ARTIGO ORIGINAL

Caracterização fotofísica e avaliação da atividade angiogênica do óleo da andiroba (*Carapa guianensis*)

Susy Ricardo Lemes Pontes[1*]; Dwigth Assis Chaves[2]; Pablo José Gonçalves[3]; Luciane Madureira de Almeida[4]; Ruy S. Lino Júnior; Paulo Roberto de Melo Reis[2]

*[1]Faculdade União de Goyazes, Trindade-GO, Brasil [2]Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Laboratório de Estudos Experimentais e Biotecnológicos, Goiânia-GO, Brasil. [3]Universidade Federal de Goiás, Instituto de Física, Campus Samambaia, Goiânia-GO, Brasil. [4]Universidade Estadual de Goiás, Laboratório de Biotecnologia, Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas. Anápolis, Goiás, Brasil. [5]Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Laboratório de Patologia Experimental, Goiânia, Goiás, Brasil. *Autor para correspondência: susynzr@gmail.com*

RESUMO: A *Carapa guianensis Aubl*et, popularmente denominada de andiroba, apresenta diversos benefícios às populações residentes na Amazônia, devido ao intenso uso na indústria madeireira, valor ecológico e propriedades medicinais do óleo extraído das suas sementes. Estudos evidenciam que as peculiares propriedades físico-químicas do óleo de andiroba conferem inúmeras atividades farmacológicas. Neste sentido, o presente estudo objetivou avaliar a atividade angiogênica do óleo da andiroba através do método de angiogênese na membrana corioalantóide (MCA) de ovos embrionados. Foram analisadas 64 MCAs distribuídas em 4 grupos de 16 amostras. Os ovos embrionados da espécie *Gallus domesticus* foram incubados e tratados com os controles neutro (água destilada), positivo (regederm®), inibidor (dexametasona®) e teste (óleo de andiroba). No 16° dia incubação, os ovos tiveram as MCAs removidas e adicionadas em solução de formol para posterior obtenção de imagem, análise e quantificação de vasos, através dos programas Gimp for Windows e Image J. Os resultados da análise de dados apontaram que as MCAs tratadas com o óleo de andiroba apresentaram aumento significativo na área vascular quando comparadas aos controles neutro e inibidor. Através dos métodos e condições empregados, os resultados deste estudo sugerem que o óleo de andiroba apresenta importante potencial fitoterapêutico, com atividade angiogênica.
Palavras-chave: Andiroba, angiogênese, óleo.

ABSTRACT: Photophysical characterization and evaluation of the angiogenic activity of andiroba oil (*Carapa guianensis*). *Carapa guianensis* Aublet, popularly known in Brazil as *andiroba*, presents several benefits to populations living in the Amazon, due to the intense use in the timber industry, ecological value and medicinal properties of the oil extracted from its seeds. Studies show that the peculiar physicochemical properties of andiroba oil confer numerous pharmacological activities. In this sense, the present study aimed to evaluate the angiogenic activity of andiroba oil through the angiogenesis method in the chorioallantoic membrane (MCA) of embryonated eggs. A total of 64 MCAs were analyzed in 4 groups of 16 samples. The embryonated eggs of Gallus domesticus were incubated and treated with neutral controls (distilled water), positive (regederm®), inhibitor (dexamethasone®) and test (andiroba oil). On the 16th day incubation, the eggs had the MCAs removed and added in formalin solution for subsequent image acquisition, vessel analysis and quantification through the Gimp for Windows and Image J. The results of the data analysis indicated that the MCAs treated with andiroba oil showed a significant increase in vascular area when compared to neutral and inhibitory controls. Through the methods and conditions employed, the results of this study suggest that the oil of andiroba presents an important phytotherapeutic potential, with angiogenic activity.
Keywords: Andiroba, angiogenesis, oil.

INTRODUÇÃO

O processo de angiogênese consiste no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes. Esta atividade começa no local lesado da parede de vasos sanguíneos e

Recebido para publicação em 20/09/2018
Aceito para publicação em 02/02/2021
Data de publicação em 17/08/2021

© 2018 Sociedade Brasileira de Plantas Medicinais. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

atinge as fases de ativação, proliferação de células endoteliais e migração (Karamysheva, 2008).

