



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

ROSALIN SANTANA BARRETO

***Tabebuia rosea*: uma revisão sistemática de suas propriedades
farmacológicas e uso na medicina tradicional**

SÃO CRISTÓVÃO

2021

ROSALIN SANTANA BARRETO

Tabebuia rosea: uma revisão sistemática de suas propriedades farmacológicas e uso na medicina tradicional

2021

ROSALIN SANTANA BARRETO

***Tabebuia rosea*: uma revisão sistemática de suas propriedades farmacológicas e uso na medicina tradicional**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Luna Cândido

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Carla Maria Lins de Vasconcelos

SÃO CRISTÓVÃO

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

B273t Barreto, Rosalín Santana
Tabebuia rosea : uma revisão sistemática de suas propriedades farmacológicas e uso na medicina tradicional / Rosalín Santana Barreto ; orientador Alexandre Luna Cândido. – São Cristóvão, SE, 2022.
45 f. : il.

Dissertação (mestrado em Biotecnologia)– Universidade Federal de Sergipe, 2022.

1. Tabebuia – Uso terapêutico. 2. Plantas medicinais. I. Cândido, Alexandre Luna, orient. II. Título.

CDU 615.322

ROSALIN SANTANA BARRETO

***Tabebuia rosea*: uma revisão sistemática de suas propriedades farmacológicas e uso na medicina tradicional**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Luna Cândido

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Carla Maria Lins de Vasconcelos

1º Examinador: Prof. Dr. Charles dos Santos Estevam

2º Examinador: Prof.^a Dr.^a Maria Goretti Fernandes

**Dedico este trabalho aos meus pais, Antônio
(*in memoriam*), homem culto e de caráter
inigualável, e Darci, meu apoio incondicional na
concretização desse sonho.**

Agradecimentos

Enquanto escrevo, várias memórias dignas de reverência cercam o meu pensamento em um momento tão singular quanto este.

Quero, acima de tudo, agradecer a Deus, por me mostrar em meio os caminhos tortuosos da vida, que, com coragem e determinação, sou capaz de tudo e além.

À minha mãe, a fonte de concretização de todos os meus sonhos, dos mais simples aos mais desafiadores, a luz no final do túnel de todos os problemas da minha vida. Se eu vim da senhora, a realização desse momento é parte sua também.

À minha companheira Verônica, por me ensinar a fazer o melhor sempre e me amparar em todos os momentos dessa jornada. Por me acrescentar e me amar tanto.

À minha irmã Perla, por sempre me incentivar, e saber, desde a infância, que esse sonho se tornaria realidade.

Aos meus sobrinhos Iana, meu tesouro de valor incalculável, Rafael, o sinônimo do amor mais puro que uma criança pode representar e Filippo, recém chegado e que, mesmo distante fisicamente, já preenche o meu coração com tanto amor. Vocês trazem alegria à minha vida.

À minha tia e madrinha Fifinha (*in memoriam*), que partiu recentemente, mas vislumbrava em mim, desde a infância, uma pessoa inteligente e responsável tal qual o seu irmão, meu pai.

Aos professores do ensino fundamental, Francisco Vidal, o cerne da minha identificação pelo ensino e não apenas isso, mais ainda, pelo exemplo de postura profissional de um professor. À professora Maria José (*in memoriam*), pela paixão por escrever e falar bem a língua portuguesa. Pelos momentos em que apresentei seminários escolares, lá já estava sendo plantada a semente da vida acadêmica.

Aos professores da graduação, principalmente à prof^a Aglaé, por reforçar a minha capacidade de ir adiante com a pesquisa e a docência.

A todos os meus alunos, que sempre me incentivam e despertam em mim o melhor que posso ser como professora. Isso só me faz ir além e me aprimorar.

À Universidade Federal de Sergipe, em especial ao PROBIO, pela oportunidade de realizar meu sonho de cursar o mestrado e por me permitir conhecer um universo tão vasto em conhecimento, que é o da Biotecnologia.

Aos professores do Núcleo de Pós-Graduação em Biotecnologia, em especial, à Prof.^a Dr.^a Carla Maria Lins de Vasconcelos, pelo apoio nas orientações e pelo incentivo, e à Prof.^a Dr.^a Brancilene Santos Araujo, pela cooperação nos mais diversos segmentos.

Ao professor e orientador Dr. Alexandre Luna Cândido, pelos ensinamentos e transmissão de conhecimentos, fundamentais para a minha formação acadêmica.

À Prof.^a Dr.^a Maria Goretti Fernandes, pelo apoio imensurável, principalmente durante a pandemia, e por ter acreditado no meu progresso e meu potencial.

A Sandra Valéria, que acabou se tornando uma co-orientadora nos momentos finais do mestrado, por me apresentar uma nova modalidade de pesquisa que, inevitavelmente, me acompanhará por muito tempo na minha trajetória acadêmica.

Aos colegas do mestrado, que, juntos, em meio à pandemia e suas particularidades, conseguimos produzir grandes projetos que certamente ficarão marcados em nossas vidas.

À turma do laboratório, Ítalo, LÍlian, Marta e demais funcionários, pela disponibilidade, solicitude e apoio. Vocês merecem todo o reconhecimento.

Quem alcança seu ideal, vai além dele.
(Friedrich Nietzsche, “Além do Bem e do Mal”, Cia das Letras, ano 2001, Aforismo 73, pág. 68)

*“Há tanta coisa que você pode aprender em um lugar,
quanto mais espero, mais tempo eu perco” (Madonna)*

Rosalin Santana Barreto, Alexandre Luna Cândido, *Tabebuia rosea*: uma revisão sistemática de suas propriedades farmacológicas e uso na medicina tradicional, Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PROBIO), 2021

Resumo: A *Tabebuia rosea* é uma planta nativa do sul do México, América Central e parte da América Latina, e é usada tradicionalmente no tratamento de picadas de cobra, úlceras, câncer, diabetes e afecções da pele. Os extratos obtidos de diferentes partes dessa planta têm evidenciado variadas atividades farmacológicas na literatura. Esta revisão sistemática objetivou descrever e estruturar as principais ações farmacológicas e o seu uso na medicina tradicional através de busca nos bancos de dados PubMed, Scopus, Science Direct, Scielo e Lilacs, utilizando as palavras-chave ‘Tabebuia’; ‘Plant Extracts’ e ‘Medicine Traditional. Foram totalizados 234 documentos científicos, dos quais 9 artigos atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos. Os resultados mostraram que extratos obtidos de *T. rosea* apresentaram atividades farmacológicas tais como anti-hemorrágica, antiofídica, ansiolítica e antiulceral. Além disso, ficou evidenciada a presença de atividade anti-inflamatória por inibição do óxido nítrico, prostaglandina 2 e TNF- α , e uma potente atividade antioxidante semelhante a quercetina, associado a diminuição dos níveis de Nrf2 (fator eritróide nuclear 2) no citoplasma e aumento no núcleo, assim como, aumento na expressão de NQO1 (NADPH quinona oxidoreductase). Também foi evidenciada atividade antiproliferativa em diferentes linhagens de células tumorais e ausência de atividade antifúngica. O uso tradicional, além dos já conhecidos, foi evidenciado em disfunções ginecológicas, respiratórias, hepáticas e em crises epiléticas. A utilização recorrente da *T. rosea* nas pesquisas em países da América Latina dá crédito à importância dos estudos. Sendo assim, a continuidade das pesquisas de suas propriedades, bem como a descoberta de novas atividades é de suma importância como estratégia inovadora na prevenção e tratamento de várias doenças.

Palavras-chave: *Tabebuia rosea*; atividade farmacológica; medicina tradicional

Rosalin Santana Barreto, Alexandre Luna Cândido, *Tabebuia rosea*: a systematic review of your properties and pharmacological activities, Graduate Program in Biotechnology (PROBIO), 2021

ABSTRACT: *Tabebuia rosea* is a plant native to southern Mexico, Central America and part of Latin America, and is traditionally used to treat snake bites, ulcers, cancer, diabetes and skin conditions. The extracts obtained from different parts of this plant have shown different pharmacological activities in the literature. This systematic review aimed to describe and structure the main pharmacological actions and their use in traditional medicine by searching the PubMed, Scopus, Science Direct, Scielo and Lilacs databases, using the keywords 'Tabebuia'; 'Plant Extracts' and 'Traditional Medicine. A total of 234 scientific documents were founded, of which 9 articles met the established inclusion criteria. The results showed that extracts obtained from *T. rosea* showed pharmacological activities such as anti-hemorrhagic, antiophidic, anxiolytic and antiulcer. In addition, the presence of anti-inflammatory activity by inhibition of nitric oxide, prostaglandin 2 and TNF- α was evidenced, and a potent antioxidant activity similar to quercetin, associated with a decrease in the levels of Nrf2 (nuclear erythroid factor 2) in the cytoplasm and an increase in the nucleus, as well as an increase in the expression of NQO1 (NADPH quinone oxidoreductase). Antiproliferative activity was also evidenced in different tumor cell lines and absence of antifungal activity. The traditional use, in addition to those already known, was evidenced in gynecological, respiratory, liver dysfunctions and epileptic seizures. The recurrent use of *T. rosea* in research in Latin American countries gives credit to the importance of the studies. Therefore, the continuity of research into its properties, as well as the discovery of new activities, is of paramount importance as an innovative strategy in the prevention and treatment of various diseases.

Keywords: *Tabebuia rosea*; pharmacological activity; traditional medicine

SUMÁRIO

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de Figuras	iv
Lista de Tabelas	v
Abreviaturas e siglas	vi
1. Introdução	1
1.1. Taxonomia	3
1.2. Traços botânicos.....	4
1.3 Distribuição geográfica	6
1.4 Uso tradicional	7
1.5 Atividades farmacológicas.....	7
2. Objetivos	8
2.1. Objetivo Geral.....	8
2.2. Objetivos Específicos	8
3. Materiais e Métodos	9
4. Resultados	10
4.1. Distribuição geográfica	19
4.2. Classificação das revistas e autores.....	13
4.3. Uso tradicional e atividades farmacológicas.....	14
4.3.1 Atividade anti-hemorrágica	19
4.3.2 Atividade antiofídica	20
4.3.4 Atividade anfúngica	21
4.3.5 Atividade ansiolítica.....	21
4.3.6 Atividade antiulceral	22
4.3.7 Atividade antioxidante.....	23
4.3.8 Atividade anti-inflamatória.....	25
4.3.9 Atividade antiproliferativa	25
5. Discussão	26
6. Conclusões	34
7. Perspectiva Futura	34
Referências	36
Publicações	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Flores da <i>T. rosea</i>	4
Figura 2. Aspecto do caule, folhas e flores da <i>T. rosea</i>	5
Figura 3. Alto florescimento: uma das grandes características da <i>T. rosea</i>	7
Figura 4. Fluxograma da revisão sistemática	10
Figura 5. Mapa dos países que trabalham com atividades farmacológicas da <i>T. rosea</i>	11
Figura 6. Distribuição geográfica da <i>T. rosea</i> nas Américas	12
Figura 7. Distribuição da <i>T. rosea</i> no Brasil	13
Figura 8. Classificação das revistas de acordo com o Qualis.....	13
Figura 9. Principais autores que trabalham com atividades farmacológicas da <i>T. rosea</i>	14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sinônimos para <i>T. rosea</i>	3
Tabela 2. Nomes comuns da <i>T. rosea</i> de acordo com o país.....	6
Tabela 3. Caracterização da <i>T. rosea</i>	15

ABREVIATURAS E SIGLAS

- ALA – Ácido alfa-lipóico
- B16F10 - Melanoma de pele de camundongo
- CIM – Concentração inibitória mínima
- COX - 2 – ciclooxigenase-2
- CUR – Curcumina
- DMH – Dose hemorrágica mínima
- DPPH - 2,2 - difenil - 1 - picrilhidrazil
- EAG – Equivalente de ácido gálico
- HepG2 – Hepatocarcinoma humano
- IFI – Infecção fúngica invasiva
- I.d – Intradérmico
- I.p – Intraperitoneal
- I.v – Intravenoso
- EMTR – Extrato metanólico da *Tabebuia rosea*
- MTT - 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difenil tetrazólio)
- Nrf2 - Fator nuclear 2 relacionado ao eritróide
- NO – Óxido nítrico
- NQO1 – NADPH quinona oxidoreductase
- ORAC – Capacidade de absorção do radical de oxigênio
- PBS – Solução salina tamponada com fosfato
- PG – Prostaglandina
- PGE2 – Prostaglandina E2
- PNPIC – Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
- TE – equivalente de Trolox
- TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa
- V.o – Via oral

1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais com finalidade terapêutica é uma prática histórica que se perpetuou ao longo do tempo em várias culturas distintas que transmitiram seus saberes ao longo das gerações. O Brasil, com vasta biodiversidade, tem contribuído significativamente na descoberta de várias propriedades biológicas e farmacológicas de diferentes classes de plantas e nos estudos científicos que comprovam a eficácia do seu uso consciente e seguro (BRITO *et al.*, 2021; BADKE *et al.* 2011; BALUNAS; KINGHORN, 2005).

A utilização de plantas medicinais teve seu reconhecimento aprovado a nível mundial com o apoio da Organização Mundial da Saúde (OMS), que as caracterizou como sendo toda espécie vegetal cujas partes apresentam substâncias químicas capazes de exercer atividade farmacológica capaz de curar ou tratar várias doenças (OMS, 1998). No Brasil, desde 2006, com o respaldo da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), os usuários da Atenção Primária no SUS são favorecidos com a utilização da fitoterapia (BRASIL, 2016; MATTOS *et al.*, 2018).

É sabido que os benefícios oriundos da exploração das propriedades fitoterápicas são considerados favoráveis à saúde humana, desde que, tanto o usuário tenha conhecimento prévio de sua finalidade e riscos quanto o profissional responsável tenha discernimento suficiente para respeitar o aspecto holístico humano (ISERHARD *et al.*, 2009). As atividades farmacológicas são desempenhadas pelos princípios ativos presentes nas plantas capazes de desempenhar as atividades biológicas no processo de cura e os seus compostos identificados podem contribuir para pesquisa e estudo de novas modalidades de tratamento (ROCHA *et al.*, 2021; GIANG; OTSUKA, 2018).

Em meio à imensa variedade de espécies de plantas medicinais merece destaque o gênero *Tabebuia*, maior e mais importante da família Bignoniaceae, com mais de 100 gêneros e mais de 800 espécies, popularmente conhecido como “taheebo”, “lapacho”, pau d’arco” e “ipê” e que tem despertado o interesse da comunidade acadêmica no estudo de seus metabólitos secundários reconhecidamente eficazes no combate a várias doenças, como naftoquinonas, quininas, furanonaftoquinonas, ácidos fenólicos, cumarinas, flavonóides e iridóides (HAWARY *et al.*, 2021; HAMED *et al.*, 2020; FISCHER *et al.*, 2004; SHARMA *et al.*, 1988; KOYAMA *et al.*, 2000).

Durante muito tempo, a divisão taxonômica do gênero *Tabebuia* passou por várias modificações, na medida em que a diversidade morfológica era desbravada pelos pesquisadores da época, causa esta controversa entre vocábulos dos táxons diante da sinonímia (GROSE; OLMSTEAD, 2007). Dentre os pesquisadores, Mattos (1970), por exemplo, reconheceu diferenças a partir de análises em ipês no Brasil, ao assegurar em sua teoria que estas árvores não faziam parte do gênero (FARIAS-SINGER; SINGER, 2014), enquanto Gentry (1972), foi mais rígido quanto às possibilidades de novas divisões atestando-as como desnecessárias e injustificadas.

