

## Atividades biológicas *in vitro* e *in vivo* do angico-do-campo (*Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan): uma revisão narrativa

*In vitro and in vivo biological activities of the angico-do-campo (Anadenanthera macrocarpa (Benth.) Brenan): a narrative review*

Rezende R.B.<sup>1</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

### RESUMO

O desenvolvimento de pesquisas sobre a atividade biológica dos produtos naturais, a pesquisa do conhecimento e o uso destes produtos nas populações locais auxiliam na descoberta de alternativas econômicas para o tratamento e prevenção de doenças, além de fornecer dados para trabalhos de conservação da biodiversidade. Dessa forma, objetivou-se compreender as atividades farmacológicas e/ou biológicas da espécie *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan, bem como identificar os seus compostos bioativos já descritos na literatura. Por meio de uma revisão narrativa da literatura, realizou-se uma pesquisa manual de citações nas publicações inicialmente identificadas. A literatura demonstrou que os principais componentes bioativos dos extratos do angico-preto são os flavonoides, taninos, terpenos e esteroides que estão associados a muitas atividades biológicas de organismos vivos. Dessa forma conclui-se, a partir dos objetivos propostos, que a espécie *Anadenanthera macrocarpa* é rica em atividades biológicas, sendo promissora como planta medicinal, bem como o isolamento e a identificação dos compostos bioativos foram descritos e associados às suas atividades.

**Palavras-chave:** extratos vegetais, bioensaio, plantas medicinais, farmacognosia.

### ABSTRACT

The development of research on the biological activity of natural products, the research of knowledge and the use of these products in local populations support the discovery of economical alternatives for the treatment and prevention of diseases, besides providing data for biodiversity conservation work. Thus, this study has the objective of understanding the pharmacological and/or biological activities of the species *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan, as well as identifying its bioactive components already described in the literature. Through a narrative review of the literature, a search for articles in the PubMed database and Google Scholar site was conducted, as well as a manual search for citations in the publications initially identified. The literature shows that the main bioactive components of angico-preto extracts are flavonoids, tannins, terpenes and steroids that are associated with many biological activities in living organisms. Thus, it is concluded that, based on the proposed objectives, that the species *Anadenanthera macrocarpa* is rich in biological activities, being promising as a medicinal plant, as well as the isolation and identification of its bioactive components were described and associated with their activities.

**Keywords:** biological assay, pharmacognosy, plant extracts, plants, medicinal.

<sup>1</sup> Departamento de Biociências. Universidade Federal de São Paulo. Baixada Santista, São Paulo, Brasil.

**Autor para correspondência:** Rubens Barbosa Rezende; rubensrezende425@gmail.com. R. Silva Jardim, n° 136 -Vila Mathias, 11015-020, Santos, Brasil.

Submetido/Submitted: 6 julho de 2022 | Aceite/Accepted: 3 setembro de 2022

## INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de pesquisas sobre a atividade biológica dos produtos naturais, a pesquisa do conhecimento e o uso destes produtos nas populações locais auxiliam na descoberta de alternativas económicas para o tratamento e prevenção de doenças, além de fornecer dados para trabalhos de conservação da biodiversidade. Bem como, manter a tradição do conhecimento popular, melhorar a qualidade de vida deste povo<sup>1</sup>. Contudo, os valores dos produtos naturais são fundamentalmente reconhecidos pela descoberta de novos compostos bioativos, uma vez que, dos novos fármacos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) entre a década de 80 e a de 90, 1983, cerca de 28% procedem inteiramente de produtos naturais e 39% são derivados de produtos naturais e 33% são fármacos de origem sintética. Desde o nascimento da humanidade, as plantas medicinais têm constituído a base da assistência médica em todo o mundo e ainda são amplamente utilizadas no comércio internacional, o que é de grande importância<sup>2</sup>.

As plantas são muito importantes para a pesquisa farmacológica e o desenvolvimento de fármacos, não apenas quando os compostos biologicamente ativos das plantas são usados diretamente como agentes terapêuticos, mas também como matérias-primas para a síntese de medicamentos ou modelos de compostos farmacologicamente ativos<sup>2</sup>. O uso de produtos naturais, principalmente fitoquímicos com propriedades antibacterianas, tem obtido resultados notáveis no tratamento. Produtos naturais de origem vegetal são capazes de alterar ou modular a ação dos antibióticos, reduzindo

ou potencializando a sua atividade. Nos últimos anos, muitas plantas foram avaliadas não apenas como tendo efeitos antibacterianos diretos, mas também como moduladores da atividade antibiótica<sup>3</sup>. A espécie *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan. Popularmente conhecida como Angico, Angico-vermelho, Angico-Preto, Angico-do-Campo, Angico-de-Casca, dentre outros nomes. Possui ocorrência no Maranhão e Nordeste do país até São Paulo, Minas Gerais e Mato Grosso do Sul, principalmente na floresta latifoliada semidecídua. Morfologicamente falando, possui altura de 13-20 m, com tronco de 40-60 m de diâmetro. A sua casca varia de uma forma quase lisa e clara até rugosa ou muito fissurada e preta. Os seus ramos novos podem conter espinhos, e suas folhas com composição bipinadas, de 10-25 jugas; folíolos rígidos, com 20-80 jugos e fruto legume deiscente<sup>4</sup>.

Em relação à sua fenologia, a florescência ocorre de setembro a novembro com a planta quase sem folhas e os seus frutos (vagens) amadurecem entre agosto e setembro. O Angico é uma planta decídua, pioneira, heliófita e seletiva xerófila, característica das capoeiras e florestas secundárias situadas em terrenos arenosos e cascalhentos. Também é frequente no interior da mata primária densa, tanto em solos argilosos e férteis como em afloramentos basálticos<sup>4</sup>.

Sua madeira é muito pesada (densidade 1.05g/cm<sup>3</sup>), compacta e não elástica, rija, de grande durabilidade sob condições naturais. É própria para construção civil (vigas e assoalhos) e naval, utilizada também para a confecção de dormentes, e uso em marcenaria e carpintaria. A sua casca é rica em taninos, tendo sido lar-

gamente utilizada pelos curtumes<sup>4</sup>.

Em comparação com os produtos industrializados, no tratamento de doenças de alta prevalência e morbidade, como infecções, cancro e imunodeficiências, as pesquisas voltadas para a descoberta de novos produtos naturais para fins terapêuticos procuram menos efeitos colaterais e maior eficiência. E para que isso possa acontecer, são necessárias pesquisas biomonitoradas, iniciando com extratos brutos, com a identificação, isolamento e síntese dos compostos bioativos, estudos laboratoriais *in vitro*, e passando por modelos de estudo *in vivo* e culminando com os estudos clínicos longitudinais<sup>2,3</sup>.

Dessa forma, objetivou-se compreender as atividades farmacológicas e/ou biológicas da espécie *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan, bem como identificar os seus compostos bioativos já descritos na literatura.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de acordo com Sallum, Garcia e Sanches (2012, p.151)<sup>5</sup> em que diz: “Revisões narrativas são publicações amplas apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o “estado da arte” de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual. Constituem, basicamente, de análise da literatura publicada em livros, artigos de revistas impressas e ou eletrônicas, na interpretação e análise crítica pessoal do autor. Essa categoria de artigos tem papel fundamental para a educação continuada, pois permitem ao leitor adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica em curto espaço de tempo.”

As perguntas norteadoras da pesquisa

foram: Quais os compostos bioativos que a espécie *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan possui? Quais atividades farmacológicas e/ou biológicas já descritas na literatura a espécie possui?