Em adultos, a formação e o crescimento de novos vasos estão sob preciso controle. Este processo sofre ativação em condições estritamente definidas, como na cicatrização de feridas, ovulação, nidação, crescimento, dentre outros. Por outro lado, existe uma angiogênese patológica a qual está relacionada com o surgimento de doenças como artrite, psoríase, retinopatia diabética, degeneração macular e câncer colorretal (Folkman, 1971; Safatle et al. 2002; Valiatti et al., 2011; Maggioore et al., 2015; Mousa et al., 2015).

Em virtude da grande importância da angiogênese em processos fisiológicos e patológicos, inúmeras pesquisas relacionadas à descoberta de fatores angiogênicos e antiangiogênicos estão sendo realizadas. Neste sentido, se destacam os estudos envolvendo plantas medicinais (Dias et al., 2003; Almeida et al., 2014).

A atividade angiogênica de plantas já foi constatada em estudos experimentais, auxiliando, principalmente, no entendimento do processo cicatricial de lesões. Um importante exemplo é o látex oriundo da planta *Hevea brasiliensis,* o qual possui importantes componentes químicos (proteínas, ácidos aminados, etc.) que induzem a angiogênese e a neoformação em tecidos biológicos. Além disso, a membrana da borracha natural favorece o processo cicatricial e a vascularização (Agostini, 2009).

Neste sentido, o presente estudo objetivou avaliar a atividade angiogênica do óleo da *Carapa guianensis Aubl*et, vulgarmente denominada de andiroba. A andiroba apresenta diversos benefícios às populações residentes na Amazônia, devido ao intenso uso na indústria madeireira, valor ecológico e propriedades medicinais do óleo extraído das suas sementes (Costa & Marenco, 2007). Estudos relacionados à composição do óleo de andiroba indicam que este é constituído, principalmente, por ácidos graxos (oleico, palmítico, mirístico, linoléico e esteárico) e por uma fração insaponificável (2 a 5%) formada por substâncias denominadas meliacinas ou limonóides as quais caracterizam o sabor amargo do óleo e provavelmente são responsáveis pela atividade biológica do mesmo (Orelanna et al. 2004; Castro et al., 2006; Miranda-Jr et al*.,* 2012; Pereira et al., 2014).

As peculiares propriedades físico-químicas do óleo de andiroba lhe conferem ação anti-inflamatória, além de apresentarem aplicabilidade no combate a afecções do trato respiratório e faringite, laringite, tosse, gripe, pneumonia, bronquite, disfunções musculares, reumatismo, artrite e fadiga muscular, etc.; apresentando ainda ação como bloqueador solar (Boufleuer, 2004; Ferrari et al., 2007).

Apesar da comercialização do óleo deste vegetal, há carência de estudos que investiguem alguns de seus efeitos terapêuticos, como a atividade angiogênica.

Uma vez que as potencialidades de um dado composto estão associadas às suas características físico-químicas que por sua vez exercem influência em suas propriedades e potencialidades, um estudo que envolve tais propriedades é de fundamental interesse (Rodrigues et al., 2015). Nesse sentido, suas propriedades de absorção UV-Vis e emissão fluorescente foram avaliadas na região de 250-550 nm pelas técnicas espectroscópicas de absorção UV-Vis e emissão fluorescente, razão pela qual propusemos o presente estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Óleo da semente da andiroba (*Carapa guianensis*)

O óleo foi adquirido no comércio de Brasília-DF pela empresa MUNDO DOS ÓLEOS LTDA, CNPJ: 14.571.630/0001-20. O óleo foi produzido e distribuído pela mesma empresa, incluso no lote: ANR 50-1/739. A densidade calculada do óleo foi de 1000 mg/ml.

Ovos embrionados

Foram analisadas 16 MCAS de ovos férteis de galinha (*Gallus domesticus*) linhagem Rhoss, com cerca de 2 a 4 dias, adquiridos comercialmente na granja da chácara São Domingos, localizada no município de Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil.

