior teor da aglicona carajurina é inversamente proporcional à ação cicatrizante. Extratos obtidos sem tratamento enzimático apresentaram maior ação cicatrizante (CE₅₀ de 35 µg/mL) do que aqueles obtidos com o tratamento, que libera as agliconas.

A atividade cicatrizante do extrato metanólico das folhas de *Arrabidaea chica* (500 mg/kg e 1000 mg/kg) administrado por via oral foi avaliada em modelo

de úlcera induzida por etanol em ratos (JORGE, 2008), reduzindo em 76% e 90%, respectivamente, o índice de lesões ulcerativas, enquanto que carbenoxolona (200 mg/kg), empregada como controle positivo, foi capaz de reduzir o índice em 96%. A determinação da DE₅₀ (dose efetiva em que 50% do efeito máximo é observado) foi efetuada mediante construção de uma curva dose-resposta nas concentrações de 100, 300 e 1000 mg/Kg, com valor de DE₅₀ de 453 mg/Kg.

O extrato etanólico a 70% em ácido cítrico a 0,3% das folhas de *Arrabidaea chica* foi avaliado por ARO e colaboradores (2012) em modelo de transecção parcial do tendão calcâneo de ratos Wistar. A aplicação tópica do extrato (32 mg) na região da injúria do tendão estimulou o conteúdo total de colágeno no tecido, indicando uma alta concentração (expressa em mg/g de tecido) verificada no 7^o (91.5 ± 18.9) e 21^o dia (95.8 ± 12.0), respectivamente, em comparação com o controle negativo (75.2 ± 7.2 e 72.0 ± 7.9). O extrato aumentou a organização das fibras de colágeno e melhorou a marcha dos animais. Contudo, nenhum grupo tratado obteve valor normal de colágeno no tendão (124.0 ± 17.2).

Tais resultados corroboram os dados obtidos por Jorge (2008). O extrato etanólico a 70% em ácido cítrico a 0,3% de *Arrabidaea chica* foi novamente testado por SOUSA (2013). O extrato, agora microencapsulado, a fim de viabilizar seu emprego em formulações fitoterápicas semissólidas, foi testado em feridas cirúrgicas de ratos normoglicêmicos. Foram aplicados, durante 10 dias, o extrato (300mg) incorporado em bases de gel natrosol (2 e 4%) e as bases de gel sem o extrato. Após este período, observou-se um estímulo maior à cicatrização nas formulações em que os extratos estavam presentes. A mesma avaliação foi feita trocando-se a base de natrosol por gel e creme de carbopol, na presença e ausência do extrato de *Arrabidaea chica*. As formulações semissólidas contendo o extrato bruto foram capazes de reduzir em 73% a úlcera cutânea quando comparados ao grupo controle, independente do veículo da formulação (creme ou gel).

Jorge (2013) aprofundou os estudos iniciados em 2008 avaliando a eficácia do extrato etanólico a 70% em ácido cítrico a 0,3% de *Arrabidaea chica*, livre (EE) e microencapsulado (EEM), em modelo de úlcera induzida por

etanol/HCl em ratos Wistar. Ambas as formas, quando administradas por via oral nas doses de 100, 300 e 1000 mg/kg, foram capazes de inibir as lesões de forma semelhante ao grupo tratado com o fármaco padrão, carbenoxolona (200mg/kg). De acordo com a autora, o efeito antiulcerogênico do extrato se deve à ação antagonista sobre os receptores de gastrina e de acetilcolina, agindo, possivelmente, sobre a via dos segundos mensageiros.

A ação protetora do extrato foi avaliada ainda em modelos de dosagem de muco e ligadura de piloro em ratos. O EE, na dose de 125mg /Kg, foi capaz de elevar a produção de muco em 46% apresentando atividade semelhante ao controle positivo (carbenoxolona, 47,75%) quando comparado com o controle negativo (NaCl 0,9%). Avaliou-se também a ação cicatrizante em modelo de úlcera dérmica, em ratos portadores de diabetes, induzida por estreptozotocina (60 mg/Kg). Ambos os extratos na dose de 100mg/mL, após 10 dias de tratamento, diminuíram de forma significativa a área ulcerada (85% e 86% de contração) quando comparados com o grupo tratado com alantoína na mesma dose (85%). O grupo controle (salina) apresentou 57% de contração. Este resultado corroborou o estudo anterior no qual se observou contração de 96% da ferida em ratos normoglicêmicos tratados topicamente com o extrato etanólico EE de *Arrabidaea chica* (JORGE *et al*, 2008).

Servat-Medina (2014) e Servat-medina e colaboradores (2015), utilizando modelos de mucosite oral e gastrointestinal, verificou a atividade de nanopartículas do extrato etanólico a 70% em ácido cítrico a 0,3% das folhas de *Arrabidaea chica* em úlceras de mucosa induzidas por etanol ou indometacina. O tratamento promoveu redução das lesões ulcerativas em 76% (gastrointestinal) e 58% (oral) quando comparadas ao grupo controle negativo. O efeito cicatrizante de filmes absorvíveis ou hidrogéis incorporados às nanopartículas do extrato de *Arrabidaea chica* também foi avaliado em modelo de úlcera dérmica em ratos. A contração da área da ferida chegou a 79% (nos animais tratados com 0,5 mg de nanopartículas) e a 85% de contração (nos animais que receberam hidrogéis com 1,5 mg de nanopartículas). A produção de nanopartículas de *Arrabidaea chica* e dos sistemas de transporte foi viável, caracterizando-se como uma alternativa

válida para a veiculação do extrato de *Arrabidaea chica*, além de propiciar a redução da dose necessária para a atividade.

Sá Cortez e colaboradores (2016) avaliaram a atividade cicatrizante do extrato metanólico das folhas de *Arrabidaea chica* em modelos de cicatrização em dorso de ratos. Nesta avaliação, o extrato bruto foi administrado topicamente na concentração de 10mg/ml durante 10 dias. O resultado demonstrou que a resposta cicatrizante foi satisfatória, sendo constatados os processos de angiogênese e deposição de colágeno até o 21º dia de observação, o que difere dos dados de Jorge (2008) que demonstrou que em 10 dias, houve completa cicatrização da ferida. A autora propõe que a diferença observada nos experimentos supracitados pode estar relacionada às diferentes metodologias empregadas na obtenção dos extratos que promovem alterações quali e quantitativa dos mesmos.

Os resultados semelhantes obtidos pelos diferentes autores, de acordo com a tabela do ANEXO 1, demonstraram que a espécie vegetal apresenta atividade cicatrizante independente da formulação empregada nos ensaios. Tal atividade foi influenciada apenas pelas diferenças na obtenção dos extratos. As diferentes formulações, no entanto, foram importantes para o aumento da estabilidade do extrato.

4.11 Atividade antiparasitária

A atividade leishmanicida de extratos de *Arrabidaea chica* foi descrita por Rodrigues e colaboradores (2014). Para este estudo foi obtido um extrato bruto em hexano que após fracionamento em coluna de sílica gel eluída com solventes em gradiente de polaridade (*n*-hexano, acetato de etila e etanol), gerou cinco frações. Estas frações foram testadas frente a *Leishmania amazonensis* e *L. infantum*. A fração que apresentou melhor atividade (B2) foi obtida a partir da eluição com hexano/acetato de etila (1:1) e apresentou uma concentração inibitória mínima de 37,2 g/mL para *L. amazonenses* e 18,6 para *L. infantum*. Alterações ultraestruturais importantes foram também relatadas neste trabalho

para os parasitos avaliados. Inchaço mitocondrial com perda de conteúdo da matriz e vacuolização do citoplasma foram observados em parasitos tratados. As formas promastigotas de leishmania mostraram ser mais sensíveis à fração B2, que teve como componentes químicos identificados: ácido linolénico, éster de metila (25,38%) ácido *n*-hexadecanóico (19,61%), ácido octadecanóico (14,10%) e gama-sitosterol (12,85%).

Nas avaliações de Cortez e colaboradores (2016), o efeito leishmanicida sobre a forma promastigota de *L. amazonensis* foi determinado com concentração inibitória mínima (CIM) de 155.9 µg/mL. De forma semelhante aos resultados de Rodrigues, as melhores atividades foram obtidas com o tratamento das frações em clorofórmio, metanol e acetato de etila. Tais frações apresentaram redução de 50 % nas formas promastigotas de *L. amazonensis* nas concentrações de 120, 120 e 60 µg/mL, respectivamente. Desta forma foi demonstrado que as frações atuam contra os parasitas em concentrações menores que o extrato bruto, sendo observado também que fração acetato de etila foi a que apresentou resultados mais efetivos.