Realizou-se uma pesquisa de artigos na base de dados *PubMed* e no *site* do Google Acadêmico, bem como foi feita uma busca manual de citações nas publicações inicialmente identificadas. Na *PubMed* e no Google Acadêmico foram utilizadas as palavras-chave no idioma inglês. Para o levantamento dos artigos, utilizou-se os descritores: *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan e activities, com o auxílio do operador booleano *AND*.

Os critérios de inclusão foram: monografias, dissertações, teses, artigos nacionais e internacionais, experimentos, estudos de caso, revisões bibliográficas, sistemáticas, meta-análises e integrativas em periódicos sobre a espécie *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan, no período de janeiro de 2000 a junho de 2022. Os critérios de exclusão foram resumos, artigos que não abordavam a espécie avaliada. Os títulos e os resumos de todas as publicações foram revistos, e os estudos que estavam aptos e de acordo com os objetivos e critérios de inclusão foram selecionados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a pesquisa dos descritores na base de dados *Pubmed* e no *site* do Google Acadêmico, obteve-se um retorno de 639 publicações, sendo duas da *Pubmed* e 637 do Google Acadêmico. Em seguida foram avaliados e verificados os critérios de inclusão, com isso foram excluídas 553 publicações e selecionados 86, para assim compor o estudo, além de uma publicação para respaldo metodológico, totalizando 87 publicações.

A avaliação da atividade biológica compreende estudos sobre as atividades farmacológicas e toxicológicas de substâncias isoladas, frações e extratos totais de drogas vegetais<sup>6</sup>.

A avaliação do potencial terapêutico das plantas medicinais e dos seus metabólitos secundários (como lignanas, triterpenos, alcalóides, esteroides, saponinas, taninos e flavonóides) tem sido objeto de pesquisas, a avaliação farmacológica é feita através de ensaios pré-clínicos em animais *in vivo*, visando a possibilidade de serem usados como medicamento no futuro<sup>7</sup>.

Os compostos isolados de plantas têm estruturas químicas completamente diferentes dos agentes antibacterianos obtidos de bactérias, fungos e leveduras. Esses produtos são capazes de desempenhar um papel no metabolismo intermediário, ativando enzimas em nível

nuclear ou ribossomal, causando alterações na membrana ou interferindo no metabolismo<sup>8</sup>.

Sendo assim, estudos para a obtenção de substâncias de origem vegetal com propriedades antimicrobianas e com reações adversas menos graves que os atuais fármacos compõem uma fonte de pesquisa intensa<sup>9</sup>.

A literatura demonstrou que os principais componentes bioativos dos extratos do angico-preto são os flavonóides, taninos, terpenos e esteroides que estão associados a muitas atividades biológicas de organismos vivos<sup>10-13</sup>.

De acordo com a literatura analisada, no Quadro 1 estão dispostas as atividades biológicas da *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan, seguido dos seus constituintes, atividades, testes, microorganismo/animal ou método e dosagem/concentração utilizadas.

Quadro 1. Atividades biológicas exercidas pela espécie *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan

Espécie	Constituintes	Atividades	Testes	Microrganismo/animal ou método	Doses/Concentrações	Autores
<i>Anadenanthera macrocarpa</i> (Benth.) Brenan	Pirgalatos de tanino, antocianinas; antocianidinas; flavonas; flavonóis; xantonas; chalconos; auronos; flavonóis; leucoantocianidinas; catequinas; flavononas	Antibacteriana (extrato etanólico da folha)	<i>in vitro</i>	<i>E. coli</i> (ATCC 10536)  <i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	10 mg / mL  10 mg / mL	(Figueiredo, et al., 2013) <sup>3</sup>
	Fenóis, terpenos, alcalóides, lecitinas, polipeptídios, poliacetilenos, taninos, flavonóides, óleos essenciais e polifenóis	Antimicrobiana (extrato etanólico da casca)	<i>in vitro</i>	<i>E. coli</i> (ATCC25922)  <i>S. aureus</i> (ATCC 25923)  <i>P. aeruginosa</i> (ATCC 10145)	SA CIM de 500 µg/mL CIM de 500 µg/mL	(Silva, 2011) <sup>14</sup>

Quadro 1. Atividades biológicas exercidas pela espécie *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan (cont.)

Espécie	Constituintes	Atividades	Testes	Microorganismo/ animal ou método	Doses/ Concentrações	Autores
<i>Anadenanthera macrocarpa</i> (Benth.) Brenan	Fenóis, terpenos, alcaloides, lecitinas, polipeptídios, poliactenos, taninos, flavonóides, óleos essenciais e polifenóis	Antimicrobiana (extrato etanólico do folha)	<i>in vitro</i>	<i>E. coli</i> (ATCC 25922) <i>S. aureus</i> (ATCC 25923) <i>P. aeruginosa</i> (ATCC 10145)	SA CIM de 125 µg/mL CIM de 1000 µg/mL	(Silva, 2011) <sup>14</sup>
	Flavonóides, quinonas, cumarinas, lignanas e taninos	Antioxidante (extratos etanólicos da casca, galho e folhas)	<i>in vitro</i>	Sistema β-caroteno/ácido linoléico e método de sequestro de radicais livres DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazila)	500 e 1000 µg/mL	(Silva, 2011) <sup>14</sup>
	Flavonóides, quinonas, cumarinas, lignanas e taninos	Antinociceptivo (extrato etanólico da Casca)	<i>in vivo</i>	Nocicepção visceral (ensaio contorção abdominal induzida por ácido acético)	50, 100 ou 200 mg/kg s.c.	(Silva, 2011) <sup>14</sup>
	Flavonóides, quinonas, cumarinas, lignanas e taninos	Antinociceptivo (extrato etanólico da Casca)	<i>in vivo</i>	Nocicepção neurogênica e inflamatória (teste da formalina)	50, 100 ou 200 mg/kg s.c.	(Silva, 2011) <sup>14</sup>
	Flavonóides e taninos	Anti-inflamatório (extrato etanólico da casca)	<i>in vivo</i>	Migração de neutrófilos induzida pela Carragenina (Cg) na cavidade peritoneal do camundongo	100 e 200 mg/Kg.s.c.	(Silva, 2011) <sup>14</sup>
	Benzoquinonas, cumarinas, flavonóides, lignóides, terpenóides, lactonas, mucilagens, taninos e alcalóides	Alelopático (extrato etanólico das folhas)	<i>in vitro</i>	Bioensaio de germinação	5, 10 e 20 mg / mL	(Silva, et al., 2010) <sup>15</sup>
	Flavonoides, taninos, terpenos e esteroides	Inseticida (extrato bruto de folhas e casca)	<i>in vivo</i>	Bioensaio com lepidópteros-praga	10 µL	(Lopes, et al., 2017) <sup>16</sup>
	Fenóis, taninos pirogalatos, taninoslobafenos, antocianinas, antocianidinas, lavonas, lavonóis, xantonas, chalconas, auronas, lavononóis, leucoantocianidinas, catequinas, flavononase alcaloides	Tóxica (extrato aquoso da raíz)	<i>in vivo</i>	Bioensaio com lepidópteros-praga	500, 1.000, 2.500, 4.000, 5.000, 10.000 e 15.000 mg.L-1	(Carvalho, et al., 2017) <sup>17</sup>

Nota: CIM (concentração inibitória mínima); SA (sem atividade antimicrobiana nas concentrações testadas).

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

#### *Atividade antibacteriana e antimicrobiana*

As doenças infecciosas são uma causa importante de morbimortalidade humana, especialmente nos países em desenvolvimento. Portanto, a indústria farmacêutica tem vindo a desenvolver ativamente novos medicamentos antibacterianos nos últimos anos, principalmente devido à ocorrência de resistência microbiana a tais medicamentos. De um modo geral, as bactérias têm a capacidade genética de se espalhar e adquirir resistência aos medicamentos usados como agentes terapêuticos<sup>18</sup>, porque os isolados bacterianos são comumente relatados como sensíveis aos medicamentos usados convencionalmente, mas que se tornaram resistentes a todos ou quase todos os medicamentos disponíveis no mercado<sup>19</sup>.