Controles para o teste da MCA

Foram analisadas 64 MCAs de ovos férteis de galinha (*Gallus domesticus*) linhagem Rhoss. Estas membranas se distribuíram em 16 amostras para os 4 grupos experimentais avaliados. Os controles utilizados foram os seguintes:

a) Grupo controle neutro: Soro fisiológico (Arboreto®), lote 09087212.

b) Grupo controle inibidor: Solução de dexametasona ($C_{22}H_{29}FO_5$) 4mg/ml - Aché Laboratórios Farmacêuticos®, Lote nº 2.668.

c) Grupo controle indutor: soro do látex da *Hevea brasiliensis* - REGEDERM®. Produzido pela empresa Pelenova Biotecnologia S.A. Lote nº 00100287.

d) Grupo experimental: Óleo de andiroba puro - MUNDO DOS ÓLEOS LTDA, CNPJ: 14.571.630/0001-20. Inclusão no lote: ANR 50-1/739. A densidade calculada do óleo foi de 1000 mg/ml. Para este estudo, não foi realizada a diluição do óleo de andiroba.

Ressalta-se que a escolha do controle indutor se baseou nas evidências cientificas relacionadas

ao potencial do soro da *Hevea brasiliensis* (principal componente do REGEDERM®) em estimular o processo angiogênico, considerando o uso do teste da membrana corioalantóide (Oliveira et al. 2003, Ferreira et al. 2009, Mendonça et al. 2010).

Caracterização fotofísica

Visando uma caracterização fotofísica do óleo de andiroba foram utilizados um espectrofotômetro modelo U-2700 e um espectrômetro de fluorescência F-7000 ambos da Hitachi. As amostras foram diluídas em DMSO e para medidas de fluorescência sua absorbância foi ajustada a um valor próximo 0,05. As medidas foram realizadas em triplicatas e a temperatura ambiente (~27 ºC).

Procedimento experimental da angiogênese em MCA

Os ovos embrionados de galinha foram incubados em estufa automática a temperatura de 38 ºC e em ambiente úmido (65%), e deslocados lateralmente a cada 15 min, durante os cinco primeiros dias de incubação. No quinto dia, foi realizada, na casca do ovo, uma abertura circular (1,0 cm de diâmetro) em sua base maior (onde está localizada a câmara de ar) com auxílio de uma micro-retífica (Ribatti et al., 1996).

Após a realização da abertura na casca do ovo, foi utilizado seringa e solução salina estéreis, para deposição de uma gota de NaCl (0,9% p/v) a fim de auxiliar na retirada da membrana da casca, para exposição da MCA já vascularizada. Ao final do 13° dia de incubação, foi pipetado 3 µl da substância teste (óleo de andiroba – 1000 mg) e dos controles neutro (água destilada), inibidor (solução de dexametasona) e indutor (Regederm®), a fim de inseri-los em discos de papel de filtro contendo 0,5 cm de diâmetro.

Os discos foram depositados diretamente sobre a membrana de forma cuidadosa. Todos os ovos voltaram para a incubação até o 16° dia, quando então foram retirados da incubadora (Ribatti et al., 2001). As MCAs foram recortadas com tesoura cirúrgica e inseridas em placas de petri contendo solução formol a 10%. Posteriormente foram obtidas imagens das MCAs através de uma câmara digital - Sony Cyber-shot 6.0 mega pixels, em condições padronizadas, adaptada a uma lupa (Melo-Reis et al., 2010; Bessa et al., 2015).

Com as imagens obtidas, uma área de cada amostra de MCA próxima aos discos de papel filtro e com maior número de vasos visualizados, foi selecionada em tamanho de resolução igual 640 x 480 e 24 bits RGB, para análise. Os softwares de domínio público Gimp for Windows (versão 2.0.5) e Image J (versão 1.28) foram utilizados de forma que a saturação, luz e contraste proporcionaram melhor resolução dos vasos sanguíneos, os quais foram quantificados em *pixels* correspondentes. O nível de vascularização do campo de imagem observado é correspondente à quantidade de pixels selecionada (Mendonça 2004; Melo-Reis et al. 2010; Carpentier 2012; Bessa et al. 2015).

