

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Carapa guianensis* Aubl.
(ANDIROBA)

Organização: Ministério da Saúde e Anvisa

Fonte do Recurso: Ação 20K5 (DAF/ SCTIE/ MS)/2012

Brasília

2015

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Indivíduo jovem (A), ramo com folhas e flores (B) e sementes (C) de <i>Carapa guianensis</i> Aubl.	9
Figura 2 - Distribuição geográfica da <i>Carapa guianensis</i> Aubl. no Brasil	10
Figura 3 – (A) Fruto, (B) sementes e (C) germinação da semente de <i>Carapa guianensis</i> Aubl., demonstrando a presença de folhas compostas.	12
Figura 4 - Sementes das espécies <i>Carapa guianensis</i> Aubl. e <i>Carapa procera</i> D.C.....	14
Figura 5 - Representação de plântula das espécies <i>Carapa guianensis</i> Aubl. e <i>Carapa procera</i> D.C.....	14
Figura 6 – Perfil cromatográfico do óleo de andiroba obtido por HPLC-PAD indicando a presença de (1) 7-deacetoxi-7-oxo-gedunina, (2) angolensato de metila, (3) 6 α -acetoxigedunina e (4) gedunina.....	23
Figura 7 - Fragmentos de massa do óleo de andiroba obtido através da técnica de espectrometria de massa (MALTI-TOF MS)	24
Figura 8 - Principais tetranortriterpenoides que constituem a fração insaponificável do óleo de andiroba: (A) angolensato de metila, (B) gedunina, (C) 7-deacetoxi-7-oxo-gedunina e (D) 6 α -acetoxigedunina	26
Quadro 1 – Comparação fitoquímica de diferentes derivados de folhas, sementes e cascas da espécie <i>Carapa guianensis</i> Aubl.	22
Quadro 2 – Principais indicações medicinais popular de derivados vegetais da espécie <i>Carapa guianensis</i> Aubl. descritos na literatura pesquisada	30
Quadro 3 – Estudos de toxicidade aguda do óleo de sementes e extrato da casca da espécie <i>Carapa guianensis</i> Aubl. descritos na literatura pesquisada.....	32
Quadro 4 - Estudos dos principais efeitos farmacológicos <i>in vitro</i> de derivados da espécie <i>Carapa guianensis</i> Aubl. descritos na literatura pesquisada.....	40
Quadro 5 – Patentes solicitadas incluindo derivados da espécie <i>Carapa guianensis</i> Aubl., com finalidade medicamentosa.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação biométrica de frutos e sementes das espécies <i>Carapa guianensis</i> Aubl. e <i>Carapa procera</i> D.C.	13
---	----

ABREVIATURAS

°C	grau Celsius
µm	Micrometro
A	Ausência
A/O	Água em óleo
AcEt	Acetato de etila
ALP	Alanina aminotransferase
ALT	Fosfatase alcalina
Aqu	Aquoso
AST	Aspartato aminotransferase
CC	Altura total da camada de creme
CHCl ₃	Clorofórmico/ clorofórmio
CIM	Concentração inibitória mínima
CIT	Concentração inibitória total
CL ₁₀ ou LC ₁₀	Concentração letal 10 (concentração capaz de provocar a mortalidade ou imobilidade de 10% de uma população em teste)
CL ₅₀ ou LC ₅₀	Concentração letal 50 (concentração capaz de provocar a mortalidade ou imobilidade de 50% de uma população em teste)
CL ₉₀ ou LC ₉₀	Concentração letal 90 (concentração capaz de provocar a mortalidade ou imobilidade de 90% de uma população em teste)
CL ₉₉ ou LC ₉₉	Concentração letal 99 (concentração capaz de provocar a mortalidade ou imobilidade de 99% de uma população em teste)
cm	Centímetro
CP	Centipoise
CT	Altura total da camada de emulsão
DCM	Diclorometano
DL ₅₀	Dose letal 50 (dose capaz de matar 50% de uma população em teste)
DMSO	Dimetilsulfóxido
EC ₅₀	Concentração efetiva 50 (concentração capaz de provocar a ação em 50% de uma população em teste)
EP	Éter de petróleo
EtOH	Etanol/ etanólico

FDA	Food and Drug Administration
g	grama
h	hora
HCl	Ácido clorídrico
Hex	Hexânico
I.P.	Via intraperitoneal
IC	Índice de formação de creme
IVCM	Índice da velocidade de crescimento micelial
m	Metro
m/z	Relação massa/carga
MeOH	Metanol/ metanólico
min	minuto
mg	Miligrama
mL	mililitro
mm	Milímetro
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium brometo
nm	Nanometro
O/A	Óleo em água
OVA	ovalbumina
P	Presença
PAF	Fator de ativação plaquetária
PBS	Solução salina tamponada com fosfato
PHBV	Poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato)
ppm	Partículas por milhão
rpm	Rotações por minuto
SDS	Dodecil sulfato de sódio
seg	Segundos
TNTP ou TNTPs	tetranortriterpenoides
TNTP1	6 α -acetocigedunina
TNTP2	7-deacetoxi-7-oxo-gedunina
TNTP3	Andirobina
TNTP4	Gedunina
TNTP5	Angolensato de metila
UFC	Unidades formadoras de colônia

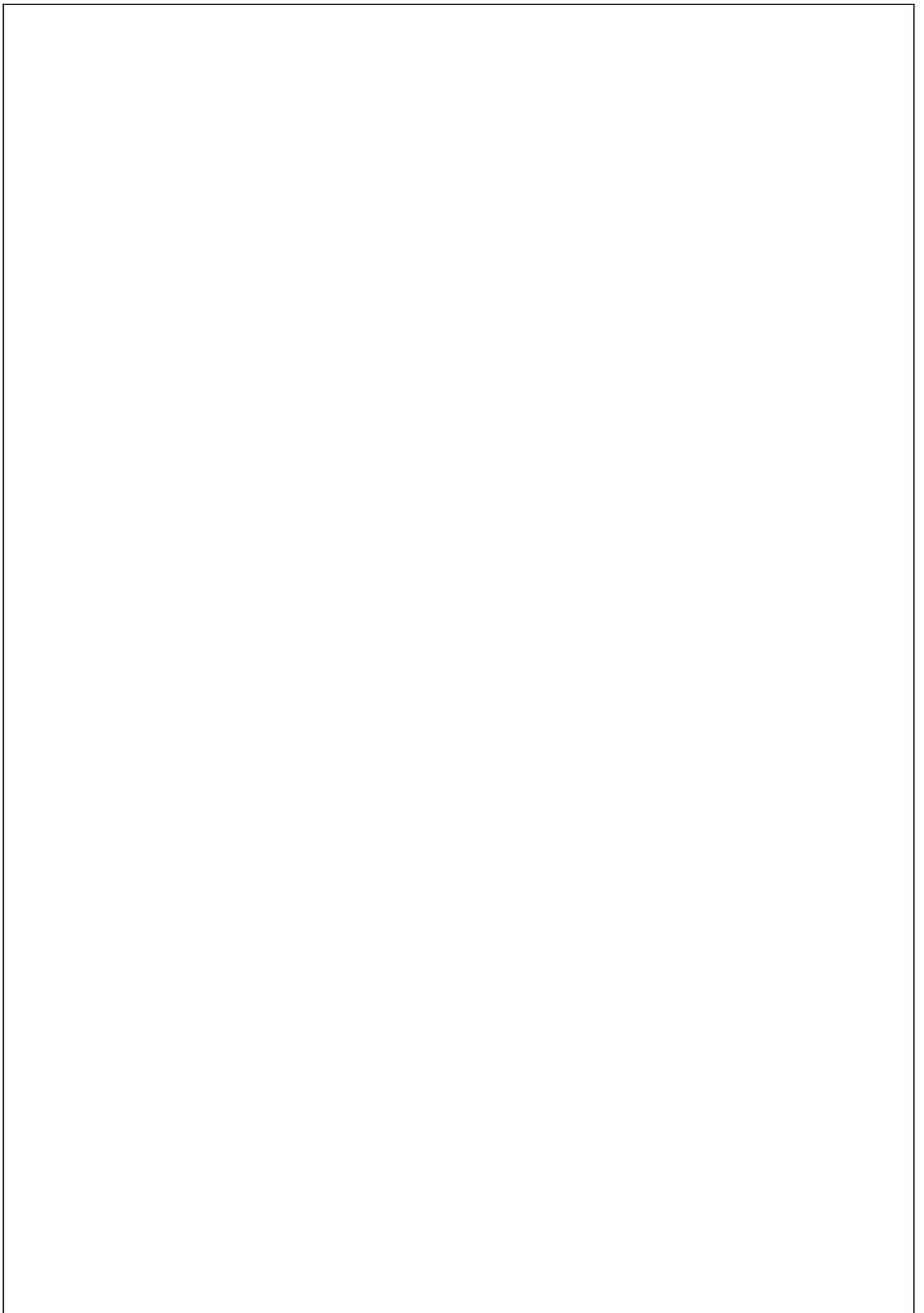
v	Volume
V	Volts
V.O.	Via oral

SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO	8
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA	8
1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA	8
1.3 FAMÍLIA	8
1.4 FOTO DA PLANTA	8
1.5 NOMENCLATURA POPULAR	9
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	9
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	12
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES	12
3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE	15
3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL.....	15
3.1.1 Caracteres organolépticos.....	15
3.1.2 Requisitos de pureza.....	15
3.1.3 Granulometria.....	16
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
3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade.....	18
3.2 DERIVADO VEGETAL.....	18
3.2.1 Descrição.....	19
3.2.2 Método de obtenção	19
3.2.3 Caracteres organolépticos.....	20
3.2.4 Requisitos de pureza.....	21
3.2.5 Testes físico-químicos.....	21
3.2.6 Prospecção fitoquímica	21

3.2.7	Testes de identificação	22
3.2.8	Testes de quantificação	24
3.3	PRODUTO FINAL	26
3.3.1	Forma farmacêutica.....	26
3.3.2	Testes específicos por forma farmacêutica	26
3.3.3	Requisitos de pureza.....	27
3.3.4	Resíduos químicos.....	27
3.3.5	Prospecção fitoquímica	27
3.3.6	Testes de identificação	27
3.3.7	Testes de quantificação	27
4	INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA	28
4.1	USOS POPULARES / TRADICIONAIS	28
4.2	PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS	30
4.3	ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS	30
4.3.1	Estudos toxicológicos.....	30
4.3.2	Estudos farmacológicos.....	34
4.4	ESTUDOS CLÍNICOS	52
4.4.1	Fase I.....	52
4.4.2	Fase II.....	53
4.4.3	Fase III	54
4.4.4	Fase IV	54
4.5	RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO	54
4.5.1	Vias de Administração	55
4.5.2	Dose Diária.....	55
4.5.3	Posologia (Dose e Intervalo)	55
4.5.4	Período de Utilização	55
4.5.5	Contra indicações	55
4.5.6	Grupos de Risco	55
4.5.7	Precauções de Uso.....	55
4.5.8	Efeitos Adversos Relatados.....	56
4.5.9	Interações Medicamentosas.....	56
4.5.10	Informações de Superdosagem.....	56
5	INFORMAÇÕES GERAIS	57
5.1	FORMAS FARMACÊUTICAS / FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA ...	57

5.2	PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS	
	57	
5.3	EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO.....	57
5.4	ROTULAGEM.....	57
5.5	MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS.....	57
5.6	PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL.....	57
	REFERÊNCIAS	59



1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

Carapa guianensis Aubl. (1, 2)

1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

Amapa guinaensis (Aubl.) Steud.;

Carapa latifolia Willd. ex C. DC.;

Carapa macrocarpa Ducke;

Carapa nicaraguensis C. DC.;

Carapa slateri Standl.;

Granatum guianense (Aubl.) Kuntze;

Granatum nicaraguense (C. DC.) Kuntze;

Guarea mucronulata C. DC.;

Persoonia guareoides Willd. e

Xylocarpus carapa Spreng (1-3).

1.3 FAMÍLIA

Meliaceae (1, 2)

1.4 FOTO DA PLANTA

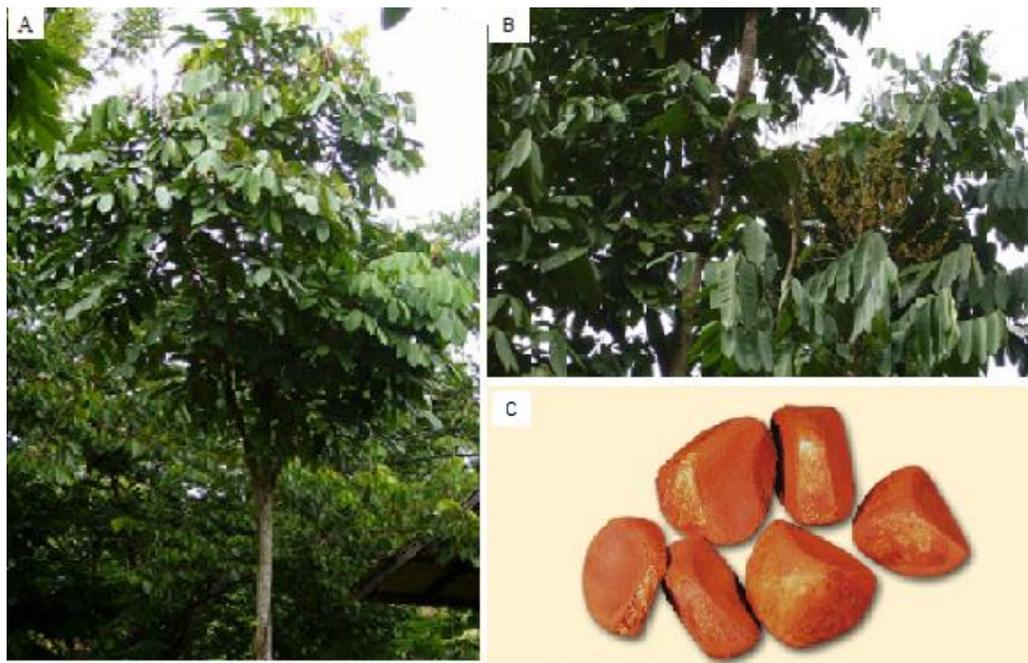


Figura 1 - Indivíduo jovem (A), ramo com folhas e flores (B) e sementes (C) de *Carapa guianensis* Aubl.
Fonte: (4) (A e B); (5) (C).

1.5 NOMENCLATURA POPULAR

A espécie *Carapa guianensis* Aubl. é amplamente conhecida como andiroba ou em inglês crabwood (Guiana Britânica e Trindade) (6-10). Dependendo da região onde é encontrada, também pode ser conhecida como andirova (3, 11-15), carapa (8, 12, 13, 15-17), carapinha (3, 10, 11, 13-15, 18), iandiroba (3, 11, 13, 14, 19), carapá (9, 18), cedro macho (em Cuba, (6, 7, 20), angirova (12, 15), andiroba-mansa, y-andiroba (16), tangar (6), bateo, tangare, guino, krappa (7), caraba (8), andiroba-do-igapó, andiroba-vermelha, angiroba, audirova, camaqari, caropi, iandirova, jandiroba, mandiroba (3), mogno brasileiro (21), purga-de-santo-inácio (12), andiroba-saruba, nandiroba (13) e purga-de-danto-inácio (15).

1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

É uma espécie de origem nativa e endêmica do Brasil. Ela encontra-se distribuída na América Central até o Norte da América do Sul, como Guiana Britânica e Francesa, Trindade, ao longo da Costa do Caribe, Venezuela, Equador, Colômbia, Peru e Brasil (6-8, 11, 13, 14, 17, 19, 20, 22-38), Oeste da Índia (6, 7, 39-43) e Sul da África (15, 27, 37, 39-43). No Brasil, sua distribuição geográfica abrange as regiões Norte (Acre, Amazonas, Amapá, Pará) e Nordeste (Maranhão) (1) (Figura 2).



Figura 2 - Distribuição geográfica da *Carapa guianensis* Aubl. no Brasil

Fonte: (1)

1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

A espécie *Carapa guianensis* Aubl. é utilizada por algumas populações juntamente com a espécie *Carapa procera* D.C. no processo de obtenção do óleo de suas sementes (7, 11, 13, 16, 22, 44).

2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

O principal órgão vegetal utilizado da espécie *Carapa guianensis* Aubl. é a semente, do qual é extraído o óleo fixo utilizado para diversas finalidades (9, 11, 13, 15, 16, 18, 20, 26-28, 30, 32, 34, 38, 43-64).

Além da semente, outras partes são utilizadas como objeto de estudo em diferentes áreas, como as raízes, a madeira, o cipó (65), a casca (9, 65-67), o córtex (68), o cerne (69, 70), os galhos (39, 42), as folhas (3, 65, 71-74) e as flores (3, 21, 75).

2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Não foi encontrado, em Farmacopeias, a descrição macroscópica da espécie *Carapa guianensis* Aubl.. Em outras fontes da literatura, foram encontradas as descrições macroscópicas relatadas abaixo:

Fruto: cápsula globosa e sub-globosa com 4 a 6 valvas, indeiscente ou deiscente que se separam com o impacto da queda do fruto, liberando de 4 a 12 sementes (14, 24, 25, 35, 56, 74, 76). A cápsula, de cor amarelo-escura (32), mede em torno de 5 e 11 cm de diâmetro, pesando entre 90 e 540 g (58). Ele é formado por 24% de casca e 66% de miolo (17) (Figura 3 A).

Sementes: Apresentam coloração marrom. Suas laterais são anguladas devido a compressão mútua e fornecem grande quantidade de óleo fixo (13, 29, 32, 38). Elas podem apresentar grande variação de forma e tamanho. Em média, seu tamanho é de 4,7 cm de comprimento (1 a 6 cm) por 3,9 cm de largura e 3,1 cm de espessura e pesam 21 g (1 a 70 g). O hilo das sementes não possui uma saliência delimitante e normalmente apresenta resíduos de tecidos da placentação aderidos (13, 14, 22, 29, 35, 58) (Figura 3 B). Na fase de germinação, emite somente folhas compostas (35) (Figura 3 C).

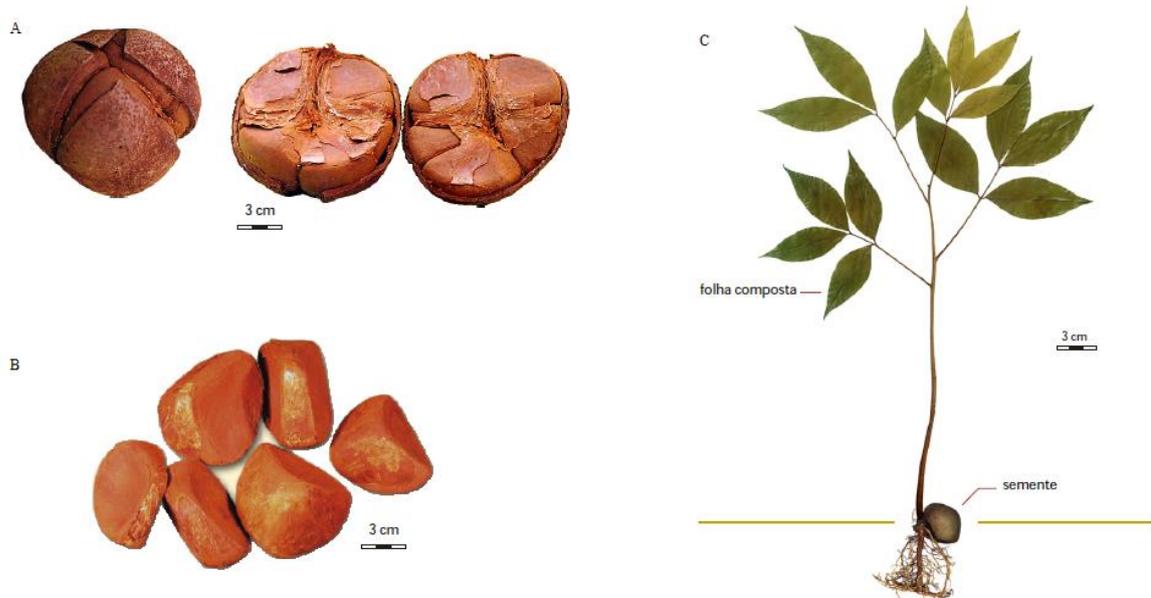


Figura 3 – (A) Fruto, (B) sementes e (C) germinação da semente de *Carapa guianensis* Aubl., demonstrando a presença de folhas compostas.