A resistência aos medicamentos de patógenos humanos e animais é um dos casos mais bem documentados na evolução biológica e também é um problema sério em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Uma vez que, será catastrófico o retorno de uma era pré-antibiótico, tendo em linha de conta que não houve nenhuma descoberta de uma possível nova classe de antibiótico nos últimos anos, mesmo com os intensos estudos da indústria farmacêutica<sup>20</sup>. Uma das medidas de combate à resistência bacteriana é modificar os antibióticos em uso, mas com pouco sucesso. Por essas razões, é necessária a descoberta de novas moléculas com atividade antimicrobiana a partir de fontes naturais. A diversidade de moléculas encontradas nas plantas as torna uma fonte promissora de novos agentes antibacterianos<sup>21</sup>. No Brasil, Cardoso e Santos (1948)<sup>22</sup> iniciaram pesquisas com substâncias anti-

bacterianas de origem vegetal, avaliando 100 diferentes extratos vegetais que apresentavam efeitos anti-inflamatórios ou cicatrizantes. Cinco extratos apresentaram atividade contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Proteus* X-19.

As plantas possuem muitas vias de metabolização, que originam os compostos, tais como, alcaloides, fenóis, lecitinas, poliacetilenos, terpenos e polipeptídios. Além dessas classes, outros compostos de origem vegetal exibem certo efeito antimicrobiano, como poliaminas, tiosulfatos, isotiocianatos e glucosídeos<sup>23</sup>. Entre os extratos mais avaliados para esta atividade, tem-se os vegetais ricos em óleos essenciais, flavonoides, taninos e polifenóis<sup>21</sup>.

Figueredo *et al.* (2013)<sup>3</sup>, explicam a existência de muitos compostos potencialmente bioativos no extrato avaliado, como taninos, fenóis, pirogalatos, antocianinas, taninos flobafenos, flavonas, antocianidinas, chalconas, flavonóis, auronas, flavononóis, xantonas, catequinas, leucoantocianidinas, alcalóides e flavononas. E através da prospeção fitoquímica do extrato, foi possível a identificação da presença de várias classes de metabólitos secundários que demonstraram uma ampla variedade de atividades biológicas como antimicrobiana. De acordo com os resultados obtidos por estes autores<sup>3</sup>, apenas a fração de diclorometano da casca apresentou inibição do crescimento de *E. coli* (CIM de 500 µg/mL), sendo que não foi verificada atividade bactericida nas concentrações testadas. Foi relatado também, que houve a inibição do crescimento de *P. aeruginosa* na concentração de 500µg/mL pelo extrato etanólico da casca, sem atividade bactericida. Para a espécie de

*S. aureus*, o extrato da casca de *A. macrocarpa* apresentou CIM de 500µg/mL, sem atividade bactericida.

#### Atividade antioxidante

Os antioxidantes são compostos que protegem os sistemas biológicos dos efeitos nocivos de processos ou reações que podem levar à oxidação excessiva<sup>24</sup>. O reino vegetal é uma importante fonte de produtos naturais, suas características biológicas e estruturas químicas variam muito e possuem efeitos antioxidantes. Tais efeitos estão envolvidos na redução do risco de doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, cancro, diabetes, Alzheimer e Parkinson<sup>25</sup>.

As plantas podem conter uma variedade de moléculas capturadoras de radicais livres, como compostos fenólicos: flavonóides, quinonas, cumarinas, lignanos e taninos. Estudos abordam que muitos desses compostos têm atividade antioxidante<sup>26</sup>. Os flavonóides têm alta reatividade, o que se reflete em sua afinidade com biopolímeros e na capacidade de eliminar os radicais livres<sup>27</sup>.

Os antioxidantes são capazes de serem definidos como substâncias sintéticas ou naturais, adicionadas aos produtos para prevenção ou retardamento frente a deterioração do oxigênio. Na bioquímica e na medicina, os antioxidantes são definidos como enzimas ou outras substâncias orgânicas, como a vitamina E ou o β-caroteno, que podem neutralizar os efeitos nocivos da oxidação nos tecidos animais<sup>28</sup>.

O método DPPH é baseado na captura antioxidante dos radicais livres DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazilo), reduzindo a absorção em 515nm. O DPPH é um radical livre contendo nitrogênio, am-

plamente estudado e utilizado na determinação da atividade anti-radicalar *in vitro*, podendo ser obtido diretamente pela dissolução do reagente em meio orgânico<sup>29</sup>.

Como os elétrons livres em toda a molécula são deslocalizados, o composto é um radical livre estável, de modo que a molécula não formará um dímero, o que é esperado pela maioria dos outros radicais livres. A deslocalização dos radicais livres são também a razão do forte azul-violeta, que se caracteriza pela absorção de aproximadamente 515nm em solução alcoólica concentrada. Quando a solução DPPH é misturada com substâncias que podem fornecer átomos de hidrogênio (como extratos vegetais), sua cor forte desaparece devido à redução dos radicais livres, e uma cor amarela clara é produzida devido à persistência do grupo picrilo (Figura 1)<sup>29,30</sup>.

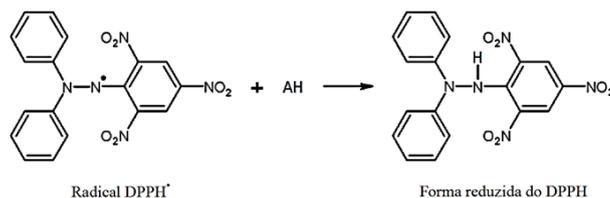


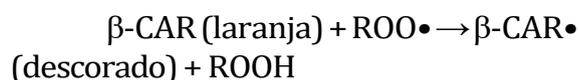
Figura 1. Representação esquemática da redução do DPPH. Fonte: Adaptado de Molyneux, 2004, p. 215<sup>30</sup>.

O efeito inibitório da peroxidação lipídica é capaz de ser avaliado através da inibição da descoloração do β-caroteno, neutralizando os radicais livres do ácido linoléico e outros radicais livres formados no sistema, promovendo o ataque das moléculas insaturadas do β-caroteno. Este método baseia-se na descoloração competitiva do β-caroteno durante a auto-oxidação do ácido linoléico

(induzida termicamente) numa emulsão aquosa que é acompanhada pela minimização da absorção na região da luz visível<sup>31,32</sup>.

O ácido linoléico tem um grupo ativo de metileno bis-álílico e durante o processo de oxidação os átomos de hidrogénio são removidos para formar radicais pentadieno que atacam o  $\beta$ -caroteno insaturado para recuperar os átomos de hidrogénio. Quando isso acontece, os carotenóides perdem a cor laranja e podem ser verificados espectrofotometricamente a 470nm<sup>33,34</sup>.

Para retardar a descoloração do  $\beta$ -caroteno basta adicionar antioxidantes ou extratos vegetais separados<sup>35</sup>, pois eles são capazes de emprestar átomos de hidrogénio aos radicais livres, evitando assim a descoloração do  $\beta$ -caroteno ( $\beta$ -CAR), conforme o esquema abaixo:



Entre eles,  $\text{ROO}\bullet$  representa os radicais livres do ácido linoléico,  $\beta\text{-CAR}\bullet$  representa a forma oxidada do  $\beta$ -caroteno,  $\text{ROOH}$  a forma reduzida dos radicais livres e  $\text{A}\bullet$  a forma oxidada dos antioxidantes. Portanto, a presença de antioxidantes retarda a descoloração do  $\beta$ -caroteno e neutraliza os radicais livres do ácido linoléico e outros radicais livres formados no sistema<sup>35,36</sup>.