As porcentagens das áreas obtidas das MCAs dos grupos teste e controles foram comparadas por Krushal-Wallis (ANOVA não paramétrica). O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Para a análise histológica, as MCAs neoformadas foram fixadas em solução de formol a 10% e incluídas em blocos de parafina. Posteriormente, os blocos foram seccionados com um micrômetro Spencer na espessura de 5 µm. Os cortes histológicos foram corados com solução de hematoxilina-eosina, segundo técnica clássica padronizada. O material foi observado em microscopia óptica comum em aumento de 40x. As imagens foram obtidas com uso de uma câmera digital acoplada ao microscópio utilizando uma placa de captura Pinnacle Studio AV / DV de luxo (Ribatti et al., 2001; Melo-Reis et al., 2010; Bessa et al., 2015).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização fotofísica

Na Figura 1 estão apresentados os espectros de absorção e de emissão e fluorescente do óleo de andiroba diluído em DMSO. Pode-se observar que o espectro de absorção apresenta uma única e intensa banda na região do UV de 250 a 340 nm com pico em 270 nm (curva a) que pode ser atribuída a ácidos graxos, tais como o ácido palmítico, esteárico, oleico, linoleico e linolênico bem como tocoferóis como a vitamina E. Além disso, uma banda larga de baixa intensidade absorção que se estende de 340 a 460 nm também pode ser observada.

O espectro de emissão fluorescente mostrou ser dependente do comprimento de onda de excitação de onde se podem observar duas bandas distintas (curvas b e c). Quando a amostra é excitada na faixa de 260 a 310 nm observa-se a banda de emissão centrada próximo de 352 nm (curva b). O espectro de excitação que monitora a emissão em 352 nm indica que o fluoróforo absorve em 312 nm (curva d), o que é típico de tocoferóis (Magalhães et al., 2015; Tiburcio-Moreno et al., 2012).

A curva c apresenta o espectro de emissão (ampliado em 4x) obtido para excitações na faixa de 300 a 450 nm (curva e), onde é observada uma banda de emissão de baixa intensidade com pico em 500 nm. Diversos compostos presentes em óleos emitem nessa região tais como o ácido oleico, tocoferóis e carotenoides (Magalhães et al., 2015; Silva et al., 2015).

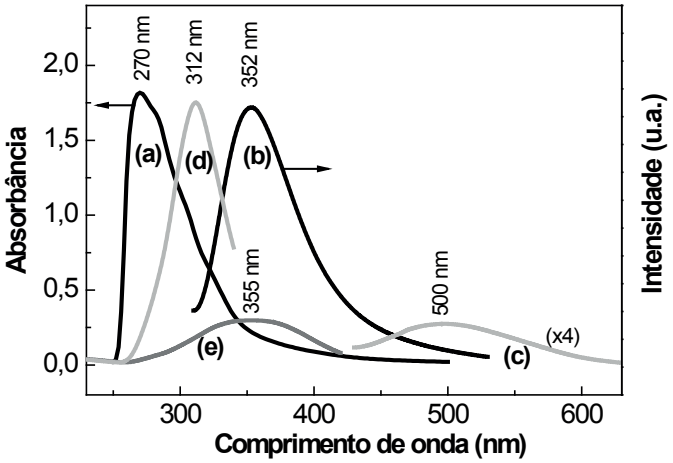

FIGURA 1. Espectros obtidos do óleo de andiroba diluído em DMSO. Espectro de absorção (a); espectro de emissão fluorescente para excitações (λ_{exc}) em: 310 nm (b) e 350 nm (c).