Fonte: (5)

2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Não foi encontrada, em Farmacopeias, a descrição microscópica da espécie *Carapa guianensis* Aubl.. Na literatura, foi encontrada apenas a descrição microscópica de sua madeira.

Madeira: É do tipo difuso poroso, com múltiplos de dois ou três células comuns. Os poros maiores são facilmente visíveis a olho nu. Parênquima ao redor dos poros não é abundante. Parênquima marginal é estreito e distinto, com bandas de cor clara sobre a seção transversal. Células de parênquima contêm cristais ocasionalmente. Em uma seção transversal, os raios são facilmente visíveis com uma lente e formam uma mancha distinta, que é mais escura do que o fundo, no sentido radial. Os raios apresentam, por vezes, um milímetro de altura e raramente são estratificadas. Cristais são comuns nos raios das células marginais e depósitos de goma estão presentes. As fibras são septados com covas simples. Dutos de goma normais estão ausentes, mas canais intercelulares traumáticos são muitas vezes presente (6).

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

A distinção entre as espécies *Carapa guianensis* Aubl. e *Carapa procera* D.C. pode ser feita através de diferenças no tamanho de frutos e sementes (Tabela 1), além de características morfológicas (macroscópicas) na flor, semente e plântula das mesmas.

Tabela 1 – Comparação biométrica de frutos e sementes das espécies *Carapa guianensis* Aubl. e *Carapa procera* D.C.

	<i>Carapa guianensis</i> Aubl.	<i>Carapa procera</i> D.C.
FRUTOS		
Comprimento	8,5 (5,5-10,8) cm	7,8 (5,2-8,1) cm
Largura	8,6 (6,1-10,5) cm	7,8 (6,0-9,5) cm
Espessura	8,2 (6,8-9,8) cm	7,3 (5,7-9,3) cm
Peso	356 (93-542) g	198 (71-340) g
Nº de sementes/ frutos	11,2 (1-16)	12,4 (1-20)
SEMENTES		
Comprimento	4,7 (1,7-6,0) cm	4,0 (1,6-5,2) cm
Largura	3,9 (1,4-5,4) cm	3,2 (1,4-4,3) cm
Espessura	3,1 (1,5-4,2) cm	2,8 (1,3-3,1) cm
Peso	25 (1-70) g	16 (1-40) g
Nº de sementes/ kg	30-50	50-100
Teor de umidade	47 (42-55)% sementes recém coletadas	51 (42-62)% sementes túrgidas
Reserva principal	Cotilédones fundidos	Cotilédones fundidos

Fonte: (77)

A flor de ambas é pequena, com pétalas de no máximo 8 mm de comprimento, unisexual, sésseis ou sub-sésseis, glabras, sub-globosas de cor branca a creme, levemente perfumada. Flores de *C. guianensis* são predominantemente 4-meras (com 4 sépalas, 8 pétalas e 16 estames) e *C. procera* são predominantemente 5-meras (com 5 sépalas, 10 pétalas e 20 estames) e raramente apresentam até 6-meras (5).

As sementes das duas espécies podem ser identificadas através do tamanho e da forma do hilo. As sementes de *C. guianensis* apresentam tamanho médio maior e rendimento no processo de extração do óleo fixo superior quando comparado ao das sementes de *C. procera* (16). Sementes de *C. procera* apresentam um hilo menor e uma saliência delimitante de coloração mais clara, além de apresentar formato bem definido: cuneiforme em uma extremidade e arredondada em outra sendo livre de resíduos de outros tecidos. Sementes de *C. guianensis* apresentam um hilo maior sem saliência delimitante, apresentando resíduos de tecidos da placentação aderidos. Os cotilédones formam uma massa de reserva única, pois são fundidos, impossibilitando a percepção e a separação das duas partes. O eixo embrionário é minúsculo e localiza-se dentro do tecido cotiledonar perto da micrópila. Sementes de *C. procera* podem apresentar poliembrionia, evento que não é observado em *C. guianensis* (77) (Figura 4).



Figura 4 - Sementes das espécies *Carapa guianensis* Aubl. e *Carapa procera* D.C.

Fonte: (5)

Outra diferença observada entre as espécies, diz respeito a plântula, após a germinação de suas sementes. Na espécie *C. guianensis*, ela é hipógea e criptocotiledonar. A raiz primária é comprida, lenhosa, resistente, de coloração marrom, enquanto as raízes secundárias são densas e finas, cor castanho, mais claro do que a raiz primária. O hipocótilo não se desenvolve. Os cotilédones permanecem na semente. As duas espécies podem ser diferenciadas por meio do desenvolvimento aéreo, conforme ilustrado na Figura 5. O epicótilo apresenta normalmente mais catafilos em *C. guianensis* (em média 4) do que *C. procera* (em média 3). As primeiras folhas são alternas, glabras normalmente compostas, pecioladas para *C. guianensis*, porém *C. procera* apresenta em média 6 folhas simples antes da formação de folhas compostas. Ao longo do desenvolvimento o número de folíolos aumenta para ambas as espécies. Observa-se tanto folhas paripinadas como imparipinadas (77).

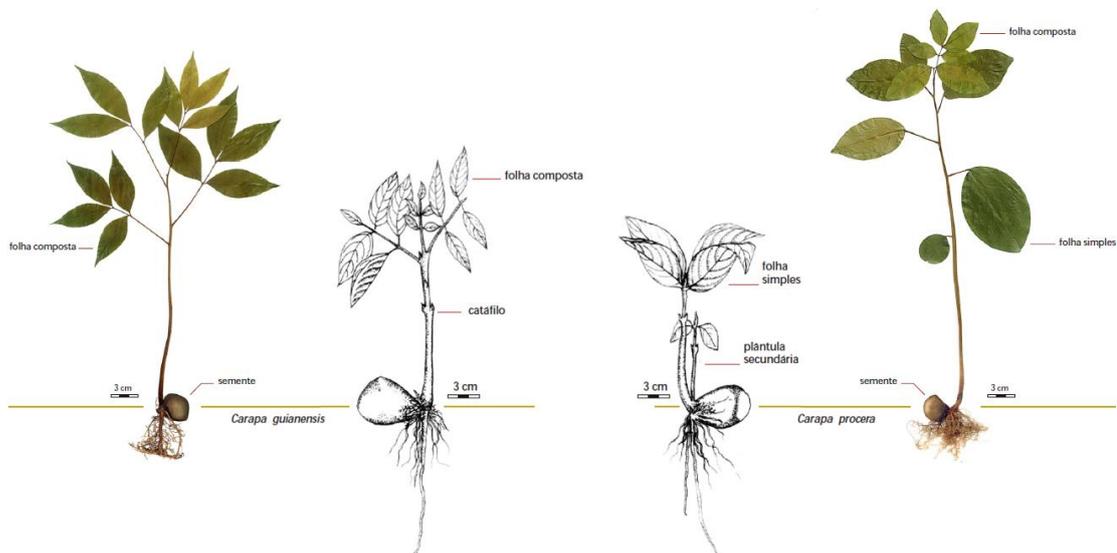


Figura 5 - Representação de plântula das espécies *Carapa guianensis* Aubl. e *Carapa procera* D.C.

Fonte: (5)

3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE

3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

3.1.1 Caracteres organolépticos

Não foi encontrado, em Farmacopeias, a descrição de caracteres organolépticos da espécie *Carapa guianensis* Aubl.

Porém, estudos encontrados relatam que a casca da árvore de *C. guianensis* é adstringente (78), suas flores apresentam odor e sabor característicos e suas castanhas de cor marrom contém óleo fixo em seu interior (19).

3.1.2 Requisitos de pureza

3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

Não foi encontrada, em Farmacopeias e na literatura pesquisada, a descrição de ensaios e dados do perfil de contaminantes comuns para a espécie *Carapa guianensis* Aubl., quanto aos requisitos de pureza. Métodos gerais dispostos em compêndios oficiais podem ser utilizados (79).

3.1.2.2 Microbiológico

Não foi encontrada, em Farmacopeias e na literatura pesquisada, a descrição de ensaios e dados microbiológicos para a espécie *Carapa guianensis* Aubl., quanto aos requisitos de pureza. Métodos gerais dispostos em compêndios oficiais podem ser utilizados (79).

3.1.2.3 Teor de umidade

Não foi encontrada, em Farmacopeias, a descrição de ensaios e dados de teor de umidade para a espécie *Carapa guianensis* Aubl.. Métodos gerais dispostos em compêndios oficiais podem ser utilizados (79).

Dados na literatura descrevem que as amêndoas de *C. guianensis* apresentam teor de umidade de 40,2% (31). No estudo realizado por Ferraz (77), as sementes recém coletadas apresentaram um teor de umidade médio de 47%, variando de 42 a 55%.

3.1.2.4 Metal pesado

Não foi encontrado, em Farmacopeias e na literatura pesquisada, a descrição de ensaios e dados para a determinação de metal pesado para a espécie *Carapa guianensis* Aubl., quanto aos requisitos de pureza. Métodos gerais dispostos em compêndios oficiais podem ser utilizados (79).

3.1.2.5 Resíduos químicos

Não foi encontrado, em Farmacopeias e na literatura pesquisada, a descrição de ensaios e dados para a determinação de resíduos químicos para a espécie *Carapa guianensis* Aubl., quanto aos requisitos de pureza. Métodos gerais dispostos em compêndios oficiais podem ser utilizados (79).

3.1.2.6 Cinzas

Dados na literatura descrevem que as amêndoas de *C. guianensis* apresentam 1,8% de cinzas (31). Não foi encontrado, em Farmacopeias, a descrição de ensaios e dados para a determinação de cinzas para a espécie *Carapa guianensis* Aubl.. Métodos gerais dispostos em compêndios oficiais podem ser utilizados (79).

3.1.3 Granulometria

Não foi encontrado, em Farmacopeias e na literatura pesquisada, a descrição de ensaios e dados para a determinação de granulometria para a espécie *Carapa guianensis* Aubl.. Métodos gerais dispostos em compêndios oficiais podem ser utilizados (79).

3.1.4 Prospecção fitoquímica

Não foi encontrado, em Farmacopeias, dados quanto a prospecção fitoquímica para a espécie *Carapa guianensis* Aubl..

Outras fontes da literatura relatam a presença de taninos (cerca de 12% na casca) (78), triterpenos, (9, 30, 41, 44), tetraterpenos (30), alcaloides (9, 30), limonoides (este característico da família) (30, 41, 44), terpenoides (19), esteroides (19, 41), cumarinas, flavonoides (19, 41, 44), flavanas, metilbenzoatos, ácidos graxos saturados, monoacilglicerídeos, triacilglicerídeos (44), diglicerídeos, glicerídeos (19) e tetranortriterpenoides (69) em diversas partes da planta.

3.1.5 Testes físico-químicos

Não foi encontrado, em Farmacopeias e na literatura pesquisada, a descrição de ensaios e dados para a realização de testes físico-químicos para a espécie *Carapa guianensis* Aubl.. Métodos gerais dispostos em compêndios oficiais podem ser utilizados (79).

3.1.6 Testes de identificação

Não foi encontrado, em Farmacopeias e na literatura pesquisada, a descrição de ensaios e dados para a realização de testes de identificação para a espécie *Carapa guianensis* Aubl.. Métodos gerais dispostos em compêndios oficiais podem ser utilizados (79).

3.1.7 Testes de quantificação

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

3.1.7.1.1 Descritos

Não foi encontrado, em Farmacopeias, a descrição de componentes químicos presentes para a espécie *Carapa guianensis* Aubl.. Porém, dados na literatura relatam diversos compostos presentes nesta espécie. Dentre eles, destacam-se o andirobina (3, 20, 21, 38, 67, 78, 80), gedunina (3, 9, 20, 67) e seus derivados conhecidos como 7-deacetoxi-7-oxo-gedunina (3, 20, 21, 38, 80, 81), 6 α -acetoxigedunina (21, 38, 69, 80), 11 β -acetoxigedunina, 6 α ,11 β -acetoxigedunina (3, 21, 38, 69, 80), 6 α -hidroxigedunina (3, 20, 21, 38, 80), 6 β ,11 β -diacetoxigedunina (21, 38, 80), 1,2-diidro-3 β -hidroxi-7-deacetoxi-7-oxo-gedunina (21, 80), α -acetoxigedunina, β -acetoxigedunina e diidrogedunina (3).

Foram descritos também a presença de 6 α -acetoxi-epoxiazadiradiona (3, 20, 21, 38, 80), 1,3-di-benzeno carbo amino-2-octadecílico acil-glicérido, ácido triacontanóico, 2,6-dihidroxi-metil-benzoato, 3,4-dihidroxi-metil-benzoato, ácido tetratriacontanóico, naringenina, ácido ursólico, escopoletina, ácido hexacosanóico 2,3-dihidroxi-glicérido (20, 38), epoxi-azadiradiona (3, 67), angolensato de metila (3, 81), 4-epoxiazadiradiona, angolensatedina de metila (20), 4,4,8-trimetil-17-furanilesteróide (21), limonoides carapanolides A e B (80), 3 β -deacetilfissinolideo, ocotilloneo, β -fotogedunina, cabraleadiol (81), α -diidroxiterpeno, α -11- β -triidroxiterpeno (78), 6 β -acetoxigedunina (38), ácido esteárico, ácido hexadecenóico, ácido mirístico, ácido oleico e, em menores quantidades, os ácidos linoleico, araquídico, palmítico e palmitoleico (67).

3.1.7.1.2 Majoritários

Cerca de até 43% da massa da castanha corresponde ao óleo fixo de andiroba (32).

3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade

O hipocótilo da espécie *C. guianensis* não se desenvolve e os cotilédones permanecem na semente. Neste estágio, a raiz primária é comprida, lenhosa, resistente e de coloração marrom, enquanto as raízes secundárias são finas, densas e de cor castanho claro (35).

As plântulas são hipógeas e criptocotiledonares (29). A plântula apresenta epicótilo com 9-17 cm de altura quando surgem as primeiras folhas, que são alternas, glabras, normalmente compostas, paripinadas ou imparipinadas (35). É uma planta monóica (14, 34), com folíolos medindo de 80 a 110 mm de comprimento, podendo atingir de 30 m a 1,20 m de largura (13).

São árvores de até 170 m de altura e 6 m de diâmetro. Apresentam troncos limpos até 50 m ou mais de comprimento (6-8, 32, 51, 67, 74), reto e cilíndrico (32, 51), copa densa (56) de tamanho médio e composta por ramos eretos ou com uma leve curvatura (29, 35).

A madeira da andiroba é de cor marrom-avermelhada (8, 33), moderadamente dura (8, 13) e pesada (densidade de 0,73 g/ cm³) (8, 13), porém fácil de fender, com superfície ligeiramente áspera ao tato, textura média, pouco resistente às intempéries, albarno pouco diferenciado (13).

Sua casca é de cor avermelhada ou acinzentada (13, 14, 32, 35, 58), grossa (13, 14, 35, 58, 74), tem sabor amargo (14, 35, 74) e se desprende facilmente em grandes placas (32, 35, 58, 74).

As folhas são compostas (24, 29, 32) de 80 a 110 cm de comprimento, com 12 a 18 folhetos (56) de cor verde escuro, subcoriáceos, glabros, planos, de margem inteira, penínervos com nervuras secundárias bem marcadas (32). O ápice dos folíolos varia entre acuminado, agudo e arredondado, enquanto a base é desigual e assimétrica (35).

A *C. guianensis* apresenta floração assincrônica, prolongada e é auto-incompatível (35). A inflorescência é uma panícula axilar, principalmente na extremidade dos galhos, medindo cerca de 30 cm de comprimento (29, 32, 56). As flores são subsésseis, predominantemente tetrâmeras com oito anteras (24), glabras, subglobosas de cor branca a creme (29) e levemente perfumada (14, 51).

3.2 DERIVADO VEGETAL

Não foi encontrado, em Farmacopeias, a descrição de derivado vegetal para a espécie *Carapa guianensis* Aubl.. Na literatura pesquisada, observou-se a predominância de estudos utilizando o óleo fixo de andiroba.

3.2.1 Descrição

Óleo fixo das sementes de *Carapa guianensis* Aubl. obtido por meio de prensagem a frio (38), cozimento das sementes com água e posterior prensagem (13, 16, 52) ou por meio da técnica de arraste por vapor (58).

3.2.2 Método de obtenção

Para a maioria dos experimentos realizados com derivados de *C. guianensis* relatam-se a utilização de óleo de andiroba obtido comercialmente (10-12, 14, 19, 23, 25, 28, 31, 34, 36, 40, 41, 49, 50, 54, 56, 82-95).

3.2.2.1 Sementes

Extrato CHCl_3 : sementes (8,2 kg) descascadas, cortadas e previamente desengorduradas (com éter de petróleo frio) foram submetidas a extração com CHCl_3 (47).

Extrato hexânico: sementes secas e moídas foram submetidas a extração com *n*-hexano por maceração. Em seguida, o mesmo foi filtrado e concentrado sob vácuo (20, 61).

Óleo fixo (método convencional): sementes foram cozidas até amolecer sua casca, facilitando a retirada da amêndoa presente em seu interior. Estas foram selecionadas, deixadas em repouso (7 a 20 dias) e amassadas, permitindo a retirada do óleo (13, 16, 52, 62). A partir de então, dois processos podem ser realizados: (1) a prensagem das amêndoas (52) ou (2) a extração espontânea do óleo (dispondo a massa em uma tábua inclinada ao sol ou a sombra), seguida ou não da prensagem (13, 16, 62).

3.2.2.2 Folhas

3.2.2.2.1 Extração a frio

Extrato DCM e MeOH: folhas secas e trituradas (4 kg) foram submetidas a maceração em DCM, seguido de MeOH. Os extratos foram concentrados em rotaevaporador (71).

Extrato EtOH: folhas secas e trituradas (620 g) foram submetidas a maceração em EtOH (4000 mL) durante 48 h a temperatura ambiente. Em seguida, o mesmo foi filtrado e concentrado em banho-maria (40 °C) até seca (72).

Extrato DCM: folhas picotadas (3 g) foram submetidas a extração com diclorometano (15 mL) em ultra-som por 20 min. Após a extração, o mesmo foi filtrado e concentrado até a secura sob fluxo de N₂. Repetiu-se a extração por mais quatro vezes (73).

3.2.2.2.2 Extração por hidrodestilação

Óleo: folhas foram submetidas ao processo de extração por hidrodestilação durante 4 h. O óleo obtido foi seco sobre sulfato de sódio anidro (3).

3.2.2.3 Flores

Óleo: flores frescas foram submetidas extração por destilação simultânea por 4 h, usando um micro-vapor de destilação (3).

3.2.2.4 Córtex

Extrato EtOH: córtex (200 mg) moído foi submetido a extração com EtOH "overnight" sob agitação. O extrato foi concentrado removendo o EtOH a vácuo (68).

3.2.2.5 Cerne

Extrato acetato de etila: o cerne (6 kg) moído foi continuamente extraído em extrator de Soxhlet com acetato de etila (70).

3.2.2.6 Casca

Extrato EtOH: casca seca e moída (800 g) foi suspensa em EtOH (2000 mL) durante 48 h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o extrato concentrado em banho de água (40 °C) até a secura (66).

O extrato hidroalcoólico: cascas do tronco secas foi submetida a extração com solução hidroalcoólica (EtOH 70%) por maceração durante 25 dias. O material foi filtrado e concentrado em rotaevaporador a 50 °C (67).

3.2.3 Caracteres organolépticos

O óleo fixo extraído da amêndoa da andiroba é amarelo-claro transparente e sabor extremamente amargo. Quando submetido a temperaturas inferiores a 25 °C, solidifica-se, adquirindo consistência parecida com a da vaselina (30, 74). Após a extração, reencifica-se rapidamente (19, 35).

A literatura também cita que o óleo pode ser escuro e de rápido escoamento, quando extraído de espécimes que ocorrem em terra firme, ou claro e viscoso, quando extraído de espécimes que ocorrem em locais de várzeas (36).