Este é um método simples e não requer equipamento especial<sup>34,37</sup>, pode ser usado em ambientes lipofílicos e hidrofílicos e é capaz de detetar os efeitos antioxidantes e pró-oxidantes dos compostos. No entanto, como o  $\beta$ -caroteno pode mudar de cor em 470 nm de várias

maneiras, é difícil interpretar os resultados<sup>38</sup>.

#### *Atividade antinociceptiva*

Após a lesão do tecido, neurónios sensoriais e células não neuronais, como plaquetas, células sanguíneas, mastócitos, células endoteliais, fibroblastos e células de Schwann, produzem e liberam mediadores inflamatórios<sup>39</sup>. Esses mediadores podem atuar sinergicamente para potencializar a resposta nociceptiva, até mesmo levar à sensibilização dos nociceptores e promover hiperalgesia, que é definida como o desvio do lado esquerdo da curva estímulo-resposta, indicando o grau da dor à intensidade do estímulo<sup>40</sup>. Os nociceptores estão localizados nas extremidades das fibras nervosas do tipo A $\delta$  e C. Quando são ativados as suas membranas sofrem alterações estruturais, que desencadeiam potenciais de ação<sup>41</sup>. A distinção entre dor e nocicepção é necessária porque o termo nocicepção é capaz de ser definido como a percepção da lesão real controlada pelo sistema receptor que transmite informações sobre a lesão ao sistema nervoso central através de fibras nervosas especializadas<sup>42</sup>.

Em contrapartida, a definição de dor engloba tanto a componente emocional, quanto a sensorial<sup>43</sup>. Portanto, embora a dor envolva a percepção de estímulos repulsivos e exija a capacidade de abstrair e elaborar impulsos sensoriais, a nocicepção refere-se às manifestações neurofisiológicas produzidas por estímulos nocivos<sup>44</sup>. Os nociceptores existem como terminações nervosas livres na pele e em outros tecidos. Eles são sensíveis a estímulos de diferentes fontes (como mecânica, térmica e química)

e podem induzir um aumento na condução nervosa<sup>45</sup>.

Silva (2011)<sup>14</sup> demonstrou que a dose de 200mg/Kg do extrato etanólico da casca foi a única que proporcionou uma minimização significativa ( $P < 0,05$ ) no número de episódios de contorção induzida pela administração de ácido acético quando comparado com o grupo tratado com o veículo (etanol 10%, v/v). Porém, o extrato etanólico da casca nas três doses testadas diminuiu significativamente, de forma dose-dependente, a nocicepção induzida pela formalina na segunda fase do ensaio. É fundamental ressaltar, que as doses de 50 e 100mg/kg não exibiram diferença estatística se associada ao grupo morfina na inibição da nocicepção induzida ( $P > 0,05$ ).

Este autor<sup>14</sup> relatou que o tratamento com o extrato etanólico da casca (50, 100 e 200mg/Kg), minimizou o desenvolvimento do edema induzido por injeção de formalina na pata do camundongo (300µg/pata). Além disso, todas as doses reduziram o edema nos mesmos níveis da indometacina ( $P > 0,05$ ), e não exibiram diferenças estatísticas entre as doses testadas ( $P > 0,05$ ).

#### *Atividade anti-inflamatória*

O processo inflamatório agudo é passível de ser definido como um conjunto de alterações celulares e bioquímicas que acontecem face a estímulos não específicos (como infecção ou lesão tecidual)<sup>46</sup>. A inflamação é uma resposta complexa de organismos vivos e tecidos vascularizados envolvendo eventos como retração das células endoteliais, elevação da permeabilidade vascular e fluxo sanguíneo local, elevação da migração de granulócitos e monócitos e proliferação

de tecido granulomatoso<sup>7</sup>.

A descoberta de novos fármacos a partir de plantas tem levado ao isolamento de muitas substâncias que ainda estão em uso clínico ou como protótipos para a síntese de novos fármacos<sup>21</sup>. Muitas plantas medicinais amplamente utilizadas no tratamento da inflamação contêm polifenóis que possuem atividades anti-inflamatórias *in vitro* e *in vivo*. Os polifenóis são amplamente distribuídos na dieta humana, principalmente encontrados em alimentos e bebidas derivados de plantas (vegetais, frutas, nozes, ervas, sementes, chá, especiarias e vinho tinto) e representam mais de 8000 estruturas fenólicas. Por outro lado, os taninos e os flavonoides, são os principais componentes desse grupo, com mais de 4.000 compostos<sup>47</sup>.

Plantas ricas em taninos são usadas na medicina tradicional para tratar feridas, queimaduras e inflamações. A capacidade bactericida dos taninos pode ser explicada pela capacidade de precipitar proteínas das células superficiais das membranas mucosas e tecidos, formando uma camada protetora na pele danificada, evitando assim o desenvolvimento de microrganismos<sup>48</sup>.

Devido às três características gerais que os taninos têm, eles podem desempenhar certos papéis no tratamento médico de doenças: (i) sua complexação com íons metálicos (manganês, ferro, cobre, vanádio, cálcio e alumínio). (ii) efeito antioxidante face aos radicais-livres, e (iii) facilidade em formação de complexos com as restantes moléculas, englobando as macromoléculas, como por exemplo os polissacarídeos e as proteínas<sup>49</sup>.

Os flavonóides também existem em várias plantas medicinais e ervas e têm

sido usados na medicina popular. No entanto, esses compostos parecem ser importantes não apenas para as plantas, mas também para os animais, incluindo os humanos. Segundo relatos, os flavonóides têm atividades antivirais<sup>50</sup>, antialérgicas, antiplaquetárias<sup>51</sup>, anti-inflamatórias e antitumorais<sup>52</sup>.

Os flavonóides (Figura 2), possuem atividade anti-inflamatória testada *in vitro* e *in vivo*. Muitos mecanismos de ação têm sido propostos para explicar sua atividade *in vivo*. Muitos flavonóides têm atividades antioxidantes e eliminadoras de radicais livres. Alguns derivados regulam a atividade de células inflamatórias, como mastócitos e linfócitos. Em particular, eles inibem a atividade de enzimas no metabolismo do ácido araquidônico: fosfolipase A2 (PLA2), ciclooxigenase (COX) e /ou lipoxigenase (LOX). Foi relatado também que certos flavonoides, derivados da flavona, principalmente, possuem a capacidade de regulação da expressão de enzimas pró-inflamatórias, como por exemplo a COX-2 (isoforma induzível da COX) e induzível óxido nítrico sintase (iNOS), bem como os produtos da reação destas enzimas, incluindo o óxido nítrico (NO) e as prostaglandinas (PG), que estão ligadas crucialmente na inflamação<sup>53</sup>.

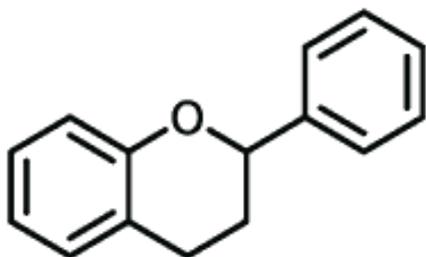


Figura 2. Estrutura básica do flavonóide.  
Fonte: Adaptado de Kejík *et al.*, 2021, p. 2<sup>54</sup>.

A espécie *A. macrocarpa* exibiu efeito anti-inflamatório através da ação inibitória face às atividades das Lipoxigenases 12 e 15, presentes nas plaquetas e em reticulócitos humanos, demonstrando valores de concentração inibitória média de  $13 \pm 3\mu\text{M}$  e  $17 \pm 3\mu\text{M}$ , respectivamente<sup>53</sup>.