Dentre as espécies mais conhecidas está a *Tabebuia rosea* (Bertol.) Bertero ex A.DC., árvore tradicionalmente conhecida como “ipê rosa” e vulgarmente chamada de “árvore da trombeta rosa”. Possui como características mais marcantes suas flores aromáticas, que se dispõem em formato em sino na coloração roxa e rosa, frutos castanho-escuros quando maduros, sementes achatadas em formato de coração, odor fresco adocicado semelhante à melancia e grande dimensão, que se estende até 30 m de altura, além de servir em construções e carpintaria (RAMALAKSHMI; MUTHUCHELIAN, 2011).

É uma espécie difundida por suas propriedades antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral, antimicrobiana, antibactericida, laxante, diurética, hepatoprotetora e hipoglicêmica, presentes nos extratos de suas folhas, flores e casca, seus chás possuem efeitos antipiréticos e ampla difusão entre as comunidades tradicionais nos tratamentos de úlceras, sífilis, candidíase, câncer, diabetes, prisão de ventre dentre outros (GARZÓN-CASTAÑO *et al.*, 2021; EL-HAWARY *et al.*, 2021; JIMÉNEZ-GONZÁLES *et al.*, 2018; MELCHOR-MONCADA; LUZ, 2018; HEMAMALINI; SAMBASIVA, 2014).

É uma espécie bastante popular na cultura tailandesa, utilizada empiricamente em regiões rurais de países latino-americanos, no tratamento de afecções de pele, infecções por fungos e leveduras, e mais recentemente no tratamento da obesidade (PAGAZA-STRAFFON *et al.*, 2021; SINDHUJA; BELAGALI, 2020; SICHAEM *et al.*, 2012). O estudo de suas atividades farmacológicas tem sido evidenciado em países como: Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Egito, Guatemala, Índia, Panamá e Tailândia (EL-HAWARY *et al.*, 2021; GARZÓN-CASTAÑO *et al.*, 2021; MOUSSA; MOSTAFA, SINGAB, 2019; JIMÉNEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2018; HEMAMALINI; RAO, 2014; KIRANMAI; HEMAMALINI; VASIREDY, 2013; VIJUSHA *et al.*, 2013; SICHAEM *et al.*, 2012; SVETAZ *et al.*, 2010; NÚÑEZ *et al.*, 2004; OTERO *et al.*, 2000).

Ademais, a madeira oriunda de suas árvores é considerada de boa qualidade, produz excelentes acabamentos na fabricação de móveis, instrumentos musicais, artesanato, decoração de interiores e seus galhos e resíduos podem ser aproveitados para lenha ou carvão (MUÑOZ-FLORES *et al.*, 2017). Possui ainda propriedades melíferas e mudas testadas na utilização de biofertilizantes e fertilizantes sintéticos, para melhoramento no crescimento e resistência a patógenos, e a sombra produzida em decorrência de suas dimensões amplas auxiliam em processos de agrossilvicultura (RUEDA *et al.*, 2021; SÁENZ-REYES *et al.*, 2020; VÁZQUEZ-LUNA *et al.*, 2020; PADOVAN *et al.*, 2018).

Apesar de seu respaldo em meio às comunidades e eficácia de suas atividades farmacológicas nos estudos científicos, ainda são escassas na literatura as informações a respeito da *T. rosea* e nenhuma revisão específica sobre essa espécie foi encontrada. Com o propósito de reunir todas as informações obtidas sobre suas atividades farmacológicas, componentes majoritários,

distribuição geográfica, aplicação na medicina tradicional e tipos de estudo, esta revisão objetivou elucidar a sua importância até o momento e auxiliar em futuras pesquisas e continuidade do seu estudo.

1.1 Taxonomia

A *T. rosea* também é conhecida como *Tabebuia rosea* (Bertol.) Bertero ex A.DC. como se apresenta no site www.worldfloraonline.org e apresenta dez sinônimos, dos quais dois se enquadram no nível de confiança 1, conforme mostrado na Tabela 1, que são: *Tabebuia pentaphylla* var. *leucoxydon* Kuntze e *Tabebuia pentaphylla* var. *normalis* Kuntze. Sinônimos para *Tabebuia rosea* (Bertol.) Bertero ex A.DC. que se enquadraram no nível de confiança 3, foram: *Bignonia fluviatilis* G.Mey; *Couralia rosea* (Bertol.) Donn.Sm.; *Sparattosperma roseum* (Bertol.) Miers; *Tabebuia mexicana* (Mart. ex DC.) Hemsl.; *Tabebuia punctatissima* (Kraenzl.) Standl.; *Tecoma mexicana* Mart. ex DC.; *Tecoma punctatissima* Kraenzl.; *Tecoma rosea* Bertol. Os níveis de confiança são parâmetros de imprecisão do verdadeiro tamanho do efeito em uma população de interesse estimado em uma população de estudo (PATINO; FERREIRA, 2015).

Sua etimologia deriva do nome nativo brasileiro “tabebuia” ou “taiaveruia” e o epíteto da espécie “rosea” significa cor de rosa (VELÉZ-GAVILÁN, 2016). Seus achados históricos possuem relatos na região do Caribe no final da década de 1980 e no Sri Lanka em 1888 (MISSOURI BOTANICAL GARDEN, 2016; PROTA, 2016).

Tabela 1. Sinônimos para *T. rosea*.

Sinônimos	Observação
<i>Tabebuia rosea</i> (Bertol.) Bertero ex A. DC	Nome aceito
<i>Bignonia fluviatilis</i> G.Mey	Nível de confiança 3
<i>Couralia rosea</i> (Bertol.) Donn.Sm.	Nível de confiança 3
<i>Sparattosperma roseum</i> (Bertol.) Miers	Nível de confiança 3
<i>Tabebuia mexicana</i> (Mart. ex DC.) Hemsl.	Nível de confiança 3
<i>Tabebuia pentaphylla</i> var. <i>leucoxydon</i> Kuntze	Nível de confiança 1
<i>Tabebuia pentaphylla</i> var. <i>normalis</i> Kuntze	Nível de confiança 1
<i>Tabebuia punctatissima</i> (Kraenzl.) Standl.	Nível de confiança 3
<i>Tecoma mexicana</i> Mart. ex DC.	Nível de confiança 3
<i>Tecoma punctatissima</i> Kraenzl.	Nível de confiança 3
<i>Tecoma rosea</i> Bertol.	Nível de confiança 3

Fonte: WORLDFLORAONLINE (2020).

1.2 Traços botânicos

A família Bignoniaceae, tradicionalmente conhecida como família dos ipês, se apresenta com árvores grandes, arbustivas, inflorescências axilares, terminais ou em couve-flor, florescimento em épocas específicas do ano com cores, tamanhos e formas variados e frutos do tipo cápsula com deiscência paralela ou perpendicular ao septo (CAMARINHA *et al.*, 2015).

A *Tabebuia rosea* (Bertol.) Bertero ex. A. DC, também conhecida como ipê rosa ou “árvore da trombeta rosa” é muito conhecida por suas propriedades ornamentais nas cidades e pelo uso de sua madeira (VELÉZ-GAVILÁN, 2016). Pode medir até 30 metros de altura e 1 m de diâmetro, possui casca escamosa e estreita, flores rosadas em formato de sino nas cores rosa e roxa com interior amarelo, frutos em formato de cápsula linear-cilíndrica como mostrado na Figura 1, madeira superficialmente similar ao carvalho, odor levemente adocicado quando fresca e tem como vantagem fácil adaptação em ambientes na altura do nível do mar até altitudes de 1200 metros (BETANCUR *et al.*, 2018; SOCOLOWSKI; TAKAKI, 2006).



Figura 1. Flores da *T. rosea*.
Fonte: nparks.gov.sg/florafaunaweb



Figura 2. Aspecto do caule, folhas e flores da *T. rosea*.
Fonte: nparks.gov.sg/florafauweb

No Brasil, tem ampla utilização em arborização de ruas e avenidas devido seu florescimento intenso, como mostrado na Figura 2 (LORENZI *et al.*, 2003). É considerada a árvore nacional de El Salvador. Em inglês, recebe os nomes de mayflower, pink trumpet-tree, roble, rosy trumpet-tree, white cedar, white wood. Em espanhol como apamate, cortez, falso roble, flormorado, Guayacán rosado, macuelizo, ocobo e roble, enquanto em francês é conhecida como tabébuia rose (VELÉZ-GAVILÁN, 2016). A Tabela 2 demonstra as formas populares como a *T. rosea* é chamada em alguns países:

Tabela 2. Nomes comuns da *T. rosea* de acordo com o país.

Nomes comuns	País
Pink Tecoma	Austrália
Greenheart ebony	Belize
Tajibo	Bolívia
Apamate; flor morado; Guayacán de flor rosada; Guayacán flor rosao; Guayacán lila o morao; ocobo; roble de río; roble flor morado; roble sabanero	Colômbia
Roble blanco; roble de sabana	Costa Rica
Roble de yugo	Cuba
Trompettrae	Dinamarca
Macuilís; maculez; maculigua; maquilishuat	El Salvador
Cañaguaste; ebano; ocobe; roble de Guayaquil	Ecuador
Cortés; maculizo; mano de león	Honduras
Basant rani; chompu	Índia
Amapa rosa; amapola; cachaua; maculís; palo rosa; roble de San Luis; roble pietro; rosa morada	México
Roble macuelizo; roble venezolano	Nicarágua
Paliperro; palo yugoi; tahuari	Peru
Ipê-rosa; tabebuia branca; tabebuia cor de rosa	Portugal
Roble venezolano	Porto Rico
Roble blanco	República Dominicana
New World trumpet; trumpet tree	Singapura
Trumpetträd	Suécia
Greenheart	Suriname
Phanthip; pink powi	Trinidad e Tobago
Apamate; roble blanco; roble negro; uorumo	Venezuela

Fonte: VÉLEZ-GAVILÁN (2016).

1.3 Distribuição geográfica

A *T. rosea* tem atualmente ampla distribuição em todos os continentes, já que a utilização ornamental tem feito crescer a sua procura, para manutenção em viveiros, principalmente na Europa, Ásia e Américas, mas é nativa do sul do México, América Central e norte da América do Sul (ENCYCLOPEDIA OF LIFE, 2016; MISSOURI BOTANICAL GARDEN, 2015). No Brasil, a *T. rosea* se distribui entre as regiões Centro-Oeste, no Distrito Federal e Goiás, e Sudeste, no Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo (LOHMANN, 2015).

É uma planta de florescimento intenso, portanto, é durante o mês de outubro a sua fase de maior visibilidade, e na primeira quinzena de novembro a fase de amadurecimento de seus frutos, como visto na Figura 3 (ZAPATER *et al.*, 2009).



Figura 3. Alto florescimento: uma das grandes características da espécie *T. rosea*.
Fonte: nparks.gov.sg/florafauweb

1.4 Uso tradicional

A *T. rosea* tem sido evidenciada na medicina tradicional em tratamentos antipiréticos, antimalárico, anticâncer (câncer uterino), tratamentos de picadas de cobra, infecções oculares, anemia, prisão de ventre, amigdalite (EL-HAWARY *et al.*, 2021), úlceras, sífilis, candidíase, problemas gastrointestinais, diabetes, alergias, constipação (HEMAMALINI; SAMBASIVA, 2014) distúrbios ginecológicos, distúrbios respiratórios, distúrbios hepáticos, cólera e epilepsia (MELCHOR-MONCADA; LUZ, 2018; VIJUSHA *et al.*, 2013) e no tratamento de afecções de pele e infecções por fungos e leveduras (SINDHUJA; BELAGALI, 2020; JIMÉNEZ-GONZÁLES *et al.*, 2018; SICHAEM *et al.*, 2012). As formas mais comumente usadas são os chás de suas folhas e casca, reconhecidos no tratamento da redução da febre, no tratamento do diabetes, da malária, sífilis e doenças parasitárias, e o método de infusão das folhas, que atua no combate à febre tifoide (HERRERA-CANTO, 2015; HEMAMALINI; SAMBASIVA, 2014).

1.5 Atividades farmacológicas

Em meio às atividades farmacológicas, estudos têm evidenciado a presença em diferentes partes da *T. rosea*, como casca do caule, folhas e flores. Dentre as principais, se destacam: antioxidante, antiulceral, antiofídica, antiobesidade, antiproliferativa, antibacteriana, antifúngica e anti-inflamatória (PAGAZA-STRAFFON *et al.*, 2021; SICHAEM *et al.*, 2012).

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- ✓ Descrever as atividades farmacológicas da planta *Tabebuia rosea* bem como sua aplicação na medicina tradicional.

2.2 Específicos

- ✓ Mapear os países que trabalham com atividades farmacológicas presentes nos extratos e/ou compostos bioativos da *T. rosea*;
- ✓ Analisar o escopo e a variedade de literatura sobre as atividades farmacológicas presentes nos extratos e/ou compostos bioativos da *T. rosea* no âmbito nacional e internacional;
- ✓ Identificar os principais autores/estudiosos que desenvolveram atividades farmacológicas presentes nos extratos e/ou compostos bioativos da *T. rosea*;
- ✓ Destacar a aplicação da *T. rosea* na medicina tradicional;
- ✓ Estruturar as atividades farmacológicas presentes nos extratos e/ou compostos bioativos da *T. rosea*.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Ao construir uma revisão sistemática de literatura são consideradas diferentes abordagens, tais como as revisões bibliométrica, integrativa e meta-análise. Em todas essas propostas existe a preocupação de se concentrar nos principais estudos publicados para identificar padrões sobre características de pesquisa ou limitações nos campos de estudo (CARVALHO; FLEURY; LOPES, 2013; REDONDO *et al.*, 2017).

Foi realizada uma revisão de literatura reunindo todas as atividades farmacológicas e uso na medicina tradicional a respeito da *T. rosea*, inclusive em testes *in vivo*, *in vitro* e *in situ*, a partir de buscas condizentes com uma revisão sistemática. As bases de dados escolhidas foram: *PubMed*, *Scopus*, *Science Direct*, *SciELO* e *Lilacs*, pelo reconhecimento como bases multidisciplinares de pesquisa nos cenários nacional e internacional. As palavras-chave utilizadas foram: ‘*Tabebuia*’; ‘*Plant Extracts*’ e ‘*Medicine Traditional*’, no idioma inglês, com os operadores booleanos “AND” e “OR”, para efeitos de amplitude e restrição à pesquisa.

Os critérios de inclusão adotados foram: 1) descritores em inglês; 2) título ou abstract versando sobre a temática; 3) artigos disponíveis na íntegra e 4) originais e no idioma inglês. Para os critérios de exclusão foram estabelecidos: 1) eliminação de artigos duplicados; 2) artigos que não abordassem a *Tabebuia rosea* no resumo; 3) capítulos de livro; revisões sistemáticas e 4) textos contendo apenas o resumo.