3.2.4 Requisitos de pureza

3.2.4.1 *Perfil de contaminantes comuns*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.2 *Microbiológico*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.3 *Teor de umidade*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.4 *Metal pesado*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.5 *Resíduos químicos*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.5 Testes físico-químicos

Não foi encontrado, em Farmacopeias, a descrição de testes físico-químicos como requisitos de pureza para derivados da espécie *Carapa guianensis* Aubl.

Na literatura, as características físico-químicas encontradas para o óleo fixo de sementes de andiroba podem variar conforme o espécime, a região e o período de frutificação. A densidade aparente média para o óleo das sementes é 0,81 a 0,833 g/ mL quando obtido por meio da extração com *n*-hexano (18, 20, 45, 51) e de 0,82 g/ mL quando obtido pelo processo de extração artesanal (13). O óleo apresenta ponto de fusão inicial de 22 °C e ponto de fusão completo de 43 °C, ponto de solidificação inicial de 19 °C e ponto de solidificação completo de 5 °C, índice de iodo de 58-76 e índice de acidez de 10-20 (36).

3.2.6 Prospecção fitoquímica

Não foi encontrado, em Farmacopeias, dados quanto a prospecção fitoquímica de derivados para a espécie *Carapa guianensis* Aubl..

Dados encontrados em outras fontes da literatura pesquisada relatam a presença de alcaloides, óleos essenciais, saponinas e taninos no extrato EtOH de folhas (72), triterpenoides no extrato hexânico de sementes, e taninos nos extratos aquoso, hexânico, clorofórmico, acetato de etila (9) e EtOH de cascas (9, 66) (Quadro 1). Para o óleo fixo de sementes foi relatada a presença de triterpenos, tetraterpenos, alcaloides e limonoides (38).

Classes \ Extratos	Folhas	Sementes		Cascas					Óleo
	EtOH	Aqu	Hex	Aqu	Hex	Clor	AcEt	EtOH	
Triterpenoides	A	A	P	A	A	A	A	A	P
Tetraterpenos	-	-	-	-	-	-	-	-	P
Flavonoides	A	A	A	A	A	A	A	A	-
Alcaloides	P	A	A	A	A	A	A	A	P
Alcaloides (purina)	-	A	A	A	A	A	A	A	-
Óleos essenciais	P	-	-	-	-	-	-	P	-
Saponinas	P	-	-	-	-	-	-	P	-
Taninos	P	A	A	P	P	P	P	P	-
Catequinas	-	A	A	A	A	A	A	A	-
Glicosídeos cardíacos	-	A	A	P	A	P	A	P	-
Sesquiterpenos	-	A	A	A	A	A	A	A	-
Limonoides	-	-	-	-	-	-	-	-	P

Extratos EtOH: etanólico; Aqu: aquoso; Hex: hexânico; Clor: clorofórmico; AcEt: acetato de etila. P: presença; A: ausência; -: informação não descrita pelo autor.

Quadro 1 – Comparação fitoquímica de diferentes derivados de folhas, sementes e cascas da espécie *Carapa guianensis* Aubl.

3.2.7 Testes de identificação

Não foi encontrado, em Farmacopeias, dados quanto a realização de testes de identificação para derivados da espécie *Carapa guianensis* Aubl..

Dados encontrados na literatura pesquisada descrevem a caracterização do óleo por meio de sua análise por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-MS) ou infusão direta por espectrometria de massas (MS).

3.2.7.1 Análise por CLAE

Tappin e colaboradores (23) desenvolveram um método por HPLC para a determinação de tetranortriterpenoides presentes no óleo essencial de andiroba. A análise foi realizada no equipamento HPLC Shimadzu Prominence TM (Kyoto, Japan) acoplado aos módulos de interface (CBM-20A), bomba (LC-20AT) com válvula gradiente, detector arranjo fotodiodos (SPDM20A) e injetor automático (SIL-20A). A coluna usada foi HibarTM Lichrospher 100 RP-18 (250 mm × 4 mm, 5 µm, Merck, Darmstadt, Alemanha). A fase móvel utilizada foi composta por acetonitrila:água:metanol 35:35:30 (v/v/v), com fluxo de 0,9 mL/min e volume de injeção de 20 µL. A análise foi monitorada em 210 nm. Os tetranortriterpenoides avaliados foram 7-deacetoxi-7-oxo-gedunina, angolensato de metila, 6 α -acetoxigedunina e gedunina (Figura 6).

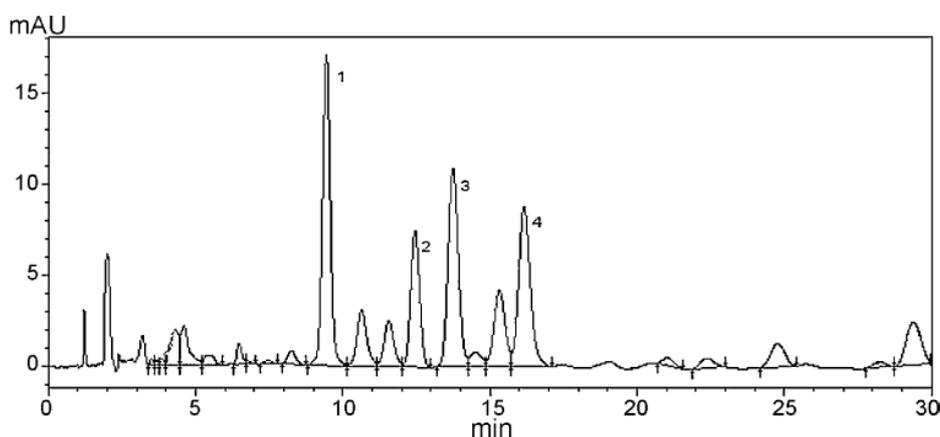


Figura 6 – Perfil cromatográfico do óleo de andiroba obtido por HPLC-PAD indicando a presença de (1) 7-deacetoxi-7-oxo-gedunina, (2) angolensato de metila, (3) 6 α -acetoxigedunina e (4) gedunina.

Fonte: (23)

3.2.7.2 Análise por CG-MS

A identificação de compostos presentes no óleo fixo de sementes foi realizada utilizando cromatógrafo gasoso acoplado ao espectrômetro de massas, sistema Agilent 5973N (Agilent Technologies, Delaware, USA) equipado com coluna capilar HP-5MS (5% difenil, 95% dimetilsiloxano, 30 m × 0,25 mm; 0,25 µm). Hélio foi usado como gás de arraste (1,0 mL/min), com injeção de 1 mL de uma solução do óleo em DCM (1%) no injetor a 250 °C, operando no modo split (1:100). A variação de temperatura foi de 60 a 240 °C a uma taxa de 3 °C/min. O detector de massas foi operado com ionização de elétrons (70 eV) com analisador de massas mantido a 150 °C, fonte de ionização a 220 °C e a transferência a 260 °C (28)

3.2.7.3 Análise por MS

O óleo de andiroba foi submetido a análise por espectrometria de massa, permitindo a identificação de principais compostos presentes no mesmo. Os espectros de massa foram obtidos no modo íon positivo utilizando um instrumento MALDI-TOF (Micromass, Manchester, Reino Unido) com avaliação de m/z 500-1200. Os parâmetros operacionais utilizados foram: voltagem pulso: 2500 V; reflexão: 2000 V; source: 15000 V e MCP: 1800 V. Os íons majoritários observados [TAG + Na⁺] indicam a presença dos ácidos oleico e palmítico (m/z 855, 881 e 907) na amostra analisada (Figura 7) (88).

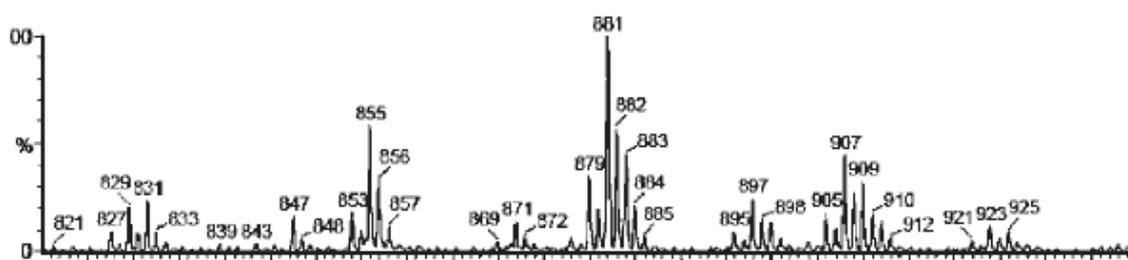


Figura 7 - Fragmentos de massa do óleo de andiroba obtido através da técnica de espectrometria de massa (MALDI-TOF MS)
Fonte: (88).

3.2.8 Testes de quantificação

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

3.2.8.1.1 Descritos

Dados encontrados na literatura pesquisada relatam que o óleo de andiroba é constituído por ácidos graxos e uma fração insaponificável (2 a 5%). Esta é composta por substâncias amargas, chamadas meliacinas ou limonoides (13).

Dentre os ácidos graxos, foram relatados a presença dos ácidos oleico (13, 18, 28, 34, 36, 38, 51, 55, 84-86), palmítico (13, 18, 28, 34, 38, 51, 55, 84-86), estearico (18, 28, 34, 38, 51, 55, 84-86), araquídico (18, 38, 51, 84-86), mirístico (18, 38, 51) e linoleico (13, 18, 38, 51), além de α -cubelene (28, 34, 55), α -copaeno (28, 34, 55, 96), etil palmitato (55), cariofileno, α -cariofileno (96), oleína, palmitina e glicerina (31, 94).

Na fração insaponificável foram identificados o ácido glicerídeo 1,3-di-benzene carbonamine-2-octadecílico, 2,6-dihidroximetilbenzoato, 3,4-dihidroximetilbenzoato, naringenina, ácido tetratriacontanoico, ácido triacontanoico, ácido ursólico, escopoletina, ácido 2,3-dihidroxi-glicerídeo hexacosanoico (18, 51), 6 α -acetoxiepoxiazadiradiona, 6 α -hidroxigedunina, epoxiazadiradiona (18, 30, 51), 7-desacetoxi-7-oxogedunina (13, 18, 30, 36,

41, 49, 51, 52, 63), andirobina (13, 18, 30, 49, 51, 52), gedunina (13, 18, 36, 41, 49, 51, 52, 63), angolensato de metila (13, 18, 41, 49, 51, 63), 6 α -acetoxigedunina (13, 30, 36, 41, 49, 52, 63), 6 β -acetoxigedunina, 6 α ,11 β -diacetoxigedunina, 6 β ,11 β -diacetoxigedunina, 11 β -acetoxigedunina (30), 1,2-dihidro-3 β -hidroxi-7-desacetoxi-7-oxogedunina (41, 52, 63), 17 β -hidroxiazadiradiona (13, 36, 63), xilocensina k (36, 41, 63), deacetilgedunina (13) e 7-desacetilgedunina (52).

3.2.8.1.2 Majoritários

Dentre os ácidos graxos presentes no óleo de andiroba, o ácido oleico (46,8% a 52%) e o ácido palmítico (28% a 39%) são os compostos majoritários. Outros ácidos graxos foram quantificados, como o ácido esteárico (1,7% a 7,8%), α -cubeleno (0,5%), α -copaeno (2,3%) (28, 34, 55), ácido araquídico (1,2%) (18, 38, 51, 84-86) e palmitato de etila 0,9% (55).

A fração insaponificável do óleo de andiroba (2% a 5%) apresenta como compostos majoritários os tetranortriterpenoides (ou limonoides), dos quais destacam-se o 6 α -acetoxigedunina (7%), 7-deacetoxi-7-oxo-gedunina (7%), andirobina (4%), gedunina (3%) e angolensato de metila (6%) (49) (Figura 8).

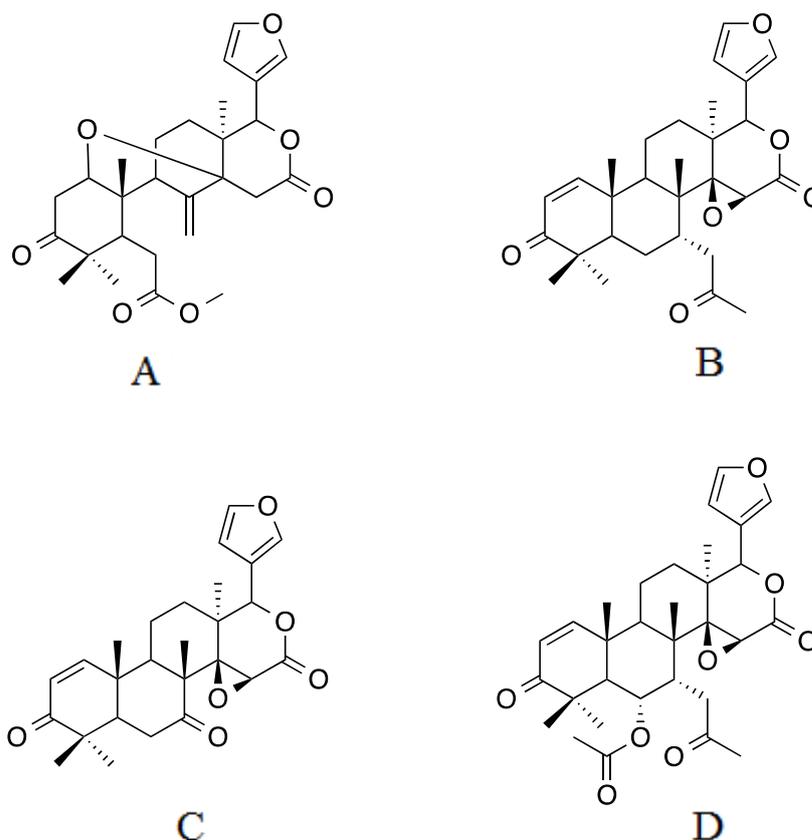


Figura 8 - Principais tetranortriterpenoides que constituem a fração insaponificável do óleo de andiroba: (A) angolensato de metila, (B) gedunina, (C) 7-deacetoxi-7-oxo-gedunina e (D) 6 α -acetoxigedunina
Fonte: (23)

Segundo Barros (2011) (14) os limonoides são os compostos responsáveis pela atividade anti-séptica, anti-inflamatória, cicatrizante e inseticida do óleo e das cascas da andiroba.

3.3 PRODUTO FINAL

3.3.1 Forma farmacêutica

Não foi encontrado, em Farmacopeias, monografia de produto final contendo derivados da espécie *Carapa guianensis* Aubl.. Em outras fontes, foi encontrada a descrição de emulsão (11, 19, 36, 50, 82, 87, 97) e nanoemulsão (95), shampoo (98), micropartícula PHBV (36, 90) e medicamento homeopático (99).

3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

Não foi encontrado, em Farmacopeias, a descrição de testes específicos por forma farmacêutica para o produto final de derivados da espécie *Carapa guianensis* Aubl..

No entanto, a emulsão contendo óleo de andiroba (5%, 10% e 11,35%) foi a principal forma farmacêutica relatada em outras fontes da literatura, assim como os ensaios para a avaliação da mesma (11, 19, 36, 50, 82, 87, 97).

3.3.3 Requisitos de pureza

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.4 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.5 Prospecção fitoquímica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.6 Testes de identificação

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.7 Testes de quantificação

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

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

4.1 USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS

As partes vegetais da espécie *Carapa guianensis* Aubl., bem como seus derivados, são utilizados por habitantes tradicionais da floresta Amazônica a muitos anos para diversas finalidades, sendo esta usada de forma isolada ou associada a outras drogas vegetais / derivados para a prevenção e tratamento de enfermidades.

Na literatura pesquisada, foram encontrados relatos de que os caboclos, habitantes tradicionais da floresta Amazônica que vivem na margem do rio, fazem um sabão medicinal contendo óleo de andiroba bruto, cinza de madeira e resíduos da pele de cacau. Este sabão é especialmente recomendado para o tratamento de doenças de pele. Além disto, o óleo de andiroba pode ser aplicado diretamente sobre as articulações para aliviar a dor da artrite, e quando misturado com água quente e leite humano, é utilizado em gotas para infecções do ouvido (9, 66, 72)

O óleo extraído de sementes desta espécie é o que apresenta maior número de citações quanto ao seu uso popular na literatura. Além deste, destacam-se a utilização de chá ou decocto da casca do caule, folhas, flores e óleo extraído de flores, sendo a indicação medicinal popular semelhante ao atribuído para o óleo extraído da semente, conforme ilustrado no Quadro 2.

Parte usada	Indicação medicinal popular
Casca do caule	<i>Analgésico</i> (35) Alívio da dor em casos de câncer uterino (23); artrite (9, 23) e reumatismo (100)
	<i>Antiinflamatório</i> (14, 31, 67) Inflamação de garganta (9, 23, 45) Contusões (9, 23, 31, 32, 45) Inflamações de pele (67, 100) Esplenite (78)
	<i>Antipirética</i> (35, 78, 101)
	<i>Cicatrizante</i> (14) Usado em feridas de modo geral e em picadas de insetos (9, 23, 31, 32, 45, 67, 100)
	<i>Antiséptico</i> (14)
	<i>Contra infecções</i> (31) Infecções das vias respiratórias (35) Infecções de pele (78, 102) Infecções de ouvido (23) Infecções bacterianas (35, 58) Hepatite (78)
	<i>Repelente de insetos</i> (23, 45, 67, 78) e <i>inseticida</i> (14)

	<i>Anti-helmíntico</i> (34) / <i>Antiparasitário</i> (78) Vermes (35, 100) Sarna (canino) (103)
	<i>Antianêmico</i> (35)
	<i>Antidiarreico</i> (9, 23, 32, 35, 78)
	<i>Reduz o nível de glicose sanguíneo (diabetes)</i> (23, 32)
	<i>Estimulante digestivo</i> (9, 32)
Folha	<i>Analgésico</i> Alívio da dor em casos de reumatismo (92, 100) <i>Problemas de pele</i> (66) <i>Contusões</i> (92) <i>Antipirética</i> (66, 101) <i>Cicatrizante</i> (92) <i>Faringite</i> (92) <i>Contra vermes intestinais</i> (66, 100) <i>Repelente de insetos</i> (100)
Semente	<i>Analgésico</i> Alívio da dor em casos de artrite (9) <i>Antiinflamatório</i> (9, 31, 103, 104) <i>Contusões</i> (31) <i>Antipirética</i> (101) <i>Cicatrizante</i> (103, 104) Usado em cortes (31) e picadas de insetos (53, 76) <i>Emoliente</i> (53, 76) <i>Contra infecções bacterianas</i> (53, 76) <i>Repelente de insetos</i> (53, 76, 100, 104) <i>Vermífugo</i> (53, 76)
Óleo da semente	<i>Analgésico</i> (12, 40, 41, 43, 44, 52, 60, 84, 85) Alívio da dor em casos de câncer uterino (9, 23, 32, 36, 51); artrite (9, 23, 32, 36, 51, 58, 66, 74, 84, 85), reumatismo (3, 10, 14, 19, 26, 27, 30, 84, 85, 92, 100, 105, 106) e torcicolos (13). <i>Antiinflamatório</i> (3, 10, 12-14, 19, 26, 27, 30, 40, 41, 43, 44, 51, 52, 60, 84, 85, 100, 105, 106) Inflamação de garganta (16, 23, 32, 92, 100, 106) <i>Contusões</i> (9, 13, 14, 21, 31, 58, 66, 72, 74, 92, 100) Inflamações de pele, incluindo psoríase (58, 66, 72, 74) <i>Antitérmico</i> (3, 10, 12-14, 16, 26, 27, 30, 52, 106) <i>Cicatrizante</i> Usado em feridas de modo geral, picadas de insetos, (3, 9, 13, 14, 16, 19, 21, 23, 61, 66, 72, 83, 92, 100, 106) e úlceras (12) <i>Bactericida</i> (12) e <i>fungicida</i> (14, 30) <i>Contra infecções</i> Infecções das vias respiratórias (12) Infecções de pele (12, 100) Infecções de ouvido (9, 23, 32, 36, 66) Infecções bacterianas (10, 14, 26, 27, 30, 40, 41, 43, 52, 74) <i>Repelente de insetos</i> (9, 10, 12-14, 16, 19, 21, 23, 26, 27, 30, 32, 36, 37, 52, 58, 60, 61, 66, 72, 74, 100, 107, 108) e <i>inseticida</i> (41, 43, 52) <i>Anti-helmíntico</i> (3, 106) / <i>Antiparasitário</i> (12, 40, 41, 43, 52) Piolho e carrapato (16, 31) <i>Antidiarreico</i> (23, 36, 51, 106) <i>Reduz o nível de glicose sanguíneo (diabetes)</i> (16, 23, 36, 51)
Flor	<i>Analgésico</i> (35) <i>Bronquite</i> (35) <i>Antitérmico</i> (35) <i>Contra infecções</i> (31) Infecções das vias respiratórias (35) Infecções bacterianas (35, 58)

	<i>Anti-helmíntico</i> (34)
	Vermes (35)
	<i>Antidiarreico</i> (35)
	<i>Antianêmico</i> (35)
	<i>Contra tumores</i> (35)
Óleo da flor	<i>Cicatrizante</i>
	Usado em feridas de modo geral (75)
	<i>Prevenção de doenças de pele</i> (75)
	<i>Repelente de insetos</i> (75)

Quadro 2 – Principais indicações medicinais popular de derivados vegetais da espécie *Carapa guianensis* Aubl. descritos na literatura pesquisada

4.2 PRESENÇA NA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS

A espécie *C. guianensis* não está presente na RDC 10/10 (109) e nas Listas de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado e de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado, determinada pela IN 02/2014 (110).