Demonstrou-se que os neutrófilos executam uma função relevante na gênese da nocicepção inflamatória induzida por carragenina, visto que estas células, são fontes de citocinas hipernociceptivas ou mediadoras hipernociceptivos de ação direta<sup>55</sup>.

Silva (2011)<sup>14</sup> explicou que para a verificação da atividade anti-inflamatória do extrato etanólico da casca de angico, primeiro avaliou-se o efeito na migração de neutrófilos induzida pela carragenina na cavidade peritoneal do camundongo. E o pré-tratamento com extrato etanólico da casca (100 e 200mg/Kg; s.c.) reduziu de forma dose-dependente a migração de neutrófilos nos camundongos ( $P < 0,05$ ). E após este experimento, estabeleceu-se do que a dose efetiva do extrato etanólico da casca para impedir a migração de neutrófilos é de 100mg/kg, visto que, não foi verificada uma melhora na eficácia com uma dose maior. E para os próximos experimentos, foram padronizadas as doses de 100mg/kg de extrato etanólico da casca.

#### Atividade alelopática

Algumas espécies de plantas desenvolvem mecanismos de defesa baseados na síntese de certos metabólitos secundários (aleloquímicos). E quando esses metabólitos secundários são libe-

rados no meio ambiente, eles interferem numa determinada etapa do ciclo de vida de outra planta<sup>56,57</sup>. Os aleloquímicos são capazes de variarem quanto à sua concentração, composição e localização no vegetal<sup>58</sup>.

Essas substâncias são capazes de serem liberadas no meio ambiente de diferentes maneiras, fatores ambientais, como temperatura e condições da água, afetam o processo de liberação, que pode ocorrer através de exsudatos radiculares, lixiviação ou volatilização<sup>59,60</sup>. A acumulação de substâncias alelopáticas foi confirmado em todos os órgãos das plantas e há tendências de acumulação nas folhas<sup>61-64</sup>. A mediação dos efeitos alelopáticos ocorre através das substâncias químicas pertencentes às muitas classes de compostos, tais como, terpenos, fenóis, alcalóides, ácidos graxos, poliacetilenos, peptídeos<sup>66-68</sup>, glicosídeos, quinonas complexas, saponinas, cianogénicos e taninos<sup>65</sup>.

Vários compostos designados como alelopáticos, também estão associados com papéis de defesa ou proteção das plantas, frente ao ataque de insetos e microrganismos<sup>65,68</sup>. Nesse caso, pesquisas sobre as propriedades alelopáticas das plantas podem oferecer oportunidades de descoberta de novas moléculas e compostos ativos que podem ser usados na agricultura e como fornecedores de novos possíveis medicamentos. E vários trabalhos foram desenvolvidos nos últimos anos para estudarem diferentes espécies de plantas<sup>57,69-71</sup>.

Monteiro *et al.* (2005)<sup>72</sup> abordaram que a espécie *A. macroparva*, nos estudos fitoquímicos exibiu que representantes do mesmo género em que a espécie está inserida, apresentaram em sua com-

posição grupos fenólicos com importante ação de defesa para o vegetal, sendo os taninos de maior diversidade.

Silva *et al.* (2010)<sup>15</sup>, no seu trabalho, reportam que as sementes foram tratadas com uma solução dos extratos etanólicos em diferentes concentrações (5, 10 e 20mg/mL). E que os resultados obtidos no bioensaio de germinação adotados, exibiram atividade alelopática do extrato etanólico de *A. macroparva* sobre o processo germinativo tanto de *L. sativa* como *B. chinensis*. E esta atividade, é capaz de estar associada diretamente com a composição fitoquímica dos extratos etanólicos utilizados.

#### *Atividade bioinseticida*

A atividade bioinseticida demonstrada pela espécie *Anadenanthera macrocarpa* para os insetos avaliados é frequente em plantas da família *Fabaceae* por exporem uma diversidade de compostos secundários como taninos, flavonóides, terpenóides e alcalóides que são produzidos e estocados em vários lugares na planta<sup>73-75</sup>.

E tais compostos, exibem função essencial na defesa das plantas, são portadoras de efeitos antimicrobianos, sintetizados em resposta ao ataque de microorganismos<sup>76</sup> e compostos anti-herbivoria, que ajudam no impedimento de ataques de herbívoros<sup>77</sup>.

Contudo, a quantificação e identificação destes compostos presentes nos extratos, devem ser estudados, no intuito de compreender os mecanismos envolvidos na ação inseticida dos extratos. E Figueredo *et al.* (2013)<sup>3</sup> em seu trabalho, identificaram os compostos potencialmente bioativos presentes na espécie *A. macrocarpa*, como alcalóides,

antocianidinas, antocianinas, auronas, catequinas, chalconas, fenóis, flavononas, lavonas, lavonóis, lavononóis, leucoantocianidinas, taninos pirogalatos, taninos-lobafenos e xantonas.

E tais compostos modificam as sinapses nervosas, equilíbrio hormonal, respiração, reprodução e comportamento, minimizando a viabilidade larval, emergência dos adultos e elevando o tempo para a taxa de crescimento populacional<sup>78-80</sup>.

Outra ferramenta sustentável de controle de pragas é a identificação de novos compostos vegetais biologicamente ativos, compatíveis com o plano de manuseamento de pragas<sup>81</sup>, que possuem escopo e modo de ação específicos e são fáceis de processar e aplicar<sup>79,82</sup>. As moléculas inseticidas encontradas em plantas, são derivadas principalmente da síntese dos seus metabólitos secundários, presentes nas famílias *Fabaceae*, *Asteraceae*, *Meliaceae* e *Malvaceae*<sup>79,83</sup>. Sendo que nos últimos anos mais espécies de plantas com potencial inseticida têm sido identificadas<sup>79</sup>.

Os compostos fenólicos são um dos maiores e mais diversos grupos de metabólitos secundários em plantas e sua distribuição está em quase toda parte. Nas plantas, desempenham principalmente funções defensivas (contra herbívoros, microrganismos, vírus ou plantas concorrentes), sinalização (atraem polinizadores ou dispersantes de sementes) e de proteção a oxidantes ou radiação ultravioleta<sup>84</sup>. E este conjunto de compostos podem ser divididos em muitos grupos, atendendo ao número de anéis benzênicos e os elementos estruturais que se ligam a estes anéis. Estão incluídos os ácidos fenólicos, flavonóides, taninos, estilbenos e as cumarinas<sup>85</sup>.

No entanto, os flavonoides e os ácidos fenólicos são os principais grupos. Os flavonoides representam a maior classe de polifenóis, com aproximadamente 8 mil compostos já descritos, bem distribuídos no reino vegetal. São produzidos em plantas e contribuem na fase luminosa da fotossíntese durante a catalisação do transporte de elétrons<sup>29</sup>.

#### Atividade tóxica

O uso de extratos de plantas na agricultura é uma alternativa viável e eficaz para o controle de pragas, pois um grande número de moléculas químicas inseticidas sintéticas são formadas pela matéria orgânica de espécies vegetais. Outra ferramenta sustentável de controle de pragas é a identificação de novos compostos vegetais biologicamente ativos, compatíveis com o plano de manuseamento de pragas<sup>82</sup>, que possuem escopo e modo de ação específicos e são fáceis de processar e aplicar<sup>79,81</sup>.