Os ensaios de atividade tripanocida realizados por Barbosa e colaboradores (2008) basearam-se no método descrito por Brener (1962) e Pizzolatti e colaboradores (2008). Neste modelo de experimentação foram utilizadas as formas tripomastigotas obtidas por punção cardíaca do sangue de ratos infectados no sétimo dia de parasitemia. Os extratos etanólicos e frações obtidas por cromatografia em coluna de sílica gel foram testados em triplicata nas concentrações de 4mg/mL e 2 mg/mL, respectivamente. O extrato etanólico mostrou-se bastante ativo contra as formas tripomastigotas de *T. cruzi* induzindo a lise de 41% das células. O fracionamento cromatográfico levou a frações de maior atividade. A fração F7, obtida com diclorometano/metanol (1:1), produziu a lise de 71% das células parasitárias, enquanto que a fração F9, obtida com metanol 100%, produziu 54% de lise.

Os extratos aquosos e metanólico (e suas frações) obtidos das folhas de *Arrabidaea chica* foram diluídos e adicionados em triplicata (500µg/ poço) às

formas tripomastigotas (1×10^6 parasitas/mL) da cepa Y de *Trypanosoma cruzi*, obtidas a partir de cultivo celular em linhagem MK2, distribuídas em placa de 96 poços. A taxa de mortalidade foi determinada por percentual após 24 e 48h de incubação a 37°C. Os extratos brutos apresentaram atividade de 100% após incubação de 48h e frações do extrato metanólico mostraram 100% de atividade após 24h de incubação, indicando a potencial utilização de *Arrabidaea chica* no tratamento da doença de Chagas (BEHRENS *et al*, 1999).

A atividade tripanocida também foi reportada para outras espécies do gênero *Arrabidaea* e associada à presença de ácidos triterpênicos dos grupos ursano e oleanano. Leite (2006) demonstrou o potencial tripanocida de *Arrabidaea triplinervea*. Ensaios *in vitro* realizados pelo autor mostraram que o extrato etanólico foi capaz de eliminar 100% das formas tripomastigotas dos parasitos a uma dose de 5 mg/mL. O fracionamento do extrato etanólico levou ao isolamento dos ácidos oleanólico e ursólico que apresentaram a mesma efetividade de eliminação dos parasitos nas doses de 1,6 mg/mL e 0,4 mg/mL, respectivamente.

Estes resultados com extratos e frações obtidos com diferentes solventes, a avaliados contra diferentes cepas de *Leishmania* apontam para o potencial desta espécie vegetal como agente antiparasitário e leishmanicida com menor toxicidade, sobretudo considerando que poucas espécies do gênero *Arrabidaea* têm sido investigadas quanto à atividade antiprotozoaria.

4.12 Toxicologia

As toxicidades agudas e crônica do extrato aquoso de *Arrabidaea chica* foram determinadas por Oliveira e colaboradores (2009), indicando um valor para a DL50 em camundongos acima de 2 g/kg por via intraperitoneal e 6 g/kg via oral. Nos ensaios de toxicidade crônica não foram observadas alterações histopatológicas significativas para o extrato aquoso, o que sugere baixa toxicidade. Ao avaliar o efeito da administração oral dos extratos etanólico (30 e 300mg/kg) e aquoso (300mg/kg), por período experimental de 10 dias, Ribeiro (2012) demonstrou que os animais tratados com os extratos não apresentaram

sinais de toxicidade, tais como diarreia, perda de peso ou alterações na atividade motora dos animais. As funções hepática e renal também não foram alteradas significativamente pelo tratamento com os extratos na dose de 300 mg/kg.

Cartágenes (2009) demonstrou que o extrato etanólico a 70% (v/v) das folhas de *Arrabidaea chica* quando administrado por via oral em ratos, em doses de até 3.5g/kg, e por via intraperitoneal em camundongos, em doses de até 2g/kg de peso, não apresentou sinais de toxicidade por um período de 14 dias após administração do extrato. No entanto, a dose de 5g/kg foi capaz de provocar diarreia nos ratos apenas nos primeiros dias de administração. Amaral (2012), corroborando os resultados já publicados por outros autores, demonstrou que o extrato etanólico das folhas de *Arrabidaea chica* e suas partições em *n*-hexano, diclorometano, acetato de etila, *n*-butanol, assim como luteolina isolada, não apresentaram efeitos tóxicos, no modelo de toxicidade de *Artemia salina*. Jorge (2013) avaliou a toxicidade do extrato bruto de *Arrabidaea chica* em doses repetidas durante 28 dias, em roedores. Após administração oral diária do EB na dose de 300mg/Kg (10 fêmeas e 10 machos) foram avaliados os efeitos sistêmicos comparativamente ao grupo controle que recebeu o veículo (NaCl 0,9%, 10mL/Kg, 10 fêmeas e 10 machos) e ao grupo satélite (sem tratamento, 10 fêmeas e 10 machos). A administração repetida do extrato bruto não causou efeitos aparentes sobre o sistema nervoso autônomo, sistema motor e tônus muscular. A análise macroscópica dos órgãos internos não demonstrou alterações de toxicidade. Estes resultados comparados aos de análise histopatológica não evidenciaram alterações bioquímicas significativas. Não houve influência no ganho de peso dos animais tratados em relação aos grupos-controles (“veículo” e “satélite”) e não houve alteração da maioria dos parâmetros bioquímicos e hematológicos. Estes dados sugerem uma baixa toxicidade do EB e estão em concordância com os dados apresentados por Santos *et al*, 2013 que investigou os possíveis efeitos mutagênicos e de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*, do extrato de *Arrabidaea chica* em testes de micronúcleo, cometa, testes de hipoxantina e xantina oxidase, DPPH e salmonela/microsomo mutagenicidade.

Os resultados dos autores que avaliaram a toxicidade aguda, subcrônica e crônica de diversos tipos de extratos, por diferentes vias de administração, e com doses de até 5g/kg, são indicativos de segurança dos extratos brutos, e estão em concordância com os dados apresentados por Santos e colaboradores (2013) que investigou os possíveis efeitos mutagênicos e de genotoxicidade, *in vitro* e *in vivo*, do extrato de *Arrabidaea chica* em testes de micronúcleo, cometa e mutagenicidade salmonela/microsossomo, em que não foram encontrados danos no DNA.

5 CONCLUSÃO

A elaboração do presente trabalho baseou-se no levantamento da literatura científica disponível sobre a espécie vegetal *Arrabidaea chica* Verlot. Foram avaliados 150 trabalhos, sob a forma de artigos científicos (75), dissertações (19), teses (13), comunicações de congresso (44) e patentes (9). De modo a facilitar a análise dos dados e comparação das metodologias e resultados, os trabalhos foram dispostos em tabelas. Para fins de discussão, foram considerados apenas os resultados apresentados em artigos científicos, teses e dissertações relacionados ao potencial terapêutico da espécie.

Verificou-se que as atividades cicatrizante e antimicrobiana foram as mais estudadas, corroborando os dados de etnofarmacologia descritos para a espécie. Merecem destaque também os estudos dos aspectos toxicológicos de *A. chica*, que embasam a segurança de uso dos diferentes extratos por via oral e tópica, avaliados em diversos ensaios *in vivo* e *in vitro*.

A compilação das metodologias nesta revisão possibilitou apontar alguns aspectos críticos, apresentados a seguir, que prejudicam a comparação dos resultados dos estudos publicados sobre *Arrabidaea chica*:

- Falta de uniformidade nos métodos de secagem das folhas e de obtenção dos extratos vegetais descritos, fator que interfere diretamente nas concentrações dos principais marcadores químicos dos extratos de *A. chica*, as antocianidinas.
- Dificuldades no isolamento dos principais marcadores quimiotaxonômicos da referida espécie, as antocianidinas, devido à sua baixa estabilidade, característica que dificulta a padronização dos extratos vegetais.
- A maioria dos trabalhos não cita a variedade em estudo, considerando-se que existem pelo menos quatro variedades.
- Dados de cultivo, tipo de solo, época de coleta, aspectos de luminosidade, temperatura e irrigação não foram encontrados nos trabalhos avaliados.

No sentido de melhor subsidiar a validação científica do uso medicinal de *Arrabidaea chica* sugerem-se as seguintes medidas:

- Estudos de otimização das técnicas de cultivo e metodologias de secagem e extração com adequação das condições que viabilizem a presença de flavonoides, particularmente antocianidinas, em maiores concentrações nos extratos. Estes estudos são cruciais para as etapas de padronização dos extratos vegetais, bem como de isolamento e caracterização dos constituintes químicos de interesse.
- Ampliação dos estudos de taxonomia vegetal, caracterização morfoanatômica e *screening* fitoquímico das variedades de *A. chica* com maior evidenciação das diferenças que permitam a classificação dos espécimes nessas variedades.
- Inclusão de análises do perfil cromatográfico dos extratos, com quantificação de marcadores, nos estudos de caracterização das atividades biológicas da espécie.

