

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *TABEBUIA AVELLANEDAE*
(IPÊ ROXO)

Organização: Ministério da Saúde e Anvisa
Fonte do Recurso: Ação 20K5 (DAF/ SCTIE/ MS)/2013

Brasília
2015

FICHA DE CATALOGAÇÃO

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Imagem da espécie <i>T. avellanadae</i> no Cerrado. A: flores (6); B: folhas (7); C: Arvore florida (7).....	10
Figura 2: Desenho representando as características macoscópicas da espécie <i>T. avellanadae</i> . A: fruto; B: flor; C: inflorescência; D: folha e E: semente (28).....	12
Figura 3: Estrutura do epicótilo em seção transversal.....	13
Figura 4. Estrutura química do A: lapachol e B: β -lapachona (5).....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Registros de depósito de patentes selecionados no banco de patentes WIPO.	40
Tabela 2 - Registros de depósito de patentes selecionados no banco de patentes US Patent...	41
Tabela 3 - Registros de depósito de patentes selecionados no banco de patentes EPO	44

ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CBM -	Concentração Bactericida Mínima
CCD -	Cromatografia de camada delgada
CCE-	Curva concentração-efeito
CG -	Cromatografia gasosa
RMN	Ressonância magnética nuclear
IV	Infra-vermelho
UV	Ultra violeta
CG-MS -	Cromatografia gasosa acoplada a espectrofotometro de massas
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLAE -	Cromatografia líquida de alta eficiência
CMNC -	Concentração máxima não citotóxica
DNA -	Ácido desoxirribonucleico
EPO -	<i>European Patent Office</i>
IN -	Instrução Normativa
INPI -	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
OMS -	Organização Mundial da Saúde
RDC -	Resolução da Diretoria Colegiada
SFE –	Fluido supercrítico
PBS -	Solução Tampão Fosfato
ETT -	Extrato Etanólico

SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO	9
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA	9
1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA	9
1.3 FAMÍLIA	9
1.4 FOTO DA PLANTA	9
1.5 NOMENCLATURA POPULAR	10
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	10
1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS	10
2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS.....	11
2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL	11
2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	11
2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA.....	13
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES	14
3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE	14
3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL	14
3.1.1 Caracteres organolépticos.....	14
3.1.2 Requisitos de pureza.....	15
3.1.4 Prospecção fitoquímica.....	16
3.1.5 Testes físico-químicos	17
3.1.6 Testes de identificação	17
3.1.7 Testes de quantificação.....	17
3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não	17
3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade.....	18
3.2 DERIVADO VEGETAL.....	18
3.2.1 Descrição	18
3.2.2 Método de obtenção.....	18
3.2.3 Caracteres organolépticos.....	20
3.2.4 Requisitos de pureza.....	20
3.3 PRODUTO FINAL	24

3.3.1 Forma farmacêutica	24
3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica.....	24
3.3.3 Requisitos de pureza.....	24
3.3.4 Resíduos químicos.....	24
3.3.5 Prospecção fitoquímica.....	24
3.3.6 Testes de identificação	25
3.3.7 Testes de quantificação.....	25
4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA.....	26
4.1 USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS	26
4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS	27
4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS.....	27
4.3.1 Estudos toxicológicos.....	27
4.3.2 Estudos farmacológicos.....	28
4.4 ESTUDOS CLÍNICOS.....	37
4.4.1 Fase I	37
4.4.2 Fase II.....	37
4.4.3 Fase III.....	37
4.4.5 Estudos observacionais.....	37
4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO.....	37
4.5.1 Vias de Administração	38
4.5.2 Dose Diária.....	38
4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)	38
4.5.5 Contra Indicações	38
4.5.6 Grupos de Risco	38
4.5.7 Precauções de Uso.....	38
4.5.8 Efeitos Adversos Relatados.....	38
4.5.9 Interações Medicamentosas.....	38
4.5.10 Informações de Superdosagem.....	39
5 INFORMAÇÕES GERAIS	39
5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA	39
5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS	39

5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO	39
5.4 ROTULAGEM	39
5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS	39
5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL	40
5.7 DIVERSOS.....	47
REFERÊNCIAS	48

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

Tabebuia avellanedae Lorentz ex Griseb (1, 2).

1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

Tabebuia impetiginosa, *Tecoma avellanedae*, *Tecoma impetiginosa*, *Gelsemium avellanedae*, *Handroanthus avellanedae*, *Handroanthus impetiginosus* (1, 2), *Tabebuia avellanedae* Mart ex DC Standley (1).

Handroanthus impetiginosus (Mart. ex DC) Mattos é a nomenclatura botânica recentemente proposta em uma nova taxonomia para *Tabebuia avellanedae* Lorentz ex Griseb (3).

1.3 FAMÍLIA

Bignoniaceae (1-5)

1.4 FOTO DA PLANTA



A



B



Figura 1: Imagem da espécie *T. avellanedae* no Cerrado. A: flores (6); B: folhas (7); C: Arvore florida (7).

1.5 NOMENCLATURA POPULAR

Popularmente, a *Tabebuia avellanedae* é conhecida como pau d'arco (8, 9), ipê-roxo (3), taheebo (3, 8-11), lapacho (3, 8, 11), ipê (12), pau d'arco roxo (12), peúva (13), peúva roxa (13), caixeta (8, 9), entre outros. (3, 12-16).

1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

O ipê-roxo é um tipo de árvore nativa das florestas tropicais presente no sudoeste dos Estados Unidos da América ao norte da Argentina (17). A localização do ipê-roxo é relatada em inúmeros outros estudos, sendo condizentes com o acima relatado (8).

No Brasil, ocorrem nas regiões nordeste, sudeste e centro-oeste (8). No norte do Brasil, o ipê roxo é encontrado nas florestas tropicais, sendo considerada nativa destas florestas (10, 17, 18). Em 2012, o estudo filogeográfico realizado com objetivo de entender a distribuição geográfica da *Tabebuia avellanedae* mostrou que a presença dessa espécie na região Centro-Oeste e Sudeste do Brasil é devido a uma relíquia climática destas regiões, que são mais secas e frias (17).

1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

A literatura descreve que *Tabebuia serratifolia* (Vahl) Nichol. possui características, propriedades e usos similares a *T. avellanedae* (19).

2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

A família Bignoniaceae, na qual está inserido o gênero *Tabebuia* compreende aproximadamente 82 gêneros e 827 espécies (4). Poucas espécies são economicamente importantes em outros setores que não a horticultura, mas várias espécies vêm sendo usadas como fonte para reflorestamento, alimento, madeira para construção, fins medicinais, entre outros (4, 17, 21). Estudos de química e fotoquímica identificaram diversos compostos ativos isolados da casca e entrecasca, corroborando com as propriedades farmacológicas aplicadas na medicina popular (10, 17, 18).

2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

Casca (3, 11, 13, 22, 23), entrecasca (24, 25), folhas (17, 21), frutos (13), sementes (26) e flores (27).

2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

A casca do tronco é dura, grossa, cascorenta, enrugada e possui escamas arroxeadas. O cheiro da casca lembra cana azedada e o seu gosto é doce em um primeiro momento, mas depois é levemente amargo e travoso (6).

A entrecasca é formada por camadas de fibras finas. Quando fresca, a entrecasca é úmida, mole e possui cor amarelada. Quando seca, a entrecasca é mole, possui cor marrom-arroxeadada e o seu gosto é mais amargo e travoso, quando comparado com a entrecasca fresca. As fibras são compridas, finas, flexíveis, quebradiças, se dispõem umas sobre as outras, formando feixes e, se rasgam com facilidade. Entre as fibras são observados alguns pontinhos brilhantes, que se parecem com grãos de areia (6).

As folhas são compostas, digitadas de 5 folíolos quase glabros, medindo de 5 a 15 cm de comprimento por 3 a 4 cm de largura (19). As folhas dos exemplares jovens, até aproximadamente 3 m de altura, se caracterizam por possuir folíolos muito grandes com sua borda completa e finamente serreada, esta última característica ocasiona confusão com *H. heptaphyllus* cujos folíolos também são serreados desde a base (28).

Os frutos são verdes, longo como uma vagem de feijão com um comprimento de 20-40 cm. Os frutos passam para marrom escuro quando maduros e contêm planas, sementes em forma de coração com asas minúsculas (21).

As flores apresentam uma coloração bastante variável, que podem ser rosadas muito claras, rosadas intensas, até magenta e, esporadicamente, há indivíduos com flores brancas, característica mantida mediante a realização de enxertos. Há exemplares com inflorescências

contraídas e em forma de globo, e outros com inflorescências muito frouxas. É observado que em geral há uma correspondência entre flores rosado escuras a magentas com inflorescência contraída e flores rosadas a rosado-claras com inflorescência frouxa. Também os exemplares albinos em geral se caracterizam por possuir inflorescências muito contraídas. Por outro lado, há indivíduos com flores pequenas, com flores medianas e também com flores grandes (28).

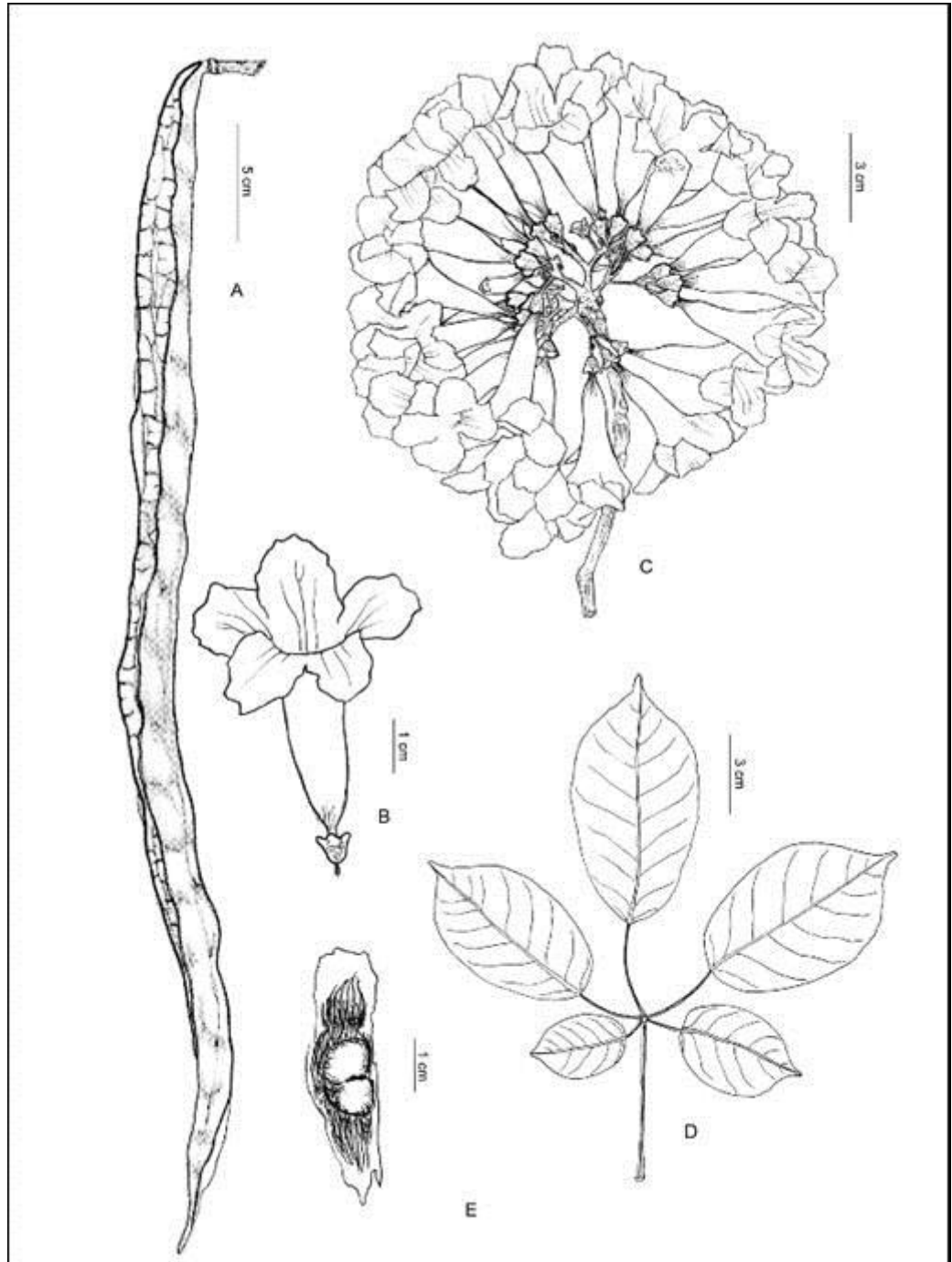


Figura 2: Desenho representando as características macroscópicas da espécie *T. avellanadae*. A: fruto; B: flor; C: inflorescência; D: folha e E: semente (28).