4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS

4.3.1 Estudos toxicológicos

Na literatura pesquisada, foram encontrados três estudos que avaliaram a toxicidade de derivados de *C. guianensis* realizados *in vitro*. Os mesmos são abordados a seguir.

Ferraris e colaboradores (2011) (49) avaliaram a toxicidade de uma fração rica em TNTPs (7% 6 α -acetoxigedunina (TNTP1); 7% 7-deacetoxi-7-oxo-gedunina (TNTP2); 4% andirobina (TNTP3); 3% gedunina (TNTP4) e 6% angolensato de metila (TNTP5)) e seus compostos isolados derivados do óleo de sementes de *C. guianensis*. Esplenócitos recuperados de camundongos C57BL/6 e de eosinófilos peritoniais recuperados de ratos Wistar foram cultivados e tratados com a fração ou com os compostos isolados (5 a 100 μ g/mL). Após 20 h de tratamento, a toxicidade celular foi avaliada pelo método de viabilidade celular por MTT. Os resultados demonstraram que não foram observados efeitos dose-dependente na toxicidade de esplenócitos e eosinófilos estudados.

Silva (2002) (65) ao avaliar a toxicidade do extrato bruto de *C. guianensis* frente a *Artemia salina*, na concentração de 1, 10, 100 e 1000 ppm, relata que os mesmos não apresentaram toxicidade. Lima (1999) (111) avaliou a toxicidade do óleo de *C. guianensis* também frente à *Artemia salina*, assim como de extratos derivados de outras espécies vegetais. Porém, em seu estudo, foi relatado apenas que o óleo não foi a amostra que apresentou maior toxicidade.

4.3.1.1 Toxicidade aguda

Na literatura pesquisada, foram encontrados sete estudos de toxicidade aguda utilizando derivados de *C. guianensis* (18, 45, 51, 52). Destes, cinco estudos relatam a utilização do óleo de sementes de forma isolada em seus estudos (18, 45, 51, 52, 60) e um estudo utiliza o extrato EtOH das cascas (66). O último estudo relata a utilização de um produto contendo o óleo associado às espécies *Azadirachta indica* L. (Nim) e *Saccharum officinarum* L. (cana-de-açúcar) (31).

Os estudos de toxicidade aguda realizados, utilizando o óleo de sementes e o extrato EtOH das sementes, são apresentados no Quadro 3. Em nenhum dos estudos encontrados foi relatado o valor de DL₅₀ dos derivados de *C. guianensis* testados.

Posologia	Metodologia	Resultados	Referência
Óleo de sementes			
0,375, 0,75 e 1,5 g/ kg, V.O., 1 vez ao dia, durante o período integral de gestação	Ratas Wistar tiveram os sinais clínicos de toxicidade observados diariamente. Após o nascimento da prole, foram avaliados os índices de fertilidade, gestação, viabilidade, lactação, massa corporal, aspectos macroscópicos e comportamentais da prole.	A administração do óleo de sementes de <i>C. guianensis</i> não induziu toxicidade materna, não produziu efeito abortivo e também não alterou o desenvolvimento normal da prole e nem os parâmetros comportamentais. Contudo, o aumento da atividade motora observada na prole de ratas tratadas sugere uma possível ação central, que deve ser investigada em maior detalhe.	(45)
0,625, 1,25, 2,5 e 5,0 g/ kg, V.O., 1 vez ao dia.	Ratos Wistar saudáveis, de ambos os sexos, receberam o tratamento em jejum. Os animais foram observados durante 14 dias após o tratamento quanto a mudanças de peso, comportamento e sintomas de risco e mortalidade.	Não foram registrados sinais de toxicidade e nem mortes durante o período do estudo.	(18)
0,375, 0,75, 1,5 e 3,0 g/ kg, V.O., 1 vez ao dia, durante o período organogênico (do 7º ao 14º dia de gestação)	Ratas Wistar, durante a gestação, foram observadas duas vezes ao dia quanto a sobrevivência, mudanças na aparência e sinais de sangramento vaginal.	Não foi observada diferença significativa quanto ao número de fetos vivos/ mortos, peso do feto, peso das placentas e ovários, número de sítios de implantação e de reabsorção, número de corpos lúteos nos ovários e o número de perdas (taxa pré e pós implantação).	(51)
0,625, 1,25, 2,5 e 5,0 g/ kg/ dia, V.O.	Ratos Wistar foram tratados por 24 h. Foram observados alterações comportamentais e mortalidade por um período de 14 dias.	Não foi observado mortalidade dos animais tratados com o óleo das sementes de <i>C. guianensis</i> nas doses testadas.	(60)
2,0 g/ kg, V.O., em dose única	Camundongos Swiss albino foram tratados e seu comportamento foi observado durante as	Não foram observados efeitos tóxicos ou morte dos camundongos durante o período de estudo. Além disso, não foi observada nenhuma alteração nos	(52)

	primeiras 3 h e depois a cada 24 h durante 14 dias. No último dia, foi realizada a avaliação de parâmetros hematológicos e bioquímicos.	parâmetros hematológicos e bioquímicos.	
Extrato etanólico de casca			
250, 500, 1.000, 4.000 mg/ kg	Ratos Sprague-Dawley foram tratados com doses crescentes por 14 dias.	Doses até 1000 mg/ kg de peso corporal não produziram sinais de toxicidade e mortalidade. Não foi relatado os sinais de toxicidade observados nos animais tratados com 4.000 mg/ kg.	(66)

Quadro 3 – Estudos de toxicidade aguda do óleo de sementes e extrato da casca da espécie *Carapa guianensis* Aubl. descritos na literatura pesquisada

4.3.1.2 Toxicidade subcrônica

Na literatura pesquisada, foram encontrados dois estudos de toxicologia subcrônica para o óleo de sementes de *C. guianensis* (18, 60). Os dois estudos apresentam dados semelhantes, uma vez que um deles se refere a publicação de parte do outro estudo, realizado durante o trabalho de mestrado do mesmo autor.

Nos dois estudos, ratos Wistar foram tratados com doses de 0,375, 0,75 ou 1,5 g/ kg/ dia de óleo de sementes, V.O., durante 30 dias consecutivos. Os animais foram observados diariamente quanto a sinais de anomalias durante o período de tratamento e amostras de sangue foram obtidas por punção retro-orbital, utilizando tubos capilares para estudos bioquímicos e hematológicos, com e sem anti-coagulante, respectivamente. Não foi registrado sinais de toxicidade ou mortes durante o período de tratamento. Além disso, não houve diferenças significativas quanto ao peso corporal, parâmetros hematológicos e nos níveis de glicose, ureia, creatinina, AST, ALT, colesterol total, triglicérides, ALP, bilirrubina total e direta, proteína total e albumina sérica. No entanto, um aumento de 29,3% nos níveis de ALT no soro foi observado nos animais tratados com a dose mais elevada de óleo em comparação com o grupo controle. Os pesos dos tecidos absolutos e relativos e morfologia macroscópica externa não foram alterados. No entanto, foi observado um aumento significativo no peso do fígado absoluto e relativo de 23,4 e 18,7%, e 19,1 e 33,1%, respectivamente, para os grupos tratados com doses de 0,75 e 1,5 g/ kg, em comparação com o grupo controle ($p < 0,05$) (18, 60).

No estudo realizado por Costa-Silva (2006) (60), foi relatado que no teste de toxicidade reprodutiva em ratas Wistar, a administração do óleo de sementes não modificou os índices reprodutivos no período de organogênese (7º ao 14º dia de gestação) e no período integral da gestação (1º ao 21º dia). Contudo, nesse último período, observou-se aumento da

atividade motora da prole proveniente de mães tratadas com o óleo de sementes da dose de 0,375 g/ kg. Na performance reprodutiva, o tratamento por 45 dias com o óleo de sementes não induziu alterações nos índices reprodutivos, na massa relativa dos órgãos reprodutivos (epidídimo, vesícula seminal e ducto deferente), no número de espermatozoides dos testículos e na histologia do testículo e do epidídimo. Todavia, foi observada redução significativa na massa relativa do testículo de $15,1 \pm 1,7\%$, $21,9 \pm 3,7\%$ e $16,7 \pm 3,3\%$ nas doses de 0,375; 0,75 e 1,5 g/ kg, respectivamente, sendo que apenas na maior dose, houve diminuição de $57,3 \pm 12,3\%$ no número de espermatozoides na cauda do epidídimo ($p < 0,05$) (60).

4.3.1.3 Toxicidade crônica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.4 Genotoxicidade

Na literatura pesquisada, foi encontrado um estudo de genotoxicidade para o óleo de sementes de *C. guianensis* (20).

Neste estudo, camundongos Balb/c foram tratados com óleo de sementes nas doses de 400, 1.000 ou 2.000 mg/ kg, V.O., diariamente, durante 14 dias. Os animais foram observados 2 vezes ao dia. Em seguida, após sacrificar os animais, a medula óssea do fêmur foi extraída e avaliada conforme a técnica citogenética de micronúcleo. Não ocorreram mortes e nem sintomas clínicos de toxicidade durante o estudo (presença de lesões, alteração respiratória, sistema nervoso, cardiovascular, gastrointestinal, estado da pele, pelo, coloração das mucosas e olhos e presença de eritrócitos policromatófilos e normocromatófilos). Não foi observada diferença estatística ($p < 0,05$) entre os grupos tratados e controle quanto aos parâmetros avaliados, demonstrando ausência de efeitos genotóxico e citotóxico (20).

4.3.1.5 Sensibilização dérmica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.6 Irritação cutânea

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.7 Irritação ocular

Na literatura pesquisada, foi encontrado um estudo de irritação ocular utilizando derivado de *C. guianensis*. Porém, este foi testado associado à derivados das espécies *Azadirachta indica* L. (Nim) e *Saccharum officinarum* L. (cana-de-açúcar).

Ratas Wistar (n=8) tiveram 0,2 mL do produto aplicado por instilação ocular. Os animais foram observados quanto a presença de irritação ocular e quemose (edema da conjuntiva) diariamente a cada 30 min, nas primeiras 24 h, e posteriormente a cada 6 h até completar 72 h. Foi observado que nenhum animal apresentou irritação ocular ou qualquer outra alteração durante o período do estudo (31).

4.3.2 Estudos farmacológicos

4.3.2.1 Ensaio *in vitro*

Na literatura pesquisada, foram encontrados vários estudos que avaliam os efeitos farmacológicos de derivados de *C. guianensis* realizados *in vitro*. Porém, a maioria deles avaliam atividades como repelente, inseticidas e antiparasitárias de uso veterinário (carrapaticida, acaricida e piolhcida), conforme apresentado no Quadro 4.

Tipo/padronização do extrato	Atividade	Concentração	Metodologia	Resultados
Forídeos (infestação a colmeias de <i>M. compressipes manausensis</i>)				
óleo	Repelente	100%	Preferencia de substrato para postura	As fêmeas preferiram realizar a postura no substrato pólen, demonstrando que o substrato pólen+óleo de andiroba apresentou efeito repelente, levando a inibição de até 100% da postura (107).
<i>Zabrotes subfasciatus</i>				
óleo	Repelente	0, 2, 4 e 6 mL/kg de grãos	Postura de ovos em feijão tratado	Foi observada redução significativa no número de ovos depositados no feijão quando comparado a testemunha, sendo eficiente em todas as concentrações. Não houve diferença nas concentrações de 2, 4 e 6 (112).
<i>Anocentor nitens</i>, <i>Rhipicephalus sanguineus</i>, <i>Boophilus microplus</i>				
óleo	Carrapaticida	10, 25, 30, 50 e 100%	Banho de imersão	Foi observada mortalidade de 100% das teleóginas entre o segundo e terceiro dia após o tratamento em todas as diluições acima de 25%. Na diluição de 10% obteve-se mortalidade de 100% no sexto dia para <i>A. nitens</i> e <i>R. sanguineus</i> (30, 46) e no segundo dia após o tratamento para <i>B. microplus</i> (27, 30). Apenas nesta diluição houve postura de ovos, sendo estes inférteis (27, 30, 46).
óleo		1,25; 2,5; 5; 10 e 20%	Banho de imersão	Foi observado mortalidade de 100% das fêmeas ingurgitadas na concentração de 20%. Na concentração de 10%, a mortalidade foi de 93% para fêmeas ingurgitadas de <i>B. microplus</i> e <i>R. sanguineus</i> e de 90% para <i>A. nitens</i> . Apesar de ter ocorrido postura, não houve eclosão de larvas para as espécies estudadas (64).
óleo		0,75; 1,25; 2,5; 5; 10 e 20%	Contato com envelope de papel filtro embebido com amostra	Foi observado mortalidade das larvas de todas as espécies a partir da concentração de 5%, com resultado máximo (100%) para a concentração de 20% (64).
óleo		2, 5, 10 e 50%	Banho de imersão	O ensaio foi realizado somente com a espécie <i>Boophilus microplus</i> . Não foi observada diferença estatística quando comparado com o grupo controle. O óleo de andiroba apresentou valores de eficiência abaixo de 95% (37).
óleo		0,625; 1,25; 2,5; 5 e 10%	Banho de imersão	O ensaio foi realizado somente com a espécie <i>Boophilus microplus</i> . Os resultados demonstram que o óleo de <i>C. guianensis</i> , a 5%, atingiu o máximo de eficiência (55,10%). A 10%, o óleo não apresentou uma boa diluição, explicando, assim, o seu menor efeito (39,89%) quando comparado a 5%, resultando uma menor biodisponibilidade (55).
óleo		5, 10 e 20%	Banho de imersão	O ensaio foi realizado somente com a espécie <i>Rhipicephalus sanguineus</i> . Os resultados mostram que não há diferença significativa para os parâmetros analisados (peso das fêmeas antes da oviposição, período de pré-oviposição e peso dos aglomerados ovos) entre os grupos controle e tratados. Foi encontrada diferença significativa entre o grupo de controle e os submetidos a 20% de óleo de andiroba quanto aos parâmetros de período de oviposição e índice de eficiência reprodutiva. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas relativas a estes últimos parâmetros para os demais grupos (54).

				Foi observado que os oócitos (principalmente nas fases iniciais do desenvolvimento) e o epitélio dos ovários de <i>R. sanguineus</i> fêmeas submetidas a diferentes concentrações de óleo de andiroba tiveram alterações morfológicas que se tornaram mais numerosas e intensas com o aumento na concentração do produto (56).
<i>Musca domestica</i> L. (L₁ e L₃)				
óleo	Inseticida	10, 25, 30, 50 e 100%	Contato com tiras de papel embebidas com amostra	Após 8 dias da realização do teste, as larvas L ₃ dos grupos controles e tratados apresentaram emergência de adultos, sendo menos intensa na concentração de 100% (30).
óleo	inseticida	5, 10, 20, 30 e 40%	Banho de imersão	Observou-se mortalidade das larvas L ₃ mais acentuada nas maiores concentrações do óleo, com percentuais variando de 3,3% a 80%. Foi observado percentual de inibição de emergência de adulto mais elevado para as concentrações de 30% e 40% (64).
óleo	inseticida	20, 30, 40, 50 e 100%	Adição de amostra ao meio de cultura	Quando aplicado o óleo ao meio de cultura na concentração de 100% foi observado uma mortalidade larval total de larvas L ₁ , sendo que nas concentrações de 40% e 50% a mortalidade foi de 43% e 76%, respectivamente (64).
<i>Stomoxys calcitrans</i>				
óleo	repelente	30, 40, 50 e 100%	Uso tópico em equino	Ao avaliar se as moscas conseguiam fixar o aparelho bucal no corpo do equino e o seu estado alimentar, concluiu-se que a concentração de 100% do óleo demonstrou atividade máxima de repelência das moscas (64).
<i>Amblyomma cajennense</i>				
óleo	carrapaticida	25.000, 50.000, 100.000, 200.000, 250.000 e 300.000 ppm	Contato com envelope de papel filtro embebido com amostra	Em 24 h, na concentração de 350.000 ppm, não foi observado mortalidade superior a 10% das larvas. Em 48 h, verificou-se mortalidade acima de 80% em concentrações de 250.000 ppm (25%), 300.000 ppm (30%) e 350.000 ppm (35%). Foi observado valor de CL ₅₀ = 73.878 ppm (66.162–81.782) e CL ₉₉ = 454.538 ppm (377.555–571.267) (58)
<i>Felicola subrostratus</i>				
óleo	piolhicida	10, 25, 50 e 100%	Banho de imersão	Foi observado mortalidade de 100% dos piolhos após 1 h nas concentrações de 50% e 100% e após 3 h nas concentrações de 10% e 25% (10, 14).
<i>Damalinea caprae</i>				
óleo	piolhicida	2,5; 5; 10; 20; 30; 50 e 100%	Banho de imersão	Foi observado mortalidade de 100% dos piolhos adultos em todas as concentrações, após 1 h nas concentrações de 30% a 100%, após 3 h de 5% a 20% e após 6 h a 2,5% (64).
<i>Lynxacarus radovskyi</i>				
óleo	acaricida	2,5; 5; 10; 25; 50 e 100%	Banho de imersão	Foi observado mortalidade de 100% dos ácaros 1 h após o início do teste na concentração de 100%, 3 h após o início do teste nas concentrações de 10, 25 e 50%, e 24 h após o início do teste nas concentrações de 2,5 e 5% (14)
<i>Biomphalaria glabrata</i>				