4. RESULTADOS

Foram totalizados 234 documentos científicos, dos quais 135 resultados foram encontrados na base de dados ScienceDirect, 68 no Scopus, 25 no PubMed, 5 no Scielo e 1 no Lilacs. Em seguida, todos os resumos foram lidos e analisados, onde destes, 99 documentos foram excluídos por serem repetidos. Dos 135 documentos restantes, 122 foram removidos por atenderem aos seguintes critérios de exclusão: não se tratar da planta *T. rosea*; não tratar de atividades farmacológicas da planta; capítulos de livro; revisões sistemáticas já existentes. Os 13 documentos restantes foram separados para leitura a partir da busca manual de referências dos 234 artigos. Destes, foram excluídos 4, por conterem texto apenas com resumo. A seleção finalizou com 9 documentos científicos compatíveis com a revisão, conforme mostrado no fluxograma da Figura 4.

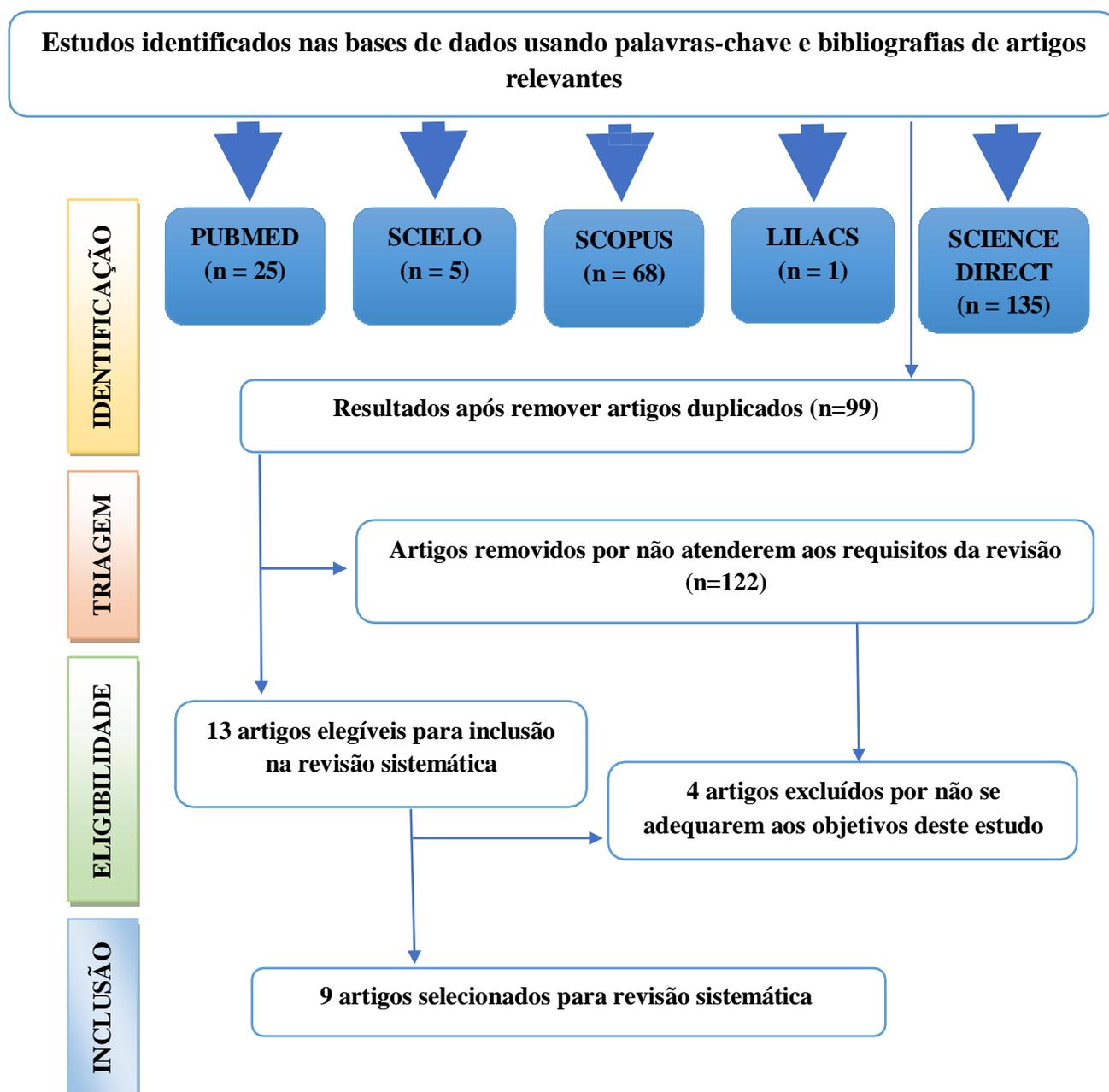


Figura 4. Fluxograma da revisão sistemática
Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

4.1. Distribuição geográfica

Para pesquisa da distribuição geográfica da *T. rosea*, foram utilizados sites e artigos científicos, além do site mapchart.org para criação dos mapas de distribuição, presentes nas Figuras 5 e 6. Através dos resultados obtidos foi possível traçar os países que trabalham no desenvolvimento de estudos de suas atividades farmacológicas, como Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Egito, Guatemala, Índia, Panamá e Tailândia, conforme demonstrado na Figura 5.

A Figura 6 mostra a distribuição geográfica da *T. rosea* nas Américas, onde a mesma pode ser encontrada desde o México, passando por toda a América Central e em parte dos países sul-americanos, como Brasil, Bolívia, Colômbia, Equador, Guiana, Guiana Francesa, Uruguai e Venezuela. No Brasil, a distribuição geográfica ocorre nas regiões Sudeste, abrangendo os estados de Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo, e os estados do Centro-Oeste, Goiás e Brasília, destacados nas cores rosa e amarelo, respectivamente, na Figura 7.

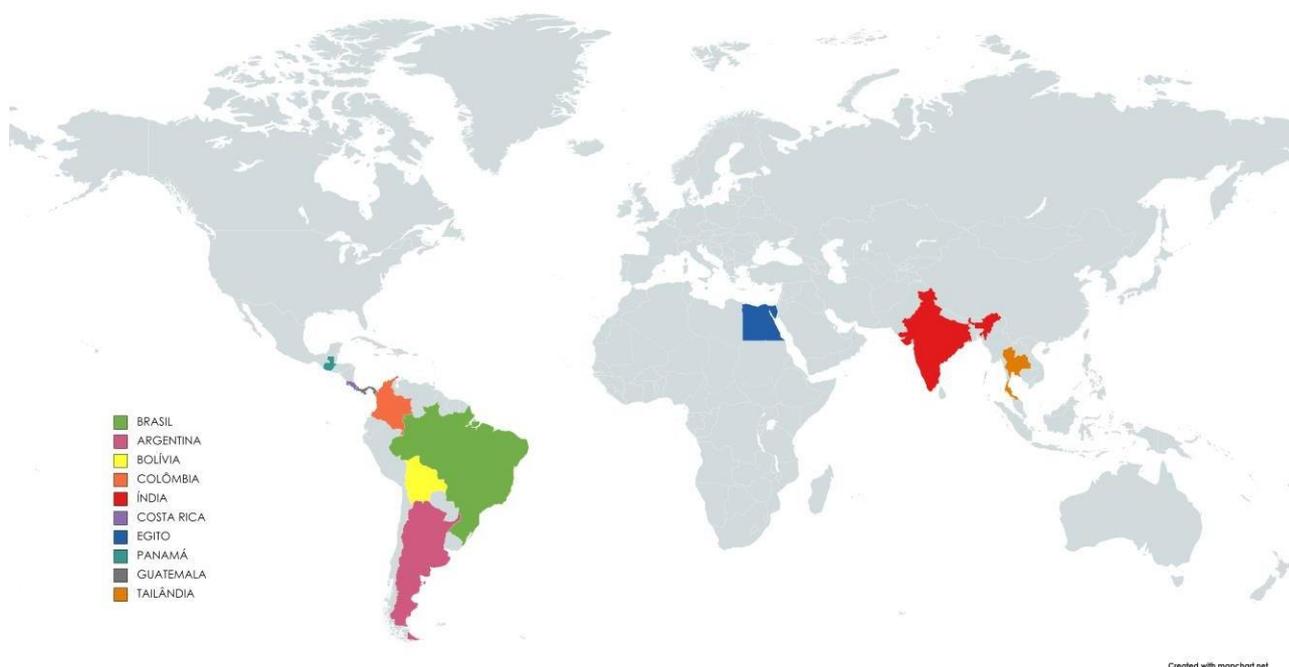


Figura 5. Mapa dos países que trabalham com atividades farmacológicas da *T. rosea*
Fonte: Elaborado pelo autor (2021)



Created with mapchart.net

Figura 6. Distribuição geográfica da *T. rosea* nas Américas.
Fonte: Elaborado pelo autor (2021)



Figura 7. Distribuição da *T. rosea* no Brasil.
Fonte: LOHMANN (2015)

4.2 Classificação das revistas e autores

A Figura 8 representa a classificação das revistas selecionadas para o estudo, de acordo com o estrato atribuído pela plataforma QUALIS. Como pode ser observado, dos 9 artigos científicos selecionados para a revisão sistemática, 6 (66,6%) estão classificados no estrato A, 1 (11,1%) no estrato B1, 1 (11,1%) no estrato C e 1 artigo sem classificação.

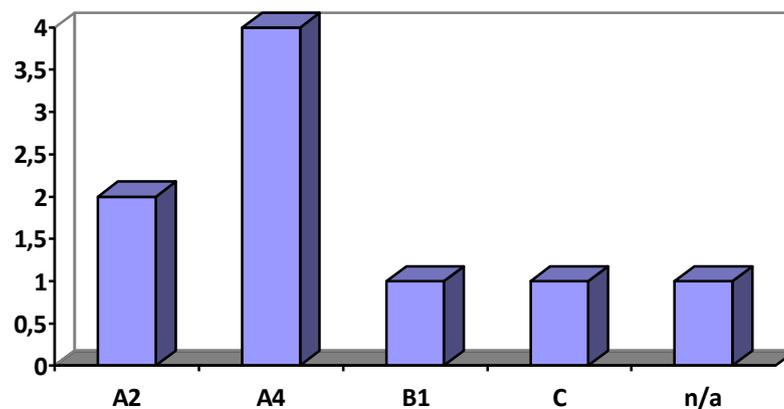


Figura 8. Classificação das revistas de acordo com o Qualis
Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

A Figura 9 mostra os principais autores que trabalham com atividades farmacológicas e medicina popular da *T. rosea* presentes nos resultados, dos quais foram totalizados 4 autores, sendo 3 artigos publicados por Otero, 3 artigos publicados por Núñez, 2 por Jiménez-González e 2 por Hemamalini.

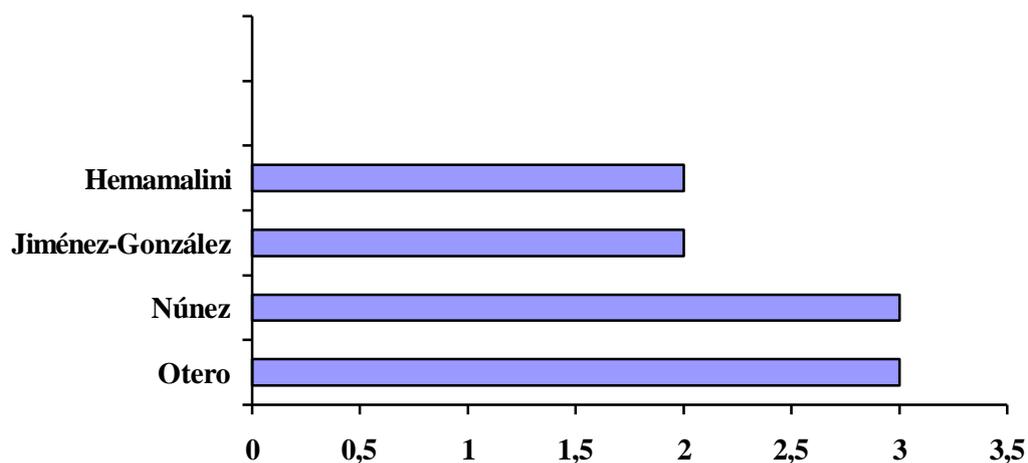


Figura 9. Principais autores que trabalham com atividades farmacológicas da *T. rosea*
Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

4.3 Uso tradicional e atividades farmacológicas

A Tabela 3 detalha as principais atividades farmacológicas estudadas nos extratos e/ou compostos isolados em diferentes partes da *T. rosea* em estudos *in vivo*, *in vitro* e *in situ* e seus respectivos resultados encontrados na literatura, bem como a sua aplicação na medicina tradicional.

Tabela 3. Caracterização da *T. rosea*

Referência	Parte da planta	Tipo de extrato	Modelo	Resultados com o extrato de <i>T. rosea</i>	Uso tradicional	Atividade farmacológica
Otero <i>et al.</i> 2000	Casca do caule	Extrato Etanólico	Camundongos Swiss Webster (18-20 g)	O extrato neutralizou 100% contra a dose hemorrágica mínima do veneno de <i>B. atrox</i>	Tratamento de picada de cobra	Anti hemorrágica
Núñez <i>et al.</i> 2004a	Casca do caule	Extrato Etanólico	Camundongos Swiss Webster (18-20 g)	O extrato neutralizou a formação do edema do veneno de <i>B. asper</i> com capacidade de neutralização de 100% contra o efeito desfibrinante do veneno	Tratamento de picada de cobra	Antiofídica
Núñez <i>et al.</i> 2004b	n. i	Extrato Etanólico	Camundongos Swiss Webster (18-20 g)	O extrato neutralizou o efeito letal dos venenos de <i>L. muta</i> e <i>C. d. cumanensis</i> com doses dependentes	Tratamento de picada de cobra	Antiofídica
Svetaz <i>et al.</i> 2010	n. i	n. i	Cepas de <i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Aspergillus flavus</i> ,	Não foi demonstrado resultado de efeito antifúngico ao ser testada com os dermatófitos ou leveduras neste estudo	Antifúngica, cicatrização de feridas	Antifúngica

Aspergillus fumigatus,
Aspergillus niger,
Cryptococcus neoformans,
Aspergillus flavus,
Aspergillus fumigatus,
Aspergillus niger,
Microscophyton,
Trichophyton,
Epidermophyton floccosum

Kiranmai, Hemamalini e Vasireddy, 2013	Folha	Extrato metanólico	Ratos albinos Wistar (100-130 g)	Redução significativa do índice de úlcera	n. i	Antiulceral
Vijusha <i>et al.</i> 2013	Folha	Extrato metanólico	Ratos albinos (ambos sexos) entre 150-200 g Camundongos albinos (18-25 g)	Os resultados indicaram a presença de leve atividade ansiolítica	Tratamento de câncer, picada de cobra, distúrbios de pele, distúrbios gastrointestinais, distúrbios do trato respiratório, distúrbios ginecológicos, distúrbios hepáticos, epilepsia, cólera, cardiopatias, úlceras, alergias de constipação e redução da febre	Ansiolítica

Hemamalini; Rao, 2014	Folha	Extrato metanólico	Ratos albinos Wistar (ambos sexos, 150-250 g)	O extrato eliminou completamente a formação de radicais livres gerados em úlceras induzidas pelo estresse contido pelo frio, reduziu a formação de úlceras e aumentou o pH gástrico	Tratamento de úlceras, sífilis, problemas gastrointestinais, candidíase, câncer, diabetes, prostatite, prisão de ventre e alergias	Antiulceral
Garzón-Castaño <i>et al.</i> 2021	Casca interna	Extrato de acetato de etila, clorofórmico e n-hexânico	Células HepG2	Os extratos de acetato de etila da <i>T. rosea</i> apresentaram melhor atividade antioxidante, melhor efeito na ativação de Nrf2 e melhor expressão de NQO1	n. i	Antioxidante
Jiménez-González <i>et al.</i> 2018	Folha e casca interna	Extrato metanólico e etanólico	Linhagem de células RAW264.7, HEK-293, HepG2, HeLa, MCF-7 e B16F10	Os extratos de acetato de etila da <i>T. rosea</i> apresentaram maior atividade sequestrante de radical DPPH e maior atividade antioxidante pelo teste ORAC. Os extratos das folhas inibiram em 90% a produção de PGE2 em culturas RAW264.7 na atividade do inibidor COX-2. Os extratos da casca interna inibiram entre 50 e 100%. Os extratos tanto da casca interna quanto das folhas de clorofórmico e hexânico	Tratamento de doenças de pele, como doenças pruriginosas e infecções por fungos e leveduras.	Antioxidante, anti-inflamatória e antiproliferativa

apresentaram melhor efeito inibitório para a produção de TNF- α e apenas o extrato de clorofórmico da folha apresentou atividade antiproliferativa mais representativa para MCF-7, HePG2, B16F10 e HeLa, em ordem decrescente.