A ocorrência expressiva de flavonoides nas folhas de *Arrabidaea chica* explica em grande medida a ampla gama de ações terapêuticas verificadas com esta espécie. Dados da literatura sobre flavonoides elucidam suas atividades farmacológicas, tais como anti-inflamatória, anti-hipertensiva, antimicrobiana, antiparasitária, antitumoral, analgésica e diurética. Quanto ao potencial cicatrizante, o extrato de *A. chica* foi capaz de aumentar a produção de colágeno de forma semelhante à alantoína. No entanto, destaca-se que no ensaio *in vitro* de indução de crescimento de fibroblastos, o maior teor de carajurina no extrato é inversamente proporcional à ação cicatrizante.

A revisão de literatura aqui apresentada permitiu evidenciar o grande potencial terapêutico de *Arrabidaea chica*. Entretanto é necessário garantir a eficácia e segurança da planta medicinal com o uso de extratos padronizados para a constância de sua qualidade. A validação científica poderá contribuir para

a redução dos custos no sistema público de saúde mediante o emprego racional e seguro de insumos e produtos desta espécie vegetal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, J.M. 1980 - Plantas tóxicas no jardim e no campo. Belém: FCAP, 120p.

ALCERITO,T; BARBO,F.E.;NEGRI,G.;SANTOS, D.Y.A.C.;MEDA,C.I.;YONG, M.C.M.;CHÁVEZ,D.; BIATT, C.T.T Foliar epicuticular wax of *Arrabidaea brachypoda*: flavonoids and antifungal activity. *Biochemical Systematics and Ecology*. p. 677-683.

ALLEN Y.CHEN, YI CHARLIE CHEN A review of the dietary flavonoid, kaempferol on human health and câncer chemoprevention *Food Chemistry* 138 (2013) 2099-2107.

ALVES, M.S.M. 2008 - Caracterização farmacognóstica, química, físico-química e estudos preliminares de pré-formulação de *Arrabidaea chica* (Humb. & Blonpl) B. Verl. Dissertação de Mestrado. Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém-PA.

ALVES, MAURO SERGIO MARQUES. MENDES, PATRIZIA CARDOSO.VIEIRA, JANAÍNA GELL DE PONTES. OZELAS, ELIANA FERREIRA. BARBOSA, WAGNER LUIZ RAMOS.JÚNIOR, JOSÉ OTÁVIO CARRÉRA SILVA 2010 Análise farmacognóstica das folhas de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl. Bignoniaceae *Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy* 20(2): 215-221, abr./mai. 2010.

ALVIN, N.A.T. FERREIRA, M.A. CABRAL, I.A FILHO, A.J.A. 2006. O uso de plantas medicinais como recurso terapêutico: das influências da formação profissional às implicações éticas e legais de sua aplicabilidade como extensão da

prática de cuidar realizada pela enfermeira. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v.14, n.3, p.316-323, 2006.

ALCARAZ MJ, HOULT, JRS 1985. Effects of hypolaetin-8-glucoside and related flavonoids on soybean lipoxygenase and snake venom phospholipase A2. *Arch Int Pharmacodyn* 278:4-12.

AMARAL, R.R.; SANTOS, A.A.D.; SARAIVA, A.; Botas, G.; CRUZ, R.A.S.; FERNANDES, C.P.; ROCHA, L E BOYLAN, F. 2012 - Biological activities of *Arrabidaea chica* (Bonpl.) B. Verl. Leaves. *Latin American Journal of Pharmacy*. V. 31(3), p. 451- 455.

ARAKIAN, S.K.L.; SILVA, S.F.; YUYAMA, L.K.O. 1998 - Biodisponibilidade de ferro das folhas de crajirú (*Arrabidaea chica* Verlot). Estudo em ratos; Anais do XV Congresso Brasileiro de Nutrição; 1; XV Congresso Brasileiro de Nutrição; Brasília.

ARÁUJO, N.R.R. 2010 - Avaliação *in vitro* da atividade antimicrobiana de extratos vegetais sobre microorganismos relacionados à lesão de mucosite oral. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências

Farmacêuticas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém-PA.

ARO, AA. SIMÕES GF, ESQUISATTO MAM, FOGGIO MA, CARVALHO JE, OLIVEIRA ALR, GOMES L, PIMENTEL ER. 2013 - *Arrabidaea chica* extract improves gait recovery and changes collagen content during healing of the Achilles tendon. *Injury*. 44 (7): 884-92.

ARO, A.A., K.M. FREITAS, M.A FOGLIO, J.E.CARVALHO, H.DOLDER, L.GOMES, B.C VIDAL, E.R PIMENTEL. 2013. Effect of the *Arrabidaea chica* extract on collagen fiber organization during healing of partially transected tendon. *Life Science*, v.92, n.13, p.799-807.

BARBOSA, W. L. R.; PINTO, L.N.; QUIGNARD, E.; VIEIRA, J.M.S.; SILVA JR., J.O.C. E ALBUQUERQUE, S. 2008 - *Arrabidaea chica* (HBK) Verlot: Phytochemical approach, antifungal and trypanocidal activities. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18(4), p. 544-548.

BEHRENS, M. D.; SOARES, R. O. A.; FERNANDEZ FERREIRA, E.; GIBALDI, D.; BOZZA, M. Atividade tripanossomicida de *Arrabidaea chica* Verlot. In: IX Simposio Latino-Americano de Farmacobotanica, 1999, Gramado. Livro de Resumos, 1999. p. P192.

BRENER Z 1962. Therapeutic activity a criterion of cure on mice experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 4: 389-396.

BORRÁS, M.R.L. 2003 - Plantas da Amazônia: medicinais ou mágicas - Plantas comercializadas no Mercado Municipal Adolpho Lisboa. Manaus: Ed. Valer.

BRASIL. 2009 - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. BRASÍLIA, DF: Ministério da Saúde [acesso em 13 de março de 2016].

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006a. 60 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS – PNPIC-SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b. 92 p.

CARTÁGENES, M.S.S. 2009 - Investigação dos efeitos tóxicos e hipertensivo de *Arrabidaea chica* Verlot (Bignoniaceae). Tese de Doutorado - Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB.

CARTÁGENES, MARIA DO SOCORRO S.LIMA, NATÁLIA F.M.C.FRANÇA, LILALÉA G PESSOA, DÉBORA L.R. AMARAL, FLAVIA MARIA M. ABREU, IRACELE C.SILVA, SELMA N.BORGES, MARILENE O.R.MEDEIROS, ISAAC A. 2014 Avaliação da Atividade Anti-hipertensiva do Extrato de *Arrabidaea chica* Verlot em Ratos Espontaneamente Hipertensos Rev. Ciênc. Saúde v.16, n. 2, p. 98-105, jul-dez, 2014.

CARVALHO R. S. 2014 - Fototoxicidade de nanoemulsão de extrato de cajuru (*Arrabidaea chica*) em linhagem de células de adenocarcinoma mamário murino (4T1). Tese de Doutorado em Biologia Animal – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, DF.

CARVALHO, A. C. B.; SILVEIRA, D. Drogas vegetais: uma antiga nova forma de utilização de plantas medicinais. Brasília Médica, v.48, n.2, p.219-237, 2010.

CECILIA BRUNETTIN, MARTINA DI FERDINANDO, ALESSIO FINI, SUSANNA POLLASTRI, AND MASSIMILIANO TATTINI. Flavonoids as Antioxidants and Developmental Regulators: Relative Significance in Plants and Humans *J. Mol. Sci.* 2013, 14, 3540-3555.

CHAPMAN, E.; PERKIN, A. G.; ROBINSON, R. 1927. The colouring matters of carajura. *Journal of Chemical Society*, v. 49, p. 3015.

CIPRIANI, FRANCIANE AUXILIADORA. FIGUEIREDO, MARIA RAQUEL. SOARES, GERALDO LUIZ GONÇALVES. KAPLAN, MARIA AUXILIADORA COELHO Coelho IMPLICAÇÕES QUÍMICAS NA SISTEMÁTICA E FILOGENIA DE BIGNONIACEAE *Quim. Nova*, Vol. 35, No. 11, 2125-2131, 2012.

CORRÊA, M.P. 1984 - Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas. vol. 1. Ministério da Agricultura, IBDF.

CRONQUIST, A. 1981 - An integrated system of classification of flowering plants. Columbia. Univ. Press.

DE-SOUZA, A. SALVADOR As Ações do extrato de *Arrabidaea chica* sobre o metabolismo hepático 2007 Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Maringá. Programa de Pós-graduação em ciências biológicas 2007.

DE-SOUZA, A.S.; PAGADIGORROA, C.L.S. ISHII-IWAMOTO, E.L.; BRACHT, A.; CORTEZ, D.A.G.C.; YAMAMOTO, N.S. 2009. Effects of the *Arrabidaea chica* extract on energy metabolism in the rat liver. *Pharmaceutical Biology*, v. 47(2), p. 154-161.