2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

O estudo realizado por Souza e Oliveira, 2004, fez uma análise morfoanatômica de *Tabebuia avellanae* Lor. ex Griseb., contribuindo com informações sobre a botânica estrutural da espécie (29).

Na plântula, o epicótilo é o primórdio caulinar que fará a transição de raiz para caule, ou seja, a estrutura que se desenvolverá dando origem à entrecasca da árvore de ipê-roxo (29).

Na *Tabebuia avellanae*, o epicótilo tem uma epiderme uniestratificada, cuticularizada, pilosa, e córtex apresentando colênquima e parênquima (Figura 3). Internamente ao córtex, ocorrem os tecidos vasculares secundários e primários. No centro da estrutura há medula de natureza parenquimática. As folhas também aparecem em estudos de outras espécies de Bignoniaceae, sendo dorsiventrais, e registrada estruturas isobilateral apenas no gênero *Kigelia*. No entanto, em estudo realizado com *T. avellanae* e *T. chrysotricha* a dorsiventralidade só foi verificada nos eofilos, já que seus metafílos são isobilaterais (29). Os eofilos de *T. avellanae* não possuem hipoderme, mas seus metafílos apresentam camada subepidérmica na face adaxial do limbo que pode ser classificada como hipoderme em um estudo ontogenético posterior (29).

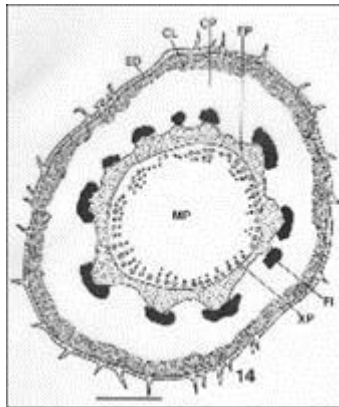


Figura 3: Estrutura do epicótilo em seção transversal.

CL: colênquima; CP: córtex parenquimático; ED: epiderme; FI: fibras; FP: floema primário; XP: xilema primário; MP: medula parenquimática (29).

2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES

Não foram encontrados estudos explicitando casos de adulteração do ipê roxo. No entanto, devido a variedade de espécies da família Bignoniaceae, e presença de grupos químicos iguais em diferentes espécies, existe a possibilidade de espécies serem utilizadas como adulteração do ipê-roxo. Um exemplo é a *Tabebuia heptaphylla*, espécie da mesma família do ipê-roxo, cujos estudos fitoquímicos detectaram a presença de naftoquinonas na entrecasca da árvore de *T. heptaphylla* (30). Ainda, o ipê-roxo, quando não está florido, pode ser confundido com o ipê-amarelo (*Tabebuia chrysantha*), uma vez que as duas árvores possuem o mesmo porte. No entanto, o ipê-roxo difere do ipê-amarelo por suas folhas serem mais largas e terem o tom verde mais escuro, e pela casca do seu tronco ser mais escura (6).

3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE

3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

3.1.1 Caracteres organolépticos

A entrecasca quando fresca é úmida, mole e possui cor amarelada. O cheiro é agradável e o gosto é meio adocicado no início, mas depois amargo e travoso. Quando seca, a entrecasca é mole, possui cor marrom-arroxeadada e o seu gosto é mais amargo e travoso, quando comparado com a entrecasca fresca (6).

A casca possui cheiro semelhante a cana azedada e o seu gosto é doce em um primeiro momento, mas depois é levemente amargo e travoso (6).

Os frutos são verdes, e passam para marrom escuro quando maduros. (21).

As folhas não possuem cheiro e nem sabor, têm cor verde escura, consistência um pouco dura e bordas serreadas. As faces superior e inferior das folhas possuem pelos. Esses pelos são bem pequenos, ralos, pardacentos e difíceis de serem observados (6).

A flor não tem cheiro, é roxa e possui uma mancha amarela em seu interior. As suas pétalas têm a consistência fina, delicada, aveludada e são cobertas por pelos sedosos, finos, brancos e brilhantes. As bordas das pétalas têm um recortado ondulado (6).

3.1.2 Requisitos de pureza

3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

Uma vez não encontradas informações específicas para a espécie, métodos gerais descritos na Farmacopeia Brasileira podem ser utilizados, que preconizam que a identidade, pureza e qualidade de um material vegetal devem ser estabelecidas mediante detalhado exame visual microscópico e macroscópico. Sempre que possível, o material vegetal deve ser comparado com matéria-prima autêntica, oriunda de amostra perfeitamente identificada na Farmacopeia. A porcentagem de elementos estranhos não deve ser superior a 2% (31).

O procedimento consta da separação manual de materiais estranhos à droga, inicialmente a olho nu e, em seguida, com auxílio de lentes de aumento, a partir de uma quantidade específica da amostra. Para finalizar, deve-se pesar o material separado e determinar sua porcentagem com base no peso da amostra submetida ao ensaio (31).

3.1.2.2 Microbiológico

Apesar de não haver método específico para a espécie, podem ser utilizadas as metodologias gerais da Farmacopeia Brasileira para controle microbiológico (31). No entanto, de acordo com a avaliação da presença de aflatoxinas, estabelecida com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 14/2010, esse teste não precisa ser realizado em todas as matérias-primas, apenas naquelas que possuem histórico de contaminação por essas substâncias e também naquelas que possuem referências em monografias oficiais e literatura científica (32).

3.1.2.3 Teor de umidade

Apesar de não haver método específico para a espécie, segundo a Farmacopeia Brasileira, podem ser empregados três tipos de métodos para a determinação de água em drogas vegetais. O mais simples e rápido de ser executado é o método gravimétrico (dessecação), porém não é aplicável quando a droga contém substâncias voláteis. O método azeotrópico (destilação com tolueno) e o volumétrico (Karl Fischer) também podem ser empregados para a determinação de teor de água, porém, compreendem técnicas mais complexas e necessitam de equipamentos especiais (31).

3.1.2.4 Metal pesado

Apesar de não haver método específico para a espécie, a detecção de metais pesados em drogas vegetais pode ser realizada conforme os métodos gerais descritos na Farmacopeia Brasileira (31). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que o limite máximo para detecção de chumbo seja de 10 mg/ kg (10 ppm), enquanto o de cádmio não deva ultrapassar 0,3 mg/ kg (0,3 ppm) em todas as espécies vegetais medicinais. No Canadá e na China, os limites de detecção para metais pesados não devem ultrapassar 10 e 20 ppm, respectivamente (33).

3.1.2.5 Resíduos químicos

Não foram encontradas informações sobre a existência de um protocolo específico para detecção de pesticidas em plantas medicinais. Conforme disposto no Guia da OMS, os limites de quantidade máxima de resíduos químicos permitida são individualizados e podem ser obtidos de pesquisas relacionadas à alimentos (33).

3.1.2.6 Cinzas

O teste deve ser realizado conforme a descrição contida na Farmacopeia Brasileira, em seus métodos gerais (34). Não existe limite farmacopeico descrito para a espécie.

3.1.3 Granulometria

O teste deve ser realizado conforme a descrição contida na Farmacopeia Brasileira, em seus métodos gerais (31). Informações específicas sobre limites farmacopeicos para a espécie não foram encontradas na literatura pesquisada.

Diferentes granulometrias são encontradas em estudos publicados na literatura relacionados a espécie *Tabebuia avellanae*. Cordeiro e colaboradores (2006) (27), trabalharam com a planta triturada em moinho de bolas, por aproximadamente 3 horas. Devido à falta de padronização granulométrica para a extração por turbólise, estes autores optaram pela classificação para pó grosso preconizado na *United States Pharmacopeia 23*, que estabelece um tamanho médio de partícula de 0,84 mm (27).

3.1.4 Prospecção fitoquímica

A avaliação das classes de compostos deve ser realizada por meio de metodologias específicas como cromatografia em camada delgada (CCD), cromatografia líquida de alta

eficiência CLAE (35), ressonância nuclear magnética (RMN), espectrometria de massas (MS), cromatografia gasosa (CG), entre outras (14, 35-38).

3.1.5 Testes físico-químicos

Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na Farmacopeia Brasileira, em seus métodos gerais (31), uma vez que não foram encontradas informações específicas na literatura pesquisada.

3.1.6 Testes de identificação

A Farmacopeia Brasileira descreve vários métodos que podem ser utilizados para identificação de espécies e de substâncias, por exemplo, cromatografia em papel e cromatografia em coluna (31), considerando que não existe a informação farmacopeica de qual metodologia deve ser realizada para a espécie *T. avellanadae*.

A identificação da constituição química da espécie *T. avellanadae*, na maioria dos trabalhos encontrados na literatura, foi realizada por CCD (35). Entretanto, outros estudos utilizaram CLAE, RMN, MS, CG, IV, UV, a fim de avaliar o perfil cromatográfico das amostras (9, 14, 35-38).

3.1.7 Testes de quantificação

3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

A espécie é rica em quinonas, naftoquinona, taninos e flavonoides (12, 21, 39-41). Alguns autores citam ainda, a presença de leucoantocianidinas, flavononas, catequinas, fenóis (41). Estudo realizado por Pinho e colaboradores (2008) identificou e quantificou ácidos graxos saturados e insaturados, ácido esteárico, ácido linoleico e ácido oleico em óleos fixos de *Tabebuia avellanadae* (8, 26). De Sousa e colaboradores (2009) identificaram a presença de glicosídeos iridóides, lignana glicosiladas, isocumarina glicosiladas, glicosídeos feniletanóides e glicosídeos fenólicos, Lapachol [2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftaleno-diona], naftoquinona e seus derivados β - Lapachona-(2,2-dimetil-3,4-di-hidro-2, 4-benzo-cromeno-5,-diona) em extratos secos da casca e hastes de *T. avellanadae* (8).

Os compostos ativos lapachol (naftoquinona) e β -lapachona (quinona) são descritos como os componentes majoritários presentes principalmente na casca e entrecasca de *T. avellanadae* (8, 37, 39, 42-44).

3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2 DERIVADO VEGETAL

Foram encontrados estudos com extratos obtidos principalmente da casca e entrecasca da árvore da espécie *T. avellanadae*. Trabalhos com extratos hexânico (11, 26), etanólico (21, 27, 45, 46), aquoso (39), metanólico (11, 36), e hidroalcoólico (22, 40, 47).

3.2.1 Descrição

Foram encontradas descrições de extratos hidroalcoólicos (22, 40, 47, 48) e aquoso (27, 39, 41, 49-52) da entrecasca e casca e extrato metanólico da casca (11, 36, 53). Há também diversos relatos de uso de extrato etanólico da casca (3, 11, 18, 45, 46, 54), das folhas (12, 21) e das flores (27). São descritos também extratos secos obtidos a partir de extrato aquoso da casca (8, 55, 56) e frutos (13), bem como extrato hexânico das sementes (11, 26). Por último, foi descrito extrato fluido da madeira de *T. avellanadae*, obtido por extração de CO₂ supercrítico (43).

3.2.2 Método de obtenção

A obtenção de derivados etanólico, aquoso e metanólico de *T. avellanadae*, na maioria dos estudos, foi realizada por meio de maceração ativa da casca e da entrecasca desta planta (18, 25, 40, 41, 49, 53, 57, 58). Em trabalho realizado por Corrêa e colaboradores (2006) (22), foram macerados 200 g da planta e adicionado um litro de álcool 70%. As plantas em maceração foram deixadas por 30 dias em temperatura ambiente. Durante os primeiros 10 dias os vidros foram agitados uma vez ao dia. Após esse período o preparado foi filtrado em filtro de papel e destilado de acordo com Farmacopeia Brasileira (31).

Para obtenção do extrato aquoso da casca e entrecasca de *T. avellanadae*, uma solução foi preparada utilizando 20 g de casca e 150 mL de água filtrada, permanecendo em ebulição por 50 minutos (39). De forma semelhante, em outros estudos foi preparado extrato aquoso por meio da técnica de infusão (11, 23, 39, 51, 59). O uso de água quente na

preparação do extrato aquoso é recomendado para a efetiva extração do lapacho e da β -lapachona, uma vez que estes compostos não são solúveis em água (5). É importante ressaltar que a melhor parte a ser usada para extração destes compostos é a casca, especificamente a parte interna da casca, o floema (5).