Fonte: Elaborado pelo autor (2021)¹

ABREVIATURAS: ALA, ácido alfa-lipóico; B16F10, melanoma de pele de camundongo; CUR, curcumina; DPPH, 2,2 - difenil - 1 - picrilhidrazil; HEK-293, rim embrionário humano; HeLa, adenocarcinoma cervical humano; HepG2, hepatocarcinoma humano; I.p., intraperitoneal; I.v., intravenoso; MCF-7, adenocarcinoma de glândula mamária humana; N.i, não informado; NO, óxido nítrico; NQO1, NADPH quinona oxidoreductase; ORAC, capacidade de absorção do radical de oxigênio; PGE2, prostaglandina 2; RAW264.7, macrófagos de camundongo; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; V.o., via oral.

Nos estudos de Otero *et al.* (2000), Núñez *et al.* (2004a) e Núñez *et al.* (2004b) foram relatados o uso tradicional de partes da *T. rosea* no tratamento de picadas de cobra. Svetaz *et al.* (2020) relataram como uso tradicional em aplicações antifúngicas e em cicatrização de feridas. Vijusha *et al.* (2013) a mencionaram em tratamentos de câncer, picada de cobra, distúrbios de pele, distúrbios gastrointestinais, distúrbios do trato respiratório, distúrbios ginecológicos, distúrbios hepáticos, epilepsia, cólera, cardiopatias, úlceras, alergias de constipação e redução da febre. Nos estudos de Hemamalini e Rao (2014) a espécie foi reportada no tratamento de úlceras, sífilis, problemas gastrointestinais, candidíase, câncer, diabetes, prostatite, prisão de ventre e alergias e Jiménez-González *et al.* (2018) a mencionaram no tratamento de doenças pruriginosas e infecções por fungos e leveduras.

4.3.1 Atividade anti-hemorrágica

O estudo realizado por Otero *et al.* (2000) avaliou a atividade anti-hemorrágica de variados extratos de plantas coletadas em regiões rurais da Colômbia, incluindo a *T. rosea*, com o intuito de verificar a neutralização dos efeitos causados pelos venenos de *Bothrops atrox*. Para testagem da neutralização do veneno *in vivo* ou *in vitro*, camundongos Swiss Webster foram divididos nos seguintes grupos: 1) grupo controle com aplicação apenas do respectivo veneno; 2) grupo com doses variáveis do extrato e 3) grupo com doses variáveis do veneno.

Para avaliação da neutralização dos efeitos hemorrágicos *in vitro*, doses variadas dos extratos foram incubadas com diferentes doses de veneno seguido de injeção via intradérmica (i.d). Uma outra dose era isolada apenas com veneno e mantida como grupo controle. Os resultados demonstraram que o efeito neutralizante foi dependente da dose para o extrato (resultados não mostrados) e que o extrato etanólico da casca do caule de *T. rosea* obteve 100% de neutralização contra a dose hemorrágica mínima (DHM) no valor de 6 µg/camundongo para o veneno de *B. atrox*.

A etapa *in vivo* foi realizada a partir dos resultados dos extratos que demonstraram capacidade de neutralização de 100% *in vitro* contra o efeito hemorrágico do veneno, que foram administrados independentemente, em grupos de quatro camundongos em momentos, doses e vias diferentes. Os resultados mostraram que quando os extratos foram administrados por via oral (v.o.), intraperitoneal (i.p.) ou intravenosa (i.v.), antes da injeção i.d. de veneno (10 mg), houve uma redução significativa na capacidade de neutralização, assim como na administração dos extratos após injeção do veneno (10 mg). A capacidade de neutralização ficou abaixo de 25% para todos eles e desapareceu em alguns casos de acordo com o extrato.

4.3.2 Atividade antiofídica

A avaliação da atividade antiofídica, por Núñez *et al.* (2004a), foi testada utilizando o extrato etanólico da casca do caule da *T. rosea* para neutralizar o edema causado pelo veneno de *Bothrops asper*, em camundongos Swiss Webster. Diferentes doses do veneno ou extrato foram administradas por via subcutânea (s.c.) na almofada do pé direito, enquanto a almofada do pé esquerdo recebeu uma injeção de tampão PBS (controle). O edema foi calculado como a porcentagem de aumento no peso do pé direito em comparação com o pé esquerdo. Os resultados obtidos da neutralização dos efeitos *in vitro* identificaram que o extrato da *T. rosea* foi parcialmente eficaz de uma maneira dependente da dose na neutralização do efeito formador de edema do veneno.

O efeito desfibrinante do veneno e dos extratos foi obtido pela administração via intravenosa (i.v.) na cauda ou intramuscular (i.m.) no músculo gastrocnêmio de grupos de 4 camundongos, com várias doses do veneno ou dos extratos, enquanto o grupo controle recebeu apenas PBS. A dose mínima de desfibrinação seria a dose de veneno que produziria 100% de incoagulabilidade em todos os camundongos, 1 ou 3 h após a injeção i.v. (1,1 µg/camundongo) ou i.m. (40 µg/camundongo), respectivamente. Nenhum dos extratos neutralizou o efeito desfibrinante do veneno de *B. asper* quando foram administrados individualmente por via oral, i.p., i.v ou *in situ*, antes ou depois da injeção do veneno (dados não mostrados).

Também foram avaliados os efeitos do extrato da *T. rosea* administrados por v. o., i.p. ou i.v., 15 ou 60 min antes da administração do veneno. Os resultados mostraram a neutralização pelo extrato do edema de pata induzido pelo veneno, com variações conforme a dose e via administrada (dados não mostrados). Da mesma forma, por essas mesmas vias, 5 minutos após a injeção do veneno, os resultados mostraram variável capacidade de neutralização. No entanto, quando administrado no local da lesão (*in situ*), imediatamente após a injeção do veneno, o extrato de *T. rosea* apresentou aumento da neutralização do edema (31%) mas não conseguiu neutralizar o efeito desfibrinante do veneno de *B. asper* (por v. o., i.p., i.v. ou *in situ*), antes ou depois da injeção do veneno (dados não mostrados).

O estudo de Núñez *et al.* (2004b) avaliou a atividade antiofídica do extrato etanólico da *T. rosea* contra os venenos de *Lachesis muta*, *Micrurus mipartitus* e *Crotalus durissus cumanensis* em camundongos. Os resultados demonstraram que o extrato da *T. rosea* neutralizou o efeito letal do veneno de *L. muta*, com valor de ED₁₀₀ = 1000 µg/camundongo, ou seja, a dose do extrato para proteger o camundongo do efeito letal do veneno em 100% foi de 1000 µg. O extrato também foi capaz de neutralizar o veneno de *C. d. cumanensis* com o valor de ED₁₀₀ = 2000 µg/camundongo.

Os resultados também demonstraram que quando o extrato etanólico da *T. rosea* foi administrado (i.v.) após uma injeção de veneno (i.p.), foi identificada uma redução significativa na sua capacidade de neutralização, em comparação aos experimentos do tipo pré-incubação e não inibiu a atividade letal do veneno de *C. d. cumanensis* ou *M. mipartitus*. Quando administrado no local da lesão, após a injeção do veneno, o extrato da *T. rosea* não apresentou efeito levando os camundongos à morte.

4.3.3 Atividade antifúngica

No estudo realizado por Svetaz *et al.* (2010) foram reunidas 327 espécies de plantas pertencentes a 92 famílias e 251 gêneros da Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Guatemala, Costa Rica e Panamá. As plantas foram divididas em dois grupos: grupo (I) contendo 144 espécies de plantas que possuem usos etnofarmacológicos relacionados a infecções fúngicas, incluindo a *T. rosea*, identificadas como “plantas com relatos de uso de antifúngico tradicional” (PAU) e grupo (II) que incluiu espécies de plantas que possuem usos etnofarmacológicos não relacionados a infecções fúngicas ou que não possuíam nenhum uso tradicional relatado (183 espécies) identificadas como “plantas sem relato de uso de antifúngico tradicional” (PNAU).

Todas as plantas foram avaliadas quanto às propriedades antifúngicas através do método de diluição em ‘microbroth’. Caso a concentração inibitória mínima (CIM) da planta atingisse valores ≤ 1000 g/mL era considerada ativa e seus respectivos extratos eram testados contra um painel de cepas de fungos que incluíam as leveduras *Candida*, *Cryptococcus* e *Saccharomyces spp.* e fungos filamentosos *Aspergillus spp.* e dermatófitos, selecionados de acordo com a importância clínica. Os resultados demonstraram que as plantas que possuem um histórico de uso medicinal antifúngico têm uma probabilidade maior de apresentar atividade antifúngica contra pelo menos um fungo, mas não houve diferença significativa quando testadas contra leveduras ou *Aspergillus spp.* O estudo não apresentou nenhuma evidência da atividade antifúngica da *T. rosea*.

4.3.4 Atividade ansiolítica

Vijusha *et al.* (2013) avaliaram o efeito ansiolítico do extrato metanólico da *T. rosea* (EMTR) em ratos e camundongos albinos. O extrato foi administrado por v.o. nos camundongos e por via i.p. nos ratos. Os animais foram divididos em 3 grupos: grupo 1 - grupo controle administrado com água destilada; grupo 2 – grupo que recebeu diazepam (1 mg/kg) e grupo 3 (EMTR) – grupo que recebeu o extrato metanólico de *T. rosea* (500 mg/kg). Para determinação da atividade ansiolítica foram realizados os seguintes testes: testes de placa de furo, teste de escada, teste do labirinto em cruz elevado, modo escuro e claro, teste de natação e aparelho Rotarod.

No resultado dos testes em placa de furo foram avaliados os comportamentos de redução de ansiedade, levando-se em consideração a quantidade de vezes que a cabeça do animal foi baixada. As doses do EMTR, quando administradas por v.o., mostraram aumento significativo no tempo de latência para as primeiras quedas de cabeça e número de quedas de cabeça a cada 30 min.

No teste de escadaria, após 60 e 90 min de tratamento com o EMTR (500 mg/kg/v.o) e o diazepam (1 mg/kg/i.p), foi observada uma redução no comportamento de ansiedade através da redução no número de passos escalados. O número de levantamentos reduziu significativamente após o uso de EMTR, que apresentou 20 levantamentos, já o diazepam 37. Em relação ao número de degraus escalados, o uso de EMTR resultou em 21 degraus e o diazepam em 10 degraus escalados.

No teste do aparelho de labirinto em cruz elevado, o EMTR aumentou significativamente o tempo gasto e o número de entradas nos braços abertos, semelhante aos efeitos observados após a administração do diazepam. No modelo escuro e claro, houve aumento significativo do tempo gasto no compartimento claro com a administração de EMTR, se comparado ao diazepam.

No teste de natação, o EMTR diminuiu de forma significativa a duração da natação em comparação ao controle, mas não em relação ao diazepam. A análise foi feita pela duração da imobilidade, em segundos, em um período de 5 min, onde o grupo controle permaneceu 20 seg, o diazepam 122 seg, e o grupo EMTR, 76 seg. No teste no aparelho Rotarod, o EMTR reduziu significativamente o tempo gasto pelos animais na haste giratória (130 seg) mas ainda ficando com valores mais altos que o diazepam (38 seg).

4.3.5 Atividade antiulceral

O estudo de Hemamalini e Rao (2014) avaliou a resposta dos extratos metanólicos das folhas de *T. rosea* (EMTR), *Sophora interrupta* (EMSI) e *Solanum pubescens* (EMSP). Os animais foram tratados com solução salina (controle), com os extratos e com omeprazol (20 mg/kg). As úlceras foram induzidas por estresse por contenção de frio uma hora após o tratamento com diazepam (10 mg/kg). Nos resultados, o EMTR demonstrou baixa média de índice de úlcera (0,96%) e maior volume de ácido gástrico (2,9 mL/g) comparado aos outros extratos (EMSI = 2,78 mL/g e EMSP = 1,93 mL/g). Quanto ao pH, EMTR obteve valor intermediário de 3,46 em relação a EMSI (3,75) e EMSP (3,4), o mesmo ocorrendo para a acidez total, onde EMTR atingiu 47,5 mL/g, o EMSI 49,5 mL/g e EMSP 45,3 mL/g.

No segundo estudo para avaliar a atividade antiulceral, Kiranmai, Hemamalini e Vasireddy (2013), testaram no modelo de úlcera de ligadura do piloro, os extratos metanólicos das folhas de *Wattakaka volubilis* (EMWV) e *T. rosea* (EMTR) em ratos, que foram divididos em 5 grupos (n = 6), onde o grupo 1 recebeu apenas o veículo, o grupo 2 recebeu ranitidina (8 mg/kg) e etanol, os

grupos 3 e 4 receberam doses de EMWV e EMTR (500 mg/kg), respectivamente, e o grupo 5 recebeu apenas a ranitidina.

Os resultados revelaram que no modelo de úlcera por ligadura do piloro induzida quimicamente em ratos, foi observado um aumento significativo no índice de úlcera do grupo controle (4,137%). No mesmo modelo, ocorreu um aumento significativo no volume gástrico (3,5 ml), ácido livre (41,27 mEq/L) e ácido total (83,05 mEq/L). O tratamento com a ranitidina reduziu significativamente o índice de úlcera (1,55%), o volume gástrico (1,85 ml), ácido livre (6,36 mEq/L) e ácido total (12,12 mEq/L). A ranitidina + etanol absoluto mostrou índice de úlcera (3,90%), volume gástrico (2,96 ml), ácido livre (40,38 mEq/L) e ácido total (78,90 mEq/L). Os EMWV e EMTR reduziram significativamente o índice de úlcera (2,398% e 3,425% respectivamente). Da mesma forma, ocorreu uma redução significativa no volume gástrico (2,5 e 2,7 ml respectivamente), ácido livre (22,14 e 35,82 mEq/L) e ácido total (39,70 e 76,60 mEq/L).