DEVIA, B.; LIABRES, G.; WOUTERS, J.; DUPONT, L.; ESCRIBANO-BAILON, M. T.; PASCUAL-TERESA, S.; ANGENOT, L.; TITS, M. 2002 - New 3-deoxyanthocyanidins from leaves of *Arrabidaea chica*. *Phytochemical Analysis*, v. 13, p.114–120.

DOS SANTOS VC, LONGO TB, GARCIA ALH, RICHTER MF, GUEVHEVA TN, HENRIQUES JAP, FERRAZ ABF, PICADA JN. 2013 - Evaluation of the Mutagenicity and Genotoxicity of *Arrabidaea chica* Verlot (Bignoneaceae), an Amazon Plant with Medicinal Properties. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*; 76: 381-390.

FISCHER, E.; THEISEN, I.; LOHMANN.; L.G. 2004 - Bignoniaceae. In: Kubitzki, K. Kadereit, J.W. (Org.) The families and genera of vascular plants. Berlin: Springer. P.9-98.

HARBONE, J.B.1967. Comparative Biochemistry of the flavonoids- VI – Flavonoid Patterns in the Bignoniaceae and the Gesneriaceae. *Phytochemistry*, v.6, p.1643-1651. <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf>

HÖFLING, J.F.; ANIBAL, P.C.; OBANDO-PEREDA, G.A.; PEIXOTO, I.A.T.; FURLETTI, V.F.; FOGGIO, M.A.; GONÇALVES, R.B. Antimicrobial potential of some plant extracts against *Candida* species. *Brazilian Journal of Biology*, v. 70, n. 4, p. 1065-1068, 2010.

JOLY, A.B. 1993. Botânica: introdução à taxonomia vegetal. São Paulo: Editora Nacional, 776p

JORGE, M. P. 2013 - Atividade Cicatrizante de Microencapsulado de Extrato bruto etanólico de *Arrabidaea chica* (Humb& Bonpl.) Verlot/2013. Tese de doutorado em Clínica Médica, UNICAMP, Campinas, SP.

JORGE, M.P. 2008 - Atividade cicatrizante do extrato bruto de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl) Verlot. Dissertação (Mestrado em clínica Clínica Médica na área de Ciências Básicas) – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, Campinas.

JORGE, M.P.; MADJAROF, C.; RUIZ, A.L.T.G.; FERNANDES, A. T.; RODRIGUES, R.A.F.; SOUSA, I.M.O.; FOGLIO, M.A.; CARVALHO, J.E. 2008 - Evaluation of wound healing properties of *Arrabidaea chica* Verlot extract. *Journal of Ethnopharmacology*, v.118, p.361-366.

KALII FILHO, A. N.; COSTA KALIL, G.P.; LUZ, A.I.R. 2000. Conservação de germoplasma de plantas aromáticas e medicinais da amazônia brasileira para uso humano. 4p. (MAPA -Embrapa Florestas. Comunicado Técnico, n. 50

KVIECINSKI, M.R; FELIPE, B.K; CORREIA, J.F.G; FERREIRA, E.A. ROSSI, M.H; GATTI, F.M; FILHO, D.W; PEDROSA, R.C Brazilian Bidens pilosa Linné Yields fraction containing quercetin-derived flavonoid with free radical scavenger activity and hepatoprotective effects Libyan J Med 2011,6: 5651

LIMA, J. QUEIROGA, C.L.; ALVES, A.; OLIVEIRA, D.; RODRIGUES, A.F.R.; SOUSA, FIGUEIRA, G.M., RUIZ, A.L.; TINTI, S. CARVALHO, J.E.; FOGLIO, M.A. 2010 - Atividade anticâncer *in vitro* em células tumorais humanas do composto 6,7-dihidroxi-5,4'- dimetoxiflavilium (carajurina), isolado a partir da espécie *Arrabidaea chica* Verlot. Resumo – SBQ.

LORENZI, H.; MATOS, J.F.A. 2002. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. Nova Odessa (SP): Instituto Plantarum, 512p.

MAFIOLETI, JUNIOR IFS, COLODEL EM, FLACH A, MARTINS DTO.2013 - Evaluation of the toxicity and antimicrobial activity of hydroethanolic extract of

Arrabidaea chica (Humb. & Bonpl.) B. Verl. *Journal of Ethnopharmacology*, 150 (2): 576-82.

MEDEIROS, B. B.; COSTA, K.; RIBEIRO, J.F.A.; SILVA, J.O.C.; BARBOSA, W.L.R.; CARVALHO, J.C.T. 2011. Liver protective activity of a hydroethanolic extract of *Arrabidaea chica* (Humb. and Bonpl.) B. Verl. (pariri). *Pharmacognosy Res.* v.3 (2), p. 79–84.

MICHEL, A. F.R.M. MELO, M. M. CAMPOS, M. S. O. CASSALI, G. D. Ferraz, V. P. COTA, B. B. ANDRADE, S.P. SOUZA-FAGUNDES, E. M.(2015) Evaluation of anti-inflammatory, antiangiogenic and antiproliferative activities of *Arrabidaea chica* crude extracts *Journal of Ethnopharmacology* 165 (2015)29–38.

MORS, W. B.; Rizzini, C. T.; PEREIRA, N. A2000 - *Medicinal Plants of Brazil*, Reference Publications, Inc. Alonac, Michigan.

MOTA, M. R. S. 2011. ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE EXTRATOS E FRAÇÕES PURIFICADAS DA PLANTA *Arrabidaea chica* VERL. Tese de doutorado em Biotecnologia, UFAM, Manaus, AM.

OLIVEIRA, D.P.C.; Borrás, M.R.L.; FERREIRA, L.C.L.; LOPEZ-LOZANO, J.L. 2009 - Atividade antiinflamatória do extrato aquoso de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl sobre o edema induzido por venenos de serpentes amazônicas. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.19(2B), p.643-649.

OLIVEIRA, D.P.C.; MATSUURA, M.M.; BORRÁS, M.R.L. 1995 - Estudo da atividade biológica da *Arrabidaea chica* Verl. Crajiru. Relatório de Pesquisa, curso de Farmácia, Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

PAULETTI, P. M.; BOLZANI, V.S.; YUNG, M.C.M. 2003. Constituintes químicos da *Arrabidaea samydoides* (Bignoniaceae). *Química Nova*, v. 26(5), p. 641-643.

PIZZOLATTI MG, MENDES BG, CUNHA Jr A SOLDI C, KOGA AH, EGER I, GRISARD EC, STEINDEL M 2008. Trypanocidal activity of coumarins and styryl-2-pyrone from *Polygala sabulosa* A.W. Bennett (Polygalaceae). *Ver Bras Farmacogn* 18: 177-182.

PUHL, M.C.M.N.; MILANEZE-GUTIERRE, M.A.; NAKAMURA, C.V. E Cortez, D.A.G. 2007- Morfoanatomia das folhas e dos caules jovens de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl. (Bignoniaceae). *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 26, p. 224-229.

REGO, J.A. 1995 - Fitogeografia das plantas medicinais no Maranhão. 2. Ed. São Luis. EDUFMA.

RIBEIRO, A.F.C. 2012 - Avaliação das atividades anti-inflamatória, antiangiogênica e antitumoral de extratos da *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verlot. Tese (Doutorado). Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte/MG.

RIBEIRO, A.F.C.; Melo, M.M.; CASSALI, G.D.; FERRAZ, V.P.; CARDOSO, G.M.M.; TELLES, T.C. e SOUZA-FAGUNDES, E.M. 2010 - Antileukemic potential of crude extracts of *Arrabidaea chica*. XII International Congress of Toxicology. p.46, Barcelona, Spain.

RIBEIRO, A.F.C.; TELLES, T.C.; FERRAZ, V.P.; SOUZA-FAGUNDES, E.M.; CASSALLI, G.D.; CARVALHO, A.T. e MELO, M.M. 2012 - Effect of *Arrabidaea chica* extracts on the Ehrlich solid tumor development. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 22(2), p. 364-373.

RIBEIRO, C.M. 2008 - Avaliação da atividade antimicrobiana de plantas medicinais –Dissertação de Mestrado. Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Pará – UFPA.

RODRIGUES, M. C. 2014 - Terapia fotodinâmica mediada por extrato de cajuru e cloreto de alumínio-ftalocianina em nanoemulsões no tratamento de câncer de mama in vitro. Dissertação (Mestrado em Nanociências e Nanobiotecnologia) Universidade de Brasília, Brasília, DF.

RODRIGUES, M.C., MUEHLMANN, L.A., LONGO, J.P.F., SILVA, R.C., GRAEBNER, I.B., DEGTERE, I.A., LUCCI, C.M., AZEVEDO, R.B., GARCIA, M.P. 2015 - Photodynamic Therapy Based on *Arrabidaea chica* (Cajuru) Extract Nanoemulsion: In vitro Activity against Monolayers and Spheroids of Human Mammary Adenocarcinoma MCF-7 Cells. *Nanomedicine & Nanotechnology*, 6(3), 286-290.