Óleos de sementes de *T. avellanedae* foram obtidos por extração de sementes (1-2 g) desidratadas a 60 °C durante 48 h, até a obtenção de um peso constante. Os óleos foram obtidos num sistema de Soxhlet durante 8 h com n-hexano. O teor de ácidos graxos do óleo de semente foi determinado por hidrólise: 100 mg de óleo com 4 mL de NaOH-MeOH 0,5 N sob condições de refluxo durante 10 min. Após a hidrólise, os ácidos graxos foram convertidos em metil ésteres através da adição de 5 mL de MeOH-BF₃, sob refluxo, durante 2 min. Ácidos graxos de metil-ésteres foram recuperado pela adição de 4 mL de n-heptano (grau cromatográfico) e 15 mL de uma solução saturada de NaCl A fase com n-heptano foi, em seguida, filtrada e o excesso de umidade foi removido pela adição de 0,1 g de Na₂SO₄ anidrido. As amostras filtradas foram armazenadas até a realização de análises cromatográficas (26).

Burnett e Thomson (1967) realizaram uma extração do cerne da madeira finamente moída (500 g). A primeira extração foi com (Soxhlet) utilizando 1500 mL de éter de petróleo e acetona. Uma segunda amostra foi extraída com carbonato de sódio aquoso e, em seguida destilada. Todos os compostos conhecidos foram identificados por comparação direta com padrões. Uma solução cor de laranja-castanha foi repetidamente extraída com carbonato de sódio a 2 molar (8 x 200 mL) e posteriormente acidificada para se obter um precipitado amarelo (18 g). A extração do filtrado com clorofórmio (3 x 200 mL) produziu um adicional de 1,2 g deste material. A solução de éter de petróleo contendo a fração alcalino insolúvel foi lavado com água (2 x 200 mL), secou-se (MgSO₄), e evaporou-se sob pressão reduzida deixando um alcatrão vermelho escuro (2,2 g). A fração alcalino solúvel foi submetido à cromatografia em benzeno sobre uma coluna de gel de sílica desativada (750 g) para purificar lapachol (I, R = OH) (17,8 g) na forma de agulhas finas amarelas (37).

Ainda utilizando Soxhlet para a extração, descreve-se que a casca em pó (10 g) de *T. avellanedae* foi exaustivamente extraída em equipamento de Soxhlet com clorofórmio (100 mL) durante 10 h. Após concentração, o resíduo foi diluído com metanol até 100 mL. Esta solução foi passada através de um filtro de 0,45 milímetros. Após centrifugação, 1 mL da solução de metanol foi diluída até 10 mL com tampão borato (pH 9), obtendo-se a amostra para a análise (60).

3.2.3 Caracteres organolépticos

Na literatura pesquisada, apenas dois estudos descreveram a avaliação de características organolépticas de amostras. Viana e colaboradores (2003) realizaram extração de lapachol da madeira de *Tabebuia avellanedae* CO₂ supercrítico e obtiveram um extrato marrom (43). Burnett e Thomson (1967) realizaram uma extração do cerne da madeira finamente moída (500 g). Uma solução cor de laranja-castanha foi repetidamente extraída com carbonato de sódio e então acidificada para se obter um precipitado amarelo (18 g). A fração alcalina solúvel foi submetida à cromatografia em benzeno sobre uma coluna de gel de sílica desativada (750 g) para purificar lapachol (I, R = OH) (17,8 g) na forma de agulhas finas amarelas (37).

3.2.4 Requisitos de pureza

3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada para *T. avellanedae*. Porém, conforme métodos gerais descritos na Farmacopeia Brasileira, a identidade, pureza e qualidade de um material vegetal devem ser estabelecidas mediante detalhado exame visual microscópico e macroscópico. Sempre que possível, o material vegetal deve ser comparado com matéria-prima autêntica, oriunda de amostra perfeitamente identificada na Farmacopeia Brasileira. A porcentagem de elementos estranhos não deve ser superior a 2% (31).

O procedimento consta da separação manual de materiais estranhos à droga, inicialmente a olho nu e, em seguida, com auxílio de lentes de aumento, a partir de uma quantidade específica da amostra. Para finalizar, deve-se pesar o material separado e determinar sua porcentagem com base no peso da amostra submetida ao ensaio (31).

3.2.4.2 Microbiológico

Os métodos utilizados no controle microbiológico são os presentes nas metodologias gerais da Farmacopeia Brasileira (31). No entanto, a avaliação da presença de aflatoxinas foi estabelecida com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 14/2010, esse teste não precisa ser realizado em todas as matérias-primas, apenas naquelas que possuem histórico de contaminação por essas substâncias e também naquelas que possuem referências em monografias oficiais e literatura científica (32).

Trabalho realizado por Queiroz e colaboradores (2008) quantificou endotoxinas pelo método do Lisado de amebócito de *Limulus* em extrato etanólico de casca de *Tabebuia*

avellanadae. A contaminação por endotoxinas, tal como avaliada pelo ensaio foi inferior a 0,06 ng / mL no extrato etanólico, o que corresponde o limite de detecção do ensaio (61), no entanto essa metodologia é de interesse para formas farmacêuticas injetáveis ou para produção de colírios.

3.2.4.3 Teor de umidade

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada para *T. avellanadae*. Porém, conforme a Farmacopeia Brasileira, podem ser empregados três tipos de métodos para a determinação de água em drogas vegetais. O mais simples e rápido de ser executado é o método gravimétrico (dessecação), porém, não é aplicável quando a droga contém substâncias voláteis. O método azeotrópico (destilação com tolueno) e o volumétrico (Karl Fischer) também podem ser empregados para a determinação de teor de água, porém, compreendem técnicas mais complexas e necessitam de equipamentos especiais (31).

3.2.4.4 Metal pesado

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada para *T. avellanadae*. Porém, a detecção de metais pesados em drogas vegetais deve ser realizada conforme os métodos gerais descritos na Farmacopeia Brasileira (31). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que o limite máximo para detecção de chumbo seja de 10 mg/ Kg (10 ppm), enquanto o de cádmio não deva ultrapassar 0,3 mg/ Kg (0,3 ppm) em todas as espécies vegetais medicinais. No Canadá e na China, os limites de detecção para metais pesados não devem ultrapassar 10 e 20 ppm, respectivamente (33).

3.2.4.5 Resíduos químicos

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Não há metodologia descrita para *T. avellanadae*.

Não foram encontradas informações sobre a existência de um protocolo específico para detecção de pesticidas em plantas medicinais. Conforme disposto no Guia da OMS, os limites de quantidade máxima de resíduos químicos permitida são individualizados e podem ser obtidos de pesquisas relacionadas à alimentos (33).

3.2.5 Testes físico-químicos

Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na Farmacopeia Brasileira, em seus métodos gerais (31). Não foram encontradas informações sobre testes físico-químicos para a droga vegetal na literatura pesquisada.

Twardowschy e colaboradores (2008) descreveram na metodologia o procedimento utilizado para extração do princípio ativo da casca. Neste trabalho, o extrato etanólico foi filtrado e evaporado sob pressão reduzida (40-50 °C) para dar um sólido vermelho-castanho (919,2 g seco). Utilizou-se o método gravimétrico para quantificar água no extrato seco. O rendimento da extração foi de 18,38% (3).

A solubilidade do lapachol foi determinada no extrato etanólico obtido por extração supercritical com CO₂ a 40°C e a pressão entre 90 e 210 bar. O resultado apresentou um valor de solubilidade próximo a 1 g/ L a 150 bar e aumentando para 1,4 g/ L a 210 bar (43).

3.2.6 Prospecção fitoquímica

A avaliação das classes de compostos deve ser realizada por meio de metodologias específicas como cromatografia em camada delgada (CCD), cromatografia líquida de alta eficiência CLAE (35), ressonância nuclear magnética (RMN), espectrometria de massas (MS), cromatografia gasosa (CG), entre outras (14, 35-38).

3.2.7 Testes de identificação

A Farmacopeia Brasileira descreve vários métodos que podem ser utilizados para identificação de espécies e de substâncias, por exemplo, cromatografia em papel e cromatografia em coluna (31). Considerando que não existe a informação farmacopeica de qual metodologia deve ser utilizada para a espécie *T. avellanae* vale citar que, para a espécie *T. avellanae*, o teste preconizado é a CCD (34).

Informações encontradas na literatura pesquisada reforçam o que é preconizado pela Farmacopeia. A identificação da constituição química da espécie *T. avellanae*, na maioria dos trabalhos, foi realizada por CCD (35, 62, 63). Entretanto, outros estudos utilizaram CLAE, RMN, MS, CG, IV, UV, a fim de avaliar o perfil cromatográfico dos extratos de *T. avellanae* (9, 14, 35-38, 62, 64).

3.2.8 Testes de quantificação

3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Os compostos ativos majoritários lapachol (naftoquinona) e β -lapachona (quinona) (Figura 4) já foram descritos exhaustivamente na literatura (8, 37, 39, 42-44). A β -lapachona, conhecida quimicamente como 3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-naftol[1,2-b] pirano-5,6-diano) , é

uma ornotaftoquina com significativo potencial terapêutico de ocorrência natural, isolada do ipê roxo, ou pau d'arco roxo (*Tabebuia avellanae*) (44). O lapachol (2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona), cujo peso molecular é 242,2738 g/mol, é conhecido desde o ano de 1858, foi o primeiro composto isolado de *Tabebuia avellanae*, e é a mais abundante quinona da família Bignoniaceae (5).

Além destes dois compostos, encontra-se descrito a presença de outras quinonas, ácido benzóico, dialdeídos ciclopentanos, e flavonoides em extrato aquoso da casca (40) e taninos, leucoantocianidinas, flavononas, catequinas, fenóis, antocianinas, proantocianidinas, flavonoides, xantonas e saponinas em extrato etanólico da casca e da folha de *T. avellanae* (21, 41). Ácidos graxos saturados (42,2%) e insaturados (57,7%), ácido esteárico (13,8%), ácido linoleico (20%) e ácido oleico (37,7%) foram identificados como majoritários no extrato hexânico de sementes de *T. avellanae* (26).

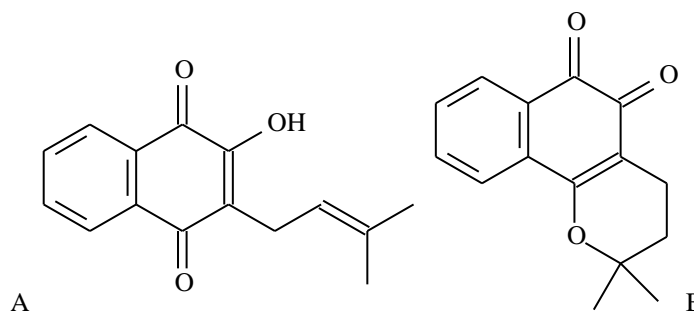


Figura 4. Estrutura química do A: lapachol e B: β -lapachona (5).

Pereira e colaboradores (2013) identificaram os compostos majoritários ácido p-hidroxibenzoico, ácido anísico, ácido veratrico (ácido 3,4-dimetoxibenzoico) e ácido cafeico no extrato etanólico da casca de *T. avellanae* (58).

Castellanos e colaboradores (2009) identificaram compostos majoritários da classe das naftoquinonas e antraquinonas. De forma geral, estes autores descreveram a presença de flavonoides, dialdeídos ciclopenteno, ácido benzóico e derivados de benzaldeído, furanonanftoquinones, naftoquinonas, antraquinonas, lapachol e β -Lapachona/Lapachol, desidro- α -Lapachona, α -Lapachona, β -Lapachona, éter metil lapachol, menaquinona-1, desoxi-lapachol, 1-didroxi antraquinona, 1-metoxi antraquinona, 2-metil antraquinona, 2-hidroxi-metil antraquinona, 2 acetoxi-metilo antraquinona, ácido carboxílico-2-antraquinona, Lapachenol, 2-acetil-furanonafitaquinona, 2-hidroxi-etil-furanonafitoquinona, 8-hidroxi-2-acetil-furanonafitoquinona, 8-hidroxi-2-hidroxi-etil-furanonafitoquinona, 2-etil-furanonafitoquinona, 2-isopropil-furanonafitoquinona, 2,3-di-hidro-2-(2-metiletetil)-

furanonafitoquinona, naphtho [2,3-b] furan-4,9-dionas (furano-nafta-quinona), antraceno-9, 10-dionas (antraquinonas), 4-metoxibenzaldeído, 4-metoxifenol, 2-metil-5-(1-metiletileno)-2-ciclohexen-1-ona (carvona) e 3,7-dimetil-1,6-octadieno-3-ol (linalool), sitosterol, estigmasterol, 4-metoxibenzil-4-metoxibenzoato de metilo, 9-hidroxi-3-metil-naphtho [2,3-b] piran-2,5,10-triona, (-) -3,4-di-hidro-6, 8-di-hidroxi-3-metil-isocumarina, dialdeídos ciclopenteno: 2-formil-5-(4-metoxibenzoiloxi) - 3-metil-2-ciclopenteno-1-acetaldeído e 2-formil-5-(3, 4-dimetoxi benzoíloxi)-3-metil-2 - ciclopenteno-1-acetaldeído, glicosídeos iridóides, glicosídeos lignana, iso glicosídeos cumarina, glicosídeos feniletanóides e glicosídeos fenólicos (5).