4.3.6 Atividade antioxidante

O estudo de Garzón-Castaño *et al.* (2021) avaliou a atividade antioxidante mediada pelo fator de transcrição Nrf2 dos extratos da casca interna de *T. rosea* e *T. chrysantha*. Foram evidenciadas durante a triagem fitoquímica preliminar vários compostos importantes encontrados nestas duas espécies, como as antronas, quinonas e cumarinas, esteróides em extratos clorofórmico e acetato de etila. Alguns compostos estavam presentes apenas de *n*- hexânico, clorofórmico e acetato de etila de *T. rosea*, como as lactonas sesquiterpênicas, mas estavam ausentes no extrato de *n*- hexânico de *T. chrysantha*. Também foram identificados flavonóides e ácidos fenólicos, encontrados apenas no extrato de acetato de etila de *T. rosea*. O teor de fenólicos totais nos extratos, determinado pelo método de Folin Ciocalteu, detectou nos extratos de acetato de etila de *T. rosea* e *T. chrysantha* o maior conteúdo fenólico total (2,18 e 2,08 mg EAG/g de extrato, respectivamente), enquanto os extratos de clorofórmico (0,63 e 1,55 mg de extrato de EAG/g, respectivamente) e aquoso (-0,668 e 0,07 mg de extrato de EAG/g, respectivamente) exibiram o menor conteúdo fenólico.

Nos resultados do ORAC (capacidade de absorção do radical de oxigênio) os extratos de acetato de etila de *T. rosea*, demonstraram a melhor atividade antioxidante por equivalente de Trolox (12.523,41 μ mol TE/g de extrato), inclusive quando comparados com os controles. Os extratos de clorofórmico e *n*-butanólico de *T. rosea* também apresentaram atividade importante (5.794 e 7.539 μ mol TE/g de extrato, respectivamente). Dentre os extratos de *T. chrysantha*, o extrato de acetato de etila apresentou a melhor atividade antioxidante (6.325,74 μ mol TE/g extrato). O ensaio de MTT (3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difenil tetrazólio), usado para determinar os efeitos dos extratos nas células HepG2, revelou que nenhum dos dois extratos afetou a

viabilidade das células estudadas, uma vez que a viabilidade era superior a 80% após 24 horas de exposição.

Quanto ao efeito dos extratos na ativação e translocação nuclear eritróide 2 (Nrf2), o teste comparou o estado basal de Nrf2 no citosol e no núcleo e suas alterações associadas após a exposição de células de hepatocarcinoma humano (HepG2) aos extratos de acetato de etila de *T. chrysantha* (0,5 µg/mL) e *T. rosea* (1 µg/mL), que apresentaram a melhor atividade antioxidante no ORAC ensaio. A exposição de células HepG2 a ALA (ácido alfa-lipóico), CUR (curcumina), H₂O₂ e o extrato de acetato de etila de *T. chrysantha* e *T. rosea* diminuíram os níveis de Nrf2 no citoplasma após 4 horas de exposição. Houve um aumento nos níveis de Nrf2 no núcleo após a exposição ao ALA, CUR, H₂O₂ e aos extratos, mas as maiores diferenças foram apenas observadas após a exposição a ALA, CUR e H₂O₂.

Sobre o efeito dos extratos na expressão de NQO1 (NADPH quinona oxidoreductase), tanto o extrato acetato de etila de *T. chrysantha* e *T. rosea* aumentaram significativamente os seus níveis de expressão, em comparação com os controles ALA e CUR, após 6 horas de exposição. Os níveis de expressão relativa do gene *NQO1* diminuíram consideravelmente após 12 horas pós-exposição.

O estudo de Jiménez-González *et al.* (2018) utilizou o extrato das folhas e casca interna da *T. rosea* para avaliar o potencial antioxidante. Foi evidenciada, na triagem fitoquímica, a presença de antronas, quinonas e cumarinas em todos os extratos avaliados. Terpenos, esteróides e lactonas sesquiterpênicas foram evidenciados nos extratos de *n*-hexânico, clorofórmico e acetato de etila obtidos da casca interna e das folhas de *T. rosea*, e a presença de flavonóides e ácidos fenólicos foi observada apenas no extrato de acetato de etila.

Na avaliação da atividade antioxidante total e do conteúdo antioxidante, a maior atividade sequestrante de radical DPPH foi observada para o extrato de acetato de etila da folha de *T. rosea* (157,5 µg/ml), inferior ao controle Trolox (251,6 µg/ml), superior ao controle de ácido gálico (55,9 µg/ml) e próxima ao ácido ascórbico (146,3 µg/ml). O potencial antioxidante presente no extrato de acetato de etila pode estar associado pois, de acordo com os autores, corrobora com a análise fitoquímica que sugere que a presença de grupos hidroxila fenólicos e flavonóides no extrato são responsáveis por esta atividade.

O resultado dos testes ORAC demonstraram que o extrato de acetato de etila da folha de *T. rosea* demonstrou maior atividade (11.112,2 µmol TE/g de extrato), seguido pelo extrato de acetato de etila da casca interna (8.245,6 µmol TE/g de extrato) e extrato *n*-butanólico da folha de (6.139,5 µmol TE/g de extrato). A potente resposta da atividade do extrato de folha de acetato de etila se mostrou semelhante à atividade do flavonóide quercetina 3-*b*-D-glucosídeo, usado como controle (5.780,9 µmol TE/g de extrato).

4.3.7 Atividade anti-inflamatória

Para avaliação da atividade anti-inflamatória, os macrófagos murinos (RAW264.7) *in vitro*, quando em decorrência de um estímulo do lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano (*E. coli* sorotipo O111: B4), liberam uma variedade de mediadores inflamatórios, tais como IL-1b, IL-6 e IL-10 (interleucinas), TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), NO (óxido nítrico) e PGE2 (prostaglandina E2). Neste estudo, a estimulação de macrófagos com LPS na presença de extratos de *T. rosea* inibiu a produção de NO em diferentes estágios, completamente para os extratos de n-hexânico e clorofórmico das folhas e extrato aquoso da casca interna, moderadamente quando induzida pelo extrato clorofórmico da casca interna (73,3%) e pelos extratos n-butanólico e acetato de etila obtidos das folhas (68,9% e 82,7%, respectivamente). O extrato de acetato de etila da casca interna não induziu forte inibição na produção de NO (31%) apesar de possuir importante atividade antioxidante.

A produção de PGE2 em sobrenadantes de cultura de macrófagos RAW264.7 foi determinada por ELISA para avaliar os efeitos inibitórios dos extratos de *T. rosea* na atividade do inibidor específico COX-2 (DuP 697). Todos os extratos obtidos das folhas apresentaram efeitos inibitórios na produção de PGE2 superiores a 90%, já os extratos da casca interna inibiram a produção de PGE2 em uma faixa entre 50% e 100%. O DuP 697 inibiu a produção de PGE2 em 80%. Os extratos obtidos das folhas induziram um efeito inibitório sobre a PGE2 mais forte que a inibição obtida com DuP 697, sugerindo que os extratos contêm compostos com possível efeito inibitório sobre a atividade catalítica da COX-2. Embora todos os extratos avaliados tenham inibido a produção de NO e PGE2, os extratos hexânico e clorofórmico obtidos das folhas exibiram a maior porcentagem de inibição (> 90%).

Com relação ao efeito inibitório dos extratos de *T. rosea* na produção de TNF- α , tanto a casca interna quanto os extratos das folhas foram atuantes. Os extratos de clorofórmico e hexânico da casca interna induziram a maior inibição na produção de TNF- α (> 90%), enquanto os extratos de folhas exibiram valores mais baixos (75% - 83%). Em macrófagos não estimulados, apenas pequenas quantidades de TNF- α foram secretadas para o meio. A estimulação com LPS induziu a produção de TNF- α .

O estudo da avaliação da atividade anti-inflamatória indicou que os extratos de clorofórmico e hexânico obtidos das folhas e da casca interna apresentaram a melhor atividade, mas não foi encontrada correlação entre a atividade antioxidante e anti-inflamatória.

4.3.8 Atividade antiproliferativa

A presença de atividade antiproliferativa mais importante foi exibida pelo extrato de clorofórmico da folha de *T. rosea* contra a linha celular MCF-7 (5,0 µg/ml), seguido por HepG2 (hepatocarcinoma humano) (17,3 µg/ml), B16F10 (melanoma de pele de camundongo) (17,6 µg/ml) e linhagens celulares HeLa (24,7 µg/ml). Em relação ao índice de seletividade (SI), a melhor atividade foi observada para o extrato de clorofórmico da casca interna contra HepG2 (21,1 µg/ml, SI = 5,50), B16F10 (36,4 µg/ml, SI = 3,18), MCF7 (45,5 µg/ml, SI = 2,55 e linhagem celular HeLa (57,6 µg/ml SI = 2,01) respectivamente.

5. DISCUSSÃO

O interesse de países diversificados, como exposto nos resultados, pelo estudo de atividades farmacológicas presentes nas plantas medicinais, possui relação direta com o histórico da sua utilização da medicina tradicional como suprimento de necessidades básicas das comunidades, a exemplo dos registros históricos que já mencionavam a aplicação de misturas de plantas nas prescrições médicas, originalmente presente em livros egípcios e nos países latino-americanos, como Colômbia e Panamá, tradicionalmente conhecidos pelo alto índice de acidentes por peçonhas de serpente e especialmente no Brasil, através das práticas indígenas (CASTRO; FIGUEIREDO, 2020; MOHAMMADI *et al.*, 2020; PECCHIO *et al.*, 2018; VÁSQUEZ *et al.*, 2013).

Como consequência destas investigações, a cultura medicinal desperta o interesse de pesquisadores no intuito de correlacionar o saber popular e o científico (MACIEL; PINTO; VEIGA JR, 2002) a fim de criar novos produtos farmacêuticos a partir do conhecimento das plantas mais próximas das comunidades (CASTRO; FIGUEIREDO, 2020), o que torna mais acessível a sua utilização e a continuidade dos estudos, o que ficou demonstrado nos resultados através da exposição dos autores que mais desenvolveram atividades farmacológicas atribuídas à *T. rosea*, e, além disso, retribui à comunidade científica na forma de reconhecimento em revistas renomadas, fato este que também ficou evidenciado nos resultados.

Os problemas socioeconômicos, constantemente presentes em países em desenvolvimento, que são, em parte, a causa da propagação de muitas doenças negligenciadas principalmente pela população rural, estimulam o estudo e a descoberta de novas atividades farmacológicas capazes de conter ou inibir parte da sintomatologia de doenças, de maneira adequada e segura (OLIVEIRA; BARROS; MOITA NETO, 2010). Complicações graves em populações sem amplo acesso ao sistema de saúde como comprometimento do sistema nervoso central, hemorragia, insuficiência renal e choque distributivo (PECCHIO *et al.*, 2018; OTERO *et al.*, 2002; PORTILLO *et al.*, 2001) são algumas das preocupações que levam os estudiosos a buscarem tratamentos eficazes e de baixo custo, com menos efeitos colaterais.

Os compostos derivados de plantas medicinais têm sido amplamente utilizados na medicina moderna tanto pela descoberta de suas atividades farmacológicas quanto pela importância do seu papel na síntese de moléculas complexas (DUTRA *et al.*, 2016). Além de o reino vegetal dispor de uma imensa diversidade genética voltada ao tratamento de diversas doenças, as plantas terrestres, devido à diversidade estrutural e biológica de seus constituintes, possuem como vantagem o aspecto renovável, que fortalece a sua utilização (SEN; SAMANTA, 2015).

O uso de plantas com aplicações medicinais remonta à era pré-cristã, onde Mesopotâmia, Egito, Pérsia e China, são considerados os locais com registros mais antigos contendo essa prática terapêutica (ROCHA *et al.*, 2021; ATANASOV *et al.*, 2016). Com o passar do tempo, o uso das plantas como recurso no tratamento de várias enfermidades, ganhou popularidade, além de sua eficácia, pela facilidade de acesso em meio às comunidades, pela menor chance de apresentar efeitos colaterais (CHUKWUMA *et al.*, 2019) e pelas grandes contribuições históricas na saúde, como a morfina e a penicilina (THOMFORD *et al.*, 2018; ATANASOV *et al.*, 2016).

Segundo a OMS, cerca de 80% da população mundial faz uso de algum tratamento natural ou à base de ervas (TOPNO; SINHA, 2018). A família Bignoniaceae, dentre suas variadas espécies, possui a *T. rosea* como importante fonte no tratamento de doenças, desde tratamentos de câncer, distúrbios de pele, distúrbios gastrointestinais, distúrbios do trato respiratório, distúrbios ginecológicos, distúrbios hepáticos, epilepsia, cólera, cardiopatias, úlceras, alergias de constipação e redução da febre, sífilis, candidíase, câncer, diabetes, prostatite, prisão de ventre e alergias (GARZÓN-CASTAÑO *et al.*, 2021; EL-HAWARY *et al.*, 2021; JIMÉNEZ-GONZÁLES *et al.*, 2018; MELCHOR-MONCADA; LUZ, 2018; HEMAMALINI; RAO, 2014; VIJUSHA *et al.*, 2013).

Nas comunidades rurais localizadas na América Latina, como Colômbia, o envenenamento por peçonhas de serpente é um dos problemas de saúde pública mais graves e recorrentes e é tida pela OMS como uma doença tropical negligenciada, que acomete cerca de 2,7 milhões de pessoas no mundo, o que resulta em aproximadamente 100.000 mortes e deixa em torno de 400.000 indivíduos incapacitados permanentemente. Existe uma carência de números exatos para controle de mortalidade o que resulta na dificuldade de avaliação estatística de casos e impossibilidade de redução da incidência, além da produção insuficiente de soro antiofídico para toda a população (GARCÍA *et al.*, 2020; LEÓN-NÚÑEZ; CAMERO-RAMOS, GUTIÉRREZ, 2020; WHO, 2019; WILLIAMS *et al.*, 2019; PECCHIO *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2017).

Em várias regiões da Colômbia ocorrem acidentes por peçonha de serpente, e, por esse motivo, estudos foram realizados para avaliar a atividade antiofídica e anti-hemorrágica de extratos de *T. rosea*, espécie muito encontrada nessa região. Várias plantas são utilizadas como alternativas na medicina tradicional, por possuírem diferentes compostos com atividade farmacológica, sendo assim, alguns estudos *in vivo* e *in vitro* investigaram o efeito de partes da *T. rosea*, já utilizada por

moradores da região, no intuito de desenvolver inibidores potentes contra o veneno dessas cobras (SILVA *et al.*, 2017).

A *Bothrops asper*, serpente comumente encontrada na América Latina em regiões agrícolas e rurais, inocula durante a peçonha uma grande quantidade de veneno, capaz de afetar os tecidos ocasionando a formação de edema, hematomas e mionecrose (PECCHIO *et al.*, 2018). Nos casos mais graves ocorre sangramento sistêmico, insuficiência renal e choque distributivo, a depender do local da picada, quantidade de veneno injetado e fisiologia do indivíduo afetado (GUTIÉRREZ *et al.*, 2016; CALVETE, 2011). O extrato etanólico da casca do caule da *T. rosea*, respondeu à neutralização da atividade antiofídica reduzindo o edema formado pela administração do veneno, em parte, devido à atividade da enzima fosfolipase A2 (PLA_{2s}), um dos componentes tóxicos presentes no veneno de cobra (FERRAZ *et al.*, 2019; NÚÑEZ *et al.*, 2004a). O extrato da *T. rosea* demonstrou capacidade neutralizante *in vitro* baixa, mas significativa, contra o edema quando administrado pelas v.o., i.v. e i.p. Entretanto, o extrato teve a sua capacidade em reduzir o edema aumentada quando foi administrado *in situ*, podendo significar uma melhor resposta quando do contato próximo entre extrato e veneno (NÚÑEZ *et al.*, 2004a).