SANDWICH, N.Y. e HUNT, D.R. 1974 - Bignoniáceas. *Flora Illustrada Catarinense*, Itajaí, v. 1, p.172.

SCHIOZER, A.L; CABRAL, E.C.; GODOY, A.A.F. CHAVES, F.C.M.; POPPI, R.J.; RIVEIROS, J.M.; EBERLIND, M.N. e BARATA, L.E.S. 2012 - Electrospray ionization mass spectrometry fingerprinting of extracts of the leaves of *Arrabidaea chica*. *Journal of Brazilian Chemical Society*, v. 23(3), p. 409-414.

SCOGIN, R. 1980 - Anthocyanins of the Bignoniaceae. *Biochemical Systematics and Ecology* v.8, p. 273-276.

SERVAT-MEDINA, L. 2014 - *Arrabidaea chica* Verlot: Formulações de liberação sustentada para aplicação em úlceras de mucosa e pele. Tese de Doutorado em Odontologia. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP.

SERVAT-MEDINA, L. GONZÁLEZ-GÓMEZ, A., REYES-ORTEGA, F. SOUSA SOUSA, I.M.O., QUEIROZ, N.C.A., ZAGO, P.M.W., JORGE, M.P., MONTEIRO, K.M., CARVALHO, J.E., ROMÁN, J.S., FOGLIO, M.A. 2015 - Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles as *Arrabidaea chica* standardized extract carrier: synthesis, characterization, biocompatibility, and antiulcerogenic activity. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 3897–3909.

SEUNG-HEE KIM and KYUNG-CHUL CHOI Anti-cancer Effect and Underlying Mechanism (s) of Kaempferol, a Phytoestrogen, on the Regulation of Apoptosis in Diverse Cancer Cell Models *Toxicol. Res.* Vol. 29, No. 4, pp. 229-234 (2013).

SARAICHI JTG, FELIPE DF, BRAMBILLA LZS, GATTO MJ, TERRA VA, CECCHINI AL, CORTEZ LER, RODRIGUES-FILHO E, CORTEZ DAG. 2013 - Antioxidant Capacity of the Leaf Extract Obtained from *Arrabidaea chica* Cultivated in Southern Brazil. *PLoS ONE*; 8(8): 1-9.

SOUSA, I.M.O. 2013 - Avaliação da estabilidade do extrato seco e formulações de bases semissólidas, contendo *Arrabidaea chica* (humb. & bonpl.) Verlot, para uso em cicatrização Tese de Doutorado - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Campinas, SP.

TAFFARELLO D, JORGE MP, SOUSA IMO, DUARTE MCT, FIGUEIRA G M, QUEIROZNCA, RODRIGUES RAF, CARVALHO JE, RUIZ GALT, FOGLIO MA. 2013. Atividade de Extratos de *Arrabidaea Chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot Obtidos por Processos Biotecnológicos sobre a Proliferação de Fibroblastos e Células Tumerais Humanas. *Química Nova*; 36(3): 431-6.

TAFARELLO, D. 2008 - *Extratos de Arrabidaea chica* (Humb. & Blonp.) Verlot obtidos por processos biotecnológicos: otimização da extração e avaliação farmacológica. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade de São Paulo, São Paulo.

TAKEMURA, O.S.; NOZAWA, Y.; LINUNA M.; TOSA, H.; Miguel, O.G. e MOREIRA E.A. 1995 - A flavone from leaves of *Arrabidaea chica* f. *cuprea*. *Phytochemistry*, v. 38(5), p.1299-1300.

VAN DEN BERG, M.E. 1982 - Plantas medicinais na Amazônia: contribuição ao seu conhecimento sistemático, CNPq/Programa Trópico Úmido/MPEG, Gráfica Falangola Editora Ltda, p. 13.

VÁZQUEZ-YANES, C. E SEGOVIA, A.O. 1983 - Padrões de germinação e longevidade das sementes na floresta tropical. *Annual Review of Ecology and Systematics*, v 24, p. 69-87.

VIEIRA, R.F. E SILVA, S.R. 2002 - Estratégias para conservação e manejo de recursos genéticos de plantas medicinais e aromáticas. Resultados da 1ª reunião técnica. Brasília: CNPq, p. 184.

VON POSER, G.L.; SCHRIPSEMA, J.; HENRIQUES, A.T. E JENSEN, S.R. 2000
– *Biochemical and Systematics Ecology*. v. 28, p. 351-366.

ZORN, B.; GARCIA-PIÑERES, A. J.; CASTRO, V.; MURILO, R.; MORA G. E
MERFORT, I. 2001 - 3-Desoxyanthocyanidins from *Arrabidaea chica*.
Phytochemistry, v. 56, p.831–835.

ANEXO 1

Tabela 1. Resultados dos testes farmacológicos (*in vivo* e *in vitro*) das folhas de *Arrabidaea chica* Verlot.

ATIVIDADE ANTI-HIPERTENSIVA	
Referência/Substância-teste/Método	Resultado
CARTAGENES (2014)	
<i>In vitro</i> Extrato etanólico 70% (v/v) Contrações induzidas por CaCl ₂ (na presença de noradrenalina) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de ratos hipertensos SHR Conc. extrato: 100; 250 e 500 µg/mL Conc. Ca ²⁺ : 10 ⁻⁶ a 3 x 10 ⁻² M	<i>In vitro:</i> - Em todas as concentrações testadas, houve redução da contração máxima induzida por concentrações crescentes de noradrenalina. - Deslocamento pD ₂ das curvas cumulativas de CaCl ₂ para a direita nas diferentes concentrações do extrato, sugerindo um antagonismo do tipo não competitivo aos canais de cálcio.
<i>In vivo:</i> Oral Extrato etanólico 92% (v/v) Ratos espontaneamente hipertensos (SHR) machos (n=6) Doses: 100; 250 e 500 mg/Kg/dia Avaliação: 15 e 60 dias	<i>In vivo:</i> 15 dias: sem alteração significativa nos níveis de pressão arterial (PA). 60 dias: redução da PA a partir da 5 ^a . semana em 21,2% nas doses de 100 e 250 mg/Kg e em 34,4% na dose de 500 mg/Kg.
ATIVIDADE DIURÉTICA	
Referência/Substância-teste/Método	Resultado
AMARAL et al (2012)	
Extrato etanólico e frações da partição em hexano, diclorometano, acetato de etila e butanol (doses: 50, 100 e 200 mg/Kg); luteolina (100 mg/Kg)	Aumento na frequência urinária de 79 % (fração hexano: 100mg/Kg), 74 % (fração acetato de etila: 50 mg/Kg) e 94 % (luteolina: 100 mg/Kg)
<i>In vivo</i> Oral Diurese de ratos machos (n=3) Controle positivo: furosemida (50 mg/Kg)	
ATIVIDADE HEPATOPROTETORA	
Referência/Substância-teste/Método	Resultado
MEDEIROS (2011)	
Extrato etanólico 70% (v/v).	Danos hepáticos causados por CCl ₄ revertidos de forma semelhante à silimarina
<i>In vivo</i> Oral Doses: 300, 500, ou 600mg/kg por 7 dias Controle positivo: silimarina (35 mg/kg) Avaliação bioquímica das enzimas hepáticas	Avaliação bioquímica: redução dos níveis séricos de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) de 85,3%, 88,6% e 93,7% e transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO) de 56,9%, 65,3% e 68,9%, respectivamente, para as doses administradas; redução dos níveis séricos de bilirrubina de 83,8%, 83,1% e 84,1%, respectivamente
DE SOUZA (2009)	
Extrato etanólico (folhas/galhos)	a) estímulo do consumo de oxigênio; b) inibição da gliconeogênese a partir de lactato e piruvato no estado de jejum;
<i>In vitro</i> Avaliação bioquímica da administração do extrato (0,25, 0,5 e 1,0 mg/ml) em perfusão de fígado de ratos	c) redução da liberação de glicose a partir do glicogênio endógeno; aumento do conteúdo hepático de glicose 6-fosfato e diminuição do nível de ATP na presença do extrato (1,0 mg/ml).