A plantação de grãos sofre com frequentes ataques de lagartas desfolhadoras, como por exemplo a *Helicoverpa armigera* que apresentou uma mortalidade após exposição aos extratos, em que a concentração de 500 mg.L<sup>-1</sup> do extrato de *A. macrocarpa* resultou em maior mortalidade (93,33%), sendo o trabalho realizado<sup>17</sup>. E todas as concentrações dos extratos utilizados, apresentaram toxicidade para *H. armigera*. A toxicidade do extrato bruto de *A. macrocarpa* causou 80% da mortalidade de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus imaturo*<sup>85</sup>, indicando que o extrato bruto utilizado no experimento apresenta toxicidade semelhante ao extrato fracionado, além de controlar outros grupos de artrópodes podem ser usados para controlar diferentes pragas<sup>86,87</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, conclui-se que a partir dos objetivos propostos e os resultados evidenciaram que a espécie *A. macrocarpa* é rica em atividades biológicas, sendo promissora como planta medicinal, bem como o isolamento e a identificação dos seus compostos bioativos foram descritos e associados com suas atividades.

Porém ainda são necessários estudos mais robustos e aprofundados para a sua utilização como planta medicinal e possível fitoterápico para uso humano, bem como investigar a sua composição química de suas partes, além de identificar os compostos bioativos e elucidar acerca dos seus mecanismos de ação, como também a sua toxicidade principalmente a existência de possíveis efeitos adversos no sistema gastrointestinal do indivíduo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PAULA, F.; RAMOS, E. F.; LOCKS, M.; BELTRÃO, M.; VARGAS, A. Plantas de utilização estomacal pela comunidade sertaneja de Central - Bahia - Brasil. In: Anais da 5ª Jornada paulista de plantas medicinais. Natureza, ciência e comunidade, Botucatu. p. 140, 2001.
2. NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, K. M. Natural products as sources of new drugs over the period. *Journal of Natural Products*, v. 66, n. 7, p. 1022-1037, 2003.
3. FIGUEREDO, F. G. et al. Modulation of the antibiotic activity by extracts from *Amburana cearensis* A. C. Smith and *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan. *BioMed research international*, 640682. 2013.
4. LORENZI, HARRI. *Árvores Brasileiras Manual de Identificação e Cultivo de Plantas Arbóreas Nativas do Brasil Vol.01. 4ª edição*. Nova Odessa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda. 2008.
5. SALLUM, A. M. C.; GARCIA, D. M.; SANCHES, M. Dor aguda e crônica: revisão narrativa da literatura. *Acta paul. enferm.*, São Paulo, v. 25, n. spe1, p. 150-154, 2012. DOI 10.1590/S0103-21002012000800023.
6. ZANETTI, G. D. *Tropaeolum majus* L. morfo-histologia, fitoquímica, atividade antimicrobiana e toxicidade. Santa Maria: Curso de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologia Farmacêutica, UFSM, 2002. Dissertação de Mestrado.
7. ARRUDA, V. M. Avaliação farmacológica das atividades anti-inflamatória, analgésica e anti-ucrogênica do fitoterápico Sanativo®. 2008. 82f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Pernambuco, Pernambuco. 2008.
8. ESTEVAM, C. S. Estudo fitoquímica biomonitorado da entrecasca de *Maytenus rígida* Mart. (Celastraceae). 2006. 198f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió. 2006.
9. BRESOLIN, T. M. B.; FILHO, V. C. Contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos. In: Ciências Farmacêuticas, Itajaí/Santa Catarina: Universidade do Vale do Itajaí, p. 239, 2003.
10. GUTIERREZ-LUGO, M. T.; DESCHAMPS, J. D.; HOLMAN, T. R.; SUAREZ, E.; TIMMERMENN, B. N. Lipoxygenase inhibition by Anadenanthera flavone, a new flavonoid from the aerial parts of *Anadenanthera columbrina*. *Planta Medica*, Stuttgart, v. 70, n. 3, p.

- 263-265, 2004. DOI: <https://dx.doi.org/10.1055/s-2004-818920>
11. WEBER, C. R.; SOARES, C. M. L.; LOPES, A. B. D.; SILVA, T. S.; NASCIMENTO, M. S.; XIMENES, E. C. P. A. *Anadenanthera colubrina*: um estudo do potencial terapêutico. *Revista Brasileira de Farmácia*, Rio de Janeiro, v. 92, n. 4, p. 235-244, 2011.
12. SARTORI, C. J.; CASTRO, A. H. F.; MORI, F. A. Teores de Fenóis Totais e Taninos nas Casca de Angico-vermelho (*Anadenanthera peregrina*). *Floresta e Ambiente*, Seropédica, v. 21, n. 3, p. 394-400, 2014. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/2179-8087.061113>
13. SOUZA, J. N. P.; CANDOTTI, J. G.; AMPARO, T. R.; COELHO, F. F.; RODRIGUES, I. V.; DOS SANTOS, O. D. H.; DE MEDEIROS, L. F. T.; FURTADO, N. A. J. C.; DE SOUSA, H. C.; DE SOUZA, G. H. B. Bioprospecção das atividades antioxidante e antimicrobiana de espécies vegetais medicinais coletadas em Ouro Preto-MG. *Revista Eletrônica de Farmácia*, Goiânia, v. 10, n. 1, p. 1-15, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.5216/ref.v10i1.18635>
14. SILVA, K. O. Avaliação das atividades antimicrobiana, aderência, antioxidante, anti-inflamatória e antinociceptiva de *Anadenanthera macrocarpa* (Benth) Brenan / Kelle Oliveira Silva. - 2011. 97 f. : il. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, 2011.
15. SILVA, R. M. G.; SARAIVA, T. S.; SILVA, R. B.; GONÇALVES, L. A.; SILVA, L. P. Potencial alelopático do extrato etanólico de *Anadenanthera macrocarpa* e *Astronium graveolens*. *Bioscience Journal*, 26 (4), 632-637. 2010.
16. LOPES, G. S. et al. POTENCIAL INSETICIDA DO EXTRATO ETANÓLICO DE *Anadenanthera macrocarpa* (BENTH.) EM LEPIDÓPTEROS-PRAGA. *Nativa*, 7(6), 668-674. 2019. <https://doi.org/10.31413/nativa.v7i6.7870>
17. CARVALHINHO, D. T.; RODRIGUES, R. H. F.; CARNEIRO, E.; LOPES, G. N.; SILVA, L. B.; BAPTISTEL, A. C.; PAVAN, B. E. Toxicidade de extratos de *Anadenanthera macrocarpa* (Fabaceae: Mimosoideae) e *Bougainvillea buttiana* (Nyctaginaceae) para lepidópteros-praga. *Biomas*, 30 (2): 15-24. 2017. <https://doi.org/10.5007/2175-7925.2017v30n2p15>
18. NASCIMENTO, G. G. F.; LOCATELLI, J.; FREITAS, P. C.; SILVA, G. L. Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. *Brazilian Journal of Microbiology*, v.31, n.4, p. 247-256, 2000.
19. SAKAGAMI, Y.; KAJAMURA, K. Bactericidal activities of disinfectants against vancomycin – resistant Enterococci. *Journal of Hospital Infection*, v.50, n.2, p.140-144, 2002.
20. BAQUERO, F.; BLÁZQUEZ, J. Evolution of antibiotic resistance, *Tree*, v. 12, p. 482-487, 1997.
21. COUTINHO, M. A. S.; MUZITANO, M. F.; COSTA, S. S. Flavonóides: Potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. *Revista Virtual de Química*, v. 3, n. 1, 2008.
22. CARDOSO, H. T.; SANTOS, M. L. Estudos sobre a presença de antibióticos nos vegetais. *Bras Med*, São Paulo, v. 62, p. 67-70, 1948.
23. NOGUEIRA, M. S. Ação de Produtos Naturais sobre Populações Bacterianas.

2000. 131p. (Dissertação de Mestrado em Genética) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

24. KRINSKY, N. I. The biological properties of carotenoids. *Pure and Applied Chemistry*, v.66, p. 1003-1010, 1994.

25. LIN, C. H.; CHANG, C. Y. Textural change and antioxidante properties of broccoli under different cooking treatments. *Food chemistry*, v. 90, n. 1-2, p. 9-15, 2005.