O efeito anti letal do extrato de *T. rosea*, observado no estudo envolvendo o veneno das serpentes *L. muta* (surucucu), *C. d. cumanensis* (cascavel) e *M. mipartitus* (coral), atingiu neutralização máxima, *in situ*, após a administração do extrato etanólico pré-incubado com o veneno. Quando introduzido por via i.v., após 5 minutos de aplicação de injeção i.p. do veneno, o mesmo efeito não foi obtido, diminuindo sua eficiência neutralizante contra a letalidade, sugerindo que o contato entre o extrato e o veneno é necessário para obtenção de uma neutralização mais rápida e eficaz (NÚÑEZ *et al.*, 2004b).

A hemorragia, outro efeito grave associado à peçonha de serpentes, pode desencadear sintomas como sangramento local e sistêmico, má regeneração dos tecidos, distúrbios hemodinâmicos e choque cardiovascular, ocasionados pela ação de metaloproteínas com atividade catalítica, que degradam os constituintes da lâmina basal dos capilares e liberam sua citotoxicidade nas células endoteliais. Isso dá espaço para que os eritrócitos escapem, sendo indispensável a inibição do quadro hemorrágico em detrimento da neutralização do veneno (CARDOSO *et al.*, 2009; OTERO *et al.*, 2000).

Uma vez que a hemorragia se dissipa, ocorre o processo de coagulação intravascular disseminada (CIVD), que se caracteriza pela ativação sistêmica da coagulação sanguínea, resultando em trombose devido ao excessivo acúmulo de trombina e fibrina dentro dos vasos (CROCHEMORE *et al.*, 2020). No estudo de Otero *et al.* (2000) a utilização do extrato de *T. rosea* demonstrou eficácia, de maneira dependente da dose, para neutralizar este efeito coagulante, sugerindo que novos estudos sejam dados continuidade para que novas preparações e dosagens mais eficazes sejam aplicadas, pois indicam um campo de pesquisa crescente, principalmente para

o auxílio de comunidades com menor acesso a tratamentos hospitalares e medicamentos de alto custo.

Em uma outra análise de atividades farmacológicas relacionadas à *T. rosea*, a presença de atividade antifúngica utilizou como parâmetros a relação entre o histórico do seu uso etnofarmacológico com a testagem em fungos e leveduras, tendo em vista o aumento crescente de infecções causadas por fungos nas últimas décadas, principalmente em pacientes imunocomprometidos e hospitalizados com doença grave (BROWN *et al.*, 2012; PFALLER; DIEKEMA, 2007).

As infecções fúngicas podem ser superficiais ou sistêmicas e a causa mais importante do aumento de ocorrências se deve a terapias imunossupressoras, procedimentos cirúrgicos invasivos e uso de antibióticos de amplo espectro (SILVA *et al.*, 2012). As infecções fúngicas invasivas (IFIs) causadas por *Aspergillus spp.* e *Candida spp.* são responsáveis por cerca de 95% dos casos e a prevenção em pacientes mais graves como portadores de neoplasias hematológicas subjacentes, transplantados de órgão sólido e pacientes críticos em UTI (Unidade de Terapia Intensiva) ocorre através da profilaxia medicamentosa. Fatores de virulência, resistência a antifúngicos podem intensificar a proliferação das IFIs (JENKS *et al.*, 2020).

Segundo estimativas globais, a candidíase, ocasionada pela *Candida albicans*, acomete, por ano, em torno de 250.000 pacientes, e a candidemia, infecção sanguínea ocasionada pela disseminação da *Candida* por órgãos como fígado, baço, rim, miocárdio, olhos e cérebro (ENOCH *et al.*, 2017), acomete de 2-14 por 100.000 habitantes, representando mais de 50% das infecções por corrente sanguínea no mundo. Além disso, a resistência antifúngica por *C. albicans* é constantemente relatada nos estudos envolvendo terapias prolongadas e infecções recorrentes (ARENDRUP; PATTERSON, 2017), o que leva a busca de novas alternativas mais acessíveis à população, incluindo o uso da fitoterapia.

O *Aspergillus spp.* pode causar uma variedade de síndromes clínicas e alérgicas sob condições semi-invasivas ou invasivas, como aspergilose invasiva, infecção oportunista e uma das maiores causas de doença fúngica invasiva, potencialmente fatal que afeta os imunocomprometidos (ENOCH *et al.*, 2017). As infecções fúngicas de pele são bastante comuns em todas as classes sociais, mas na maioria dos casos costumam acometer principalmente populações rurais e comunidades com dificuldades socioeconômicas, e são ocasionadas na maioria das vezes por dermatófitos oportunistas (COCK; VUUREN, 2020).

Apesar da *T. rosea* ser utilizada tradicionalmente como planta com atividade antifúngica, nesse estudo foi verificado que a mesma não se enquadrava dentro dos valores preconizados de CIM (concentração inibitória mínima) para atingir o parâmetro de referência, tanto para leveduras quanto para *Aspergillus spp.* quanto para dermatófitos. Entretanto, pode ser inserida em futuras

pesquisas de isolamento e caracterização de novos componentes, úteis para tratamentos variados, incluindo fungos e leveduras.

Outra descoberta importante que torna a *T. rosea* como uma planta aliada ao tratamento de um dos problemas mais críticos e causadores de dependência medicamentosa é da atividade ansiolítica. Mundialmente, mais de 260 milhões de pessoas sofrem de transtornos de ansiedade apresentando maior prevalência em países de média e baixa renda (MINAYO; MIRANDA; TELHADO, 2021). O aumento crescente de medicamentos voltados às condições de ansiedade, depressão e estresse, os efeitos indesejáveis como dependência, crise convulsiva, cefaleia e suicídio, ainda são um problema evidenciado por muitos pacientes que sofrem deste transtorno (YEUNG *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2007).

Nos testes realizados para determinação da atividade ansiolítica, o extrato metanólico das folhas da *T. rosea*, já conhecido popularmente pelos efeitos sedativo e anti-hipertensivo, obteve resposta positiva ao lado do fármaco diazepam, um ansiolítico de referência, mas que remete ao uso abusivo e dependente em algumas partes do mundo, como a China, por exemplo (ZHAO *et al.*, 2012). Na avaliação da atividade ansiolítica, no modelo de labirinto em cruz elevado, os camundongos que receberam tratamento i.p. com o extrato de *T. rosea* mostraram um aumento significativo tanto no número de entradas quanto no tempo gasto nos braços abertos do labirinto e o tratamento oral com o extrato de *T. rosea* também promoveu um leve aumento do percentual de entradas em braços abertos o que levou a uma diminuição da inclinação da cabeça. O tratamento por via i.p. do extrato revelou a alta capacidade de agir sobre o sistema nervoso central diminuído a ansiedade. Através dos resultados, ficou evidente que o extrato metanólico da *T. rosea* pode indicar uma leve atividade ansiolítica (VIJUSHA *et al.*, 2013).

Os extratos da *T. rosea* também foram utilizados para avaliar a atividade antiulceral, já que a úlcera gástrica é um distúrbio gastrointestinal endêmico, de grande índice de hospitalização, e se caracteriza pela alteração do revestimento da mucosa que protege o estômago e o duodeno, através da secreção de muco e síntese de prostaglandina (PG), gastrina e secretina, tendo como principais fatores predisponentes a infecção por *Helicobacter pylori*, o consumo excessivo de álcool, estresse, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e idade (MEKONENN *et al.*, 2020; ONYEKA *et al.*, 2020; FAZALDA; QURAISSIAH; AZLINA, 2018; HARSHA *et al.*, 2017). A infecção por *H. pylori* decorre de uma grande quantidade de espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS) que promovem a citotoxicidade da mucosa gastrointestinal e a oxidação dos componentes intracelulares gerados pelo hospedeiro (HARSHA *et al.*, 2017).

Os medicamentos geralmente utilizados para tratamento da *H. pylori* evidenciam presença de reações adversas como hipersensibilidade, arritmia, impotência, ginecomastia, alterações hematopoiéticas e doença renal (KUMAR *et al.*, 2011; TOTH-MANIKOWSKI *et al.*, 2017). Em contrapartida, um grande número de plantas medicinais tem referido atividade antiulceral, dentre

elas a *T. rosea*, que neste estudo foi evidenciada com capacidade significativa de cura em úlceras induzidas por estresse com restrição de frio, que são resultado da autodigestão da barreira da mucosa gástrica, acúmulo de ácido clorídrico (HCl) e geração de radicais livres (HEMAMALINI; RAO, 2014). O método de contenção de úlceras a frio promove o aumento da contratilidade muscular gástrica, alteração de fluxo sanguíneo gástrico, desgranulação de mastócitos, alternância na geração de prostaglandinas e liberação de citocinas (HEMAMALINI; RAO, 2014; CHEN *et al.*, 2001).

O omeprazol foi usado nos experimentos como controle positivo por atuar como um inibidor da bomba de prótons. Ao comparar os resultados do extrato de *T. rosea* com o omeprazol, com relação a porcentagem de inibição da úlcera, o extrato não obteve valores próximos, mas ainda assim o extrato foi capaz de eliminar significativamente os radicais livres. Plantas que possuem taninos, flavonoides, terpenos e flavonoides têm sido relatadas na literatura apresentando atividade antiulceral (SISAY *et al.*, 2021). Os compostos flavonoides demonstraram ter propriedades anti-secretoras e citoprotetoras em decorrência da eliminação de radicais livres durante a peroxidação lipídica. Os taninos e terpenos que têm efeitos vasoconstrictores e precipitantes de proteínas, ajudam a impedir a formação das secreções intestinais e protegem a mucosa subjacente de toxinas e outros irritantes. Os terpenos reduzem o metabolismo da prostaglandina da mucosa e da permeabilidade vascular gástrica (HEMAMALINI; RAO, 2014).

Um outro grande avanço descoberto através das propriedades da *T. rosea* se deu em relação à atividade antioxidante. O fator nuclear eritróide (Nrf2) é o principal regulador do mecanismo de defesa celular (ALMEIDA *et al.*, 2019) e em condições basais reside no citoplasma ligado ao seu regulador negativo KEAP1, o que gera a sua degradação, mas em condições de estresse oxidativo, o KEAP1 é translocado para o núcleo, que se liga a genes cujas sequências específicas são chamadas de Elementos de Resposta Antioxidante (AREs), que irão permitir a expressão de várias enzimas desintoxicantes e antioxidantes, como NADPH quinona oxidoreductase (NQO1) e heme oxigenase 1 (HO-1) (NAIR; GONGORA, 2017; GARZÓN-CASTAÑO *et al.*, 2021).

Devido as plantas do gênero *Tabebuia* possuírem importantes moléculas bioativas como naftoquinonas, quinonas e fenóis, são amplamente utilizadas devido a capacidade de eliminar radicais livres e espécies reativas excessivas de oxigênio (ROS), tornando essas biomoléculas mais potentes. O objetivo do estudo de Garzón-Castaño *et al.* (2021) foi testar a atividade antioxidante mediada por Nrf2 dos extratos da casca interna de *T. rosea* nas células HepG2. Os extratos de acetato de etila de *T. rosea* demonstraram sua forte atividade antioxidante devido à capacidade de absorção de radicais de oxigênio, o que pode estar relacionado ao alto teor de fenol total encontrado. Essa capacidade antioxidante pode também estar relacionada aos fenóis previamente relatados na *T. rosea*, como o ácido gentísico (GARZÓN-CASTAÑO *et al.*, 2021), bastante estudado por suas propriedades antiinflamatória, antimutagenicidade, hepatoprotetora,

neuroprotetora, antimicrobiana e, principalmente antioxidante (ABEDI; RAZAVI; HOSSEINZADEH, 2020) ou fenóis do mesmo gênero, como α -tocoferol (MORSY *et al.*, 2019) e γ -tocoferol (MASSON *et al.*, 2001), que também são potentes antioxidantes.

Quanto à comparação dos níveis basais de Nrf2 no citosol e no núcleo, bem como as alterações associadas à exposição aos extratos, com a translocação do Nrf2 do citoplasma para o núcleo, o efeito foi mais evidente após a exposição a ALA, CUR e H₂O₂, provavelmente devido a capacidade dos flavonoides encontrados no extrato de acetato de etila de *T. chrysantha* e *T. rosea* induzirem a ativação e translocação do Nrf2 em células HepG2. Assim, a expressão regulada positivamente do gene NQO1 pelos extratos de acetato de etila é devido à estabilização e acúmulo nuclear de Nrf2 (GARZÓN-CASTAÑO *et al.*, 2021).

Em relação a atividade antioxidante do gene *NQO1*, a β -lapachona, uma naftoquinona derivada do elemento lapachol, encontrada naturalmente na espécie *Tabebuia avellanadae* (MOKARIZADEH *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2020) foi relatada e também é possível que esteróides dispostos nos extratos de acetato de etila de *T. rosea* e *T. chrysantha* possam ser responsáveis pela superexpressão do gene *NQO1*. Como já relatado anteriormente, a via do Nrf2 é considerada a mais importante na célula para proteção contra o estresse oxidativo, que é gerado pelo acúmulo de ROS e/ou eletrófilos, o que pode levar à afecções de pele como dermatite, psoríase e queimaduras, problemas renais, como enxerto renal e glomerulonefria, problemas a nível de retina e catarata, cardiopatias, problemas respiratórios, articulares, hepáticos e cerebrais, como Parkinson e Alzheimer, além de doenças de múltiplos órgãos, incluindo diabetes, envelhecimento e câncer (NITURE; KHATRI; JAISWAL, 2014).

Após 6 horas de exposição, os extratos de acetato de etila de *T. chrysantha* e *T. rosea* aumentaram a expressão de *NQO1* em células HepG2 em comparação com ALA e CUR, com apenas uma diferença significativa para *T. chrysantha*, que foi o surgimento da superexpressão de Nrf2, por Nrf2-cDNA, que regula a expressão e indução do gene *NQO1* em resposta a antioxidantes e xenobióticos. A diminuição acentuada exibida na expressão e indução de *NQO1*, indica que Nrf2 desempenha um importante papel na regulação *in vivo* de *NQO1* em resposta ao estresse oxidativo (GARZÓN-CASTAÑO *et al.*, 2021). A superexpressão de *NQO1* também é considerada um mecanismo citoprotetor já que as células desenvolvem mecanismos próprios de adaptação para suportar o estresse oxidativo e promover a sua sobrevivência (NITURE; KHATRI; JAISWAL, 2014).

O estudo de Jiménez-González *et al.* (2018) avaliou as atividades antioxidante anti-inflamatória e antiproliferativa das folhas e casca interna da *T. rosea* em linhagem de células de macrófago de camundongo RAW264.7, rim embrionário humano (HEK-293), hepatocarcinoma humano (HepG2), adenocarcinoma cervical humano (HeLa), adenocarcinoma de glândula mamária humana (MCF-7) e melanoma de pele de camundongo (B16F10).