3.3 PRODUTO FINAL

3.3.1 Forma farmacêutica

Enxaguatório bucal contendo extrato etanólico da flor de *Tabebuia avellanedae* (27) e pomada contendo 10% de extrato aquoso da casca desta espécie (41).

3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na Farmacopeia Brasileira, em seus métodos gerais (31).

3.3.3 Requisitos de pureza

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na Farmacopeia Brasileira, em seus métodos gerais (31).

3.3.4 Resíduos químicos

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na Farmacopeia Brasileira, em seus métodos gerais (31).

3.3.5 Prospecção fitoquímica

A avaliação das classes de compostos deve ser realizada por meio de metodologias específicas como cromatografia em camada delgada (CCD), cromatografia líquida de alta

eficiência CLAE (35), ressonância nuclear magnética (RMN), espectrometria de massas (MS), cromatografia gasosa (CG), entre outras (14, 35-38). Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na Farmacopeia Brasileira, em seus métodos gerais, uma vez que não foram encontradas informações específicas para *Tabebuia avellanedae* (31).

3.3.6 Testes de identificação

Informação específica não encontrada na literatura pesquisada. Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na Farmacopeia Brasileira, em seus métodos gerais (31).

Para o enxaguatório bucal contendo extrato etanólico da flor de *Tabebuia avellanedae*, (27) foram realizados testes para flavonoides (reações de Shinoda, de Taubock e com cloreto de alumínio). A presença de saponinas foi verificada por meio do teste de espuma persistente. Para a presença de taninos, foram realizadas as reações com gelatina, com sais de ferro e com acetato de chumbo. Para a pesquisa de alcaloides foram realizados os testes com os reativos de Dragendorff, Valser-Mayer, Wagner e de Bertrand. Para antraquinonas foi realizada a Reação de Bornträger e da microsublimação (27).

3.3.7 Testes de quantificação

Informações encontradas na literatura pesquisada reforçam o que é preconizado pela Farmacopeia. A identificação da constituição química da espécie *T. avellanedae*, na maioria dos trabalhos, foi realizada por CCD (35, 62, 63). Entretanto, outros estudos utilizaram CLAE, RMN, MS, CG, IV, UV, a fim de avaliar o perfil cromatográfico dos extratos de *T. avellanedae* (9, 14, 35-38, 62, 64). Informação específica para as formulações descritas não foi encontrada na literatura pesquisada. Os testes devem ser realizados conforme descrições contidas na Farmacopeia Brasileira, em seus métodos gerais (31).

3.3.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não.

Compostos químicos da classe dos flavonoides foram descritos no extrato etanólico da formulação do enxaguatório bucal citado acima (27). Quinonas, naftoquinonas, taninos e flavonoides foram descritos como presentes no extrato aquoso da pomada formulada por Coelho e colaboradores (2010) (41).

4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

4.1 USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS

Na medicina popular são usados muitos extratos de plantas para o tratamento de diversos tipos de doenças. Entre as plantas medicinais brasileiras, os ipês, também chamados de pau d'arco, ocupam lugar de destaque. A espécie proveniente da América do Sul conhecida por ipê-roxo (*Tabebuia avellanedae*), é amplamente utilizada na medicina popular (12, 55, 65, 66). A preparação tradicional dessa espécie consiste em chá ou decocção da casca ou entrecasca, administrada por via oral de duas a quatro vezes por dia. A tintura da casca de *Tabebuia avellanedae* também tem sido reportada (66).

O ipê-roxo é tido como poderoso auxiliar no combate a determinados tipos de tumores cancerígenos (12, 40, 67). É usado também como analgésico, anti-inflamatório (12, 40, 55), antifúngico e antibiótico (27, 36, 45, 47, 67) e como auxiliar no tratamento de doenças estomacais (3, 12, 58, 68) e da pele. Como princípios ativos, destacam-se as quinonas, naftoquinona, taninos e flavonoides, com reconhecida ação anti-inflamatória, analgésica, antibiótica e antineoplásica. (25, 39, 40, 45). Segundo a literatura, diversos compostos fenólicos demonstram a possibilidade de inibição de oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), assim como também apresentam capacidade de capturarem radicais como hidroxila, peroxila, superóxido, óxido nítrico e DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) (10). Os efeitos protetores dos flavonoides em sistemas biológicos são descritos pela sua capacidade de transferir elétrons dos radicais livres, quelar metais, ativar enzimas antioxidantes e inibir oxidases (10, 12).

Encontra-se na Farmacopeia Popular do Cerrado, publicada em 2009 pelo Ministério do Meio Ambiente, a monografia do Ipê Roxo com o seguinte texto (7).

O uso popular

A entrecasca do ipê-roxo, em qualquer forma de remédio caseiro, deve sempre ser usada seca e nunca fresca.

A entrecasca seca é preparada na forma de garrafada, com vinho branco ou cachaça, ou na forma de tinturas, com álcool de cereais.

O chá da planta é preparado colocando-se a entrecasca seca de molho na água fria.

A entrecasca seca também é utilizada para fazer pomadas.

A forma de uso

A garrafada, tintura ou chá da entrecasca seca do ipê-roxo são usadas para tratar inflamações, câncer de útero e próstata, infecção

dos rins, problemas de pele, doenças do coração, derrame, pressão alta, prisão de ventre, inflamação do fígado e doenças sexualmente transmissíveis.

A pomada do ipê-roxo é usada como cicatrizante de ferimentos, para tratar coceiras e manchas da pele.

Não se tem conhecimento de intoxicação com o uso medicinal do ipê-roxo.

4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS

A espécie *Tabebuia avellanedae* não estava incluída na RDC 10 de 2010, que dispunha sobre a notificação de drogas vegetais junto à ANVISA. Esta espécie também não está incluída na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e nem na lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado publicada na Instrução Normativa nº 02 de 13 de maio de 2014 da ANVISA.

4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS

4.3.1 Estudos toxicológicos

4.3.1.1 Toxicidade aguda

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.2 Toxicidade subcrônica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.3 Toxicidade crônica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.4 Genotoxicidade

Na literatura pesquisada, foram encontrados dois estudos que avaliaram a genotoxicidade de extratos da espécie *T. avellanedae* (8, 40). O ensaio de genotoxicidade é um meio de avaliar a capacidade dos diferentes compostos presentes nos extratos a induzir danos genéticos, como rompimento das fitas simples e duplas de DNA, aberrações cromossômicas e mutações genéticas.

O potencial genotóxico das flores de *T. avellanedae* foi avaliado em células do sangue e do fígado de ratos por Lemos e colaboradores (2012). Concentrações diferentes do extrato, a

100, 300 e 500 mg/ kg de peso corpóreo foram administradas por gavagem e após 24 horas as células foram coletadas e a análise processada. Com exceção da dose de 100 mg/ kg, um significativo aumento ($p < 0.05$) no dano do DNA foi observado, quando comparado com o controle negativo. Embora o potencial genotóxico do extrato tenha sido maior em células do fígado, a resposta em ambos os tecidos foi relatada como dose dependente (40).

Em um segundo trabalho, o estudo de genotoxicidade da planta *T. avellanae* foi realizado através do “Somatic Mutation and Recombination Test” (SMART) em *D. melanogaster*. Observou-se que a planta sozinha não altera as frequências espontâneas de manchas mutantes nas asas de *D. melanogaster* em qualquer cruzamento. Os resultados negativos observados levaram a estudar esta planta em associação com a doxorrubicina referência mutagênico (DXR). Na série de co-tratados, *T. avellanae* foi tóxico em ambos os cruzamentos na concentração mais elevada, enquanto que, em somente um cruzamento, o extrato induziu um efeito potencializador considerável (a partir de 24,0 a 95,0%) em genotoxicidade DXR. Portanto, mais pesquisas são necessárias para determinar os possíveis riscos associados com a exposição de organismos vivos a esta mistura complexa (8).

4.3.1.5 Sensibilização dérmica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.6 Irritação cutânea

Estudo realizado com naftoquinonas isoladas de lapachol obtido de extratos de *Tabebuia avellanae* avaliou a toxicidade destes compostos em preparações tópicas. Após períodos de 24, 48, 72 e 96 horas de aplicação das soluções de naftoquinonas nas concentrações de 256, 64, 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, nenhum dano foi observado na área dérmica delimitada no teste (69).

4.3.1.7 Irritação ocular

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.2 ESTUDOS FARMACOLÓGICOS

4.3.2.1 Ensaios *in vitro*

Atividade citotóxica

Em dois artigos a citotoxicidade foi avaliada para determinar concentrações tóxicas de extratos de *Tabebuia avellanedae*. Pereira e colaboradores 2006 (69) avaliaram a citotoxicidade de compostos derivados de lapachol obtido de extrato de *Tabebuia avellanedae*. Os compostos isolados (I. Lapachol; II. α -lapachona; III. β -lapachona; IV. (\pm) 3-hydroxy- β -N-lapachone) apresentaram considerável citotoxicidade. Uma concentração de 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ do composto IV diminuiu em 80% a viabilidade da cultura celular. Os outros compostos apresentaram menor citotoxicidade que o composto IV. O composto I não apresentou toxicidade severa em células BSC-40 quando comparado com os outros compostos testados (69). Kung e colaboradores (2007) (35) estudaram a neovascularização envolvida no processo de desenvolvimento de tumores. A vascularização é essencial para o desenvolvimento de tumores e o tratamento antiangiogênico pode bloquear o desenvolvimento do tumor. Neste contexto, óxido nítrico (NO) é um importante fator na mediação do crescimento e migração celular do endotélio vascular. Os resultados desse trabalho com β -lapachona isolada de *T. avellanedae* mostrou que essa substância possui efeito antitumoral e anti-viral. A β -lapachona induziu a morte das células endoteliais, os níveis intracelulares de cGMP e o potencial de membrana mitocondrial diminuíram e a calpaina e caspases foram ativadas durante os experimentos. Os resultados demonstraram que o NO pode atenuar o efeito apoptótico da β -lapachone em células endoteliais humanas e sugere que essa substância possa ter potencial antiangiogênico (35).

Efeitos anti-proliferativos

Na literatura pesquisada verifica-se que o extrato aquoso obtido a partir da casca interna da árvore de *Tabebuia avellanedae*, apresentou efeito anti-proliferativo seletivo em linhagens celulares de carcinoma. Um estudo identificou os mecanismos para os efeitos inibitórios deste extrato (48). Células derivadas de carcinoma de mama humano ER+ MCF-7 foram utilizadas como modelo e o extrato aquoso obtido da parte interna da casca de *T. avellanedae* foi testado. Análise do ciclo celular, ensaio clonogênico, e os perfis globais de expressão gênica foram os parâmetros quantitativos. O tratamento com o extrato aquoso da casca da planta resultou numa dose/inibição do crescimento dependente do tempo e iniciação da apoptose (condensação de cromatina) (50).

Son e colaboradores (2006) (53), avaliaram o efeito antiplaquetário e antiproliferativo do extrato da casca interna (tahebo) de *Tabebuia impetiginosa*. Estes efeitos foram investigados por meio de plaquetas lavadas de coelho e de rato em cultura de células musculares lisas vasculares da aorta (VSMCs). As frações n-hexano, clorofórmio e acetato de

etila mostraram inibição seletiva da agregação plaquetária induzida por colágeno e ácido araquidônico (AA) de um modo dependente da dose. As frações, em especial a fração clorofórmio, inibiram ambas a proliferação celular de forma significativa ($p < 0.05$), e a síntese de DNA induzidas pelo fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)-BB. As frações inibiram também os níveis de quinase fosforilada regulada por sinal extracelular (ERK1/2), proteína quinases ativadas por mitogénos (estímulos extracelulares) (MAPK) estimulada por PDGF-BB, em um mesmo intervalo de concentração que inibe a proliferação das VSMC e a síntese do DNA (53).