óleo	Moluscicida	Não informado	Não informado	Não informado (111).
Formigas cortadeiras				
óleo	inseticida	Não informado	Não informado	O óleo de <i>C. guianensis</i> foi ativo sobre as formigas cortadeiras dos gêneros <i>Atta</i> e <i>Acromyrmex</i> (63).
limonoides isolados do óleo: gedunina; 6 α -acetoxigedunina, 7-deacetoxi-7-oxo-gedunina; 1,2-diidro- 3 β -hidroxi-7-deacetoxi-7-oxo-gedunina	inseticida	100 μ g/ mL (0,4-0,5 g de ração por dia por placa)	Ração contendo a solução teste fornecida como alimento	O composto 6 α -acetoxigedunina mostrou diferença significativa no teste long-rank, que leva em consideração o período do teste. Não foi observada diferença significativa de mortalidade e S ₅₀ (sobrevida 50%) dos animais tratados com limonoides isolados, quando comparado ao controle, durante o período de estudo. Concluiu-se que a ação inseticida do óleo não está apenas relacionada a presença de limonoides (41).
<i>Aedes aegypti</i>				
óleo	larvicida	Não informado	Imersão na solução teste	Foi observada atividade larvicida (L ₄) significante do óleo, com valores de LC ₁₀ : 9,9 (6,1 – 14,2), LC ₅₀ : 57 (47-68) e LC ₉₀ : 330 (253-473) (83).
óleo	larvicida	Linhagem Rockefeller: 31,2-700 ppm Linhagem GCZ (resistente a temefós): 15-250 ppm	Imersão na solução teste	Os resultados demonstraram que o óleo de andiroba causou uma mortalidade concentração-dependente em ambas as linhagens após 24 h de exposição. Após 8 h de exposição do óleo, os valores da concentração letal (LC) 90 e LC ₉₅ para as larvas de linhagem GCZ foi de 80 e 86 ppm (L ₁), 98 e 106 (L ₂), 166 e 182 (L ₃), e 192 e 202 ppm (L ₄), respectivamente. Os valores de LC ₉₀ e LC ₉₅ para as larvas de linhagem Rockefeller foram de 164 e 182 ppm (L ₁), 212 e 224 (L ₂), 210 e 226 (L ₃), e 450 e 490 ppm (L ₄), respectivamente (89).
óleo	larvicida	peelo menos 10 concentrações	Imersão na solução teste	Os resultados demonstraram que as larvas (L ₃ -L ₄) de <i>A. aegypti</i> foram suscetíveis ao óleo de andiroba, apresentando valores de LC ₅₀ = 136 mg/L e LC ₉₀ = 551 mg/L. Além disto, observou-se que a mortalidade das larvas foi diretamente relacionada com o aumento da temperatura, e os melhores resultados foram observados para a temperatura a 25°C (25).
óleo	larvicida	500 e 1.400 mg/ L	Imersão na solução teste	Foi observado que o efeito letal ocorre, principalmente, entre as primeiras 2-3 h de exposição ao óleo. Todas as larvas se apresentavam ativas, com movimentos normais de ziguezague, imediatamente após a exposição ao óleo. Entretanto, após 5 min de exposição, movimentos anormais de perturbação foram observados na maioria das larvas expostas à concentração de 1.400 mg/ L de óleo de <i>C. guianensis</i> . Nas concentrações de 500 mg/ L tais comportamentos foram observados após 15 min de exposição. Movimentos de agitação das larvas persistiram entre 5-60 min e

				posteriormente observaram-se início de movimentos lentos, tremores, convulsões seguidas de paralisia e morte. Ao avaliar o efeito residual da concentração de 1.400 mg/ L, observou-se que o efeito larvicida da solução contendo o óleo de <i>C. guianensis</i> permaneceu com total eficácia (100% de mortalidade) até o 12º dia após o preparo da solução, atenuando para 97% e 92% no 13º e 14º dia. Apenas no 32º dia, após o preparo da solução, nenhuma mortalidade larval foi observada (38, 76)
óleo	larvicida	40, 60 e 140 mg/ L	Imersão na solução teste	A concentração letal do óleo de <i>C. guianensis</i> que ocasiona a morte de 50% das larvas (CL ₅₀ : 140 mg/ L) em 24 h de exposição, ocasionou 100% de mortalidade em 72 h. Do mesmo modo, a concentração letal que ocasiona a morte de 20% das larvas (CL ₂₀ : 60 mg/ L) em 24 h de exposição, ocasionou 100% de mortalidade em 96 h. A concentração letal que ocasiona a morte de 10% das larvas (CL ₁₀ : 40 mg/ L) em 24 h de exposição, ocasionou 99,7% de mortalidade após uma semana de tratamento (38, 76).
emulsão	larvicida	2,0 mg/ mL	Imersão na solução teste	Os resultados demonstraram que não houve mortalidade de larvas utilizando o sistema micropartículas contendo óleo de <i>C. guianensis</i> , em diferentes concentrações (30%, 50% e 70% de óleo m/ m) (36).
<i>Aedes albopictus</i>				
semente	larvicida	0,5-2% e 0,5-4%	Imersão na solução teste	As larvas de terceiro estágio F1 tratadas com 0,5-2% de <i>C. guianensis</i> por 24 e 48 h, tiveram mortalidade com LC ₅₀ de 0,74 (0,56-0,9%) e 0,68 (0,53-0,84%), respectivamente, e de quarto estágio de 0,66 (0,52-0,8%) e 0,55 (0,20-0,91%), respectivamente. Para as larvas de terceiro estágio colonizadas no laboratório, e tratadas com 0,5-4% de <i>C. guianensis</i> foi observado mortalidade após 24 h com LC ₅₀ de 1,81 (1,39-2,22%), e com LC ₅₀ de 1,82 (1,57-2,07%) para o quarto estágio (53).
<i>Haemonchus contortus</i>				
óleo	antiparasitário	1) 0,625 a 10 mg/ mL 2) 0,039 a 5 mg/ mL	1) Imersão dos ovos na solução teste 2) Imersão das larvas L ₁ na solução teste e meio de cultura	Não foi observado efeito inibitório no desenvolvimento de ovos e larvas (28, 34).
<i>Haemonchus, Oesophagostomum, Trichostrongylus e Strongyloides</i>				
óleo	antiparasitário	10, 25, 30, 50 e 100%	Fezes com larvas tratadas com solução teste	Os resultados revelaram na espécie caprina redução altamente efetiva no número de larvas totais para os tratamentos 30, 50 e 100% com médias nulas para todos os gêneros de nematoides. Na espécie ovina observou-se redução altamente efetiva no número de larvas totais em todos os tratamentos, com médias nulas nos tratamentos 30, 50 e 100% (26)
<i>N. testaceicornis e T. angustula</i>				
óleo	comportament	1 L para 100 L	Contato com folha embebido	Os resultados demonstraram que não houve diferença significativa quanto a

	o		com amostra e seca	distância percorrida, tempo e velocidade dos movimentos entre o grupo tratado e o grupo controle (113).
Abelhas operárias				
óleo	inseticida	25%	Solução teste pulverizada	Observou-se que as abelhas tratadas com esse óleo apresentaram resultados semelhantes ao do grupo de controle negativo durante todo o tempo de observação. Não foi observada nenhuma mortalidade de abelhas durante 10 dias de tratamento. As abelhas tratadas com óleo de andiroba apresentaram um índice de mortalidade de cerca de 20% por dia até 4º dia, com 20% de sobrevivência no final da experiência (40).
<i>Pieris rapae</i>				
Fração <i>n</i> -BuOH e compostos isolados de galhos: (-)-catequina e odoratona	antialimentar	Compostos isolados: 500 µg/ mL Fração <i>n</i> -BuOH 1.000 µg/ mL	Discos das folhas de <i>Brassica oleracea</i> (1,5 cm de diâmetro) foram mergulhados na solução teste foi fornecido como alimento	A fração <i>n</i> -BuOH apresentou atividade antialimentar fraca. O composto (-)-catequina apresentou atividade moderada e o odoratona exibiu forte atividade antialimentar contra larvas de <i>Pieris brassicae</i> (39).
<i>Coptotermes gestroi</i>				
Extrato DCM e MeOH das folhas	inseticida	0,15 mL (1 g/ 10 mL)	Disco de papel de filtro com 1,2 cm de diâmetro, embebido com a solução teste foi fornecido como alimento.	Foi observado uma ação termiticida nos cupins tratados com os extratos DCM e MeOH, sobrevivendo por 12 e 13 dias, respectivamente. Em ambos foi observado um efeito residual do solvente (sendo o do MeOH de maior intensidade), o qual interferiu nos resultados de forma negativa (71).
<i>Cerotoma tingomarianus</i>				
Medicamento homeopático	inseticida	Dinamização com potência de D5, D9, D15 e D29	Pulverização da solução em plantas e posterior infestação.	Observou-se que todas as potências de <i>C. guianensis</i> apresentaram potencial indicativo para utilização no manejo integrado de adultos de <i>C. tingomarianus</i> , devendo ser testados em trabalho de campo para confirmar a validade (99).
<i>Tetranychus urticae</i> e <i>Euchistus heros</i>				
Emulsão	inseticida	1; 2 e 5% (m/ m).	Pulverização da solução teste sobre os animais	Para a espécie <i>T. urticae</i> foi observado mortalidade semelhante ao controle positivo na concentração de 5%. Para a espécie <i>E. heros</i> , não houve registro de mortalidade para as concentrações testadas (36).
<i>Loxosceles intermedia</i>				
Emulsão	inseticida	2 mL de solução	Contato com papel filtro embebido com a solução teste e seco	Os resultados demonstraram que não houve mortalidade ou qualquer mudança de comportamento das aranhas-marrom utilizando o sistema micropartículas contendo óleo de <i>C. guianensis</i> em diferentes concentrações (30%, 50% e 70% de óleo m/ m) (36).

Quadro 4 - Estudos dos principais efeitos farmacológicos *in vitro* de derivados da espécie *Carapa guianensis* Aubl. descritos na literatura pesquisada

Além dos apresentados no Quadro 4, foram encontrados na literatura pesquisada estudos que avaliam a atividade antimicrobiana, antimalárica, imunomoduladora, antiviral e citotóxica de derivados de *C. guianensis*, conforme descrito a seguir.

4.3.2.1.1 Atividade antimicrobiana

Nayak e colaboradores avaliaram a atividade antimicrobiana do extrato EtOH de folhas (72) e de cascas (66) de *C. guianensis*, através do teste de sensibilidade usando placas de ágar Mueller-Hinton. Um volume conhecido de uma suspensão bacteriana de cada uma das cepas (*Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC25923), e *S. aureus* resistente a meticilina (ATCC 43300)) foi transferido para cada poço da microplaca, juntamente com 10 µL do extrato EtOH a ser testado, e incubado a 35-37 °C durante 18-20 h. Em seguida, foi verificado o halo de inibição. Os resultados demonstraram que todos os micro-organismos testados foram resistentes ao extrato EtOH de folhas e cascas de *C. guianensis* nesta concentração.

Brito e colaboradores (2001) (114) avaliaram a atividade do óleo de *C. guianensis*. Para isto, foram realizadas as culturas de micro-organismos (*Staphylococcus aureus* (ATCC25923) e *Escherichia coli* (35218)) e colocados 5 discos de papel filtro comum impregnados com a substância em estudo, à exceção do grupo controle. Após aplicação dos discos, as placas foram mantidas em estufas a 37 °C durante 24 h, sendo posteriormente avaliado o halo de inibição. Os resultados obtidos demonstraram que não houve formação de halo de inibição nos grupos testados. Sendo assim, as cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* não tiveram seu crescimento inibido *in vitro* pelo óleo de andiroba empregado no estudo.

Gonçalves (2007) (67) avaliou a atividade do extrato EtOH de cascas do tronco de *C. guianensis*, por meio do método de difusão em ágar. Aplicou-se 10 µL do extrato em disco de papel estéril (6 mm de diâmetro) e secados em estufa a 60 °C durante um dia. Após 10 a 15 min da semeadura do micro-organismo na placa de Petri, os discos foram regularmente distribuídos, mantendo uma distância de 1,5 cm entre os discos e de 1 cm da borda da placa. As placas foram cobertas com tampas, invertidas e incubadas em estufa à temperatura de 35 °C, e após 24 h foram submetidos à leitura (diâmetro do halo de inibição). A atividade foi avaliada frente a bactérias isoladas de infecções (*Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia* spp, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* spp

coagulase-negativa) e bactérias referência catalogadas na ATCC (*Escherichia coli* ATCC 11229, *Staphylococcus aureus* ATCC 9801, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 e *Salmonella typhimurium* ATCC 14028). Os resultados demonstraram que todos os micro-organismos usados nos testes de antibiose apresentaram resistência ao extrato EtOH de cascas de *C. guianensis*.

Packer e colaboradores (2007) (115) avaliaram o perfil bacteriostático e fungistático do óleo de *C. guianensis* pela metodologia de placa em ágar com orifício – MAPO. Avaliou-se a atividade do óleo frente as cepas de *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027) e *Candida albicans* (ATCC 10231). Os resultados demonstraram resultado negativo, ou seja, o óleo de andiroba não apresentou atividade bacteriostática e fungistática frente aos micro-organismos testados.

Menezes e colaboradores (2008; 2009) (74, 116) avaliaram a atividade antifúngica (*Candida albicans*) do óleo de *C. guianensis*, nas concentrações 2, 4, 8, 16, 32 e 100%. A avaliação da atividade antifúngica foi realizada pelo método de difusão em meio sólido, nos dois estudos, utilizando cavidades no meio de cultura previamente semeado com suspensão de *Candida albicans* (6 mm de diâmetro), onde foram inoculados 50 mL de cada diluição dos óleos testados. O sistema foi incubado a 36 °C, por 48 h, em estufa bacteriológica, sendo posteriormente avaliado o halo de inibição e determinada a concentração inibitória mínima (CIM) após 24 e 48 h. Os resultados demonstraram que o óleo de *C. guianensis* não apresentou atividade antifúngica, sobre a levedura de *Candida albicans*, nas concentrações testadas.

Diniz e colaboradores (2005) (96) avaliaram a atividade antifúngica do óleo de *C. guianensis* contra o *Sclerotinia minor*. Em placas de Petri, foi adicionado meio aveia com o óleo (100 a 500 µL por 10 mL de meio), e em seguida, adicionado um disco de papel (1 cm de diâmetro) contendo 50 µL de suspensão do fungo previamente cultivada. A placa foi incubada a 28 °C por 7 dias e, ao final, determinado o percentual de inibição do crescimento micelial. Os resultados demonstraram que o óleo de andiroba foi capaz de inibir o crescimento do fungo somente na concentração mínima de 200 µL/ 10 mL de meio.

Sousa e colaboradores (2012) (70) avaliaram a atividade antifúngica do óleo de *C. guianensis*, contra o fungo *Colletotrichum gloeosporioides*. O óleo foi misturado ao meio de cultura BDA, em diferentes concentrações (0,2; 0,4; 0,6; 0,8 e 1,0%), e distribuídos em placa de Petri. Em seguida, discos contendo propágulos do fungo foram transferidos para a placa e incubados por 7 dias, avaliando-se o crescimento micelial diariamente (diâmetro das colônias em dois sentidos perpendiculares) e a velocidade de crescimento micelial (IVCM). Os

resultados demonstraram que o óleo de andiroba apresentou capacidade de inibir o crescimento do fungo a medida que sua concentração foi aumentada, apresentando resultados significativos a 1% ($p < 0,05$).

Hora (2009) (94) avaliou a atividade antifúngica do óleo de *C. guianensis* contra o fungo *Mycosphaerella fijiensis* Morelet. Uma alíquota de 1,0 mL da suspensão dos fungos (7.000 conídios/ mL) foi colocada em cada placa de Petri, com 6 cm de diâmetro, contendo 5 mL de meio de cultura BDA e o óleo diluído (0,1 e 0,3 mL), sendo incubadas por 2 h. Dividiu-se cada placa em quatro quadrantes e contou-se 25 conídios entre germinados e não germinados de modo a totalizar 100 conídios por placa, de forma casual. Os resultados demonstraram que todas as soluções do óleo testadas inibiram significativamente a germinação de conídios ($p < 0,05$).

Estes estudos demonstraram que o extrato EtOH de folhas, cascas e o óleo de *C. guianensis* não apresentaram atividade frente a bactérias gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Providencia* spp, *Proteus mirabilis*, *Shigella flexneri* e *Salmonella typhimurium*) e positivas (*Enterococcus fecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus pyogenes*), nas condições avaliadas nos estudos.

Frente a fungos, demonstrou-se por meio de 2 estudos que o óleo não apresentou atividade frente a *Candida albicans*. Porém, outros estudos demonstraram atividade do óleo frente aos fungos *Sclerotinia minor*, *Colletotrichum gloeosporioides* e *Mycosphaerella fijiensis*.

4.3.2.1.2 Atividade antimalárica

Kvist e colaboradores (2006) (68) avaliaram a atividade antiplasmódica e antileishmaniose do extrato EtOH do córtex de *C. guianensis*, nas concentrações de 12, 25, 50 e 100 g/ mL. Para o ensaio antiplasmódico, uma estirpe de *Plasmodium falciparum* (3D7) sensível a cloroquina foi incubada durante 24 h em meio padrão RPMI suplementado com 5% de soro humano, contendo hipoxantina [3H] e soluções de estoque em DMSO do extrato EtOH. Os parasitas foram colhidos após incubação durante 24 h, medida a incorporação de hipoxantina [3H] e verificado o IC₅₀. Para o ensaio antileishmaniose, promastigotas foram tratadas com o extrato EtOH e incubadas a 26 °C. Após 2 h, 1μCi de timidina [3H] foi adicionado em cada célula. Os parasitas foram recolhidos após 18 h, medido a incorporação de timidina [3H] e verificado o IC₅₀. Os resultados demonstraram que o extrato EtOH do

córtex de *C. guianensis* apresentou IC₅₀ maior do que 100 µg/ mL para as duas atividades avaliadas, considerando o extrato inativo.

Miranda Júnior e colaboradores (2012) (52) avaliaram a atividade antiplasmódica do óleo essencial extraído das sementes de *C. guianensis* (0,082; 0,82; 8,2; 82 e 820 µg/ mL) e da fração rica em limonoides (3,125; 6,25; 12,5; 25; 50 e 100 µg/ mL), utilizando teste de diluição seriada. Em uma placa de 96 poços, foi adicionada uma suspensão de hemácias parasitadas (0,5-1% de parasitemia e hematócrito de 2,5%) por clones de *Plasmodium falciparum* W2 e Dd2, a solução teste e o meio de cultura. As placas foram incubadas a 37 °C em atmosfera de 3 a 5% de CO₂, durante 24 h, 48 h e 72 h, sendo que após 24 h e 48 h do início do teste, o meio de cultura foi trocado por novo meio de cultura ou solução teste. Ao final, foi confeccionado lâminas de esfregaços sanguíneos com o resíduo de hemácias, coradas e analisadas, verificando-se a parasitemia percentual. Os resultados demonstraram que o óleo das sementes de *C. guianensis* e a sua fração rica em limonoide inibiram o crescimento de clone W2 em 100%, entre 24 e 72 h, nas concentrações de 8,2 µg/ mL e 3,1 µg/ mL, respectivamente. Sob as mesmas condições, a parasitemia do clone Dd2 provocada pelo óleo mostrou inibição de 31% (IC₅₀ 482 µg/ mL) com uma relação de tempo-dependente de 24 h, seguido de 71% de inibição (IC₅₀ 9,4 µg/ mL) a 48 h e inibição de 88% (IC₅₀ 8,4 µg/ mL), após 72 h. Para a fração rica em limonoides, a inibição do clone Dd2 foi de 56% (IC₅₀ 2,8 µg/ mL) após 24 h, de 64% (IC₅₀ 2,4 µg/ mL) após 48 h e de 82% (CI₅₀ de 0,4 µg/ mL) após 72 h. Este mesmo estudo foi encontrado em outro trabalho realizado por Miranda Júnior (2010) (13).

Tanaka e colaboradores (2012) (75) avaliaram a atividade antimalárica, contra a linhagem FCR-3 de *Plasmodium falciparum* (ATCC 30932, sensível à cloroquina), de nove compostos isolados do óleo das flores de *C. guiansensis*, sendo eles identificados como Andiolide H, Andiolide I, Andiolide J, Andiolide K, Andiolide L, Andiolide M, Andiolide N, Andiolide O e Andiolide P. Amostras de suspensão de eritrócitos humanos parasitados (995 mL cada), contendo 3% de hematócrito e de 0,3% de parasitemia foram colocadas em placas de 24 poços, no qual foi adicionado 5 mL de solução da droga na concentração desejada. Em seguida, as placas foram incubadas durante 72 h a 37°C durante o qual nenhuma mudança no meio foi feito. O número de eritrócitos parasitados foram registadas por observação microscópica dos esfregaços de cada amostra, com a utilização de kit de coloração Diff-Quick para corar os núcleos parasitados. Os resultados foram expressos como a concentração eficaz que produziu 50% de diminuição da parasitemia em relação ao

controle (apenas com DMSO). Os resultados demonstraram que o composto identificado como Andirolide H foi o que apresentou melhor atividade antimalárica contra *Plasmodium falciparum*, com valor de $EC_{50} 4,0 \times 10^{-6}$ mol/L.

Estes estudos demonstraram que o extrato EtOH do córtex de *C. guianensis* não apresentou atividade frente a estirpe 3D7 de *Plasmodium falciparum*. Porém, o óleo das sementes se mostrou ativo frente as estirpes W2 e Dd2, assim como o composto Andirolide H, isolado do óleo de flores, frente as estirpes FCR-3 de *Plasmodium falciparum*.