Com relação a atividade antioxidante, ficou evidente que a maior atividade sequestrante do radical DPPH se mostrou nos compostos presentes no extrato de folhas de acetato de etila da *T. rosea*, que ficou inferior ao controle Trolox e superior ao controle do ácido gálico, indicando que o extrato das folhas de acetato de etila apresenta a maior atividade antioxidante, o mesmo ocorrendo na atividade no ORAC, corroborando com a análise fitoquímica, que sugere que a presença de grupos hidroxila fenólicos e flavonoides no extrato são responsáveis por esta atividade (JIMÉNEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2018). Os flavonoides são referenciados, além da atividade antioxidante, fazendo associação à longevidade, atividades antimicrobianas, antimutagênicas e anticancerígenas, dentre outras (YI, 2018). A correlação entre a atividade antioxidante e o conteúdo de antioxidantes totais demonstrou que a baixa concentração de compostos fenólicos diminui a capacidade antioxidante.

No que se refere a atividade anti-inflamatória, Jiménez-González *et al.* (2018) selecionaram macrófagos murinos (RAW264.7) devido sua importância no reconhecimento imunológico e no processo de resposta inflamatória, haja vista que os macrófagos desempenham papel fundamental tanto nas reações imunológicas como nas alergias e inflamações (XU; ZHAO; AISA, 2017). Dentre os principais mediadores inflamatórios produzidos pelos macrófagos estão IL-1b, IL-6, IL-10, TNF- α , NO e PGE2 (AZAB; NASSAR; AZAB, 2016). Foi observado que, após estimular macrófagos com lipopolissacarídeo (LPS) na presença dos extratos de *T. rosea*, a produção de óxido nítrico (NO) diminui em proporções diferentes conforme o tipo de extrato e a parte da planta. Quando o mediador PGE2 foi produzido para avaliar a inibição dos efeitos dos extratos na atividade COX-2, todos os extratos de folhas responderam com valores superiores a 90% de inibição. O inibidor específico COX-2, DuP 697, inibiu a produção de PGE2 em 80%. É importante mencionar que os extratos obtidos das folhas induziram um efeito inibitório sobre a PGE2 mais forte do que a inibição obtida com DuP 697, sendo assim, os extratos contêm compostos com possível efeito inibitório sobre a atividade catalítica da COX-2.

Nos testes de efeito inibitório de *T. rosea* na produção de TNF- α , tanto a casca interna quanto os extratos das folhas inibiram a produção dessa citocina, sendo os extratos clorofórmico e hexânico da casca interna os mais potentes. Neste estudo, não foi encontrada correlação entre a atividade antioxidante e anti-inflamatória.

Com relação à melhor resposta para a atividade antiproliferativa, nenhum dos extratos demonstrou atividade importante (JIMÉNEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2018), embora em estudos anteriores já tenha sido evidenciada a presença de efeitos citotóxicos contra as linhas de células HeLa e KB em raízes de *T. rosea* (SICHAEM *et al.*, 2012). Seu extrato alcaloide total obtido das folhas demonstrou citotoxicidade para células de leucemia de células T humanas (MOLT-4) *in vitro* (SATHIYA; MUTHUCHELIAN, 2010). Sendo assim, se faz necessário a continuidade dos estudos de sua atividade antiproliferativa através dos extratos de *T. rosea*.

Em consonância com os resultados analisados e a discussão dos achados, a escolha da *T. rosea* para esta revisão demonstrou que, apesar de ainda não demasiadamente conhecida e explorada cientificamente, a sua amplitude de atividades farmacológicas já reconhecidas, principalmente na América Latina, demonstra o grande potencial terapêutico já existente aliado àqueles que podem surgir através da continuidade das pesquisas, se comparada com outras espécies do mesmo gênero como a *Tabebuia aurea*, *Tabebuia incana*, *Tabebuia serratifolia*, *Tabebuia hypoleuca*, *Tabebuia genus*, *Tabebuia ochracea*, *Tabebuia heptaphylla*, *Tabebuia obscura*, *Tabebuia cassinoides*, *Tabebuia nodosa*, *Tabebuia chrysotricha*, *Tabebuia guayacan*, *Tabebuia heterophylla*, *Tabebuia roseoalba*, por exemplo, que, apesar de se encontrarem na literatura, não apresentam um acervo variado de propriedades farmacológicas suficientes para a construção da revisão.

Além disso, a *T. rosea*, levando-se em consideração seus potenciais benefícios e seus potenciais farmacológicos voltados ao controle do estresse oxidativo, importante componente da patogênese de doenças de difícil tratamento, como câncer e doenças degenerativas, tem contribuído para a inovação de medicamentos obtidos a partir do uso tradicional.

6. CONCLUSÕES

A presente revisão enfatizou as várias atividades farmacológicas presentes em diferentes partes da *T. rosea* assim como seu uso na medicina tradicional. Em meio aos resultados obtidos, os extratos de *T. rosea* apresentam atividade antiofídica, anti-hemorrágica, antioxidante, antiulceral, anti-inflamatória, antiproliferativa e ansiolítica. Apesar da medicina tradicional relatar o uso de *T. rosea* como antifúngico, esta atividade não foi constatada no seu extrato. É tradicionalmente usada principalmente para o tratamento de picadas de cobra, úlceras, câncer, diabetes, prisão de ventre, problemas respiratórios, ginecológicos, hepáticos, epiléticos e mais recentemente no tratamento da obesidade.

Esse estudo apresentou limitações importantes quanto ao prazo de execução, pois o tempo demandado foi curto para análise e interpretação dos dados obtidos. Além disso, outra limitação importante se referiu ao tamanho reduzido da amostra, que permitiu demonstrar os resultados encontrados restritamente nos artigos selecionados.

7. PERSPECTIVA FUTURA

Novos trabalhos devem ser explorados envolvendo a utilização de *T. rosea* a fim de substanciar o seu valor clínico, já que em sua maioria, ainda permanecem em modelos de experimentos *in vitro* e *in vivo*.

Uma das evidências mais promissoras, ainda que inconclusiva, é a utilização do extrato metanólico da *T. rosea* no tratamento da ansiedade, através da eficácia em tratamentos com animais realizados e do alto potencial de efeitos no SNC. Uma outra grande possibilidade de utilização futura está voltada à atividade antiproliferativa, já que demonstrou resposta favorável às aplicações tumorais.

Dessa forma, resta a continuidade do estudo de suas atividades farmacológicas, em outros modelos experimentais, para confirmação de suas propriedades relatadas pela medicina popular e para a sua utilização de forma consciente e com embasamento científico, de menor custo e suprimento satisfatório dos agravantes.

REFERÊNCIAS

1. ABEDI, F.; RAZAVI, B. M.; HOSSEINZADEH, H. A review on gentisic acid as a plant derived phenolic acid and metabolite of aspirin: comprehensive pharmacology, toxicology, and some pharmaceutical aspects. **Phytotherapy Research**, v. 34, n. 4, p. 729-741, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6573>
2. ARENDRUP, M. C.; PATTERSON, T. F. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 216, n. 3, p. 445-451, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix131>
3. ATANASOV, A. G. *et al.* Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: a review. **Biotchnology Advanced**, v. 33, n. 8, p. 1582-1614, 2016.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.biotechadv.2015.08.001>
4. AZAB, A.; NASSAR, A.; AZAB, A. N. Anti-inflammatory activity of natural products. **Molecules**, v. 21, n. 10, 1321, 2016.
DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21101321>
5. BADKE, M. R. *et al.* Plantas medicinais: o saber sustentado na prática do cotidiano popular. **Escola Ana Nery**, v. 15, n. 1, p. 132-139, 2011.
DOI: <https://doi.org/10.1590/S1414-81452011000100019>
6. BALUNAS, M. J.; KINGHORN, A. D. Drug discovery from medicinal plants. **Life Sciences**, v. 78, n. 5, p. 431-441, 2005.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.012>
7. BETANCUR, B. J.; AGUIRRE-C. J.; AMAT-G. A. Flora de Colombia. Instituto de Ciências Naturais, Faculdade de Ciências, Universidade Nacional da Colômbia. Disponível em: <http://www.biovirtual.unal.edu.co/floradecolombia>
8. BRASIL. Ministério da Saúde. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Brasília, 2016. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf. Acesso em: 26 abr. 2019.
9. BRITO, M. C. A. *et al.* Anti-inflammatory and cicatrizing properties of the *Tabebuia* genus: a review. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, e27510918072, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i9.18072>
10. BROWN, G. D. *et al.* Hidden killers: human fungal infections. **Science Translational Medicine**, v. 4, n. 165, 165rv13, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004404>
11. CALVETE, J. J. Proteomic tools against the neglected pathology of snake bite envenoming. **Expert Review of Proteomics**, v. 8, n. 6, p. 739–758, 2011.
DOI: <https://doi.org/10.1586/epr.11.61>
12. CAMARINHA, C. *et al.* Levantamento de espécies da família Bignoniaceae ocorrentes na Universidade Castelo Branco, Campus realengo – RJ REB. v. 8, n. 3, p. 299-307, 2015.

13. CARDOSO, J. L. C. *et al.* **Animais Peçonhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes**, 2^a ed.; Sarvier: São Paulo, Brasil, 2009.
14. CARVALHO, M. M.; FLEURY, A.; LOPES, A. P. An overview of the literature on technology roadmapping (TRM): Contributions and trends. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 80, p. 1418-1437, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2012.11.008>
15. CASTRO, M. R.; FIGUEIREDO, F. F. Estudos e pesquisas sobre o uso de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: caminhos e desafios. **Aracne**, v. 24, n. 240, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1344/ara2020.240.30986>
16. CHEN, S. H. *et al.* Protective effect of excitatory amino acids on cold-restraint stress-induced gastric ulcers in mice. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 46, n. 10, p. 2285-2291, 2001.
DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1011991721640>
17. CHUKWUMA, C. I. *et al.* Medicinal plants with concomitant anti-diabetic and anti-hypertensive effects as potential sources of dual acting therapies against diabetes and hypertension: a review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 235, p. 329-360, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.02.024>
18. COCK, I. E.; VUUREN, S. F.V. A review of the traditional use of Southern African medicinal plants for the treatment of fungal skin infections. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 251, 112539, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112539>
19. CROCHEMORE, T. *et al.* Thromboelastometry identifies coagulopathy associated with liver failure and disseminated intravascular coagulation caused by yellow fever, guiding specific hemostatic therapy: a case report. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, n. 3, p. 474-478, 2020.
DOI: <https://dx.doi.org/10.5935%2F0103-507X.20200078>
20. DUTRA, R. C. *et al.* Medicinal plants in Brazil: pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4-29, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.021>
21. EL-HAWARY, S. S. *et al.* Genus *Tabebuia*: A comprehensive review Journey from past achievements to future perspectives. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 14, n. 4, e103046, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103046>
22. EL-HAWARY, S. S. *et al.* Metabolic profiling of cytotoxic metabolites from five *Tabebuia* species supported by molecular correlations analysis. **Scientific Reports**, v. 11, e8405, 2021.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1038%2Fs41598-021-87695-w>
23. ENCYCLOPEDIA OF LIFE. Disponível em: <http://www.eol.org> Acesso em: 01 set. 2021.
24. ENOCH, D. A. *et al.* The changing epidemiology of invasive fungal infections. **Methods in Molecular Biology**, v. 1508, p. 17-65, 2017.
DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6515-1_2
25. FARIAS-SINGER, R.; SINGER, R. B. A new combination in *Handroanthus* (Bignoniaceae). **Neodiversity**, v. 7, p. 11-13, 2014.

26. FAZALDA, A.; QURAISSIAH, A.; AZLINA, M. F. N. Antiulcer effect of honey in nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastric ulcer model in rats: a systematic review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 7515692, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7515692>
27. FERRAZ, C. R. *et al.* Multifunctional toxins in snake venoms and therapeutic implications: from pain to hemorrhage and necrosis. **Frontiers in Ecology and Evolution**, v. 7, p. 218, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fevo.2019.00218>
28. FILHO, V. C.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, v. 21, n. 1, 1998.
DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40421998000100015>
29. FISCHER, E.; THEISEN, I.; LOHMANN, L. G. Bignoniaceae. In: Kubitzki, K. & Kadereit, J. W. (orgs.). The families and genera of vascular plants. **Heidelberg**, v. 7, p. 9-98, 2004.
30. GARCÍA, M.V. C. *et al.* Manejo de mordedura de serpientes. **Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento**, v. 4, n. 1, p. 46-54, 2020.
DOI: 10.26820/recimundo/4.(1).enero.2020.46-54
31. GARZÓN-CASTAÑO, S. C. *et al.* Nrf2-mediated antioxidant activity of the inner bark extracts obtained from *Tabebuia rosea* (Bertol) DC and *Tabebuia chrysantha* (jacq) g. nicholson. [version 1; referees: 2 approved]. **F1000 Research**, v. 7, p. 1937, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.17165.1>
32. GENTRY, A. H. 1972. **Handroanthus (Bignoniaceae): a critique**. *Taxon* 21: 113–114.
33. GIANK, P. M.; OTSUKA, H. New compounds and potential candidates for drug discovery from medicinal plants of Vietnam. **Chem Farm Bull (Tokio)**, v. 66, n. 5, p. 493-505, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1248/cpb.c17-00628>
34. GÓMEZ-ESTRADA, H. *et al.* Folk medicine in the northern coast of Colombia: an overview. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 7, n. 1, p. 27, 2011.
DOI:
35. GROSE, S. O.; OLMSTEAD, R. G. Taxonomic revisions in the polyphyletic genus *Tabebuia* s. l. (Bignoniaceae). **Systematic Botany**, v. 32, n. 3. p. 660-670, 2007.
DOI: <https://doi.org/10.1600/036364407782250652>
36. GUTIÉRREZ, J. M. *et al.* Hemorrhage caused by snake venom metalloproteinases: a journey of discovery and understanding. **Toxins**, v. 8, p. 93, 2016.
DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins8040093>
37. HAMED, A. M. E. *et al.* An extensive review on genus "Tabebuia", family Bignoniaceae: phytochemistry and biological activities (1967 to 2018). **Journal of Herbal Medicine**, v. 24, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100410>
38. HARSHA, C. *et al.* Antiulcer properties of fruits and vegetables: a mechanism based perspective. **Food and Chemical Toxicology**, v. 108, p. 104-119, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.07.023>