Atividade antioxidante

A atividade antioxidante *in vitro* do extrato de folhas jovens e adultas de ipê-roxo foi estimada pela prevenção de formação de espécies reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS) induzido por três geradores de radicais livres, H_2O_2 , $FeSO_4$ e AAPH, em um substrato rico em lipídeos. A presença de diferentes constituintes do extrato bruto foi estabelecida por CCD, detectando-se a presença de flavonoides, sendo observado efeito inibidor na lipoperoxidação induzida por H_2O_2 , e $FeSO_4$ nas concentrações de 2, 20 e 200 $\mu g/ mL$ e 2, 20 mg/ mL , respectivamente (12). Em outro trabalho a capacidade antioxidante de compostos voláteis derivados da casca de *T. avellanadae* foi comparada com antioxidantes conhecidos como α -tocoferol e hidroxitolueno butilado. O extrato dessa planta a uma concentração de 1000 $\mu g/ mL$ exibiu um potente efeito inibitório na formação de hidroperóxidos dieno conjugados (64). Em 2013, Suo e colaboradores (23), isolaram seis novos glicosídeos fenilpropanóides do extrato aquoso da casca de *Tabebuia avellanadae*. Estes isolados mostraram forte atividade antioxidante no teste com DPPH e todos exibiram moderado efeito inibitório sobre a enzima CYP3A4 do citocromo (69).

Outro trabalho encontrado na literatura avaliou a atividade funcional de macrófagos de ratos diabéticos, por meio da liberação do ânion superóxido, na presença do composto “mais vida” (45). Os extratos de cada planta *Orbignia martiana* Rodr., *Tabebuia avellanadae* L.G., *Arctium lappa* L., *Rosa centifolia* L., *Maytenus ilicifolia* Mart., *Vernonia condensata* Baker e *Thuja occidentalis* L e o composto “mais vida” obtido por meio da mistura dos extratos das sete plantas foram testados. A liberação espontânea do ânion superóxido pelos macrófagos foi menor no grupo diabético. O composto “mais vida”, independente dos níveis glicêmicos, aumentou a liberação de superóxido dos macrófagos isolados do baço de ratos. Quando as células foram estimuladas pelos extratos vegetais isolados, também houve aumento na liberação do ânion superóxido pelos macrófagos em ambos os grupos (ratos diabéticos e ratos

sadios). Dentre as plantas que estimularam as maiores liberações de superóxido encontra-se a *Tabebuia avellanedae* L.G.

Atividade antibacteriana

Trabalho realizado por Cordeiro e colaboradores (2006) (27) objetivou desenvolver uma formulação de enxaguatório bucal, contendo, em associação, extratos hidroalcoólicos de *Rosmarinus officinalis*, *Plantago major*, *Tabebuia impetiginosa*, *Achillea millefolium* e *Nasturtium officinale*; avaliar sua composição e sua atividade antibacteriana, como também da fórmula proposta. Foram realizados estudos de pré-formulação e análises farmacognósticas para as espécies vegetais. A atividade antibacteriana *in vitro* foi observada por meio do método de difusão em disco de papel, frente a bactérias Gram positivas como *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, e *Enterococcus faecalis* e frente a bactérias Gram negativas como *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Todas as bactérias foram inibidas pelos extratos, observando-se que as espécies Gram positivas, *S. aureus* e *B. subtilis* mostraram, aparentemente, maior sensibilidade. A CIM variou, em relação à sensibilidade de cada espécie bacteriana estudada, de 312,5 µL/ mL a 1250 µL/ mL para os extratos vegetais e de 625 µL/ mL a 2500 µL/ mL para o enxaguatório bucal. São necessários estudos complementares para a confirmação da eficácia deste produto e sua utilização na prevenção de doenças periodontais (27).

A atividade antibacteriana do extrato seco da entrecasca de *T. avellanedae* também foi avaliada sobre a cepa de *Helicobacter pylori* ATCC 43504, e por meio da técnica de difusão em disco a CIM foi determinada (36). Nesse trabalho a atividade dos compostos isolados do extrato foi comparada com os agentes comercialmente disponíveis, amoxicilina, metronidazol e tetraciclina. Naftazalina e lapachol isolados apresentaram atividades similares enquanto o metronidazol apresentou a menor resposta dentre os compostos padrões avaliados (36).

Pereira e colaboradores 2006 (69) avaliaram a atividade antibacteriana de compostos derivados de lapachol obtido de extrato de *Tabebuia avellanedae*. Foram avaliados os compostos isolados I. Lapachol; II. α-lapachona; III. β-lapachona; IV. (±) 3-hydroxy-β-N-lapachone. O composto IV apresentou concentração inibitória mínima (CIM) para bactérias igual a 8 µg/ mL.

A atividade antimicrobacteriana de sete “bebidas” medicinais foi avaliada (47): *Ananas sativus* (extrato da fruta hidroalcoólica), *Aristolochia triangularis* (aquoso e hidroalcoólico de folhas, caule e raiz extratos), *Bromelia antiacantha* (extrato da fruta hidroalcoólica), *Stryphnodendron adstringens* (extrato da casca hidroalcoólica), *Tabebuia*

avellanadae (extrato da casca hidroalcoólica), *Vernonia polyanthes* (extrato de raiz hidroalcoólica), todos utilizados por comunidade indígena. A atividade foi avaliada utilizando ensaio de crescimento microbiano da *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv em meio de Lowenstein-Jensen. Após trinta minutos, uma, três, seis, doze e 24 horas de contato dos extratos com a bactéria, o crescimento microbiano foi avaliado. Dentro de meia a uma hora de contato, os extratos hidroalcoólicos de *A. triangularis*, *S. adstringens* e *T. avellanadae* reduziram o crescimento bacteriano por duas ordens de grandeza em UFC / mL, e a proliferação bacteriana estava ausente depois de três horas de contato (47).

Atividade antifúngica

A atividade antifúngica de lapachol e β -lapachona isolados da casca de *T. avellanadae* já foi reportada por vários autores, sendo que o extrato diclorometano da casca mostrou um amplo espectro de atividade para diferentes fungos filamentosos e leveduras (70).

Atividade gastroprotetora

Além das aplicações anteriormente descritas, *Tabebuia avellanadae* é comumente utilizada para o tratamento de úlceras pépticas. Twardowschy e colaboradores (2008) realizaram estudos com o extrato etanólico da casca da *Tabebuia avellanadae* (ETT) (30-1000 mg / kg). Para determinar a sua atividade gastroprotetora e esclarecer a farmacodinâmica para este efeito, ensaios *in vitro* foram realizados. Estudos para verificar efeitos anti-secretores foram realizados usando a técnica da medição da atividade enzimática da H⁺, K⁺ -ATPase. O ETT testado, reduziu a atividade da H⁺, K⁺, ATPase. Os resultados obtidos indicaram que esta planta tem uma ação protetora contra lesões gástricas (3).

4.3.2.2 Ensaio *in vivo*

Atividade cicatrizante

No tratamento de feridas tem-se intensificado as pesquisas de produtos naturais para auxiliar o processo de cicatrização. A literatura mostra trabalhos com extratos de *T. avellanadae* visando a obtenção de extratos com potencial atividade cicatrizante. Estudo morfológico do efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas foi realizado em 96 ratos Wistar, divididos em quatro grupos. O grupo S recebeu aplicação tópica de sulfadiazina de prata; o grupo IR, extrato de ipê-roxo; o grupo B, extrato de barbatimão e o grupo C, aplicação de solução salina a 0,9%,

diariamente, nas feridas por um período de sete, 14 e 30 dias. Os achados macroscópicos mostraram epitelização completa aos 14 dias em todos os animais dos grupos S, IR e B. Na análise histológica aos 14 dias, apenas o grupo C ainda apresentava epitelização incompleta em seis animais; neste mesmo período, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e os demais grupos quanto ao processo inflamatório e neovascularização ($p < 0,005$). Em relação à presença de fibroblastos e colágeno, houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$), entre o grupo controle e os demais grupos aos 30 dias. A análise dos resultados morfológicos permitiu o autor inferir que os grupos S, IR e B foram favorecidos no processo de cicatrização das feridas cutâneas, quando comparados com o controle (39).

Atividade analgésica e anti-inflamatória

Vários modelos animais foram utilizados para demonstrar as propriedades analgésicas e anti-inflamatórias do extrato etanólico de *T. avellaneda*. Nos testes *in vivo* da placa quente e contorção para avaliar o efeito analgésico do Taheeho, uma dose de 200 mg/ kg do extrato induziu um efeito anti-nociceptivo e significativo aumento do limiar da dor em aproximadamente 30% em comparação com o controle ($p < 0,001$). Os testes de edema da pata induzido mostraram que o tratamento com 200 mg/ kg do extrato da parte interna da casca, levou a efeitos anti-inflamatórios significativos e inibiu a inflamação em 30-50% em comparação com o controle. A 100 mg/ kg, o extrato diminuiu os níveis de dor e inflamação em todos os modelos testados, mas o grau de inibição não foi estatisticamente significativo ($p < 0,01$). Os resultados sugeriram que o extrato etanólico da casca interna de *Tabebuia avellaneda* tem o potencial para desenvolver um medicamento fitoterápico com propriedades contra dor e inflamação (46).

Em outro trabalho, os efeitos antinociceptivo e antiedematogênico do extrato aquoso da entrecasca de *Tabebuia avellaneda* foram verificados por meio dos modelos experimentais de nocicepção em camundongos e edema de pata induzido por carragenina (1%) em ratos. O extrato aquoso (100, 200 e 400 mg/ kg) reduziu a nocicepção produzida pelo ácido acético (0,6%) em 44,9%, 63,7% e 43,8%. No teste da formalina (1%), o extrato aquoso (200 e 400 mg/ kg) reduziu o efeito da formalina apenas na 2ª fase do teste; o percentual de inibição foi de 49,3% e 53,7%. A naloxona (5 mg/ kg) não reverteu a ação do extrato; a cafeína (10 mg/ kg) reverteu seu efeito em 19,8% na 2ª fase do teste da formalina. No modelo de edema de pata, o extrato aquoso (200 mg/ kg) inibiu o edema em 12,9%. A toxicidade aguda foi baixa em camundongos. O extrato aquoso da entrecasca de *T.*

avellanadae apresentou atividades antiedematogênica e antinociceptiva nos modelos testados, com o efeito antinociceptivo associado ao sistema adenosina (52).

Atividade antineoplásica

A atividade antineoplásica, citada diversas vezes na literatura, foi avaliada por Higa e colaboradores (2011). Esse estudo propôs avaliar a ação antitumoral da *Tabebuia avellanadae* (Ipê-Roxo) na carcinogênese colônica induzida experimentalmente pelo azoximetano em camundongos. Foram utilizados 50 camundongos divididos em 5 grupos: grupo I administrado Azoximetano (AOM); grupo II - β -lapachona; grupo III - veículo (diluente); grupo IV – veículo + AOM; e grupo V - β -lapachona + AOM. Os resultados mostraram a presença de focos de criptas aberrantes em todos os animais dos grupos I e IV, 50% no grupo II e 90% no grupo V. Desta forma pode-se concluir que a β -lapachona extraída da *Tabebuia avellanadae* não apresentou efeito protetor das lesões induzidas pelo azoximetano em cólon de camundongos. A atividade antitumoral de β -lapachona e extrato etanólico da casca de *T. avellanadae*, foi também relatada em estudo com ratos portadores de tumor de Ehrlich (71). Os autores relataram o tratamento com extrato etanólico da casca da planta em doses de 13, 120 e 500 mg/ kg, administradas por gavagem por sete dias consecutivos em cada grupo de animal. O tratamento iniciou-se após 24 horas da inoculação do tumor e o doseamento das células progenitoras do tumor foi realizado no primeiro dia após a última administração do extrato. Ao mesmo tempo, foi realizado o estudo com β -lapachona em concentração de 20 mM. O tratamento com o extrato (30-500 mg/ kg) e β -lapachona (1-5 mg/ kg) inverteu os efeitos causados pelo tumor de forma dose-dependente. As doses biologicamente ativas de 120 mg/ kg de extrato e 1 mg/ kg de β -lapachona pura, prolongaram o tempo de vida de camundongos portadores de tumor, ambos produzindo a mesma taxa de extensão da duração de sobrevivência. As manifestações tóxicas foram produzidas pelas doses mais elevadas de β -lapachona em animais normais e portadores de tumor. Apesar das semelhanças entre os tratamentos, as concentrações utilizadas de extratos para tratar os animais não apresentavam vestígios de β -lapachona, em CCD e CLAE (61).