Os dados sugerem que o extrato atua como desacoplador da fosforilação oxidativa de modo semelhante aos efeitos das drogas anti-inflamatórias não esteroidais diclofenaco de sódio e piroxicam

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Referência/Substância-teste/Método	Resultado
<p>JORGE et al. (2008) Extrato metanol/água+ác cítrico 0,3% Ensaio DPPH: Conc.: 0.25, 2.5, 25 e 250 mg/mL Leituras a 550 nm. Ensaio Folin-Ciocalteu: Conc.: 1 mg/mL Leituras a 725 nm.</p>	<p>Atividade antioxidante moderada em ambos os ensaios IC50: 15,98 mg /mL</p>
<p>AMARAL et al (2012) Extrato etanólico e frações (partições com hexano, diclorometano, acetato de etila e n-butanol) Ensaio DPPH: Conc.: 5, 10, 25, 50, 125, 250 µg/mL Controle positivo: sol. a 1mg/mL de extrato padrão de <i>Ginkgo biloba</i> (EGb-761)</p>	<p>Atividade do extrato e frações, exceto hexano, mostrou-se maior do que a do padrão <i>Ginkgo biloba</i>. Fração diclorometano (que forneceu as flavonas apigenina e luteolina) foi a mais ativa. Este resultado pode ser explicado pela presença de compostos fenólicos</p>
<p>SIRAICHI et al. (2013) Extrato etanólico 90% (v/v) a) Ensaio DPPH: Conc.: 1, 5, 10, 15, 20 e 25 mg/mL b) Ensaio do branqueamento do beta-caroteno Conc.: 200 µg/ml e 500 µg/mL Controle positivo: quercetina a 200 µg/ml e 500 µg/mL c) Método TRAP: Extrato (0.1 mg/mL) e substâncias isoladas scutellareina (0.5 mg/mL) e apigienina (1.0 mg/mL)</p>	<p>a) Atividade antioxidante conc.-dependente (IC50: 13,51 mg/ml) b) Adição do extrato e da quercetina em diferentes concentrações impediu o branqueamento de beta-caroteno em diferentes graus. c) Extrato e substâncias isoladas ativos, scutellareina apresentou maior atividade.</p>
<p>DOS SANTOS et al. (2013) Extrato aquoso (infusão) e fração da partição em clorofórmio (AC-CF) a) Ensaio DPPH: Conc.: 1, 10, 100 e 1000 µg/ml. b) Ensaio hipoxantina/xantina-oxidase: Controle positivo: Trolox (vitamina E)</p>	<p>a) Positivo: Atividade antioxidante de Ac-CF: 86,1% (100 ug/ml); 93,8% (1000 ug/ml); IC50 = 28,17 ug/ml Em comparação, ácido ascórbico (IC50 = 4,03 ug/ml) e rutina (IC50 = 17,45 ug/ml) apresentaram inibição de 99,6% (1000 ug/ml e 95,4% (100 ug/ml) b) Positivo: Atividade antioxidante de Ac-CF: IC50 = 0,84 mg/ml. Trolox: IC50 = 0,34 mg/ml</p>

ATIVIDADE ANTITUMORAL

Referência/Substância-teste/Método	Resultado
<p>RODRIGUES, M.C. (2014) Extrato clorofórmico nanoencapsulado (NE-ECr) <i>In vitro</i></p>	<p>As células submetidas à TFD mediada por NE-ECr apresentaram CC50 = 0,0013 mg/mL e CC100 = 0,007 mg/mL. Nas mesmas condições, células MCF-10A</p>

Terapia fotodinâmica (TFD) em células de câncer de mama 2D e 3D (MCF-7) expostas ao agente fotossensibilizante (NE-ECr e NE-ftalocianina-cloreto de alumínio) por 30 e 60 min. nas concentrações de 60, 110 ou 230 µg/mL.

SILVA, R.C (2013)

Extrato clorofórmico incorporado em nanoemulsão polimérica (NanoECr)

In vitro

Terapia fotodinâmica (TFD) em células de adenocarcinoma mamário murino (4T1). Conc.: 54µg/mL (maior conc. não citotóxica).

apresentaram CC50 = 0,0048 mg/mL e CC100 = 0,020 mg/mL, observando-se uma recuperação mais lenta das células tumorais quando comparadas às não tumorais

Em doses de energia de 25,7 J/cm, a nanoemulsão induziu a morte celular por apoptose demonstrada por microscopia confocal pela intensa marcação em laranja de corpos apoptóticos (laranja de acridina) e por MET com a visualização de *blebs* e danos a mitocôndrias e ao retículo endoplasmático.

A dose de 85,7 J/cm², levou à morte por necrose, demonstrada na microscopia confocal, observada pela intensa marcação em vermelho das células do citoplasma (brometo de etídeo), além de causar danos à membrana plasmática com extravasamento de conteúdo celular e presença de vacúolos no interior das células observadas em MET.

Extrato e fração se mostraram eficazes na redução do desenvolvimento do tumor sólido de Erlich

Mecanismos que conduziram a este efeito pareceram distintos:

Após o 12º dia, o grupo EE apresentou menor desenvolvimento do tumor (2,357 ±0.47µm), quando comparado com grupo controle (3,237 ±0.75µm), enquanto FA mostrou maior efeito entre os dias 7 e 12.

RIBEIRO, A.F.C et al. (2012)

Extrato etanólico (EE) obtido do resíduo após refluxo com hexano por 2h; fração aquosa (FA) obtida por partição

in vivo

Oral

Tumor de Erlich em camundongos Swiss

Dose: 30 mg/kg por 10 dias.

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Referência/Substância-teste/Método

Resultado

MAFIOLETTI, L. et al 2013

Extrato etanólico 70%
Microdiluição em caldo utilizando um painel de bactérias e leveduras de interesse clínico.

Inibição de *Helicobacter pylori* (CIM = 12.5 mg/mL) e *Enterococcus faecalis* (CIM = 100 mg/mL). No entanto, nenhuma das concentrações avaliadas foi capaz de inibir o crescimento dos outros microorganismos testados: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*

AMARAL, R.R. et al 2012

Extrato etanólico e frações (50 mg/ml)
Luteolina (10 mg/mL)
Difusão em ágar Muller-Hinton

Extrato etanólico e frações da partição em hexano, diclorometano, acetato de etila, e n-butanol (50 mg/ml), bem como a substância isolada luteolina (10 mg/mL) não apresentaram atividade significativa contra *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Lactobacillus casei*, *Fonsecaea pedrosoi* 5VPL, *Cryptococcus neoformans* T1-444 Serum type

RIBEIRO, J. F.A. 2011

Extratos etanólico 70% e aquoso
Difusão em ágar em disco

A, *Candida albicans* Sorotype B ATCC 36802, *Trichophyton rubrum* T544.

Halo de inibição: *Pseudomonas aeruginosa* (500 e 250mg/ml); *Streptococcus mitis* (500 mg/ml); *Streptococcus mutans* (500 mg/ml); *Streptococcus sanguis* (500 mg/ml); *Enterococcus faecalis* (500 e 250 mg/ml); *Candida krusei* (500 e 250 mg/ml); *Candida parapsilosis* (500, 250 e 125 mg/ml).

Extratos etanólico e aquoso não mostraram qualquer halo de inibição nas concentrações testadas frente a cepas de *Enterococcus hirae*; *Bacillus subtilis*; *Candida albicans*; *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*

Difusão em Ágar: nenhum dos extratos mostrou atividade contra *Trichophyton mentagrophytes* CFAM 1288.

Bioautografia: extrato clorofórmico e as frações acetato de etila e butanol apresentam atividade contra as bactérias: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Staphylococcus aureus e *Escherichia coli*. Foram inibidas pelos extratos hexanico e etanólico.

Staphylococcus aureus, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram halos de inibição frente ao extrato hidroetanólico.

- *Staphylococcus epidermidis*. Halos de inibição de 16,1 mm para o extrato ECAc; 16,5 mm para o extrato EEAc; 16,6 mm para a fração FAEAc; 16,2 mm para a fração FBAC; 20,2 mm

- os extratos ECAc, EEAc, FAEAc e FBAC apresentaram os seguintes halos de inibição: 11,2 mm; 11,1 mm; 11,2 mm; e 11,4 mm, respectivamente.

MOTA, M. 2011

Extratos (extração em) hexano, clorofórmio e etanol

Extrato hidroalcoólico e frações em acetato de etila e butanol

Difusão em ágar Saboraud

Bioautografia

CIM

- *Staphylococcus epidermidis* de 12,5 µg/mL frente às três subfrações (Ac12F1, Ac12E e Ac9B1);

- *Staphylococcus aureus* de 6,2 µg/mL com as três subfrações

- *Escherichia coli* de 1,5 µg/mL com a subfração Ac12F1, 3,1 µg/mL com a subfração Ac12E e 6,2 µg/mL com a subfração Ac9B1;

- *Pseudomonas aeruginosa* de 12,5 µg/mL frente as subfrações Ac12F1 e Ac12E, e 25 µg/mL com a subfração Ac9B1.

HOFLING, et al 2010

Extrato (extração em) diclorometano
CIM pelo método da diluição em agar
Conc.: 0.06 a 0.001 mg/mL)

Candida spp

Atividade inibitória

Antifúngica

ARAÚJO, N.R.R. (2010)

Extrato etanólico

Difusão em ágar

in vitro sobre microorganismos relacionados à lesão de mucosite oral

Halo de inibição: *P. aeruginosa* (10 mm), *C. parapsilosis* (15 mm), *S.mitis* (11 mm), *S. sanguis* (10 mm), *S. mutans* (11 mm).