39. HEMAMALINI, K.; SAMBASIVA-RAO, A. Anti ulcerogenic models of *Sophora interrupta solanum pubescens* and *Tabebuia rosea* leaves on *in vivo*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 6, n. 6, p. 520-521, 2014. Disponível em <https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol6Issue6/9773.pdf> Acesso em: 26 ago. 2021.
40. HERRERA-CANTO, E. E. *Tabebuia rosea* (Bertol) DC., um árbol de color rosa y sus usos tradicionales. *Herbario Cicy*, v. 7, p. 52-54, 2015.
41. JENKS, J. D. *et al.* Breakthrough invasive fungal infections: who is at risk? *Mycoses*, v. 63, p. 1021-1032, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.13148>
42. JIMÉNEZ-GONZÁLES, F. J. *et al.* Antioxidant, anti-inflammatory, and antiproliferative activity of extracts obtained from *Tabebuia Rosea* (Bertol.) DC. *Pharmacognosy Magazine*, v. 14, Suppl S1, p. 25-31, 2018. Disponível em: <https://www.phcog.com/text.asp?2018/14/55/25/235289> Acesso em: 03 set. 2021.
43. KIM, J-H. *et al.* Antidepressant-like effects of *Albizia julibrissin* in mice: involvement of the 5-HT1A receptor system. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 87, n. 1, p. 41-47, 2007.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.03.018>
44. KIRANMAI, A. S.; HEMAMALINI, K.; VASIREDDY, U. Comparative study of antiulcer activity of methanolic extracts of *Wattakaka volubilis* (Linn.F.) Staf and *Tabebuia rosea* (Bertol.) DC in rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 4, n. 12, p. 4625-4631, 2013.
DOI: [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4\(12\).4625-31](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4(12).4625-31)
45. KOYAMA, J. *et al.* Micellar Electrokinetic Chromatography (MEKC) Separation of Furanonaphtoquinones form *Tabebuia impetiginosa*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v. 48, p. 873-875, 2000.
DOI: <https://doi.org/10.1248/cpb.48.873>
46. KUMAR, M. *et al.* A review on medicinal plants for peptic ulcer. *Pharmaceutical Letters*, v. 3, n. 3, p. 414-420, 2011. Disponível em: www.scholarsresearchlibrary.com Acesso em: 15 nov. 2021.
47. LÉON-NÚÑEZ, L. J.; CAMERO-RAMOS, G.; GUTIÉRREZ, J. M. Epidemiology of snakebites in Colombia (2008-2016). *Revista de Salud Pública*, v. 22, n. 3, p. 1-5, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.15446/rsap.v22n3.87005>
48. LOHMANN, L.G. 2015 *Bignoniaceae* in *Lista de Espécies da Flora do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB114337>.
49. LORENZI, H. *et al.* **Árvores exóticas no Brasil**: madeireiras, ornamentais e aromáticas. Berlin: Springer-Verlag, 384p, 1997.
50. MA, Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, v. 53, p. 401-426, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320>

51. MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; VEIGA JR. V. F. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 429-438, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/qn/v25n3/9337.pdf> Acesso em: 07 fev. 2022.
52. MASSON, L. *et al.* Stability of potato crisps subjected to several conditions of storage. **Grasas y Aceites**, v. 52, fasc. 3-4, p. 175-183, 2001. Disponível em: <https://grasasyaceites.revistas.csic.es/index.php/grasasyaceites/article/view/354/357> . Acesso em: 18 nov. 2021.
53. MATTOS, J. R. *Handroanthus*, um novo gênero para os “ipês” do Brasil. *Loefgrenia* 50: 1–4, 1970.
54. MATTOS, G. Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 23, n. 11.p. 3735-3744, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-812320182311.23572016>
55. MEKONENN, A. N. *et al.* Evaluation of antiulcer activity of 80% metanol extract and solvent fractions of the root of *Croton macrostachyus* Hocshit: Ex Del. Euphorbiaceae in rodents. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, 2809270, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2809270>
56. MELCHOR-MONCADA, J.; LUZ, V. Antioxidant, anti-inflammatory, and antiproliferative activity of extracts obtained from *Tabebuia rosea* (Bertol.) DC. **Pharmacognosy Magazine**, v. 14, no. 55, p. 25, 2018. Disponível em: <https://link.gale.com/apps/doc/A545381430/AONE?u=capex&sid=bookmark-AONE&xid=db8d38f1> . Acesso em: 13 set. 2021.
57. MINAYO, M. S.; MIRANDA, I.; TELHADO, R. S. A systematic review of the effects of probiotics on depression and anxiety: an alternative therapy? **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 26, n. 9, p. 4087-4099, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232021269.21342020>
58. MISSOURI BOTANICAL GARDEN. Disponível em: <https://tropicos.org> Acesso em: 29 ago. 2021.
59. MOHAMMADI, S. *et al.* Medicinal planta used in the treatment of Malaria: a key emphasis to *Artemisia*, *Cinchona*, *Cryptolepis* and *Tabebuia* genera. **Phytotherapy Research**, v. 34, n. 7, p. 1556-1569, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6628>
60. MOKARIZADEH, N. *et al.* An evaluation on potential anti-inflammatory effects of β -lapachone. *International Immunopharmacology*, v. 87, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106810>
61. MORSY, M. D. *et al.* Protective effect of combined melatonin and α -tocopherol administration in spinal cord ischemia-reperfusion injury in rat. **International Journal of Morphology**, v. 37, n. 2, p. 428-437, 2019. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0717-95022019000200428>
62. MOUSSA, A. Y.; MOSTAFA, N. M.; SINGAB, A. N. B. Pulchranin A: first report of isolation from an endophytic fungus and its inhibitory activity on cyclin dependent kinases. **Natural Product Research**, v. 34, n. 19, p. 2715-2722, 2020.

DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1585846>

63. MUÑOZ-FLORES, H. J. *et al.* Áreas potenciales para plantações de madeira comercial de *Tabebuia rosea* (Bertol.) DC. em Michoacan, México. **Open Journal of Forestry**, v. 7, n. 1, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.4236/ojf.2017.71004>
64. NAIR, N.; GONGORA, E. Oxidative stress and cardiovascular aging: interaction between Nrf2 and ADMA. **Current Cardiology Reviews**, v. 13, n. 3, p. 183-188, 2017.
DOI: <https://dx.doi.org/10.2174%2F1573403X13666170216150955>
65. NITURE, S. K.; KHATRI, R.; JAISWAL, A. K. Regulation of Nrf2 – an update. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 66, p. 36-44, 2014.
DOI: <https://doi-org.ez20.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.008>
66. NÚÑEZ, V. *et al.* Neutralization of the edema-forming, defibrinating and coagulant effects of *Bothrops asper* venom by extracts of plants used by healers in Colombia. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, n. 7, p. 969-977, 2004a.
DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2004000700005>
67. NÚÑEZ, V. *et al.* Inhibition of the toxic effects of *Lachesis muta*, *Crotalus durissus cumanensis* and *Micrurus mipartitus* snake venoms by plant extracts. **Pharmaceutical Biology**, v. 42, n. 1, p. 49-54, 2004b.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13880200490505483>
68. OLIVEIRA, A. L. B. *et al.* B-lapachone increases survival of septic mice by regulating inflammatory and oxidative response. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8820651>
69. OLIVEIRA, F. C. S.; BARROS, R. F. M.; MOITA NETO, J. M. Plantas medicinais utilizadas em comunidades rurais de Oeiras, semiárido piauiense. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 12, n. 3, p. 282-301, 2010.
DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-05722010000300006>
70. ONYEKA, I. P. *et al.* Antiulcer effects of metanol extract of *Euphorbia hirta* and honey combination in rats. **Biomed Research International**, v. 2020, 6827504, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/6827504>
71. OTERO, R. *et al.* Complications of *Bothrops*, *Porthidium* and *Bothrieches* snakebites in Colombia. A clinical and epidemiological study of 39 cases attended in a university hospital. **Toxicon**, v. 40, n. 8, p. 1107-1114, 2002.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(02\)00104-6](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(02)00104-6)
72. OTERO, R. *et al.* Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia. Part III: Neutralization of haemorrhagic effect of *Bothrops atrox* venom. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 73, n. 1-2, p. 233-241, 2000.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00321-4](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00321-4)
73. PADOVAN, M. P. *et al.* Water loss by transpiration and soil evaporation in coffee shaded by *Tabebuia rosea* Bertol. and *Simarouba glauca* dc. compared to unshaded coffee in sub-optimal environmental conditions. **Agricultural and Forest Meteorology**, v. 248, p. 1-14, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.agrformet.2017.08.036>

74. PAGAZA-STRAFFON, E. C. *et al.* *Tabebuia rosea* (Bertol.) DC. ethanol extract attenuates body weight gain by activation of molecular mediators associated with browning. *Journal of Functional Foods*, v. 86, e104740, 2021.
DOI: [10.1016/j.jff.2021.104740](https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104740)
75. PATINO, C. M.; FERREIRA, J. C. Intervalos de confiança: uma ferramenta útil para estimar o tamanho do efeito no mundo real. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 41, n. 6, p. 565-566, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562015000000314>
76. PECCHIO, M. *et al.*, 2018. Descriptive epidemiology of snakebites in the Veraguas province of Panama, 2007-2008. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 112, n. 10, p. 463-466, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1093/trstmh/try076>
77. PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 20, n. 1, p. 133-163, 2007.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1128%2FCMR.00029-06>
78. PORTILLO, A. *et al.* Antifungal activity of Paraguayan plants used in traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 76, n. 1, p. 93-98, 2001.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00214-8](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00214-8)
79. PROTA. PROTA4U web database. Wageningen, Netherlands: Plant Resources of Tropical Africa. Disponível em: <http://www.prota4u.org/>
80. RAMALAKSHMI, S.; MUTHUCHELIAN, K. Analysis of bioactive constituents from the Ethanolic leaf extract of *Tabebuia rosea* (Bertol.) DC by Gas Chromatography – Mass Spectrometry. *International Journal of ChemTech Research*, v. 3, n. 3, p. 1054-1059, 2011.
81. ROCHA, L. P. B. *et al.* Uso de plantas medicinais: histórico e relevância. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 10, e44101018282, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18282>
82. RUEDA SANCHEZ, A. *et al.* Evaluación de plantaciones de *Tabebuia rosea* (Bertol.) DC. y *Swietenia macrophylla* King en el Centro-occidente de México. *Revista Mexicana de Ciencias Forestales*, v. 12, p. 67, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.29298/rmcf.v12i67.866>
83. SÁENZ-REYES, J. T. *et al.* Tablas de volumen em plantaciones de *Tabebuia rosea* (Bertol.) DC. para Colima, Jalisco y Nayarit. *Revista Latinoamericana de Recursos Naturales*, v. 16, n. 3, p. 103-112, 2020.
DOI: <https://doi.org.1033154/rln.2020.03.03>
84. SATHIYA, M.; MUTHUCHELIAN, K. Antitumor potential of total alkaloid extract from *Tabebuia rosea* (Bertol.) DC. leaves on MOLT-4 cells *in vitro*. *Nature and Science*, v. 8, n. 9, 2010. Disponível em http://www.sciencepub.net/nature/ns0809/11_3025_ns0809_77_85.pdf
Acesso em 28 nov. 2021.
85. SEM, T.; SAMANTA, S. K. Medicinal plants, human health and biodiversity: a broad review. *Biotechnological Applications of Biodiversity*, v. 147, p. 59-110, 2015.
DOI: https://doi.org/10.1007/10_2014_273

86. SHARMA, P. K. *et al.* Tecomaquinone-III: a new quinone from *Tabebuia pentaphylla*. **Phytochemistry**, v. 27, n. 2, p. 632-633, 1988.
DOI: [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(88\)83161-3](https://doi.org/10.1016/0031-9422(88)83161-3)
87. SICHAEM, J. *et al.* Tabebuialdehydes A-C, cyclopentene dialdehyde derivatives from the roots of *Tabebuia rosea*. **Fitoterapia**, v. 83, p. 1456-1459, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.08.010>
88. SILVA, J. F. *et al.* Medicinal planta for treatment of local tissue damage induced by snake venoms: an overview from traditional use to pharmacological evidence. **Hindawi**, v. 2017, p. 1-52, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5748256>
89. SILVA, S. *et al.* *Candida glabrata*, *Candida parapsilopi* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. **Fems Microbiology Reviews**, v. 36, n. 2, p. 288-305, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x>
90. SINDHUJA, S.; BELAGALI, S. L. Analysis of *Tabebuia rosea* oil and *Tabebuia rosea* oil methyl esters using Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy. **Journal of Medicinal Plants Studies**, v. 8, n. 6, p. 06-09, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.22271/plants.2020.v8.i6a.1221>
91. SISAY, W. *et al.* Hydromethanolic crude extract of the leaf of *Urtica simensis* Hochst. ex. A. Rich. (Urticaceae) acquires appreciable antiulcer effect: validation for *in vivo* antiulcer activity. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, 6591070, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6591070>
92. SVETAZ, L. *et al.* Value of ethnomedical information for discovery of plants with antifungal properties. A survey of among seven Latin American countries. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 127, n. 1, p. 137-158, 2010.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.034>
93. THOMFORD, N. E. *et al.* Natural products for drug Discovery in the 21st century: innovations for novel drug discovery. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, p. 1578, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19061578>
94. TOPNO, S. C.; SINHA, M. Study of medicinal plants used to heal skin diseases by tribes of west Singhbhum district of Jharkhand (India). **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 7, n. 1, p. 371-376, 2018.
95. TOTH-MANIKOWSKI, S. M., GRAMS, M. E. Proton pump inhibitors and kidney disease—GI upset for the nephrologist? **Kidney International Reports**, v. 2, n. 3, p. 297-301, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.01.005>
96. VÁSQUEZ, J. *et al.* Snakebites and ethnobotany in the Eastern region of Antioquia, Colombia – The traditional use of plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 146, n. 2, p. 449-455, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.12.043>

97. VÁZQUEZ-LUNA, D. *et al.* Growth of plants of *Cedrela odorata* L., *Tabebuia chrysantha* (Jacq.) Nicholson, and *Tabebuia rosea* (Bertol.) DC. with synthetic and bio-based fertilization. **Revista Agro Productividad**, v. 13, n. 7, p. 15-19, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.32854/agrop.vi.1625>
98. VELÉZ-GAVILÁN, J. *Tabebuia rosea* (pink poui). In: Invasive Species Compendium. Wallingford, UK: CAB International. Disponível em www.cabi.org/isc Acesso em: 30 ago. 2021.
99. VIJUSHA, M. *et al.* Screening of behavioural, muscle co-ordination & anxiolytic activities of methanolic extract of *Tabebuia rosea* (Bertol). **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 6, n. 5, p. 187-190, 2013. Disponível em: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/607> Acesso em: 18 ago. 2021.
100. WFO. World Flora Online. Disponível em: <http://www.worldfloraonline.org> Acesso em: 02 set. 2021.
101. WHO. World Health Organization. Snakebite Envenoming. A Strategy for Prevention and Control. Geneva: World Health Organization; 2019.
102. XU, J.; ZHAO, Y.; AISA, H. A. Anti-inflammatory effect of pomegranate flower in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW 264.7 macrophages. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 2095-2101, 2017.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1080%2F13880209.2017.1357737>
103. YEUNG, K. S. *et al.* Herbal medicine for depression and anxiety: a systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance. **Phytotherapy Research**, v. 32, p. 865-891, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6033>
104. ZAPATER, M. A. *et al.* Especies nativas y exóticas de *Tabebuia* Y *Handroanthus* (Tecomeae, Bignoniaceae) en Argentina. **Darwiniana**, v. 47, n. 1, p. 185-220, 2009.
<https://www.jstor.org/stable/23228250>
105. ZHANG, J. *et al.* *Tabebuia impetiginosa*: a comprehensive review on traditional uses, phytochemistry, and immunopharmacological properties. **Molecules**, v. 25, p. 4294, 2020.
DOI: 10.3390/molecules25184294
106. ZHAO, Y. *et al.* Beneficial effects of benzodiazepine Diazepam on chronic stress-induced impairment of hippocampal structural plasticity and depression-like behavior in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 228, n. 2, p. 339-350, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.12.013>

PUBLICAÇÕES

Biotecnologia: áreas de conhecimento e aplicações, Maceió: Hawking, 2021, v.1. p. 67.

Vacinas em pauta: fique atento, 2021.