Atividade imunomoduladora

Vários trabalhos relatam a utilização de plantas capazes de estimular células imunes e atuar como forma alternativa no tratamento às infecções. O extrato “mais vida” citado em estudos *in vitro* no item 4.3.2.1, foi também avaliado em estudo *in vivo* (45). Foram utilizados 40 ratos Wistar com três meses de idade, pesando entre 200 a 250 g. Diabetes Mellitus foi

induzida nos animais com a injeção intravenosa de aloxana (42 mg/ kg) em dose única na região mediana da cauda. Os animais sorteados para compor o grupo controle receberam solução fisiológica a 0,9%, em volume igual ao de animais tratados com aloxana, com peso equivalente. O período diabetogênico, com a comprovação da indução do diabetes, ocorreu 15 dias após a indução da aloxana, com a aferição da glicemia. Os animais foram divididos em dois grupos, Grupo controle (N= 20) e Grupo diabético (N= 20). O período de tratamento foi de 21 dias. Na manhã do 21º dia, os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (50 mg/ kg de peso do rato, intraperitoneal) e submetidos ao procedimento cirúrgico. O baço foi retirado, mantido em Solução Tampão Fosfato (PBS), para posterior separação de células e determinação da liberação de ânion superóxido. A liberação de superóxido pelos macrófagos foi avaliada por meio de incubação destas células com Phorbol Myristate Acetate (PMA - Sigma, concentração final de 10^{-7} M - controle positivo); mistura fitoterápica “mais vida” (1 g/ mL) e sete plantas foram avaliadas separadamente (babaçu – *Orbignia martiana* Rodr., ipê-roxo - *Tabebuia avellanedae* L.G., bardana - *Arctium lappa* L., rosa - *Rosa centifolia* L., espinheira santa - *Maytenus ilicifolia* Mart., boldo baiano - *Vernonia condensata* Baker, tuia – *Thuja occidentalis* L., concentração final de 1 g/ mL, de acordo com padronização prévia. Ao mesmo tempo, um controle foi realizado, incubando os macrófagos na presença de PBS para verificar a liberação espontânea do ânion superóxido. Os resultados mostraram que os ratos com diabetes induzida apresentaram hiperglicemia, no entanto, o aumento dos níveis glicêmicos não alterou o número e a viabilidade dos macrófagos de baço e a liberação espontânea de superóxido foi menor no grupo diabético. Após o tratamento com o composto mais vida a liberação de superóxido foi aumentada neste grupo, no entanto, não foi diferente estatisticamente do grupo controle ($p < 0,005$). Quando os macrófagos, tanto do grupo controle como do grupo diabético, foram estimulados pelos extratos das plantas isoladas - *Thuja occidentalis* L., *Rosa centifolia* L., *Tabebuia avellanedae* L.G. e *Maytenus ilicifolia* Mart. houve maior liberação de superóxido quando comparado a liberação pelos macrófagos estimulados pela mistura fitoterápica “mais vida”. Correlaciona-se a geração de radicais livres como importante mecanismo de defesa do organismo durante processos infecciosos, principalmente infecções intestinais. Estes dados sugerem que a ativação de macrófagos pelo composto “mais vida” pode representar um mecanismo alternativo de defesa para infecções em indivíduos diabéticos (45).

Atividade gastroprotetora

Estudo realizado por Twardowschy e colaboradores (2008) (3) avaliou o extrato etanólico da casca de *Tabebuia avellanedae* (EET), no modelo de úlcera induzida por etanol. Ratos Wistar fêmeas (número não informado) foram tratados com veículo (água, peso de 0,1 mL/ 100 g de corpo), EET (100, 300 e 1000 mg / kg, por via oral (V.O.) ou de 30, 100 e 300 mg / kg, intraperitoneal (I.P.)) ou omeprazol (40 mg / kg, V.O.). Estas doses de veículo ou de EET foram administradas 1 h (em grupo EET V.O.) ou 30 min (no grupo EET I.P.) antes da administração de etanol a 80% (0,5 mL/ 200 g, V.O.), uma única vez, para em seguida ser determinada a atividade gastroprotetora e esclarecer a via envolvida neste efeito. Após 1h da administração do extrato etanólico da planta por via oral e peritoneal, os animais foram sacrificados, a parede da mucosa gástrica foi examinada e os resultados revelaram que os extratos etanólicos da casca inibiram significativamente ($p < 0,001$) os danos na mucosa gástrica induzida por etanol. Esse mesmo artigo demonstrou que o efeito gastroprotetor do extrato etanólico está envolvido no aumento do muco gástrico e na inibição H⁺, K⁺ e atividade de ATPase (3). Resultados apresentados por Pereira e colaboradores (2013), mostram que o extrato etanólico da casca de *T. avellanedae* promoveu a aceleração do processo de cicatrização de úlceras gástricas (56). Este segundo experimento foi realizado de maneira similar aos testes apresentados anteriormente por Twardowschy e colaboradores (2008) (58).

Atividade antidiabética

O potencial do extrato etanólico da casca de *T. avellanedae* na prevenção do aumento de triglicéridos pós-prandial foi avaliado em ratos Wistar fêmeas (número não informado) após uma refeição gordurosa. Após um período de 4 horas, os resultados mostraram que, a casca de *T. avellanedae* levou a um atraso no aumento pós-prandial de triglicérides plasmáticos. Porém, as diferenças apresentadas não foram significativas usando o teste de Kruskal-Wallis (54).

Atividade antidepressiva

Na literatura pesquisada foram encontrados dois trabalhos relatando testes *in vivo* para atividade antidepressiva do extrato etanólico da casca de *T. avellanedae*. Fêmeas de ratos foram utilizadas para avaliar o tratamento antidepressivo com diferentes doses orais do extrato etanólico de *T. avellanedae* em comparação com antidepressivo comercial, considerado como controle positivo. Os resultados mostraram que tanto o extrato da planta quanto o antidepressivo convencional, quando administrados por via oral, diminuíram o

tempo de imobilidade dos animais. Segundo a literatura, a diminuição na duração da imobilidade é indicativo de um efeito antidepressivo (18, 57).

4.3.2.3 Ensaio *ex vivo*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

4.4.1 Fase I

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4.2 Fase II

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4.3 Fase III

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4.4 Fase IV

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4.5 Estudos observacionais

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

A literatura apresenta relatos de uso tradicional principalmente do chá da casca de *T. avellanedae* (5) para tratamento de ulcera gástrica, processos inflamatórios, infecções bacterianas e como agente antineoplásico (44-45,71) Comercialmente, encontram-se cápsulas de lapachol, derivado da casca desta planta, para administração por via oral (72). Entretanto, até o momento, não foram encontrados produtos registrados na ANVISA como medicamento fitoterápico contendo derivado vegetal ou droga vegetal desta planta.

4.5.1 Vias de Administração

Administração oral.

4.5.2 Dose Diária

Dado não encontrado na literatura pesquisada

4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)

Dado não encontrado na literatura pesquisada

4.5.4 Período de Utilização

Dado não encontrado na literatura pesquisada

4.5.5 Contra Indicações

Na Farmacopeia Popular do Cerrado, publicada em 2009 pelo Ministério do Meio Ambiente, a monografia do Ipê Roxo contém a seguinte recomendação (7).

O uso desta planta não é indicado para crianças, mulheres grávidas ou para mulheres que estejam no período de menstruação. Os remédios caseiros preparados com álcool não devem ser ingeridos por hipertensos ou por pessoas que estejam utilizando medicamentos. Quando se faz o uso da garrafada ou do chá do ipê-roxo, recomenda-se fazer dieta alimentar, evitando comer alimentos gordurosos.

4.5.6 Grupos de Risco

Dado não encontrado na literatura pesquisada

4.5.7 Precauções de Uso

Dado não encontrado na literatura pesquisada

4.5.8 Efeitos Adversos Relatados

Dado não encontrado na literatura pesquisada

4.5.9 Interações Medicamentosas

4.5.9.1 Descritas

Dado não encontrado na literatura pesquisada

4.5.9.2 Potenciais

Por suas propriedades anticoagulantes, pode afetar a coagulação e influenciar na resposta do paciente a warfarina (7).

4.5.10 Informações de Superdosagem

4.5.10.1 Descrição do quadro clínico

Dado não encontrado na literatura pesquisada

4.5.10.2 Ações a serem tomadas

Dado não encontrado na literatura pesquisada

5 INFORMAÇÕES GERAIS

5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

No banco de dados da ANVISA nenhum produto contendo droga vegetal ou derivado vegetal da planta *T. avellanae* foi encontrado com registro válido. Até 2013 podia-se encontrar o registro do medicamento composto por capsulas gelatinosas contendo 250 mg de lapachol.

5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Dado não encontrado na literatura pesquisada

5.4 ROTULAGEM

Dado não encontrado na literatura pesquisada

5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

A espécie *Tabebuia avellanae* foi listada entre as espécies de plantas medicinais do projeto de revisão do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 1ª edição, no entanto, após a análise por intermédio de consulta pública nº 73, de 16 de julho de 2010 esta

não se fez presente nesta publicação. Neste documento, é citada uma formulação farmacêutica derivada da planta: a tintura (73).

Encontra-se na Farmacopeia Popular do Cerrado, publicada em 2009 pelo Ministério do Meio Ambiente, a monografia do Ipê Roxo. (7).

5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

Na literatura pesquisada, não foi encontrada nenhuma patente no banco de patentes INPI e JPO para a espécie *Tabebuia avellanedae*. Nos bancos de patente WIPO, US Patent e EPO foram encontrados registros de depósito de patentes conforme listados nas tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 1 - Registros de depósito de patentes selecionados no banco de patentes WIPO.

NÚMERO DO DEPOSITO	DATA DO DEPOSITO	TÍTULO DA PATENTE
1020120053031	18.05.2012	Natural complex antiseptic composition containing <i>Tabebuia avellanedae</i> , <i>Smilax glabra</i> , <i>Agastache rugosa</i> , and <i>Rumex japonicas</i>
1020120078237	18.07.2012	External use composition for suppressing alopecia and promoting hair growth
1020110049918	26.05.2011	Composition containing 2-methyl-naphto[1,2,3-dequinolin-8-one for treating skin pigmentary disorders and skin whitening
1020100123230	06.12.2010	Composition containing beta-lapachone for treating hyperpigmentary disorders and for skin whitening
2008093570	31.03.2008	Keratinocyte proliferation promoter
1020070090392	06.09.2007	Cosmetic composition with <i>Tabebuia avellanedae</i> extract, capable of improving na anti-inflamnation function and abirritating skin irritation

2007145680	31.05.2007	Method for producing optically active 2-(1-hydroxyethyl)-5-hydroxynaphtho[2,3-b] furan-4,9-dione having anticancer activity
1020080032036	07.04.2008	Expression inhibitor of COX-2 and proteins comprising a hot-water extract of <i>Tabebuia avellanedae</i> and a composition for treating inflammatory diseases comprising the same
2006204078	27.07.2006	Agent for suppressing degradation smell of citral
2004282729	30.08.2004	Food for Diet
2002032524	08.02.2002	Skin Care Preparation
2001363526	29.11.2001	Dry bignoniacea plant bark extract and method for producing the same
17384897	30.06.1997	Furanonaphthoquinone derivative and medicine containing the same

Tabela 2 - Registros de depósito de patentes selecionados no banco de patentes US Patent

NÚMERO DO DEPOSITO	DATA DO DEPOSITO	TÍTULO DA PATENTE
14/272,163	May 7, 2014	Tannin formulation for treating gastrointestinal spasms triggered by stress
14/222,607	March 22, 2014	Tannin formulation for treating gastrointestinal spasms in a subject having colorectal cancer
14/272,047	May 7, 2014	Methods of treating gastrointestinal spasms triggered by stress
14/222,605	March 22, 2014	Methods of treating gastrointestinal spasms in a subject having colorectal cancer

14/173,357	February 5, 2014	Methods of treating gastrointestinal spasms are provided. For example, methods of treating gastrointestinal spasms are provided, such methods not requiring the use of systemic drugs that have shown to (i) provide slow relief, (ii) cause adverse side effects, (iii) limit activities, (iv) worsen existing gastrointestinal conditions, (v) be unrecommended in several gastrointestinal conditions that include gastrointestinal spasms, or (vi) be unrecommended in the absence of diarrhea.
14/173,079	February 5, 2014	Methods of treating gastrointestinal spasms in a subject having diverticulitis
14/142,902	December 29, 2013	Tannin formulation for treating GI spasms in a subject having Crohn's disease or ulcerative colitis
13/772,264	February 20, 2013	Tannin formulation for treating GI spasms
13/190,799	July 26, 2011	Preparation of anticancer-active tricyclic compounds via alkyne coupling reaction
12/695,417	January 28, 2010	Compositions and methods of treating viral infections
11/201,170	August 11, 2005	Quinone prodrug compositions and methods of use
11/347,352	February 3, 2006	NGNA compositions and methods of use
12/470,514	May 22, 2009	Pharmaceutical composition for the treatment or prevention of diseases involving obesity, diabetes, metabolic syndrome, neuro-degenerative diseases and mitochondria dysfunction diseases
12/614,546	November 9, 2009	Angina pectoris and ischemic heart disease and synergistic phytoceutical composition for same
12/705,525	February 12, 2010	Synergistic phytoceutical compositions
12/252,681	October 16, 2008	Lapachone compounds and methods of use thereof