26. REDDY, L.; ODHAV, B.; BHOOLA, K. D. Natural products for câncer prevention: a global perspective. *Pharmacol & therapeutics*, v. 99, p. 1-13, 2003.

27. ARGOLO, A. C. C.; SANT'ANA, A. E. G.; PLETSCHE, M.; COELHO, L. C. B. B. Antioxidant activity of leaf extracts from *Bauhinia monandra*. *Bioresource Technology*, v. 95, n. 2, p. 229-233, 2004.

28. HUANG, D., OU, B., PRIOR, R. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J.Agric. Food Chem*, 53, 1841-1856, 2005.

29. CUNHA, A. P. *Farmacognosia e Fittoquímica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2005.

30. MOLYNEUX, P. The use of stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin J. Sci. Technol.*, 26, 211-219, 2004.

31. KAUR, I. P.; GEETHA, T. Screening methods for antioxidants – a review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 6, 305-312, 2006.

32. GUTIERREZ, R. M. P.; LUNA, H. H.; GARRIDO, S. H. Antioxidant activity of *Tagetes erecta* essential oil. *J. Chil. Chem. Soc.*, 51, 883-886, 2006.

33 BURDA, S.; OLESZEK, W. Antioxi-

dant and antiradical activities of flavonoids. *J. Agric. Food Chem*, 49, 2774-2779, 2001.

34. AMAROWICZ, R.; PEGG, R. B.; RAHIMI-MOGHADDAM, P.; BARL, B.; WEIL, J. A. Free-radical scavenging capacity and antioxidant activity of selected plant species from the Canadian prairies. *Food Chemistry*, 84, 551-562, 2004.

35. LAGUERRE, M.; LECOMTE, P.; VIL-LENEUVE, P. Evaluation of the ability of antioxidants to counter lipid oxidation: Existing methods: New trends and challenges. *Progress in Lipid Research*, 46, 244-282, 2007.

36. JAYAPRAKASHA, G. K.; SINGH, R. P.; SAKARIAH, K. K. Antioxidant activity of grape seed (*Vitis vinifera*) extracts on peroxidation models in vitro. *Food Chemistry*, 73, 285-290, 2001.

37. KARADAG, A.; OZCELIK, B.; SANNER, S. Review of methods to determine antioxidant capacities. *Food Analytical Methods*, 2, 41-60, 2009.

38. NDHLALA, A., MOYO, M., VAN STADEN, J. Natural antioxidants: fascinating or mythical biomolecules? *Molecules*, 15, 6905-6930, 2010.

39. BESSON, J. M. The complexity of physiopharmacologic aspects of pain. *Drugs*, v. 53, p. 1-9, 1997.

40. RAJA, S. N.; MEYER, R. A.; RINGKAMP, M.; CAMPBELL, J. N.; WALL, P. D.; MELZACK, R. *Textbook of pain*. Churchill Livingstone: Londres, p.11-57, 1999.

41. AL-CHAER, E. D.; TRAUB, R. J. Biological basis of visceral pain: recent developments. *Pain*, v. 96, p. 221-225, 2002.

42. KONTINEN, V. K.; STANFA, L. C.; BASU, A.; DICKENSON, A. H. Electrophysiological evidence for increased endogenous GABAergic but not glycinergic inhibitory tone in the rat spinal nerve ligation model of neuropathy. *Anesthesiology*, v. 94, p. 333-339, 2001.
43. COUTAUX, A.; ADAM, F.; WILLER, J. C.; LE BARS, D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine*, v. 72, n. 5, p. 359-371, 2005.
44. ALMEIDA, T. F.; ROIZENBLATT, S.; TUFIK, S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research*, v. 1000, p. 40-56, 2004.
45. TING, E.; ROVERONI, R. C.; FERRARI, L. F.; LOTUFO, C. M.; VEIGA, M. C.; PARADA, C. A.; TAMBELI, C. H. Indirect mechanism of histamine-induced nociception in temporomandibular joint of rats. *Life Science*, v. 81, n. 9, p. 765-771, 2006.
46. HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, v. 352, n. 16, p.1685-1695, 2005.
47. CURIN, Y.; ANDRIANTSITOHAINA, R. Polyphenols as potential therapeutic agents against cardiovascular diseases. *Pharmacological Reports*, v. 57, p. 97-107, 2005.
48. PANSERA, M. R.; SANTOS, A. C. A.; PAESE, K.; WASUM, R.; ROSSATO, M.; ROTA, L. D.; PAULETTI, G. F.; SERAFINI, L. A. Análise de taninos totais em plantas aromáticas e medicinais cultivadas no Nordeste do Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 13, n. 1, p. 17-22, 2003.
49. HASLAM, E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. *Journal of Natural Products*, v. 59, p. 205-215, 1996.
50. CRITCHFIELD, J. M. M. K.; RACKE, J. C.; ZUNIGA-PFLUCKER, B.; CANNELLA, C. S.; RAINE, J.; GOVERMAN, M. J. T cell deletion in high antigen dose therapy of autoimmune encephalomyelitis. *Science*, n. 263, p. 1139, 1994.
51. CAROTENUTO, A.; DE FEO, V.; FATTORUSSO, E.; LANZOTTI, V.; MAGNO S.; CICALA, C. The flavonoids of *Allium ursinum*. *Phytochemistry*, v. 2, n. 41, p. 531-536, 1996.
52. LIM, H.; HO SON, K.; CHANG, H. W.; KANGS, S. S.; KIM, H. P. Inhibition of chronic skin inflammation by topical antiinflammatory flavonoid preparation, ato formula. *Archives of Pharmacal Research*, v. 29, n. 6, p. 503-507, 2006.
53. HAN, C. K.; SON, M. J.; CHANG, H. W.; CHI, Y. S.; PARK, H.; KIM, H. P. Inhibition of prostaglandin production by a structurally-optimized flavonoid derivative, 2',4',7- trimethoxyflavone and cellular action mechanism. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v. 8, n. 28, p. 1366-1370, 2005.
54. KEJÍK, Z. et al. Iron Complexes of Flavonoids-Antioxidant Capacity and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(2):646, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22020646>
55. CUNHA, T. M. et al. Crucial role of neutrophils in the development of mechanical inflammatory hypernociception. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 83, p. 824-832, 2008.
56. ALVES, M. C. S.; MEDEIROS FILHO, S.; INNECCO, R.; TORRES, S. B.; Alelopatia de extratos voláteis na germinação de sementes e no comprimento da raiz de alface, *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, Brasília, v. 39, n. 11, p. 1083-

1086, nov. 2004.

57. MARASCHIN-SILVA, F.; AQUILA, M.E.A. Contribuição ao estudo do potencial alelopático de espécies nativas, *Revista Árvore*, Viçosa, v.30, n.4, p.547-555, 2006.

58. SOUZA FILHO, A. P. S. Proposta metodológica para análise da ocorrência de sinergismo e efeitos potencializadores entre aleloquímicos. *Planta Daninha*, Viçosa, v. 24, no. 3, p. 607-610, 2006.

59. REIGOSA, M. J.; SÁNCHEZ-MOREIRAS, A.; GONZÁLEZ, L. Ecophysiological approach in allelopathy. *Critical Reviews in Plant Sciences*, Philadelphia, v. 18, n. 5, p. 577-608, 1999.

60. RIZZARDI, A.; RIZZARDI, M. A.; LAMB, T. D.; JOHANN, L. B. Potencial alelopático de extratos aquosos de genótipos de canola sobre *Bidens pilosa*. *Planta Daninha*, Viçosa, v. 26, n. 4, p. 717-724, 2008.