CIM: *P aeruginosa* (250 mg/ml com 9 mm), *C. parapsilosis* (500 mg/ml com 12 mm), *S. mitis* (500 mg/ml com 11 mm), *S. sanguis* (500 mg/ml com 10 mm) e *S. mutans* (500 mg/ml com 11 mm).

Halo de inibição: *S. aureus* (14 mm), *E. coli* (10mm) e *C. albicans* + (10mm)

RIBEIRO, C. M. 2008

Extrato etanólico

Testes realizados em caldo Muller Hinton

Não inibiu *P. aeruginosa*

<p>BERLA, S.M.C. 2008 Hidroalcoólico e aquoso CIM pelo método de diluição em ágar Atividade inibitória <i>in vitro</i> sobre <i>Candida albicans</i></p>	<p>Boa atividade frente a <i>S. aureus</i> e moderada contra <i>E. coli</i> e <i>C. albicans</i>. Extrato aquoso autoclavado a 30% inibiu 84% das leveduras testadas, enquanto o extrato filtrado não foi capaz de inibir as cepas de <i>C. albicans</i> até a concentração de 50%. Extrato hidroalcoólico foi capaz de inibir apenas em 20% nas CIM 50 e 90.</p>
<p>MARDEGAN, R.C. 2007 Extratos (extração em) metanol e diclorometano Atividade inibitória sobre <i>Candida spp</i> e sobre Proteinases sintetizadas por <i>Candida albicans</i> CIM</p>	<p>Extrato metanólico: atividade moderada e forte ao inibir cepas padrão de <i>Candida spp</i> e isolados clínicos de <i>C. albicans</i>. Extrato em diclorometano: baixa efetividade em relação a todos os microorganismos testados. CIM ≤ 1000 $\mu\text{g/ml}$ em cepas padrão de <i>C. albicans</i>, <i>C. tropicalis</i> e <i>C. krusei</i> Nos testes de susceptibilidade de amostras clínicas de <i>C. albicans</i> isoladas de crianças, 100% foram inibidas com CIM ≤ 1000 $\mu\text{g/ml}$ Em isolados clínicos de adultos, 96% foram inibidos com $1500 \mu\text{g/ml} \leq \text{CIM} \leq 1000 \mu\text{g/ml}$ (moderada atividade inibitória).</p>

ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA

Referência/Substância-teste/Método	Resultado
<p>OLIVEIRA, D.P.C et al 2009 Extrato aquoso Edema de pata (camundongo) Induzido por veneno de serpentes <i>Bothrops</i> e <i>Crotalus</i> Doses: subcutânea (10,6 g/kg) e intraperitoneal (2,5 g/kg)</p>	<p><i>Bothrops</i>: Inibição de 66% (subcutânea no tempo de 06 horas) e 56% (intraperitoneal no tempo 12). <i>Crotalus</i>: Inibição de 34% após 3h e 80% após 6h (subcutânea) e 48% após 3h e de 93% após 6h (intraperitoneal) Análise histopatológica: inibição significativa do infiltrado de granulócitos e miocitólise</p>
<p>ZORN, B et al, 2001 Extratos etanólico (200 $\mu\text{g/ml}$) metanólico (500 $\mu\text{g/ml}$) <i>In vitro</i> Atividade inibitória da ativação de NF-kB em células T-Jukart</p>	<p>Extrato etanólico inibiu completamente. Extrato metanólico não apresentou atividade.</p>

ATIVIDADE ANGIOGÊNICA

Referência/Substância-teste/Método	Resultado
<p>JORGE, M.P. (2013) Extrato etanólico 70% em ácido cítrico 0,3% Conc.: 1, 5, 10, 25, 50, 100 e 500 mg/mL de salina. Controle positivo: ac. hialurônico a 0,5%. Controle negativo: salina Angiogênese em membrana coreoalantóide (MCA).</p>	<p>Extrato (exceto conc. de 1 e 5 mg/mL) e controle positivo promoveram um aumento na vascularização quando comparados ao controle negativo</p>
<p>JORGE, M.P. (2013) Extrato etanólico 70% em ácido cítrico 0,3% Conc.: 1, 5, 10, 25, 50, 100 e 500 mg/mL de salina.</p>	<p>Apenas as menores concentrações do extrato (1, 5, 10, 25 mg/mL) mostraram-se ativas</p>

Controle positivo: ac. hialurônico a 0,5%.
 Controle negativo: salina
 Angiogênese do tegumento do dorso de camundongos
 Subcutânea

ATIVIDADE ANTIANGIOGÊNICA

Referência/Substância-teste/Método	Resultado
RIBEIRO, A.F.C.M (2012) Extrato etanólico (30 e 300mg/kg) e fração aquosa (300mg/kg/dia) Via oral durante 10 dias Modelo de implante de esponjas de poliuretano-poliéster em camundongos	Extrato e fração na dose de 300mg/kg inibiram a neovascularização e o recrutamento de neutrófilos para as esponjas implantadas

ATIVIDADE CICATRIZANTE

Referência/Substância-teste/Método	Resultado
CORTEZ DE SA, J. et al. (2016) Extrato etanólico In vivo Camundongos Swiss Aplicação tópica Dose: 10 mg/g	Atividade cicatrizante nas fases iniciais do experimento, mas não induziu uma reposta mais efetiva após 21 dias de observação diária
SEVAT- MEDINA, L. (2014) Extrato etanólico 70% em ácido cítrico 0,3% - nanoencapsulado In vitro Fibroblastos humanos.	Atividade na proliferação e migração celular.
SEVAT- MEDINA, L. (2014) Extrato etanólico 70% em ácido cítrico 0,3% - nanoencapsulado (formulação de liberação sustentada para aplicação em úlceras de mucosa e pele) In vivo Ratos Modelos de úlcera gástrica induzida por etanol ou indometacina. Nanopartículas (30, 100 ou 300mg/kg) Controle negativo: nanopartículas vazias (300 mg/kg).	Redução das lesões ulcerativas de 76% (etanol) e 58% (indometacina), quando comparadas ao grupo controle negativo.
SEVAT- MEDINA, L. (2014) Extrato etanólico 70% em ácido cítrico 0,3% - nanoencapsulado (formulação de liberação sustentada para aplicação em úlceras de mucosa e pele) In vivo Modelo de úlcera dérmica em ratos Filmes absorvíveis contendo com 0,5 mg de nanopartículas Hidrogéis contendo 1,5 mg de nanopartículas	Contração da área da ferida em 79% (filmes carregados com 0,5 mg de nanopartículas) e 85% (hidrogéis incorporados com 1,5 mg de nanopartículas).
JORGE, M.P (2013) Extrato bruto etanólico 70% (EB) e extrato bruto microencapsulado (EBM).	A partir de 25 µg/mL, EB e EBM estimularam o crescimento dos fibroblastos de maneira concentração dependente

Teste de Indução ou crescimento de fibroblastos.

JORGE, M.P (2013)

Extrato bruto etanólico 70% (EB) e extrato bruto microencapsulado (EBM).
Atividade cicatrizante em ratos diabéticos por estreptozotocina
Tratamento diário (10 dias) de úlceras cutâneas

Redução da área ulcerada nos animais diabéticos tratados com EB e EBM nas doses (100mg/mL), por via tópica foi de 85% e 86%, respectivamente, comparável à redução nos animais pertencentes ao grupo controle positivo do experimento, alantoína (85%).

Ao final do experimento, os animais tratados com EB apresentaram em média 16% e o grupo alantoína apresentou em média 18% de colágeno, enquanto que salina apresentou em média. 9%

JORGE, M.P (2013)

Extrato bruto etanólico 70% (EB) e extrato bruto microencapsulado (EBM).
EB (doses de 100, 250 e 500 mg/Kg) (10dias)
Úlcera gástrica induzida por etanol/HCL em ratos diabéticos
Controle negativo: sol. NaCl 0,9%

Índice de lesões ulcerativas foi reduzido quando comparado ao grupo controle negativo (DE50 = 208 mg/Kg).

JORGE, M.P (2013)

Extrato bruto etanólico 70% (EB) e extrato bruto microencapsulado (EBM).
EB (doses de 100, 250 e 500 mg/Kg)
Tratamento diário (10 dias)
Úlcera gástrica induzida por etanol/HCL em ratos diabéticos
Controle negativo: sol. NaCl 0,9%
Mecanismo de ação protetora gástrica (atividade antiulcerogênica)

Efeito do EB (dose = 125 mg/Kg) sobre a produção de muco e secreção ácida, comprovado em modelos de dosagem de muco e ligadura de piloro em ratos.