12/705,512	February 12, 2010	Synergistic phytoceutical compositions
13/004,278	January 11, 2011	Lapachone compounds and methods of use thereof
11/885,216	March 15, 2006	Anticancer compound, intermediate therefor, and processes for producing these
11/894,900	August 21, 2007	Lapachone compounds and methods of use thereof
12/361,302	January 28, 2009	NGNA compositions and methods of use
11/201,097	August 11, 2005	Pharmaceutical compositions of .beta.-lapachone and .beta.-lapachone analogs with improved tumor targeting potential
12/150,914	April 30, 2008	Hydroxy sulfonate of quinone compounds and their uses
12/372,673	February 17, 2009	Synergistic phytoceutical compositions
12/372,628	February 17, 2009	Synergistic phytoceutical compositions
10/566,729	August 2, 2004	Supplement preparation
11/924,122	October 25, 2007	Synergistic phytoceutical compositions
11/470,842	September 7, 2006	Synergistic HIV/AIDS and/or immune disease phyto-nutraceutical composition
11/462,193	November 16, 2006	Phyto-nutraceutical synergistic composition for Parkinson's Disease
11/420,516	November 16, 2006	Immune phyto-neutraceutical composition
12/011,759	January 29, 2008	Preparation of Optically active 2-(1-hydroxyethyl)-5-hydroxynaphtho[2,3-b]furan-4, 9-diones having anticancer activities
11/536,786	September 29, 2006	Multiple sclerosis synergistic phyto-nutraceutical composition
11/271,940	November 10, 2005	Synergistic phytoceutical compositions

10/209,388	July 31, 2002	Method of treating hematologic tumors and cancers
09/975,776	October 10, 2001	Pharmaceutical compositions containing beta-lapachone, or derivatives or analogs thereof, and methods of using same
10/683,199	October 9, 2003	Method and composition for the treatment of cancer
09/958,479	October 19, 2000	Method and composition for the treatment of cancer
09/821,653	March 28, 2001	Gargle method to reduce the duration of common cold symptoms
09/957,260	September 19, 2001	Synthesis of .beta.-lapachone and its intermediates
09/028,400	February 24, 1998	Treatment of human prostate disease
09/024,878	February 17, 1998	Composition and method for treating and preventing <i>helicobacter-pylori</i> -associated stomach gastritis, ulcers and cancer
08/948,374	October 9, 1997	Ortho-quinone derivatives, novel synthesis therefor, and their use in the inhibition of neoplastic cell growth
08/827,726	April 8, 1997	Method for the treatment of itching
08/604,131	February 20, 1996	Ortho-quinone derivatives novel synthesis therefor and their use in the inhibition of neoplastic cell growth

Tabela 3 - Registros de depósito de patentes selecionados no banco de patentes EPO

NÚMERO DO DEPOSITO	DATA DO DEPOSITO	TÍTULO DA PATENTE
KR20120053031	20120518	Natural preservative composition containing the extract of <i>Tabebuia avellaneda</i> , <i>Smilax chian</i> L., <i>Rumex japonicus</i> and <i>Agastache rugosa</i>

KR20120078237	20120718	Topical preparations for hair growth
KR20110049918	20110526	A composition for treating hyperpigmented skin diseases and whitening containing 2-Methylnaphtho[1,2,3-de]quinolin-8-one as an effective component
KR20100123230	20101206	Composition for treating hyperpigmented skin diseases and skin whitening containing beta lapachone
JP20090096262	20090410	Fungicide
JP20080229616	20080908	Dehydroascorbic acid reductase activity promoter, and composition containing the same
JP20080093570	20080331	Keratinocyte proliferation promoter
KR20070090392	20070906	The cosmetics composition being contained Pau d'arco, <i>Tabebuia avellanedae</i> extracts and having the effects of antiphlogisti and abirritation of skin
KR20080032036	20080407	COX-2 and INOS proteins expression inhibitor
US20070788982	20070423	Personal hygiene compositions and methods
US20000739212	20001219	Herbal formulation for stimulating the immune system to prevent colds and the flu and method of using same
US19990346252	19990701	Herbal compositions and their use as anti-inflammatory agents for alleviation of arthritis and gout
US19980024878	19980217	Composition and method for treating and preventing <i>helicobacter-pylori</i> -associated stomach gastritis, ulcers and cancer
KR20050050601	20050613	Antibacterial compositions comprising extracts from genus <i>Tabebuia</i>
JP20070145680	20070531	Method for producing optically active 2-(1-hydroxythyl)-5-hydroxynaphtho[2,3-b] furan-4,9-dione having anticancer activity
WO2007JP68792	20070927	Glycation inhibitor

JP20060204078	20060727	Agent for suppressing degradation smell of citral
JP20050153747	20050526	Fatigue recovering agent and food and drink for recovery from fatigue
JP20040364362	20041216	Storable duration improving composition, storable duration improving method for food and germicidal/ antibacterial agent
JP20040337814	20041122	Degranuration inhibitor and skin preparation for external use containing the degranuration inhibitor
JP20040282729	20040830	Food for Diet
JP20030198256	20030717	Method for producing packaged purple ipe tea beverage
JP20020266273	20020912	Food and drink as well as external preparation with body fat reducing effect
JP20020032524	20020208	Skin Care Preparation
JP20010363526	20011129	Dry bignoniacea plant bark extract and method for producing the same
JP19990376495	19991213	Sliming agent
JP19990265933	19990817	Composition for oral cavity
JP19860244253	19861016	Antitumor agent
JP19910186953	19910702	Bathing agent composition
JP19970173848	19970630	Furanonaphthoquinone derivative and medicine containing the same
JP19970145778	19970520	Composition for head
JP19950125736	19950425	Hair Tonic
JP19930035251	19930224	2-1-hydroxyethyl-5-Hydroxynaphtho (2,3-B) furan-4,5-dione and anticancer medicine containing the same
JP19870028595	19870210	Furfuralnaphthoquinone derivative and carcinostatic agent and production thereof

5.7 DIVERSOS

Uma preocupação emergente da farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos são as interações medicamentosas e os respectivos efeitos adversos. Com esta visão, um documento expedido pelo Ministério da Saúde de Buenos Aires autorizou o laboratório Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L a reformular a bula da forma farmacêutica comprimidos de Coumadin/Warfarina Sódica ressaltando-se que o paciente deve ser consultado quanto ao uso de drogas vegetais, uma vez que algumas plantas medicinais podem apresentar potenciais interações metabólicas e/ou farmacológicas quando utilizadas concomitantemente com este medicamento, dentre estas destaca-se a *T. avellanae* que pode afetar a coagulação, pois exibe propriedade anticoagulante e pode influenciar na resposta do paciente à warfarina (74).

REFERÊNCIAS

1. TROPICOS. Missouri botanical garden [Internet]. 2014 [cited 20/02/2014]. Available from: <http://www.tropicos.org>.
2. Lista de Espécies da Flora do Brasil [Internet]. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2014 [cited 20/02/2014]. Available from: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2012/index>.
3. Twardowschy A, Freitas CS, Baggio CH, Mayer B, dos Santos AC, Pizzolatti MG, et al. Antiulcerogenic activity of bark extract of *Tabebuia avellaneda*, Lorentz ex Griseb. *Journal of ethnopharmacology*. 2008;118:455-9. English.
4. Olmstead RG, Zjhra ML, Lohmann LG, Grose SO, Eckert AJ. A molecular phylogeny and classification of Bignoniaceae. *American journal of botany*. 2009 Sep;96(9):1731-43. PubMed PMID: 21622359. Epub 2009/09/01. eng.
5. Castellanos JRG, Prieto JM, Heinrich M. Red Lapacho (*Tabebuia impetiginosa*)-A global ethnopharmacological commodity? *Journal of ethnopharmacology*. 2009 Jan 12;121(1):1-13. PubMed PMID: WOS:000262971400001.
6. Medeiros JdD. Guia de campo: vegetação do Cerrado 500 espécies Brasília: Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis; 2011. 532 p.
7. Laureano JEdeLC. Farmacopeia popular do cerrado. Primeira ed. Goiás 2009.
8. de Sousa NC, de Rezende AA, da Silva RM, Guterres ZR, Graf U, Kerr WE, et al. Modulatory effects of *Tabebuia impetiginosa* (Lamiales, Bignoniaceae) on doxorubicin-induced somatic mutation and recombination in *Drosophila melanogaster*. *Genetics and molecular biology*. 2009 Apr;32(2):382-8. PubMed PMID: 21637695. Pubmed Central PMCID: PMC3036921. Epub 2009/04/01. eng.
9. Epifano F, Genovese S, Fiorito S, Mathieu V, Kiss R. Lapachol and its congeners as anticancer agents: A review. *Phytochemistry Reviews*. 2014;13(1):37-49.
10. Suo M, Ohta T, Takano F, Jin S. Bioactive phenylpropanoid glycosides from *Tabebuia avellaneda*. *Molecules*. 2013;18(7):7336-45. PubMed PMID: 23797703. Epub 2013/06/26. eng.
11. Jawaid T, Gupta R, Siddiqui ZA. A review on herbal plants showing antidepressant activity. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2011;2:3051-60.
12. Budni P, Petronilho FC, Citadini-Zanette V, Marcondes C, Zoch AN, Reginatto FH, et al. Preliminary studies of the antioxidant activity of adult and young leaf extract hydroethanolic of *Tabebuia heptaphylla* (Vell.) Toledo (ipê-roxo). *Estudos preliminares da atividade antioxidante do extrato hidroetanólico de folhas jovens e adultas de Tabebuia heptaphylla* (Vell.) Toledo (ipê-roxo). 2007;26:394-8. Portuguese.
13. Ueda S, Umemura T, Dohguchi K, Matsuzaki T, Tokuda H, Nishino H, et al. Production of anti-tumour-promoting furano-naphthoquinones in *Tabebuia avellaneda* cell cultures. *Phytochemistry*. 1994;36:323-5. English.
14. Suo M, Isao H, Kato H, Takano F, Ohta T. Anti-inflammatory constituents from *Tabebuia avellaneda*. *Fitoterapia*. 2012;83:1484-8. English.
15. Saúde Bvd. Descritores em Ciências da Saúde 2014 [cited 2014 19/02/2014]. Available from: <http://decs.bvs.br/>.
16. Headings MS. MESH [cited 2014 19/02/2014]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=lapacho%2C+tabebuia>.
17. Collevatti RG, Terribile LC, Lima-Ribeiro MS, Nabout JC, De Oliveira G, Rangel TF, et al. A coupled phylogeographical and species distribution modelling approach recovers the demographical history of a Neotropical seasonally dry forest tree species. *Molecular ecology*. 2012;21:5845-63. English.
18. Freitas AE, Budni J, Lobato KR, Binfare RW, Machado DG, Jacinto J, et al. Antidepressant-like action of the ethanolic extract from *Tabebuia avellaneda* in mice:

Evidence for the involvement of the monoaminergic system. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2010;34:335-43.

19. Lorenzi HM, F. J. de Abreu. *Plantas Medicinais do Brasil: nativas e exóticas cultivadas* 2002. 512 p.

20. Ueda S, Umemura T, Dohguchi K, Matsuzaki T, Tokuda H, Nishino H, et al. Production of anti-tumour-promoting furanonaphthoquinones in *Tabebuia avellanedae* cell cultures. *Phytochemistry*. 1994 May;36(2):323-5. PubMed PMID: 7764878. Epub 1994/05/01. eng.

21. Ramalakshmi S, Muthuchelian K. Analysis of bioactive constituents from the ethanolic leaf extract of *Tabebuia rosea* (Bertol.) DC by Gas chromatography - mass spectrometry. *International Journal of ChemTech Research*. 2011;3:1054-9. English.

22. Corrêa VSC, Maynié JC, França EL, Honório-França AC. Activity of phagocytes in the presence of the "Mais Vida" (more life) herbal remedy. *Atividade funcional de fagócitos na presença do fitoterápico "Mais Vida"*. 2006;8:26-32. Portuguese.

23. Suo M, Ohta T, Takano F, Jin S. Bioactive Phenylpropanoid Glycosides from *Tabebuia avellanedae*. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2013 Jul;18(7):7336-45. PubMed PMID: WOS:000330300900001.

24. de Melo JG, Santos AG, de Amorim EL, do Nascimento SC, de Albuquerque UP. Medicinal plants used as antitumor agents in Brazil: an ethnobotanical approach. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2011;2011:365359. PubMed PMID: 21528006. Pubmed Central PMCID: PMC3082129. Epub 2011/04/30. eng.

25. Glehn EAV, Rodrigues GPS. Etest to confirm the action potential of plant hydroglycol extracts on *Candida* sp. (Berkhout). *Antifungigrama para comprovar o potencial de ação dos extratos vegetais hidroglicólicos sobre Candida sp (Berkhout)*. 2012;14:435-8. English; Portuguese.