4.3.2.1.3 Atividade imunomoduladora e antiviral

Reis (2007) (117), ao avaliar o efeito imunomodulador e antiviral de plantas medicinais na infecção *in vitro* de monócitos humanos infectados pelo vírus DENGUE-2 (cepa 16681), demonstrou que os TNTPs isolados de *C. guianensis* diminuíram de modo significativo a produção de TNF- α e IL-10. Resultados referente a atividade antiviral não foram apresentados para monócitos infectados tratados com TNTPs isolados.

Ferraris e colaboradores (2011) (49) realizaram estudos *in vitro* utilizando uma fração rica em tetranortriterpenoides (TNTPs - 7% 6 α -acetoxigedunina (TNTP1); 7% 7-deacetoxi-7-oxo-gedunina (TNTP2); 4% andirobina (TNTP3); 3% gedunina (TNTP4) e 6% angolensato de metila (TNTP5)) e seus compostos isolados com o objetivo de elucidar o mecanismo de ação antialérgico que estes apresentam. Os resultados mostraram que os TNTPs inibiram a proliferação de esplenócitos induzidos por anti-CD3 nas concentrações 0,5 a 50 μ g/ mL. Foi necessária a concentração de 50 μ g/ mL para a inibição da produção de IFN- γ , com exceção apenas para TNTP5. Por outro lado, TNTP1 foi incapaz de prejudicar a produção de IFN- γ em todas as doses testadas. Além disto, os resultados mostraram que os TNTPs não conseguiram inibir a adesão de esplenócito em células endoteliais e a pré-incubação dos esplenócitos com a fração rica em TNTPs e com TNTP1-4 não impediram a quimiotaxia induzida por OVA em esplenócitos, enquanto que TNTP5 foi capaz de impedir. Os TNTPs prejudicam a proliferação de esplenócitos e de expressão de CD69 e CD25, inibem a produção de citocinas e quimiocinas por esplenócitos, inibem a translocação NF κ B/p65 OVA induzida no núcleo e prejudicam a adesão de eosinófilos e quimiotaxia. Em conclusão, os resultados demonstraram que TNTPs isolados de *C. guianensis* apresentaram efeitos inibitórios sobre os eosinófilos e linfócitos T, prejudicando diferentes mecanismos que medeiam a resposta alérgica ($p \leq 0,05$).

4.3.2.1.4 Atividade citotóxica

Tanaka e colaboradores (2011) (21), em outro trabalho, avaliaram a atividade citotóxica, pelo método de MTT, de sete compostos isolados do óleo das flores de *C. guianensis*, sendo eles identificados como Andiolide A, Andiolide B, Andiolide C, Andiolide D, Andiolide E, Andiolide F e Andiolide G. Células de linhagem P388, HL-60, L1210 e KB em suspensão (1×10^5 células/ mL) foram tratadas com a solução teste nas concentrações de 200, 20 e 2 mM e incubadas a 37 °C durante 72 h em 5% de CO₂. Em seguida, adicionou-se MTT (5 mg/ mL) em solução salina tamponada com fosfato (PBS), e, em seguida, a absorvância de formazan dissolvido por dodecil sulfato de sódio a 20% (SDS) em HCl 0,1 N foi medido a 540 nm utilizando um leitor de microplacas. Com isto, foi determinada a dose eficaz da substância necessária para inibir o crescimento celular em 50% (IC₅₀). Os resultados demonstraram que o composto Andiolide A apresentou atividade citotóxica significativa para todas as linhagens de células (P388, HL-60, L1210, KB) com valores de IC₅₀ de 3,3 mM, 19,4 mM, 16,7 mM e 11,4 mM, respectivamente. O composto Andiolide F apresentou atividade moderada também para todas as linhagens celulares (P388, HL-60, L1210, KB) com valores de IC₅₀ de 14,4mM, 16,1mM, 27,0mM e 29,3mM, respectivamente.

Utilizando a esta mesma metodologia, Inoue e colaboradores (2012) (80) avaliaram a atividade citotóxica preliminar de dois compostos isolados do óleo das sementes de *C. guianensis*, denominados como Carapanolide A e Carapanolide B, em linhagens de células P388, HL-60, L1210. Os resultados demonstraram que o composto Carapanolide A apresentou atividade moderada contra células L1210 (IC₅₀ 8,7 µM), mas foi inativo contra as linhagens P388 e HL-60. O composto Carapanolide B não apresentou atividade contra todas as linhagens testadas.

Nachtigal (2011) (15) avaliou a atividade do extrato MeOH e éter de petróleo (EP) do óleo de *C. guianensis* em linhagens de células HL-60, Daudi e fibroblastos embrionários murinos (NIH-3T3). As células foram cultivadas por 72 h com cinco concentrações diferentes de extrato (2, 10, 60, 100 e 600 µg/ mL) e a viabilidade celular foi avaliada através do ensaio colorimétrico com Sulforodamina B (SRB). Com os resultados, determinou-se a CI₅₀ e a concentração inibitória total (CIT) para cada linhagem celular e extrato. Para a linhagem HL-60, o extrato EP apresentou inibição da proliferação celular comparado ao controle, porém a CI₅₀ e CIT não foram obtidas com as concentrações testadas (provavelmente sejam superiores a 600 µg/ mL), enquanto que o extrato MeOH apresentou CI₅₀ de 12,6 µg/ mL e CIT de 80,5 µg/ mL. Para a linhagem Daudi, o extrato EP apresentou CI₅₀ de 53,18 µg/ mL e CIT de 457,65 µg/ mL. O extrato MeOH apresentou CI₅₀ de 146,21 µg/ mL e CIT superior a 600 µg/

mL, uma vez que este não foi obtido com as concentrações testadas. Para a linhagem NIH-3T3, foi observado que o extrato EP apresentou atividade citotóxica, porém a CI_{50} e CIT apresentam valores superiores aos testados ($>600 \mu\text{g}/\text{mL}$) ($p>0.05$). O extrato MeOH provocou diminuição da proliferação celular com uma CI_{50} de $7,94 \mu\text{g}/\text{mL}$. Entretanto, esse efeito não foi proporcional para as concentrações mais elevadas, pois não houve significância estatística ($p > 0,05$). Em conclusão, o extrato MeOH apresentou atividade citotóxica em todas as linhagens, sendo maior no controle de fibroblastos. Estes resultados demonstram que o extrato MeOH não é seletivo para linhagens tumorais.

Chicaro (2009) (12) avaliou uma possível ação antineoplásica do óleo de *C. guianensis* em células de linhagem celular originada de carcinoma epidermoide de orofaringe (FaDu). Foi observado que o óleo foi capaz de reduzir a quantidade de células viáveis para todas as concentrações testadas (0,25; 0,5; 0,75; 1 e 2 mg/ mL) durante os três tempos de tratamento realizado (24 h, 48 h e 72 h), porém o óleo não demonstrou haver ação de indução de apoptose. Além disto, foi observado inibição da proliferação celular de 33,04%; 43,64% e 63,06% após 24, 48 e 72 h, respectivamente. Após 3 h de tratamento, foi observado uma perda da marcação nuclear, havendo apenas um padrão de marcação citoplasmática, e também uma diminuição dos níveis de expressão da proteína NFkB após 24 h de tratamento. Em conclusão, o óleo de andiroba demonstrou ser capaz inibir a proliferação celular da linhagem FaDu, tendo relação com os níveis diminuídos da proteína NFkB, responsável pela regulação de genes envolvidos nos processos de proliferação e sobrevivência celular.

Estes estudos demonstram que o extrato MeOH do óleo é tóxico frente as linhagens HL-60, Daudi e NIH-373, não sendo seletivo para células tumorais. O composto Andiroside A, isolado do óleo das flores de *C. guianensis*, apresentou atividade citotóxica frente às linhagens P388, HL-60, L1210 e KB, enquanto que o composto Andiroside F apresentou atividade moderada frente às mesmas linhagens. O composto Carapanolide A, isolado do óleo de sementes, apresentou atividade citotóxica moderada frente à linhagem L1210, porém não foi tóxico para as linhagens HL-60 e P388. Para a linhagem FaDu, o óleo inibiu a proliferação celular, porém não houve indução de apoptose.

4.3.2.2 *Ensaio in vivo*

Na literatura pesquisada, foram encontrados dezoito estudos que avaliam os efeitos farmacológicos de derivados de *C. guianensis* realizados *in vivo*.

Nayak e colaboradores (2011 e 2010, respectivamente) avaliaram a atividade cicatrizante do extrato EtOH de folhas (72) e cascas (66) de *C. guianensis* em feridas na pele

dorsal de ratos Sprague-Dawley machos (n=6), obtidas pelos modelos de excisão, incisão e espaço morto. Os ratos foram tratados V.O. (modelo de incisão e espaço morto) ou tópica (modelo de excisão) na dose de 250 mg/ kg/ dia. Os resultados demonstraram um aumento significativo ($p < 0,05$) na atividade de cicatrização das feridas pelo modelo de excisão após o 15º dia para os animais tratados topicamente com o extrato EtOH de folhas e de cascas de *C. guianensis*, com aumento na velocidade de epitelização e redução da área da ferida em comparação com o grupo controle. Além disso, foi observado aumento significativo ($p < 0,05$) da resistência à ruptura da ferida pelo modelo de incisão e aumento significativo no teor de hidroxiprolina, pesos molhado e seco do tecido de granulação, no modelo de espaço morto, em animais tratados V.O. com extrato EtOH de folhas e cascas de *C. guianensis*.

Brito e colaboradores (2001) (106) avaliaram a atividade cicatrizante do óleo de *C. guianensis* aplicado topicamente *in natura* (0,1 mL) em feridas abertas na região dorso-costal de ratos Wistar (n=15). Concluiu-se que as feridas cutâneas abertas na região dorso-costal de ratos tratados com óleo de andiroba, quando comparados aos tratados com solução salina 0,9%, apresentaram crosta fibrino-leucocitária de maior tamanho e espessura com presença de exsudato abundante nos três primeiros dias, além de edema e eritema, com retardo na contração e epitelização da ferida ($p < 0,05$). Além disso, todos os animais tratados com o óleo em diferentes períodos de observação apresentaram escarificações auriculares sugerindo que o óleo tenha alguma ação irritante, pois ao tentarem friccionar as lesões, os animais atingiam suas orelhas.

Penido e colaboradores (2005) (85) avaliaram a atividade antialérgica e analgésica do óleo de sementes de *C. guianensis* (50–400 mg/ kg, V.O.) e da fração de TNTP (6 α -acetoxigedunina (7%), 7-deacetoxi-7-oxo-gedunina (7%), 6 α -acetoxiepoxiazadiradiona (7%), angolensato de metila (6%), andirobina (4%) e gedunina (3%) - 12,5–200 mg/ kg, V.O.) obtida a partir do óleo de sementes de *C. guianensis*. Os resultados demonstraram que o pré-tratamento com o óleo de sementes de *C. guianensis* (100-400 mg/ kg) e com a fração inibiu a formação de edema, com máxima inibição de 48% (200 mg/ kg) e 71% (400 mg/ kg) nos modelos de edema de pata induzido por OVA e histamina em camundongos, respectivamente ($p < 0,05$). O pré-tratamento com a fração de TNTP (12,5-100 mg/ kg) também inibiu a formação de edema induzido por OVA (12,5-100 mg/ kg) e histamina (12,5-200 mg/ kg, inibição máxima de 81% - 12,5 mg/ kg). Estes resultados sugerem que os TNTP contribuem para o efeito antiedematogênico, sendo em grande parte devido ao efeito anti-histamínico. Nos modelos de edema de orelha e exsudação de plasma pleural induzido por histamina em camundongos, o pré-tratamento com o óleo e a fração foram capazes de inibir

significativamente ($p < 0,05$) o acúmulo de proteína na orelha e na cavidade pleural, semelhante ao visto para o tratamento com prometazina. O pré-tratamento com a fração de TNTP (12,5-100 mg/ kg) também foi capaz de inibir o edema de pata induzido por PAF (com máxima inibição de 55% para a dose de 25 mg/ kg) e por bradicinina. Para os ensaios de hiperalgesia realizado em ratos, o pré-tratamento com o óleo apresentou inibição dose-dependente com inibição máxima de 91% para a dose de 400 mg/ kg no modelo de hiperalgesia induzida por OVA. Para o modelo de hiperalgesia induzida por histamina, o óleo apresentou inibição significativa nas doses de 200 e 400 mg/ kg (máxima inibição a 400 mg/ kg) e a fração de TNTP em todas as doses testadas (máxima inibição, 68%, a 50 mg/ kg). O pré-tratamento com a fração de TNTP (100 mg/ kg) reduziu a produção de PGE_2 , semelhante ao observado com o tratamento por dexametasona. Em conclusão, os resultados atuais revelam que o óleo de sementes de *C. guianensis* apresenta atividades antialérgica e analgésico notáveis, intimamente relacionadas com seus constituintes, TNTP. Os efeitos deste óleo e da fração de TNTP são dependentes do bloqueio dos mecanismos de sinalização desencadeados por histamina, bradicinina e PAF, que estimulam a formação de prostaglandina E2 (85).

Em outro trabalho (84), foram avaliadas as propriedades anti-inflamatórias da fração de TNTP (composição química semelhante ao descrito anteriormente (85)), obtida a partir do óleo de sementes de *C. guianensis*, pelo método de artrite induzida por zimosan e pleurisia em camundongos Swiss e C57/Bl6. Animais em jejum ($n=10$) foram tratados com 100 mg/ kg de TNTP, V.O., e após 1 h, receberam uma injeção intra-articular de zimosan para indução da artrite. Para fins de comparação, foram avaliados animais que receberam apenas salina (grupo salina) e os animais pré-tratados ou não com dexametasona (10 mg/ kg, I.P.), submetidos ao método de artrite induzida por zimosan (grupo dexametasona e zimosan, respectivamente). Os resultados demonstraram que o tratamento com a fração de TNTP foi capaz de inibir o aumento do diâmetro da articulação do joelho e o extravasamento de proteína dentro da cavidade sinovial provocada pelo zimosan, em um período de 6 h ($p < 0,05$). O pré-tratamento com a fração de TNTP também inibiu o influxo de leucócitos totais no espaço sinovial e tecido, assim como na cavidade pleural nos camundongos tratados; inibiu a produção de citocinas, reduzindo os níveis de $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ e $CXCL8/IL-8$ e inibiu a ativação de $NF\kappa B/p65$. O pré-tratamento com a fração TNTP, V.O., apresentou resultados semelhantes aos encontrados em animais pré-tratados com dexametasona, I.P.. Em conclusão, a fração de TNTP apresentou atividade anti-inflamatória pelo método de indução de artrite por zimosan (84).

Brito e colaboradores (2006) (92) avaliaram a atividade anti-inflamatória, na miosite (músculo gastrocnêmico direito) induzida por ácido acético em ratos Wistar, do óleo de *C. guianensis* aplicado por fonorese diariamente durante 14 dias após a indução da miosite. Não foi observada diferença entre os grupos tratados e não tratados para os parâmetros avaliados (ganho de peso, tamanho e diâmetro ântero-posterior e látero-lateral do membro, presença de necrose, fibrose, edema, infiltrado inflamatório) durante o período observado ($p > 0,05$).

Sposina (2005) (59) avaliou a atividade anti-inflamatória do óleo de *C. guianensis* (I.P.) no processo inflamatório local de camundongos (*Mus musculus albinus*) ($n=14$) induzido por venenos de serpentes amazônicas (*Bothrops atrox* ou *Crotalus durissus ruruima*). Após o tratamento com o óleo de andiroba, foi observado uma inibição significativa do infiltrado inflamatório de 87,03% e 82,10%, às 3 e 12 h respectivamente, nas patas experimentais induzidas com o veneno de *Bothrops atrox*. Com o veneno de *Crotalus durissus ruruima* a inibição atingiu 89,37% e 75,60%, às 3 e 6 h, respectivamente, após o tratamento. Foi observada também uma diminuição significativa em 37,67% no edema da pata induzido pelo veneno de *Bothrops atrox* e em 42,41% no edema induzido pelo veneno de *Crotalus durissus ruruima*, a partir da primeira hora após a administração desses venenos nos grupos tratados com o óleo de andiroba. A redução dos edemas progrediu até 50,64% (para *Bothrops atrox*) e 82,37% (para *Crotalus durissus ruruima*) 3 h após o tratamento. Histologicamente, observou-se uma redução de 29,18% e de 30,87% no edema induzido por *Bothrops atrox* e por *Crotalus durissus ruruima*, respectivamente, 3 h após o tratamento com o óleo ($p < 0,05$). A inibição da hemorragia e da mionecrose não apresentaram valores significativos para o grupo tratado, I.P., com o óleo de *C. guianensis* ($p > 0,05$).

Penido e colaboradores (2006) (86) avaliaram a capacidade da fração de TNTP (composição química semelhante ao descrito anteriormente (85) - 12,5–200 mg/ kg, V.O.), obtido a partir do óleo de sementes de *C. guianensis*, de inibir a eosinofilia alérgica e os mecanismos envolvidos neste fenômeno. O modelo utilizado foi o de pleurisia alérgica induzida por OVA em camundongos C57/B110. Os resultados demonstraram que o pré-tratamento com TNTP foi capaz de inibir o aumento do número total de leucócitos e eosinófilos totais de forma dose-dependente (máxima inibição de 37% de leucócitos e 78% de eosinófilos totais – 100 mg/ kg), e número de neutrófilos remanescentes presente na cavidade pleural (100 mg/ kg) ($p < 0,05$). Apesar disto, o pré-tratamento com a fração de TNTP não foi capaz de inibir a migração de linfócitos para a cavidade pleural em todas as doses testadas. Ao avaliar a mudança de forma do eosinófilo, o pré-tratamento com TNTP não conseguiu induzir esta alteração, pois inibiu a produção de IL-5 (27%) e CCL11/eotaxina (59%) na cavidade

pleural (100 mg/ kg). Ao avaliar a translocação nuclear de NF κ B/p65, a fração de TNTP foi capaz de inibir esta translocação, sendo este resultado confirmado ao determinar os níveis de proteínas NF κ B/p65 no extrato nuclear de leucócitos recuperados da cavidade pleural. Em conclusão, sugere-se que os TNTP isolados do óleo de sementes de *C. guianensis* podem ser utilizados como fármacos potenciais que atuam na inibição da expressão do gene regulada por NF κ B, inibição da síntese de IL-5 e eotaxina e, por conseguinte, a eosinofilia alérgica.

Rodrigues e colaboradores (2008) (118) avaliaram o efeito do óleo de *C. guianensis* no parênquima renal de ratos. Os animais foram tratados, diariamente, com a dose de 0,63 mL/kg do óleo e, após sete dias, submetidos a isquemia renal e reperfusão. Posteriormente, realizou-se a nefrectomia esquerda e envio das peças para análise histopatológica em períodos de 24, 48 e 72 h de reperfusão. O grupo tratado com o óleo de andiroba não apresentou sinais de necrose tubular nem esteatonecrose renal ($p < 0,05$). Observou-se que o infiltrado inflamatório de animais tratados com o óleo localizou-se pericapsular e na gordura perirenal, com variação na distribuição e intensidade (focal leve em 24 h e difuso moderado em 48 e 72 h). Sendo assim, o óleo de andiroba apresentou efeito protetor no parênquima renal dos ratos submetidos à isquemia-reperfusão.

Souza Junior e colaboradores (1999) (105) avaliaram o efeito causado pela administração do óleo de *C. guianensis* (5 mL/kg, I.P.) na cavidade peritoneal de *Ratus norvegicus albinus* (n=10 para tratado e n=5 para controle). Após sete dias, os animais foram sacrificados e a cavidade abdominal avaliada. Os resultados demonstraram que 100% dos animais tratados com o óleo apresentaram aderências peritoneais em todos os setores da cavidade abdominal. Desta forma, conclui-se que o tratamento com o óleo de *C. guianensis* leva a processo aderencial na cavidade peritoneal dos ratos quando submetidos às condições deste experimento.