61. RICE, E. L. *Allelopathy*. San Diego: Academic Press, 2. ed. p. 422, 1984.

62. ANAYA, A. L. Allelopathy as a tool in the management of biotic resources in agroecosystems. *Critical Reviews in Plant Sciences*, Philadelphia, v. 18, n. 6, p. 697-739, 1999.

63. GLIESSMAN, S. R. *Agroecologia: processos ecológicos em agricultura sustentável*. 3. ed. Porto Alegre: UFRGS, p. 653, 2000.

64. SINGH, H. P.; BATISH, D. R.; KOHLI, R. K. Allelopathy in agroecosystems: a overview. *Journal of Crop Production*, England, v. 4, p. 1-41, 2001.

65. MEDEIROS, A. R. M. Alelopatia: importância e suas aplicações. *Revista Hortisul*, Pelotas, v. 1, n. 3, p. 27-32,

1990.

66. DELACHIAVE, M. E. A.; ONO, E. O.; RODRIGUES, J. D. Efeitos alelopáticos de grama-seda (*Cynodon dactylon*) na germinação de sementes de pepino, milho, feijão e tomate. *Revista Brasileira de Sementes*, São Paulo, v. 21, p. 194-197, 1999.

67. VYVYAN, J. R. Allelochemicals as leads for new herbicides and agrochemicals. *Tetrahedron*, Philadelphia, v.58, n. 1, p. 1631-1646, 2002.

68. FERREIRA, A. G.; AQUILA, M. E. A. Alelopatia: Uma área Emergente da Ecofisiologia. *Revista Brasileira Fisiologia Vegetal*, Lavras, v. 12, edição especial, p. 175-205, 2000.

69. OLIVEIRA, S. C. C.; FERREIRA, A. G.; BORGHETTI, F. Efeito alelopático de folhas de *Solanum lycocarpum* A. St.-Hil. (Solanaceae) na germinação e crescimento de *Sesamum indicum* L. (Pedaliaceae) sob diferentes temperaturas. *Acta Botânica Brasileira*, São Paulo, v. 18, n. 3, p. 401-406, 2004.

70. SANTANA, D. G.; RANAL M. A.; MUSTAFA, P. C. V.; SILVA, R. M. G. Germination measurements to evaluate allelopathic interactions. *Allelopathy Journal*, v. 17, n. 1, p. 43-52, 2006.

71. MOREIRA, P. F. S. D.; SOUZA, D. R.; TERRONES, M. G. H. Avaliação do potencial alelopático do extrato metanólico obtido das folhas de *Caryocar brasiliense* Camb. (Pequi) na inibição do desenvolvimento da raiz em sementes de *Panicum maximum*. *Bioscience Journal*, Uberlândia, v. 24, n. 3, p. 74-79, 2008.

72. MONTEIRO, J. M.; NETO, E. M. F. L.; AMORIM, E. L. C.; STRATTMANN, R. R.; ARAÚJO, E. L.; ALBUQUERQUE,

- U. P. Teor de taninos em três espécies medicinais arbóreas simpátricas da caatinga. *Revista Árvore*, Viçosa, v. 29, n. 6, p. 999-1005, 2005.
73. CHAN, Y. S.; ZHANG, Y.; NG, T. B. Brown kidney bean Bowman-Birk trypsin inhibitor is heat and pH stable and exhibits antiproliferative activity. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, Washington, v. 169, n. 4, p. 1306-1314, 2013. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s12010-012-9998-8>
74. DINESH, D. S.; KUMARI, S.; KUMAR, V.; DAS, P. The potentiality of botanicals and their products as an alternative to chemical insecticides to sandflies (Diptera:Psychodidae): a review. *Journal of Vector Borne Disease*, v. 51, p. 1-7, 2014.
75. SARTORI, C. J.; CASTRO, A. H. F.; MORI, F. A. Teores de Fenóis Totais e Taninos nas Casca de Angico-vermelho (*Anadenanthera peregrina*). *Floresta e Ambiente, Seropédica*, v. 21, n. 3, p. 394-400, 2014. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/2179-8087.061113>
76. FONSECA, W. L.; ALMEIDA, F. A.; LEITE, M. L. T.; RAMBO, A. P. P.; PETER, F. A.; OLIVEIRA, A. M.; CARVALHO, R. M.; ALCÂNTARA NETO, F., PEREIRA, F. F. Bioactivity of aqueous extracts of *Anadenanthera macrocarpa* to *Meloidogyne incognita* in cotton crop. *Australian Journal of Crop Science*, v. 11, n. 2, p. 156-161, 2017. DOI:<https://dx.doi.org/10.21475/ajcs.17.11.02.p203>
77. WAR, A. R.; SHARMA, H. C.; PAULRAJ, M. G.; WAR, M. Y.; IGNACIMUTHU, S. Herbivore induced plant volatiles Their role in plant defense for pest management. *Plant Signaling & Behavior*, v. 6, p. 1973-1978, 2011. DOI:<https://dx.doi.org/10.4161/psb.6.12.18053>
78. ABBASZADEH, A. G.; SRIVASTAVA, C.; WALIA, S. Insecticidal and antifeedant activities of clerodane diterpenoids isolated from the Indian bhant tree, *Clerodendron infortunatum*, against the cotton bollworm, *Helicoverpa armigera*. *Journal of InsectScience*, Madison, v. 14, p. 1-13, 2014
79. DINESH, D. S.; KUMARI, S.; KUMAR, V.; DAS, P. The potentiality of botanicals and their products as an alternative to chemical insecticides to sandflies (Diptera: Psychodidae): a review. *Journal of Vector Borne Diseases*, New Delhi, v. 5, p. 1-7, 2014
80. BASKAR, K.; KUMAR, A. S.; RAJ, G. A.; PACKIAM, S. M.; IGNACIMUTHU, S. Bioefficacy of *Blumea mollis* (D. Don) Merr. and *Hygrophilaschulii* (Buch-Ham.) (Syn. *H. auriculata*) against *Helicoverpa armigera* (Hubner). *Archives of Phytopathology and Plant Protection*, Philadelphia, v. 48, p. 400-411, 2015.
81. EL-WAKEIL, N. E. Botanical pesticides and their mode of action. *Gesunde Pflanzen*, Berlin, v. 65, p. 125-149, 2013.
82. MEDEIROS, C. A. M.; BOIÇA JUNIOR, A. L.; TORRES, A. L. Efeito de extratos aquosos de plantas na oviposição da traça-das-crucíferas, em couve. *Bragantia*, Campinas, v. 64, n.2, p. 227-232, 2005.
83. VIEGAS-JÚNIOR, C. Terpenos com atividade inseticida: uma alternativa para o controle químico de insetos. *Química Nova*, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 390-400, 2003.
84. DAAYF, F.; LATTANZIO, V. *Recent Advances in Polyphenol Research*, Vol I: Blackwell Publishing Ltd. 2008.

85. SILVA FILHO, M. L.; SILVA, L. B.; FERNANDES, R. M.; LOPES, G. S. Efeito do extrato aquoso e etanólico do angico preto sobre larvas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, Minas Gerais, v. 65, n. 3, p. 637-644, 2013.

86. VARMA, J.; DUBEY, N. K. Prospectives of botanical and microbial products as pesticides of tomorrow. Current Sci-

ence, Bangalore, v. 76, n. 2, p. 172-179, 1999.

87. ABBASZADEH, A. G.; SRIVASTAVA, C.; WALIA, S. Insecticidal and antifeedant activities of clerodane diterpenoids isolated from the Indian bhant tree, *Clerodendron infortunatum*, against the cotton bollworm, *Helicoverpa armigera*. Journal of InsectScience, Madison, v. 14, p. 1-13, 2014.