26. Pinho RS, Oliveira AFM, Silva SI. Potential oilseed crops from the semiarid region of northeastern Brazil. *Bioresource technology*. 2009;100:6114-7. English.

27. Cordeiro CHG, Do Sacramento LVS, Corrêa MA, Pizzolitto AC, Bauab TM. Herbal extracts in an experimental mouthwash: Pharmacognostics analysis and antibacterial activity. *Análise farmacognóstica e atividade antibacteriana de extratos vegetais empregados em formulação para a higiene bucal*. 2006;42:395-404. Portuguese.

28. Lozano EC, Zapater MA. Delimitation and status of *Handroanthus heptaphyllus* and *H. impetiginosus*. (Bignoniaceae, Tecomeae). *Delimitación y estatus de Handroanthus heptaphyllus y H impetiginosus (Bignoniaceae, Tecomeae)*. 2008;46:304-17. Spanish.

29. De Souza LA, De Oliveira JHG. Seedlings morphology and anatomy of *Tabebuia avellanedae* Lor. ex Griseb and *T. chrysotricha* (Mart. ex Dc.) Standl. (Bignoniaceae). *Acta Scientiarum - Biological Sciences*. 2004;26:217-26.

30. Schmeda-Hirschmann G, Papastergiou F. Naphthoquinone derivatives and lignans from the Paraguayan crude drug "tayı pyta" (*Tabebuia heptaphylla*, Bignoniaceae). *Zeitschrift für Naturforschung C, Journal of biosciences*. 2003 Jul-Aug;58(7-8):495-501. PubMed PMID: 12939034. Epub 2003/08/27. eng.

31. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 49 de 23 de novembro de 2010. Aprova a Farmacopéia Brasileira, 5ª edição, e dá outras providências. 2010.

32. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 14 de 30 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. 2010.

33. OMS. WHO Guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2007.

34. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 313 de 25 de outubro de 2005. Aprova o fascículo 6 da parte II da 4ª edição da Farmacopéia Brasileira. 2005.
35. Kung HN, Chien CL, Chau GY, Don MJ, Lu KS, Chau YP. Involvement of NO/cGMP signaling in the apoptotic and anti-angiogenic effects of (beta)-lapachone on endothelial cells in vitro. *Journal of cellular physiology*. 2007;211(2):522-32.
36. Park BS, Lee HK, Lee SE, Piao XL, Takeoka GR, Wong RY, et al. Antibacterial activity of *Tabebuia impetiginosa* Martius ex DC (Taheebo) against *Helicobacter pylori*. *Journal of ethnopharmacology*. 2006 Apr 21;105(1-2):255-62. PubMed PMID: 16359837. Epub 2005/12/20. eng.
37. Burnett AR, Thomson RH. Naturally occurring quinones. Part X. The quinonoid constituents of *Tabebuia avellanedae* (Bignoniaceae). *Journal of the Chemical Society C: Organic Chemistry*. 1967:2100-4. English.
38. Park BS, Lee KG, Takeoka GR. Comparison of three sample preparation methods on the recovery of volatiles from taheebo (*Tabebuia impetiginosa* Martius ex DC). *Flavour and Fragrance Journal*. 2004;19:287-92. English.
39. Coelho JM, Antonioli AB, Nunes e Silva D, Carvalho TMMB, Pontes ERJC, Odashiro AN. Effects of silver sulfadiazine, ipê roxo (*tabebuia avellanedae*) extract and barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) extract on cutaneous wound healing in rats. O efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. 2010;37:45-51. Portuguese.
40. Lemos OA, Sanches JCM, Silva IEF, Silva MLA, Vinholis AHC, Felix MAP, et al. Genotoxic effects of *Tabebuia impetiginosa* (Mart. Ex DC.) Standl. (Lamiales, Bignoniaceae) extract in Wistar rats. *Genetics and molecular biology*. 2012;35:498-502.
41. Franca ACH, Franca EL, Maynie JC, Correa VC, Pereira UCR, Batalini C. Immunomodulatory effects of herbal plants plus melatonin on human blood phagocytes. *International Journal of Phytomedicine*. 2010;2(4):354-62.
42. Kung HN, Yang MJ, Chang CF, Chau YP, Lu KS. In vitro and in vivo wound healing-promoting activities of β -lapachone. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2008;295:C931-C43. English.
43. Viana LM, Freitas MR, Rodrigues SV, Baumann W. Extraction of lapachol from *Tabebuia avellanedae* wood with supercritical CO₂: An alternative to Soxhlet extraction? *Brazilian Journal of Chemical Engineering*. 2003;20:317-25. English.
44. Freitas Neto JLD, Presmich GMA, Rolim LA, Alves LDS, Alburquerque MMd, Rolim Neto PJ. Caracterização físico-química do potencial agente antineoplásico Beta-lapachona Physicochemical characterization of the anticancer drug Beta-lapachone. *Rev ciênc farm b sica apl*. 2012/12PY - 2012;33(4). pt.
45. Franca EL, Fagundes DLG, Leao LD, Honorio-Franca AC. Effects of "mais vida", a commercial natural mix, on the activation of macrophages from diabetic rats. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2012;14:1-7.
46. Lee MH, Choi HM, Hahm DH, Her E, Yang HI, Yoo MC, et al. Analgesic and anti-inflammatory effects in animal models of an ethanolic extract of Taheebo, the inner bark of *Tabebuia avellanedae*. *Molecular medicine reports*. 2012;6:791-6. English.
47. Oliveira DG, Prince KA, Higuchi CT, Santos ACB, Lopes LMX, Simões MJS, et al. Antimycobacterial activity of some Brazilian indigenous medicinal drinks. *Rev ciênc farm b sica apl*. 2007/00PY - 2007;28(2):165-9. en.
48. Warashina T, Nagatani Y, Noro T. Further constituents from the bark of *Tabebuia impetiginosa*. *Phytochemistry*. 2005;66:589-97. English.

49. Reinaque APB, França EL, Scherer EF, Côrtes MA, Souto FJD, Honorio-França AC. Natural material adsorbed onto a polymer to enhance immune function. *Drug Design, Development and Therapy*. 2012;6:209-16. English.
50. Mukherjee B, Telang N, Wong GY. Growth inhibition of estrogen receptor positive human breast cancer cells by Taheebo from the inner bark of *Tabebuia avellanae* tree. *International journal of molecular medicine*. 2009 Aug;24(2):253-60. PubMed PMID: 19578798. Epub 2009/07/07. eng.
51. Anesini C, Perez C. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *Journal of ethnopharmacology*. 1993;39:119-28. English.
52. Miranda FGGd, Alves IAN, Vilar JC, Batista JS, Antonioli ÂR. Toxicidade aguda e atividade antiedematogênica e antinociceptiva do extrato aquoso da entrecasca de *Tabebuia avellanae* Lor. ex Griseb. *Rev bras farmacogn*. 2002/00PY - 2002;12(supl.1):91-4. pt.
53. Son DJ, Lim Y, Park YH, Chang SK, Yun YP, Hong JT, et al. Inhibitory effects of *Tabebuia impetiginosa* inner bark extract on platelet aggregation and vascular smooth muscle cell proliferation through suppressions of arachidonic acid liberation and ERK1/2 MAPK activation. *Journal of ethnopharmacology*. 2006;108:148-51. English.
54. Kiage-Mokua BN, Roos N, Schrezenmeir J. Lapacho tea (*Tabebuia impetiginosa*) extract inhibits pancreatic lipase and delays postprandial triglyceride increase in rats. *Phytotherapy Research*. 2012;26:1878-83. English.
55. Awale S, Kawakami T, Tezuka Y, Ueda JY, Tanaka K, Kadota S. Nitric oxide (NO) production inhibitory constituents of *Tabebuia avellanae* from Brazil. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2005;53:710-3.
56. Girard M, Kindack D, Dawson BA, Ethier JC, Awang DV, Gentry AH. Naphthoquinone Constituents of *Tabebuia* spp. *Journal of natural products*. 1988 Sep;51(5):1023-4. PubMed PMID: 21401189. Epub 1988/09/01. eng.
57. Freitas AE, MacHado DG, Budni J, Neis VB, Balen GO, Lopes MW, et al. Antidepressant-like action of the bark ethanolic extract from *Tabebuia avellanae* in the olfactory bulbectomized mice. *Journal of ethnopharmacology*. 2013;145:737-45.
58. Pereira IT, Burci LM, Da Silva LM, Baggio CH, Heller M, Micke GA, et al. Antiulcer effect of bark extract of *Tabebuia avellanae*: Activation of cell proliferation in gastric mucosa during the healing process. *Phytotherapy Research*. 2013;27:1067-73. English.
59. Gonçalves de Miranda FGG, Carvalho Vilar J, Nunes Alves IA, de Holanda Cavalcanti SC, Antonioli ÂR. Antinociceptive and antiedematogenic properties and acute toxicity of *Tabebuia avellanae* Lor. ex Griseb. inner bark aqueous extract. *BMC pharmacology*. 2001;1. English.
60. Koyama J, Morita I, Kino A, Tagahara K. Micellar electrokinetic chromatography (MEKC) separation of furanonaphthoquinones from *Tabebuia impetiginosa*. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 2000 Jun;48(6):873-5. PubMed PMID: 10866152. Epub 2000/06/24. eng.
61. Queiroz MLS, Valadares MC, Torello CO, Ramos AL, Oliveira AB, Rocha FD, et al. Comparative studies of the effects of *Tabebuia avellanae* bark extract and β -lapachone on the hematopoietic response of tumour-bearing mice. *Journal of ethnopharmacology*. 2008;117:228-35. English.
62. Nakano K, Maruyama K, Murakami K, Takaishi Y, Tomimatsu T. Iridoids from *Tabebuia avellanae*. *Phytochemistry*. 1993;32:371-3. English.
63. Awale S, Kawakami T, Tezuka Y, Ueda JY, Tanaka K, Kadota S. Nitric oxide (NO) production inhibitory constituents of *Tabebuia avellanae* from Brazil. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 2005 Jun;53(6):710-3. PubMed PMID: 15930790. Epub 2005/06/03. eng.

64. Park BS, Lee KG, Shibamoto T, Lee SE, Takeoka GR. Antioxidant activity and characterization of volatile constituents of taheebo (*Tabebuia impetiginosa* martius ex DC). *Journal of agricultural and food chemistry*. 2003;51:295-300. English.
65. Lorenzi H. *Arvores Brasileiras - Manual de Identificação e cultivo de Plantas Arboreas Nativas do Brasil*. 4 ed2002.
66. Gomez Castellanos JR, Prieto JM, Heinrich M. Red Lapacho (*Tabebuia impetiginosa*)- A global ethnopharmacological commodity? *Journal of ethnopharmacology*. 2009;121:1-13.
67. Marques VAA. Investigação dos efeitos do extrato bruto de *Tabebuia avellaneda* e do principio ativo isolado β -Lapachona sobre alguns parametros imunologicos em camundongos portadores do tumor ascitico de Ehrlich
Tabebuia avellaneda crude extract and β -Lapachone induced anti-tumor response in Ehrlich tumor-bearing mice. 2006/00PY - 2006:96-. pt.
68. de Albuquerque UP, Monteiro JM, Ramos MA, de Amorim ELC. Medicinal and magic plants from a public market in northeastern Brazil. *Journal of ethnopharmacology*. 2007;110:76-91. English.
69. Pereira EM, de Barros Machado T, Ramos Leal IC, Jesus DM, de Almeida Damaso CR, Pinto AV, et al. *Tabebuia avellaneda* naphthoquinones: Activity against methicillin-resistant staphylococcal strains, cytotoxic activity and in vivo dermal irritability analysis. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2006;5.
70. Portillo A, Vila R, Freixa B, Adzet T, Canigual S. Antifungal activity of Paraguayan plants used in traditional medicine. *Journal of ethnopharmacology*. 2001;76:93-8.
71. Higa RA, Aydos RD, Silva IS, Ramalho RT, Souza AS. Study of the antineoplastic action of *Tabebuia avellaneda* in carcinogenesis induced by azoxymethane in mice. *Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia*. 2011 Apr;26(2):125-8. PubMed PMID: 21445475. Epub 2011/03/30. eng.
72. Alan Lucena de Vasconcelos EAF, M rcia Maria Barbosa da Silva, Haroudo Satiro Xavier, Karina Perrelli Randau. Controle de qualidade físico-químico e legalidade de matéria-prima vegetal e produto acabado contendo ipê-roxo (*Tabebuia* sp.) Physicochemical quality control and legality of drug material and market product from *Tabebuia* sp. *Rev bras farmacogn*. 2011;92(3):5.
73. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública n  73, de 16 de julho de 2010. 2010.
74. Argentina. Ministerio de Salud, Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T. 2011.