Teixeira e colaboradores (2012) (119) avaliaram a sobrevida de camundongos *Mus musculus* (n=5) tratados com óleo de *C. guianensis* (0,5 mL, I.P., dose única). Os resultados demonstraram que após 48 h, nenhum animal tratado com o óleo de andiroba sobreviveu. Foram visualizadas áreas de ulceração e hemorragias nos animais, além de pequena quantidade de líquido turvo na cavidade abdominal e uma quantidade inferior de aderências peritoneais quando comparadas ao grupo controle.

Ferrari e colaboradores (2007 e 2008) (11, 50) avaliaram o fator de proteção solar, de acordo com o método da Food and Drug Administration (FDA) (1999), de emulsões contendo óleo de *C. guianensis*. Os resultados demonstraram que não houve diferença estatística ($p >$

0,05) para os valores de fator de proteção solar entre as emulsões contendo ou não o óleo de *C. guianensis*.

Estes estudos demonstraram, principalmente, que o extrato EtOH de folhas e cascas, quando diluído em salina e aplicado topicamente em feridas, apresenta atividade cicatrizante, ao contrário do óleo, que quando aplicado topicamente retarda a cicatrização, sugerindo ação irritante. Por outro lado, os estudos demonstram que o tratamento, V.O., com óleo e a fração TNTP apresentam atividade antialérgica e analgesia. A fração TNTP, V.O., também apresentou atividade anti-inflamatória, enquanto que o óleo exibiu esta atividade, quando administrado I.P., em processos inflamatórios causados pelo veneno de serpentes (*Bothrops atrox* ou *Crotalus durissus ruruima*).

4.3.2.3 Ensaios ex vivo

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

4.4.1 Fase I

Na literatura pesquisada, foram encontrados dois estudos clínicos de Fase I utilizando derivados de *C. guianensis*, sendo um deles relacionado a um produto cosmético.

Tavares (2005) (78) realizou um estudo aberto, do tipo não randomizado, com 26 voluntários (homens e mulheres), para avaliar os efeitos da administração oral do fitoterápico (15 mL por dia, 4 vezes ao dia, por 21 dias) constituído pela associação de bromelina (0,075 g), óleo de *Eucalyptus globulus* (0,9 g), óleo de *Allium sativum* (0,9 g), óleo de *Carapa guianensis* (0,09 g), óleo resina de *Copaifera reticulata* (0,06 g), extrato de *Nasturtium officinalis* (0,075 g), extrato de *Chenopodium ambrosioides* (0,075 g), extrato de própolis (0,075 g) e mel de abelhas (q.s.p.) para cada 100 g de produto. Os resultados não demonstraram alterações nos níveis de hemoglobina, hematócrito, contagem de plaquetas e leucócitos e nem alterações nos valores séricos de creatinina e indícios de hepatotoxicidade. Os homens apresentaram um aumento nos níveis séricos de sódio em todos os períodos e a partir da terceira semana para os níveis de potássio, os quais não foram observados nas mulheres. Foi observada uma redução significativa dos índices glicêmicos em relação aos valores iniciais ($p < 0,05$). Os efeitos adversos relatados foram: 15,4% gripe, 11,5% cefaleia, 3,9% faringite e 3,9% palpitação (sem alteração no eletrocardiograma e na aferição do pulso radial).

Andrade (2008) (19) avaliou os efeitos da aplicação cutânea (200 mg) de três formulações de emulsão contendo óleo de *C. guianensis* (10%), com finalidade cosmética, identificadas como AndC (amostra composta por óleo de andiroba, Crodafos CES[®] e água destilada), AndCS1 (amostra composta por óleo de andiroba, Crodafos CES[®] e 1% de silicone) e AndCS5 (amostra composta por óleo de andiroba, Crodafos CES[®], água destilada e 5% de silicone). Mulheres brancas, sadias, idade entre 18 e 25 anos, sem histórico de reações alérgicas a produtos cosméticos e com a pele do antebraço íntegra foram escolhidas para o teste. O local de aplicação (antebraço) das amostras foi lavado com sabão neutro antes do início do experimento, permanecendo as voluntárias na sala de teste por 15 min para aclimação. Posteriormente as emulsões foram aplicadas, massageando-se com movimentos suaves e circulares até que não permanecessem resíduos na pele. Durante a realização do teste as voluntárias foram mantidas em repouso na sala. O antebraço foi dividido em 3 regiões e todas as voluntárias receberam a aplicação das 3 formulações. As formulações foram avaliadas quanto ao perfil de hidratação, oleosidade cutânea, pH cutâneo e sensorial. Os resultados demonstraram que as três formulações apresentaram perfil de hidratação semelhante. Quanto a oleosidade cutânea, a formulação AndCS1 apresentou maior oleosidade após 30 min, seguida do AndCS5 e AndC. Estes valores caíram progressivamente até o final do período de observação (150 min). Ao avaliar o pH cutâneo após a aplicação das formulações, observou-se que as formulações AndCS1 e AndCS5 apresentaram diferença estatística, sendo que AndCS1 foi a que apresentou maior queda do valor de pH após 30 min de aplicação do produto na pele, seguida das formulações AndCS5 e AndCS1, respectivamente. Apesar de ser observado que o pH cutâneo apresentou valores abaixo do pH normal da pele após a aplicação da formulação, com tendência de elevação do pH no final do período de observação, não foram relatadas irritações na pele das voluntárias durante todo o teste. No que diz respeito a avaliação sensorial, as voluntárias atribuíram notas as formulações considerando 4 características: toque e pegajosidade, espalhabilidade, sensação imediata na pele e sensação na pele após 5 min. A formulação AndCS1 foi a que apresentou a menor nota para todas as características e para a formulação AndCS5 foi relatado dificuldade na espalhabilidade do produto, porém melhor sensação após 5 min. Sendo assim, a formulação AndC foi a que teve melhor aceitação para todas as características avaliadas pelas voluntárias ($p < 0,05$).

4.4.2 Fase II

Na literatura pesquisada, foi encontrado um estudo clínico de Fase II utilizando derivados de *C. guianensis*.

Mac-Mary e colaboradores (2012) (98) realizaram um estudo aberto, intervencional e monocentro para avaliar a eficácia e segurança de um novo produto para o tratamento de piolhos. Trinta voluntários (29 do sexo feminino e um do sexo masculino), com idade média de $10,1 \pm 7,2$ (3 a 39 anos), depois de serem avaliados pelo Departamento de Dermatologia, receberam um shampoo (contendo óleo de andiroba e vinagre de *Quassia*) para lavarem os cabelos em casa. A aplicação do produto foi realizada a cada cinco dias até a cura, aplicando uma quantidade sobre o couro cabelo e deixado agir por 45 min. Em seguida, era realizado o enxague com água morna e o cabelo penteado para a retirada cuidadosa das lêndeas. A eficácia do tratamento foi avaliada pelo desaparecimento de piolhos e lêndeas, após uma (D0), duas (D0 e D5), ou três aplicações (D0, D5 e D10), sendo esta observação realizada por um pesquisador. Foram avaliados também a intensidade do prurido, secura, vermelhidão, irritação e descamação do couro cabeludo.

Os resultados demonstraram evolução da taxa de cura dos voluntários durante as aplicações do produto. Após uma (D5) e duas (D10) aplicações do produto, seis e onze voluntários, respectivamente, foram considerados curados (livres de piolhos vivos). Depois de três aplicações (D14), 27 pacientes (90%) estavam livres de piolhos. Também foi observada uma rápida redução dos sintomas clínicos normalmente associados com a infestação de piolhos, como coceira, ressecamento do couro cabeludo, vermelhidão (indicativo de uma possível inflamação) e descamação. Em conclusão, o shampoo contendo a associação do óleo de andiroba (que asfixia os piolhos) e o vinagre de *Quassia* (que dissolve a quitina das lêndeas) demonstra ser um produto alternativo no combate a infestações por piolhos (98).

4.4.3 Fase III

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4.4 Fase IV

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

Os estudos encontrados na literatura de ensaios não clínicos e clínicos evidenciam a atividade cicatrizante tópica do extrato EtOH de folhas (72) e cascas (66) de *C. guianensis* em

feridas abertas. Além disso, foi observada atividade contra piolhos do óleo de andiroba associado ao vinagre de *Quassia*, administrado topicamente na forma de shampoo (98).

Eles também demonstram que o óleo e a fração TNTP apresentaram atividades antialérgica e analgésica (84) quando administrados V.O., sendo que a fração TNTP também apresentou atividade anti-inflamatória, V.O.. No entanto, são necessários mais estudos para comprovar a segurança e eficácia da utilização destes derivados, a curto e longo prazo, para esta via de administração.

4.5.1 Vias de Administração

Uso tópico (externo) do extrato EtOH de folhas (72), cascas (66) e do shampoo contendo óleo (98).

4.5.2 Dose Diária

Como cicatrizante: 250 mg/ kg/ dia até completa epitelização em ratos Sprague-Dawley (66, 72).

Contra piolhos: a cada 5 dias até a cura. Aplica-se uma quantidade sobre o couro do cabelo, deixa-se agir por 45 min, enxaguando com água morna na sequência (98).

4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)

Óleo aplicado diretamente na região afetada, puro ou associado, em compressas e fricções (120).

4.5.4 Período de Utilização

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.5 Contra indicações

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

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*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

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

Foi encontrada a descrição de emulsão (11, 19, 36, 50, 82, 87, 97) e nanoemulsão (95), shampoo (98), micropartícula PHBV (36, 90) e medicamento homeopático (99).

5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

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

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

Foram encontrados cinco pedidos de patentes, com finalidade medicamentosa, incluindo derivados da espécie *Carapa guianensis* Aubl., sendo as mesmas descritas no Quadro 5.

Depósito	Título	Detalhes
09/05/2002	Tratamento de hemorroidas, com óleo vegetal extraído de plantas da espécie das copaíferas (Copaíba)	O produto é composto pela associação do óleo de andiroba (20%) e copaíba (80%) para o tratamento de hemorroidas (121)
23/07/1998	Composição química cremosa para tratamento de vitiligo	Produto para o tratamento de vitiligo composto basicamente por ureia, ácido salicílico, óleo de macadâmia, óleo de andiroba, óleo de uva, vitamina A, vitamina E, cetiol, sorbitol e lanette (122).

27/02/1998	Composição untuosa balsâmica e seu processo de preparação	Composição untuosa balsâmica de uso tópico (óleos de origem vegetal numa base vaselinada, não tóxica), tendo por objetivo a aplicação no tratamento de contusões musculares, estados inflamatórios, dores articulares causadas por artrites, artroses, lombalgias, reumatismo e nas aplicações fisioterápicas pós-gesso (123).
21/05/2009	Pediculicide compositions	Produto composto pela associação de produtos naturais com o objetivo de eliminar piolhos e seus ovos (124).
21/07/2004	Composições medicamentosas à base de extrato de <i>Carapa guianensis</i> e/ou dos compostos químicos isolados desse extrato	Composições medicamentosas, para uso oral ou tópico, à base de óleo de sementes de <i>Carapa guianensis</i> Aubl. e/ou dos seus compostos químicos isolados, com a finalidade antialérgica, anti-inflamatória, analgésica e imunomoduladora com efeitos colaterais reduzidos e de baixo custo (125).

Quadro 5 – Patentes solicitadas incluindo derivados da espécie *Carapa guianensis* Aubl., com finalidade medicamentosa.

REFERÊNCIAS

1. Sakuragui CM, Stefano MV, Calazans LSB. Lista de Espécies da Flora do Brasil. Meliaceae; 2012.
2. Tropicos. Missouri Botanical Garden. Meliaceae; 2012.
3. Andrade EH, Zoghbi MdG, Maia JG. Volatiles from the leaves and flowers of *Carapa guianensis* Aubl. Journal of Essential Oil Research. 2001;13:436-8.
4. Pantoja TdF. Descrição morfológica e análise da variabilidade genética para caracteres de frutos, sementes e processo germinativo associado à produtividade de óleo em matrizes de *Carapa guianensis* Aublet., uma Meliaceae da Amazônia [Dissertação]. Jaboticabal: Universidade Estadual Paulista; 2007.
5. Ferraz IDK, Camargo JLC, Sampaio PTB. Manual de sementes da Amazônia *Carapa guianensis* Aubl e *Carapa procera* D C; 2003.
6. Gerry E, Kryn JM, Laboratory FP. Crabwood : *Carapa guianensis* Aubl. : Family: Meliaceae. Madison, Wis.: U.S. Dept. of Agriculture, Forest Service, Forest Products Laboratory; 1957.
7. Kukachka BF. Crabwood : *Carapa* spp., Meliaceae. Madison, Wis.: U.S. Dept. of Agriculture, Forest Service, Forest Products Laboratory; 1962.
8. Horn EF. Properties and uses of some of the more important woods grown in Brazil. Madison, Wis.: U.S. Dept. of Agriculture, Forest Service, Forest Products Laboratory; 1918.
9. Hammer MLA, Johns EA. Tapping an Amazonian plethora: four medicinal plants of Marajó island, Pará (Brazil). Journal of Ethnopharmacology. 1993;40(1):53-75.
10. Barros FNd, Farias MPO, Tavares JPC, Alves LC, Faustino MAdG. In vitro efficacy of oil from the seed of *Carapa guianensis* (andiroba) in the control of *Felicola subrostratus*. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2012;22(5):1130-3.
11. Ferrari M, Oliveira MSC, Nakano AK, Rocha-Filho PA. Determinação do fator de proteção solar (FPS) in vitro e in vivo de emulsões com óleo de andiroba (*Carapa guianensis*). Revista Brasileira de Farmacognosia. 2007;17:626-30.
12. Chicaro CF. Análise da expressão da proteína NF-KappaB antes e depois do tratamento com Dexametasona e os óleos de Copaíba e Andiroba em cultura de células de Carcinoma Epidermóide Bucal [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.
13. Miranda Júnior RNC. Avaliação da atividade antiplasmódica in vitro dos óleos de Andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) e Pimenta-de-macaco (*Piper aduncum* L). [Dissertação]. Belém: Universidade Federal do Pará; 2010.
14. Barros FNd. Avaliação da atividade do óleo da semente de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) contra ectoparasitos de felinos domésticos [Dissertação]. Recife: Universidade Federal Rural de Pernambuco; 2011.
15. Nachtigal GC. Avaliação in vitro da atividade antiproliferativa de extratos das plantas *Jodina rhombifolia* Hook.et Arn. e *Carapa guianensis* Aubl. sobre células HL-60, Linfoma Daudi e fibroblastos NIH-3T3 [Dissertação]. Pelotas: Universidade Católica de Pelotas; 2011.
16. Mendonça AP, Ferraz IDK. Óleo de andiroba: processo tradicional da extração, uso e aspectos sociais no estado do Amazonas, Brasil. Acta Amazonica. 2007;37(3):353-64.
17. Lewkowitsch J. *Carapa* oil. Analyst. 1908;33(386):184-7.
18. Costa-Silva JH, Lima CR, Silva EJ, Araújo AV, Fraga MCCA, Ribeiro e Ribeiro A, et al. Acute and subacute toxicity of the *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae) seed oil. Journal of Ethnopharmacology. 2008;116(3):495-500.

19. Andrade FFd. Desenvolvimento e avaliação de cristais líquidos obtidos em emulsões O/A a base de óleo de andiroba e éster fosfórico [Dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2008.
20. Arrebola DFA, Fernández LAR, Roche LD, Laurencio AA, Fernández YES, Novoa AV. Genotoxic assessment of the *Carapa guianensis* Aublet seed oleaginous extract in Balb/c mice micronucleus assay. RETEL : Revista de Toxicología en Línea. 2012;39:1-13.
21. Tanaka Y, Yamada T, In Y, Muraoka O, Kajimoto T, Tanaka R. Absolute stereostructure of Andiolides A-G from the flower of *Carapa guianensis* (Meliaceae). Tetrahedron. 2011;67(4):782-92.
22. Kenfack D. Resurrection in *Carapa* (Meliaceae): a reassessment of morphological variation and species boundaries using multivariate methods in a phylogenetic context. Botanical Journal of the Linnean Society. 2011;165(2):186-221.
23. Tappin MRR, Nakamura MJ, Siani AC, Lucchetti L. Development of an HPLC method for the determination of tetranortriterpenoids in *Carapa guianensis* seed oil by experimental design. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2008;48(4):1090-5.
24. Duminil J, Caron H, Scotti I, Casal S-O, Petit RJ. Blind population genetics survey of tropical rainforest trees. Molecular Ecology. 2006;15(12):3505-13.
25. Prophiro JS, Silva MAN, Kanis LA, Rocha LCBP, Duque-Luna JE, Silva OS. First report on susceptibility of wild *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) using *Carapa guianensis* (Meliaceae) and *Copaifera* sp. (Leguminosae). Parasitology Research. 2012;110(2):699-705.
26. Farias MPO, Teixeira WC, Wanderley AG, Alves LC, Faustino MAG. Avaliação in vitro dos efeitos do óleo da semente de *Carapa guianensis* Aubl. sobre larvas de nematóides gastrintestinais de caprinos e ovinos. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais. 2010;12(2):220-6.
27. Farias MPO, Sousa DP, Arruda AC, Arruda MSP, Wanderley AG, Alves LC, et al. Eficácia in vitro do óleo da *Carapa guianensis* Aubl. (andiroba) no controle de *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae). Revista Brasileira de Plantas Mediciniais. 2007;9(4):68-71.
28. Carvalho CO, Chagas ACS, Cotinguiba F, Furlan M, Brito LG, Chaves FCM, et al. The anthelmintic effect of plant extracts on *Haemonchus contortus* and *Strongyloides venezuelensis*. Veterinary Parasitology. 2012;183(3-4):260-8.
29. Mellinger LL. Aspectos da regeneração natural e produção de sementes de *Carapa guianensis* Aubl. (andiroba), na Reserva de Desenvolvimento Sustentável Amanã, AM. [Dissertação]. Manaus - AM: Universidade Federal do Amazonas; 2006.
30. Farias MPO. Avaliação in vitro da atividade ectoparasiticida e anti-helmíntica da andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) [Dissertação]. Recife: Universidade Federal Rural de Pernambuco; 2007.
31. Pessoa MCP. Avaliação da toxicidade de extrato contendo nim (*Azadirachta indica* L.), andiroba (*Carapa guianensis* Aublet) e cana de açúcar (*Saccharum officinarum* L.) em ratas wistar [Dissertação]. Recife: Universidade Federal Rural de Pernambuco; 2009.
32. Tappin MRR. Desenvolvimento de metodologia analítica para a quantificação de tetranortriterpenóides em óleo de "andiroba" [Dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde Fundação Oswaldo Cruz; 2007.
33. Azevedo VR. Dinâmica da regeneração natural de *Carapa guianensis* Aublet. na reserva florestal da Embrapa Acre, Rio Branco-AC [Dissertação]. Rio Branco: Universidade Federal do Acre; 2010.
34. Carvalho COd. Eficácia de extratos vegetais em nematódeos parasitas: Avaliação in vitro em *Haemonchus contortus* e avaliação in vivo em *Strongyloides venezuelensis* [Dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"; 2011.