SOUZA, I.M.O (2013)

Extrato bruto etanólico 70% em ácido cítrico 0,3% (EB) e EB microencapsulado (EBM) incorporados (2,5% p/p) em formulação semissólida
In vivo
Úlcera dérmica em ratos *Wistars* normoglicêmicos.
Grupos controle: negativo (salina) e veículo (natrosol, carbopol, creme A/O e O/A)

No grupo controle (salina) as úlceras permaneceram maiores do que as dos grupos tratados com as formulações semissólidas. No 5º dia os animais tratados com as formulações contendo EB apresentavam um comportamento mais dócil e também verificou-se a formação desta sem pus. Enquanto que os animais dos grupos controle negativo (salina) e veículo (natrosol, carbopol, creme A/O e O/A) estavam estressados apresentando vermelhidão, exsudato e pus. A redução das úlceras, queda das crostas e crescimento do pelo foi verificado no 10º dia.

SOUZA, I.M.O (2013)

Extrato etanólico 70% em ácido cítrico 0,3% (EE) e EE microencapsulado (EEM) incorporados (2,5% p/p) em formulação semissólida
In vivo
Úlcera dérmica em ratos *Wistars*

Formulação gel de natrosol contendo o extrato livre (EE) foi a que induziu a maior produção de colágeno em relação aos demais grupos (salina, veículo, creme A/O, O/A e carbopol). O tratamento diário dos animais com gel de natrosol contendo EE apresentou uma concentração de colágeno de 0,093 µg/mL em

normoglicemicos. Grupos controle: negativo (salina) e veiculo (natrosol, carbopol, creme A/O e O/A) Teste da hidroxiprolina	equivalente de hidroxiprolina, enquanto que os tratados com solução salina e gel base de natrosol apresentaram concentração de 0,019 µg/mL e 0,028 µg/mL em equivalente de hidroxiprolina respectivamente.
ARO, A.A et al (2012) Extrato etanólico 70% em ácido cítrico 0,3% In vivo Ratos <i>Wistars</i> (n=154) Transecção parcial do tendão de Aquiles de rato. Aplicação tópica Conc.: 2.13 g/mL em sol. salina 0.85%. Avaliação após 7, 14 e 21 dias da lesão.	Melhora no andar dos animais após 07 dias, que se manteve por 21 dias, em comparação ao grupo controle.
ARO, A.A et al (2012) Extrato etanólico 70% em ácido cítrico 0,3% In vivo Ratos <i>Wistars</i> (n=154) Transecção parcial do tendão de Aquiles de rato. Aplicação tópica Conc.: 2.13 g/mL em sol. Salina 0.85%. Controle negativo: salina Avaliação após 7, 14 e 21 dias da lesão. Teste de hidroxiprolina ou Teste de indução de crescimento de fibroblastos: doseamento de hidroxiprolina, de proteínas não colagênicas (PNCs) e glicosaminoglicanos (GAGs)	Aplicação tópica do extrato na região da injúria do tendão estimulou o conteúdo total de colágeno no tecido, indicando uma alta concentração (expressa em mg/g de tecido) verificada no 7 ^o (91.5 ± 18.9) e 21 ^o dia (95.8 ± 12.0), respectivamente, em comparação com o controle negativo (75.2±7.2 e 72.0±7.9). Contudo, nenhum grupo tratado obteve valor normal de colágeno no tendão (124.0 ±17.2). Os ensaios de zimografia demonstraram que o tratamento com o extrato estimulou a síntese de MMP-2 após 21 dias de lesão e diminuiu a quantidade da isoforma latente ativa MMP-9 no 14 ^o dia.
JORGE, M.P (2008) Extrato bruto etanólico In vitro Teste de indução de crescimento de fibroblastos Conc.: 250 µg/ml Controle positivo: alantoina (2µg/ml)	Estímulo do crescimento de fibroblastos proporcional à alantoina na dose 250µg/ml; CE50 = 30µg/ml (extrato) e 2µg/ml (alantoina)
Jorge, M.P (2008) Extrato bruto etanólico In vitro Estímulo à produção de colágeno Conc.: 250 µg/ml Controle positivo: alantoina (250µg/ml) e ácido ascórbico (25µg/ml).	Estímulo da síntese de colágeno (p<0.01) triplicado quando comparado com os fibroblastos sem tratamento
Jorge, M.P (2008) Extrato etanólico In vivo Aplicação tópica diária Dose: 100mg/mL) Úlcera cutânea	Redução em 96% da área cutânea ulcerada após 10 dias de tratamento, enquanto o grupo salina apresentou redução de somente 36%.
Jorge, M.P (2008) Extrato etanólico	Atividade antiulcerogênica do extrato capaz de reduzir o ILU em 76% (500 mg/kg) e 90% (1000

<p><i>In vivo</i> Oral Cicatrização de úlcera induzida por etanol Doses: 500 e 1000 mg/kg Controle positivo: carbenoxolona (200 mg/kg).</p>	<p>mg/kg), enquanto que carbenoxolona foi capaz de reduzir o ILU em 96%.</p>
ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA	
Referência/Substância-teste/Método	Resultado
<p>CORTEZ DE SA, BMC (2016) Extrato etanólico 70% (v/v) <i>Leishmania amazonensis</i> Cepa isolada de pacientes com leishmaniose cutânea difusa e mantida por passagens seriais em camundongos BALB/c. Conc.: 155,9 µg/mL Determinação da IC50 no ensaio com o extrato bruto das folhas <i>A. chica</i> - viabilidade das formas promastigotas de <i>L. amazonensis</i> nos intervalos de 24, 48 e 72 h após a incubação</p>	<p>Redução do número de células viáveis em 50%. Na determinação da IC50 o extrato bruto etanólico (125 µg/mL) reduziu em 50 % a viabilidade das formas promastigotas de <i>L. amazonensis</i>. O extrato do caule não teve atividade</p>
<p>RODRIGUES, I.A. et al (2014) Extrato hexânico e suas frações <i>In Vitro</i> <i>Leishmania amazonensis</i> e <i>L. infantum</i>. CIM</p>	<p>CIM = 37,2 g/mL (<i>L. amazonenses</i>) e CIM = 18,6 (<i>L. infantum</i>) Formas promastigotas mostraram ser mais sensíveis à fração B2, que forneceu: ácido linolénico, éster de metila (25,38%) ácido N-hexadecanóico (19,61%), ácido octadecanóico (14,10%) e gammasitosterol (12,85%).</p> <p>Alterações estruturais observadas em parasitos tratados: inchaço mitocondrial com perda de conteúdo da matriz e vacuolização do citoplasma.</p>
<p>BARBOSA, W.L.R et al (2008) Extrato etanólico (4mg/mL e suas frações F7 e F9. (2mg/ml) Conc.: 4 e 2 mg/mL <i>In vitro</i> Formas tripomastigotas circulantes de <i>T. cruzi</i> (cepa Y) obtidas de camundongos infectados no 7º dia de parasitemia.</p>	<p>Atividade tripanocida do extrato etanólico (4mg/mL) com 41% de lise parasitária; frações F7 e F9 com 71% e 54% de lise, respectivamente.</p>

ANEXO 2**Tabela 2.** Resultados dos testes toxicológicos (*in vivo* e *in vitro*) das folhas de *Arrabidaea chica* Verlot

Extrato	Método	Resultado
Aquoso	tox. Crônica oral cam.	DL50>6,0 g/kg p.c. (OLIVEIRA, D.P.C. e cols. 2008)
Aquoso	tox. aguda i.p. cam.	DL50>2,0 g/kg p.c. (OLIVEIRA, D.P.C. e cols. 2008)
Hidroalcoólico (EAC)	tox. aguda i.p. cam.	DL50>2,0 g/kg p.c. (CARTAGENES, M.S.S. 2009)
Etanólico, aquoso	oral (Camundongos); doses repetidas: 10d; 30, 300mg/kg p.c.	neg. (RIBEIRO, A.F. e cols. 2012)
Hidroalcoólico (EAC)	oral ratos; doses repetidas: 14d; 0,25, 0,5, 5g/kg p.c.	5g/kg p.c.: creatinina+, ureia+, HDL+ (CARTAGENES, M.S.S. 2009)
Bruto:Etanol/água acidificada 0,3% ácido cítrico (7:3).	oral (ratos); doses repetidas: 28d; 300mg/kg p.c.	neg. (JORGE, M.P. 2013)
Hidroetanólico (7:3)	oral ratos; doses repetidas: 30d; 200, 500mg/kg p.c. oral cam.; doses repetidas: 30d; 200, 500mg/kg p.c.	neg. (MAFIOLETTI, L e cols. 2013)
Hidroalcoólico (EAC)	oral ratos; doses repetidas: 90d; 0,25, 0,5, 5g/kg p.c.	neg. (CARTAGENES, M.S.S. 2009)
Partição em clorofórmio (Ac-CF) do extrato aquoso (infusão)	Mutagenicidade: teste de AMES	(SANTOS, V.C. (2013)