35. Gomes HSR. Estrutura populacional e produção de andiroba em ambiente de terra firme e várzea no sul do Amapá [Dissertação]. Macapá: Universidade Federal do Amapá; 2010.
36. Senhorini GA. Micropartículas poliméricas de PHBV e emulsões contendo extrato vegetal de *Carapa guianensis*: desenvolvimento, caracterização e aplicação [Dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2010.
37. Dantas EPM. Prospecção de biocida em plantas amazônicas e exóticas, visando seu uso racional [Dissertação]. Belém: Universidade Federal do Pará; 2009.
38. Prophiro JS. Susceptibilidade de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) e de *Aedes albopictus* (Skude, 1894) (Diptera: Culicidae) a organofosforado e atividade inseticida de produtos de origem botânica. [Dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2008.
39. Qi S-H, Wu D-G, Ma Y-B, Luo X-D. A novel flavane from *Carapa guianensis*. Acta Botanica Sinica. 2003;45(9):1129-33.
40. Santos RCV, Alves CFdS, Schneider T, Lopes LQS, Aurich C, Giongo JL, et al. Antimicrobial activity of Amazonian oils against *Paenibacillus* species. Journal of Invertebrate Pathology. 2012;109(3):265-8.
41. Ambrozini ARP, Leite AC, Bueno FC, Vieira PC, Fernandes JB, Bueno OC, et al. Limonoids from andiroba oil and *Cedrela fissilis* and their insecticidal activity. Journal of the Brazilian Chemical Society. 2006;17(3):542-7.
42. Qi SH, Wu DG, Zhang S, Luo XD. Constituents of *Carapa guianensis* Aubl. (Meliaceae). Pharmazie. 2004;59(6):488-90.
43. Silva VPd, Oliveira RR, Figueiredo MR. Isolation of Limonoids from seeds of *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae) by high-speed countercurrent chromatography. Phytochemical Analysis. 2009;20(1):77-81.
44. Silva SG, Nunomura RdCS, Nunomura SM. Limonoides isolados dos frutos de *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae). Química Nova. 2012;35(10):1936-9.
45. Costa-Silva JH, Lyra MMA, Lima CR, Arruda VM, Araújo AV, Ribeiro e Ribeiro A, et al. Estudo toxicológico reprodutivo da *Carapa guianensis* Aublet (andiroba) em ratas Wistar. Acta Farmaceutica Bonaerense. 2006;25(3):425-8.
46. Farias MPO, Sousa DP, Arruda AC, Wanderley AG, Teixeira WC, Alves LC, et al. Potencial acaricida do óleo de andiroba *Carapa guianensis* Aubl. sobre fêmeas adultas ingurgitadas de *Anocentor nitens* Neumann, 1897 e *Rhipicephalus sanguineus* Latreille, 1806. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. 2009;61(4):877-82.
47. Lavie D, Levy EC, Zelnik R. The constituents of *Carapa guianensis* Aubl. and their biogenetic relationship. Bioorganic Chemistry. 1972;2(1):59-64.
48. Ferraris FK, Moret KH, Figueiredo ABC, Penido C, Henriques MdGMO. Gedunin, a natural tetranortriterpenoid, modulates T lymphocyte responses and ameliorates allergic inflammation. International Immunopharmacology. 2012;14(1):82-93.
49. Ferraris FK, Rodrigues R, da Silva VP, Figueiredo R, Penido C, Henriques MdGMO. Modulation of T lymphocyte and eosinophil functions in vitro by natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet. International Immunopharmacology. 2011;11(1):1-11.
50. Ferrari M, Maruno M, Nakano AK, Rocha-Filho PA. In vivo evaluation of the photoprotective efficacy of O1/W/O2 multiple emulsions with andiroba oil (*Carapa guianensis*). Journal of Dispersion Science and Technology. 2008;29(9):1203-8.
51. Costa-Silva JH, Lyra MMA, Lima CR, Arruda VM, Araújo AV, Ribeiro ARE, et al. A toxicological evaluation of the effect of *Carapa guianensis* Aublet on pregnancy in Wistar rats. Journal of Ethnopharmacology. 2007;112(1):122-6.

52. Miranda Júnior RNC, Dolabela MF, Silva MNd, Póvoa MM, Maia JGS. Antiplasmodial activity of the andiroba (*Carapa guianensis* Aubl., Meliaceae) oil and its limonoid-rich fraction. *Journal of Ethnopharmacology*. 2012;142(3):679-83.
53. Silva OS, Romão PR, Blazius RD, Prohiro JS. The use of andiroba *Carapa guianensis* as larvicide against *Aedes albopictus*. *Journal of the American Mosquito Control Association*. 2004;20(4):456-7.
54. Vendramini MCR, Mathias MIC, De Faria AU, Furquim KCS, De Souza LP, Bechara GH, et al. Action of andiroba oil (*Carapa guianensis*) on *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae) semi-engorged females: Morphophysiological evaluation of reproductive system. *Microscopy Research and Technique*. 2012;75(12):1745-54.
55. Souza Chagas AC, Barros LD, Cotinguiba F, Furlan M, Giglioti R, Sena Oliveira MC, et al. In vitro efficacy of plant extracts and synthesized substances on *Rhipicephalus (Boophilus) Microplus* (Acari: Ixodidae). *Parasitology Research*. 2012;110(1):295-303.
56. Vendramini MCR, Camargo-Mathias MI, Faria AU, Bechara GH, Oliveira PR, Roma GC. Cytotoxic effects of andiroba oil (*Carapa guianensis*) in reproductive system of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae) semi-engorged females. *Parasitology Research*. 2012;111(5):1885-94.
57. Ollis WD, Ward AD, De Oliveira HM, Zelnik R. Andirobin. *Tetrahedron*. 1970;26(7):1637-45.
58. D'Alessandro WB. Avaliação da atividade de acaricidas químicos sintéticos, extrato botânico sobre *Rhipicephalus sanguineus* e ação dos óleos essenciais sobre *Amblyomma cajennense* [Dissertação]. Goiás: Universidade Federal de Goiás; 2008.
59. Sposina WVFKA. Avaliação da atividade do óleo de andiroba (*Carapa guianensis* Aublet, 1775) na inflamação local induzida por venenos de serpentes amazônicas [Dissertação]: Universidade Federal do Amazonas; 2005.
60. Costa-Silva JHd. Avaliação toxicológica pré-clínica do óleo de *Carapa guianensis* Aublet [Dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2006.
61. Golynski AA. Controle de helmintos de frangos de corte utilizando as plantas *Mentha piperita*, *Carapa guianensis*, *Artemisia absinthium* e *Chenopodium ambrosioides* [Dissertação]. Seropédica: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro; 2003.
62. Mendonça AP. Potencialidade da Produção de Óleo de Andiroba (*Carapa Procera* D. C. e *Carapa Guianenses* Aubl.) no Estado do Amazonas [Dissertação]: Universidade Federal do Amazonas; 2004.
63. Ambrozim ARP. Química e atividade inseticida do óleo de *Carapa guianensis* e das folhas de *Canavalia ensiformis* [Dissertação]: Universidade Federal de São Carlos; 2000.
64. Farias MPO. Espectro de ação antiparasitária do óleo da semente da *Carapa guianensis*, Aubl. em animais domésticos [Tese]. Recife: Universidade Federal Rural de Pernambuco; 2011.
65. Silva MEd. Avaliação da Atividade Antibiótica de Plantas [Dissertação]. Alagoas: Universidade Federal de Alagoas; 2002.
66. Nayak BS, Kanhai J, Milne DM, Swanston WH, Mayers S, Eversley M, et al. Investigation of the wound healing activity of *Carapa guianensis* L. (Meliaceae) bark extract in rats using excision, incision, and dead space wound models. *Journal of Medicinal Food*. 2010;13(5):1141-6.
67. Gonçalves AL. Estudo da atividade antimicrobiana de algumas árvores medicinais nativas com potencial de conservação/recuperação de florestas tropicais [Tese]. Rio Claro: Universidade Estadual Paulista; 2007.
68. Kvist LP, Christensen SB, Rasmussen HB, Mejia K, Gonzalez A. Identification and evaluation of Peruvian plants used to treat malaria and leishmaniasis. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;106(3):390-402.

69. Marcelle GB, Mootoo BS. Tetranortriterpenoids from the heartwood of *Carapa guianensis*. *Phytochemistry*. 1975;14(12):2717-8.
70. Connolly JD, McCrindle R, Overton KH, Feeney J. Tetranortriterpenoids-II : Heartwood constituents of *Carapa guianensis* Aubl. *Tetrahedron*. 1966;22(3):891-6.
71. Inacio MF, Carvalho MGD. Atividade inseticida de extratos diclorometano e metanólico de *Azadirachta indica* (A. Juss), *Melia azedarach* (L.) e *Carapa guianensis* (Aubl.) (Meliaceae) sobre cupim subterrâneo *Coptotermes gestroi* (Wasmann) (Isoptera, Rhinotermitidae). *Bioscience Journal*. 2012;28(5):676-83.
72. Nayak BS, Kanhai J, Milne DM, Pereira LP, Swanston WH. Experimental evaluation of ethanolic extract of *Carapa guianensis* L. leaf for its wound healing activity using three wound models. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;2011.
73. Siqueira DSd, Pereira AdS, Aquino Neto FRd, Cabral JA, Ferreira CAC, Simoneit BRT, et al. Determinação de compostos de massa molecular alta em folhas de plantas da Amazônia. *Química Nova*. 2003;26(5):633-40.
74. Menezes TOdA. Avaliação in vitro da atividade antifúngica de óleos essenciais e extratos de plantas presentes na região Amazônica sobre cepa de *Candida albicans* [Dissertação]. Belém: Universidade Federal do Pará; 2008.
75. Tanaka Y, Sakamoto A, Inoue T, Yamada T, Kikuchi T, Kajimoto T, et al. Andriolides H-P from the flower of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae). *Tetrahedron*. 2012;68(18):3669-77.
76. Prophiro JS, Silva MAN, Kanis LA, Silva BM, Duque-Luna JE, Silva OS. Evaluation of time toxicity, residual effect, and growth-inhibiting property of *Carapa guianensis* and *Copaifera* sp. in *Aedes aegypti*. *Parasitology Research*. 2012;110(2):713-9.
77. Ferraz IDK, Camargo JLC, Sampaio PdTB. Sementes e plântulas de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl. e *Carapa procera* D. C.): Aspectos botânicos, ecológicos e tecnológicos. *Acta Amazonica*. 2002;32(4):647-61.
78. Tavares JP. Estudo de toxicologia clínica de três fitoterápicos à base de associações de plantas, mel e própolis em voluntários sadio [Dissertação]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2005.
79. Brasil. Farmacopeia Brasileira. 5 ed. Brasília: Anvisa; 2010.
80. Inoue T, Nagai Y, Mitooka A, Ujike R, Muraoka O, Yamada T, et al. Carapanolides A and B: unusual 9,10-seco-mexicanolides having a 2R,9S-oxygen bridge from the seeds of *Carapa guianensis*. *Tetrahedron Letters*. 2012;53(49):6685-8.
81. Sarria AL, Soares Ms Fau - Matos AP, Matos Ap Fau - Fernandes JB, Fernandes Jb Fau - Vieira PC, Vieira Pc Fau - da Silva MFdGF, da Silva MF. Effect of triterpenoids and limonoids isolated from *Cabralea canjerana* and *Carapa guianensis* (Meliaceae) against *Spodoptera frugiperda* (J. E. Smith). *Zeitschrift fur Naturforschung C*. 2011;66(5-6):245-50.
82. Ferreira MRA, Santiago RR, Souza TP, Egito EST, Oliveira EE, Soares LAL. Development and evaluation of emulsions from *Carapa guianensis* (andiroba) oil. *AAPS PharmSciTech*. 2010;11(3):1383-90.
83. Mendonça FAd, Silva KFd, Santos KKd, Ribeiro Júnior KA, Sant'Ana AE. Activities of some Brazilian plants against larvae of the mosquito *Aedes aegypti*. *Fitoterapia*. 2005;76(7-8):629-36.
84. Penido C, Conte FP, Chagas MSS, Rodrigues CAB, Pereira JFG, Henriques MGMO. Antiinflammatory effects of natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet on zymosan-induced arthritis in mice. *Inflammation Research*. 2006;55(11):457-64.
85. Penido C, Costa KA, Pennaforte RJ, Costa MFS, Pereira JFG, Siani AC, et al. Anti-allergic effects of natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet on allergen-induced vascular permeability and hyperalgesia. *Inflammation Research*. 2005;54(7):295-303.

86. Penido C, Costa KA, Costa MFdS, Pereira JdFG, Siani AC, Henriques MdGMdO. Inhibition of allergen-induced eosinophil recruitment by natural tetranortriterpenoids is mediated by the suppression of IL-5, CCL11/eotaxin and NFκB activation. *International Immunopharmacology*. 2006;6(2):109-21.
87. Andrade FF, Santos ODH, Oliveira WP, Rocha-Filho PA. Influence of PEG-12 Dimethicone addition on stability and formation of emulsions containing liquid crystal. *International Journal of Cosmetic Science*. 2007;29(3):211-8.
88. Saraiva SA, Cabral EC, Eberlin MN, Catharino RR. Amazonian vegetable oils and fats: Fast typification and quality control via triacylglycerol (TAG) profiles from dry matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry fingerprinting. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009;57(10):4030-4.
89. Silva OS, Prophiro JS, Nogared JC, Kanis L, Emerick S, Blazius RD, et al. Larvicidal effect of andiroba oil, *Carapa guianensis* (Meliaceae), against *Aedes aegypti*. *Journal of the American Mosquito Control Association*. 2006;22(4):699-701.
90. Senhorini GA, Zawadzki SF, Farago PV, Zanin SMW, Marques FA. Microparticles of poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) loaded with andiroba oil: Preparation and characterization. *Materials Science and Engineering: C*. 2012;32(5):1121-6.
91. Miot HA, Batistella RF, Batista KdA, Volpato DEC, Augusto LST, Madeira NG, et al. Comparative study of the topical effectiveness of the andiroba oil (*Carapa guianensis*) and DEET 50% as repellent for *Aedes* sp. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2004;46(5):253-6.
92. Brito MVH, Figueiredo RC, Tavares MLC, Silveira TS, Cantanhêde G. Efeito dos óleos de andiroba e copaíba na miosite induzida em ratos. *Revista Paraense de Medicina*. 2006;20(2):17-24.
93. Sousa RMSd, Serra IMRdS, Melo TAd. Efeito de óleos essenciais como alternativa no controle de *Colletotrichum gloeosporioides*, em pimenta. *Summa Phytopathologica*. 2012;38(1):42-7.
94. Hora BRd. Ação de óleos essenciais no controle de Sigatoka-negra (*Mycosphaerella fijiensis* Morelet) de bananeiras (*Musa* sp) [Dissertação]. Botucatu - SP: Universidade Estadual Paulista; 2009.
95. Oliveira BRd. Desenvolvimento e avaliação de nanoemulsões com óleos de *Carapa guianensis* e *Copaifera* sp. e estudo da ação repelente frente a *Aedes aegypti* [Dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2008.
96. Diniz SPSS, Utumi H, Bonzanini F, Bueno MS. Bioatividade de plantas medicinais no controle de *Sclerotinia* isolado de *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertonii. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2005;7(2):22-5.
97. Santos ODH, Morais JM, Andrade FF, Aguiar TA, Rocha Filho PA. Development of vegetable oil emulsions with lamellar liquid-crystalline structures. *Journal of Dispersion Science and Technology*. 2011;32(3):433-8.
98. Mac-Mary S, Messikh R, Jeudy A, Lihoreau T, Sainthillier J-M, Gabard B, et al. Assessment of the efficacy and safety of a new treatment for head lice. *ISRN Dermatology*. 2012;2012:6.
99. Fazolin M, Estrela JLV, Argolo VM. A utilização de medicamentos homeopáticos no controle de *Cerotoma tingomarianus* Bechyné (Colioptera, Chaysomelidae) em Rio Branco, Acre. *Pesquisa Homeopática*. 1997;12(1):50-9.
100. Silva RBL. A Etnobotânica de plantas medicinais da comunidade quilombola de Curiaú, Macapá, Brasil. Belém: Universidade Federal Rural da Amazônia; 2002.
101. Oliveira FQ, Junqueira RG, Stehmann JR, Brandão MGL. Potencial das plantas medicinais como fonte de novos antimaláricos: Espécies indicadas na bibliografia etnomédica Brasileira. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2003;5(2):23-31.

102. Almeida LSd, Gama JRV, Oliveira FdA, Carvalho JOPd, Gonçalves DCM, Araújo GC. Fitossociologia e uso múltiplo de espécies arbóreas em floresta manejada, comunidade Santo Antônio, município de Santarém, estado do Pará. *Acta Amazonica*. 2012;42(2):185-94.
103. Ritter RA, Monteiro MVB, Monteiro FOB, Rodrigues ST, Soares ML, Silva JCR, et al. Ethnoveterinary knowledge and practices at Colares island, Pará state, eastern Amazon, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*. 2012;144(2):346-52.
104. Monteiro MVB, Bevilaqua CML, Palha MdDC, Braga RR, Schwanke K, Rodrigues ST, et al. Ethnoveterinary knowledge of the inhabitants of Marajá Island, Eastern Amazonia, Brazil. *Acta Amazonica*. 2011;41(2):233-42.
105. Souza Junior OGD, Cal RVR, Amoury Junior RRC, Rocha ABMA. Efeito do óleo de andiroba em cavidade peritoneal de ratos. *Revista Paraense de Medicina*. 1999;13(2):47-50.
106. Brito NMB, Silva PRFdS, Silva GCFd, Casella SFM, Sampaio ARS, Carvalho RdA. Avaliação macroscópica de feridas cutâneas abertas, em ratos, tratadas com óleo de andiroba. *Revista Paraense de Medicina*. 2001;15(2):17-22.
107. Freire DdCB, Brito-Filha CRdC, Carvalho-Zilse GA. Efeito dos óleos vegetais de andiroba (*Carapa* sp.) e Copaíba (*Copaifera* sp.) sobre forídeo, pragas de colméias, (Diptera: Phoridae) na Amazônia Central. *Acta Amazonica*. 2006;36(3):365-8.
108. Ribas J, Carreño AM. Avaliação do uso de repelentes contra picada de mosquitos em militares na Bacia Amazônica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010;85(1):33-8.
109. Brasil. Resolução - RDC nº 10, de 9 de março de 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
110. Brasil. Instrução Normativa - IN nº 02, de 13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2014.
111. Lima MRFd. Estudo de plantas e compostos naturais e atividades moluscicida, antimicrobiana e frente a artemia salina [Dissertação]: Universidade Federal de Alagoas; 1999.
112. Silva CCd, Costa EGdC, Ramos HTF, Guimarães RdT, Garcia AH. Não-preferência para ovoposição de *Zabrotes subfasciatus* (Boheman, 1833) em feijão tratado com diferentes produtos de origem vegetal. *Pesquisa Agropecuária Tropical*. 1996;26(2):51-6.
113. Xavier VM, Message D, Picanço MC, Bacci L, Silva GA, Silva Benevenuto Jd. Impact of botanical insecticides on indigenous stingless bees (hymenoptera: Apidae). *Sociobiology*. 2010;56(3):713-25.
114. Brito MVH, Brazão RV, Siqueira RBP, Santos MTd. Efeito do óleo de andiroba em cultura de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*: estudo in vitro. *Revista Paraense de Medicina*. 2001;15(1):36-40.
115. Packer JF, Luz MMSd. Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2007;17(1):102-7.
116. Menezes TOdA, Alves ACBA, Vieira JMdS, Menezes SAFd, Alves BP, Mendonça LCdV. Avaliação in vitro da atividade antifúngica de óleos essenciais e extratos de plantas da região amazônica sobre cepa de *Candida albicans*. *Revista de Odontologia da UNESP (Online)*. 2009;38(3):184-391.
117. Reis SRNI. Efeito imunomodulador e antiviral de plantas medicinais na infecção in vitro de monócitos humanos pelo vírus DENGUE-2 [Tese]: Fundação Oswaldo Cruz; 2007.
118. Rodrigues BD, Fonseca AXC, Brito MVH, Brito NMB, Brito RB. Efeito do óleo de andiroba na isquemia e reperfusão renal em ratos. *Revista Paraense de Medicina*. 2008;22(2):9-16.
119. Teixeira RKC, Houat AdP, Costa FLdS, Saraiva Filho JCdP, Yasojima EY, Brito MVH. Efeito do óleo de andiroba na sobrevida de camundongos submetidos à sepse abdominal. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. 2012;10(5):407-9.

120. Saad GdA, Léda PHdO, Sá IMd, Seixlack ACdC. Fitoterapia Contemporânea: Tradição e ciência na prática clínica. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
121. Harger CA, inventor Tratamento de hemorróidas, com óleo vegetal extraído de plantas da espécie das copaíferas (Copaíba) 2002.
122. Moreira MC, inventor Composição química cremosa para tratamento de vitiligo 1998.
123. Souza VCBd, inventor Composição untuosa balsâmica e seu processo de preparação. 1998.
124. Pessa J, inventor Pediculicide compositions. 2009.
125. Henriques MdGMdO, Monteiro CP, Siani AC, Guilhermino JdF, Ramos MFdS, Sampaio ALF, et al., inventors; Composições medicamentosas à base de extrato de *Carapa guianensis* e/ou dos compostos químicos isolados desse extrato. 2004.