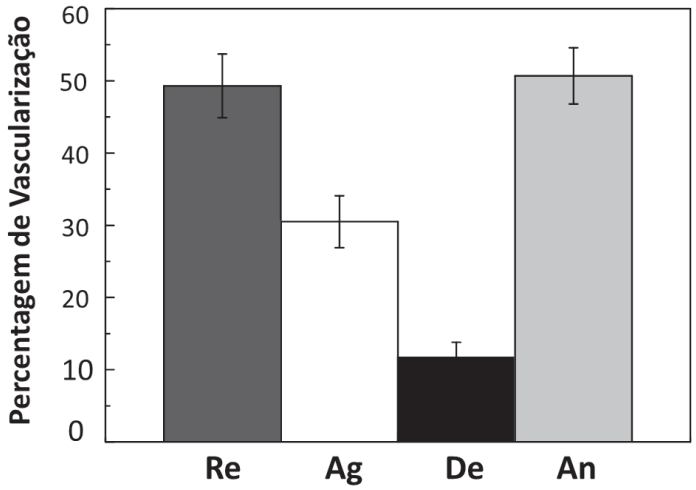

FIGURA 2. Percentual de vascularização obtido no tratamento com óleo de andiroba (An) e seus respectivos controles: indutor (Regederm®, Re), neutro (água, Ag), inibidor (Dexametazona®, De).

Atividade Angiogênica

No teste da MCA foi observada a possível atividade angiogênica do óleo puro da semente de andiroba (concentração de 1000 mg), assim como do controle neutro (água destilada), controle inibidor (solução de dexametasona) e controle indutor (Regederm®). A Figura 2 apresenta os valores percentuais de vascularização obtida em amostras de MCAs após tratamento com óleo de andiroba juntamente com os controles.

Os dados encontrados, demostram que as 16 amostras tratadas com óleo de andiroba apresentaram valor médio de rede vascular em 50,7%. Este valor, quando comparado aos números detectados nos controles neutro e inibidor, foi maior apresentando diferença estatística significativa ($p<0,05$). Entretanto, não foram constatadas diferenças entre as percentagens da rede vascular formada pelo óleo de andiroba e o controle indutor ($p>0,05$), uma vez que, a média percentual da rede vascular analisada nestes estes grupos, foi semelhante.

Quando comparados os controles positivo e neutro, foi constatada diferença significativa ($p<0,05$). Em relação ao controle inibidor, apresentou a redução da vascularização na MCA do ovo embrionado de galinha em relação ao controle neutro ($p<0,05$). Na Figura 3, é possível verificar a rede vascular dos controles e teste. O óleo de andiroba apresentou um aumento significativo na formação da rede vascular indicando atividade angiogênica.

Os resultados da análise histológica (Figura 4) dos grupos controles e do grupo tratado com o óleo de andiroba estão em concordância com os detectados no ensaio da MCA. Observou-se uma redução considerável na proliferação de vasos sanguíneos no grupo Controle inibidor,

visto que as amostras possuem baixos índices de vascularização e presença de células endoteliais desorganizadas (Figura 4, item C). O controle positivo e Teste apresentou um importante aumento da rede vascular, sendo esta disposta de modo organizado e apresentando infiltrados de células inflamatórias.

Estudos experimentais já constataram a atividade angiogênica de algumas plantas, auxiliando, principalmente, no entendimento do processo cicatricial de lesões (Mendonça, 2008; Parente, 2008; Agostini, 2009; Jorge, 2013).

A aloína (peptídeo encontrado no extrato do parênquima clorofiliano da *Aloe barbadensis*) induz a vasculo/angiogênese *in vitro* superando o efeito do fator angiogênico FGFb na formação de vasos primários (Berti, 2008).

Estudos apontam que atividade de células inflamatórias apresenta importante efeito na indução de fatores angiogênicos (citoquinas, ILs, VEFG, dentre outros) os quais atuam na iniciação e expansão de respostas inflamatórias, promovendo o desenvolvimento de capilares pré-existentes e neoformação vascular na MCA (May et al., 2008; Batista et al., 2010). Neste sentido, alguns estudos apontam que o óleo de andiroba promove a ativação de fatores angiogênicos os quais contribuem para sua atividade cicatricial (Pennaforte, 2003).

Esta atividade possivelmente se deve à composição fotoquímica do óleo da semente de andiroba. A presença de ácidos graxos, triterpenos e compostos limonoides ativos neste óleo, pode estar relacionada à atividade angiogênica detectada na MCA (Orelanna et al., 2004; Dias et al., 2000).

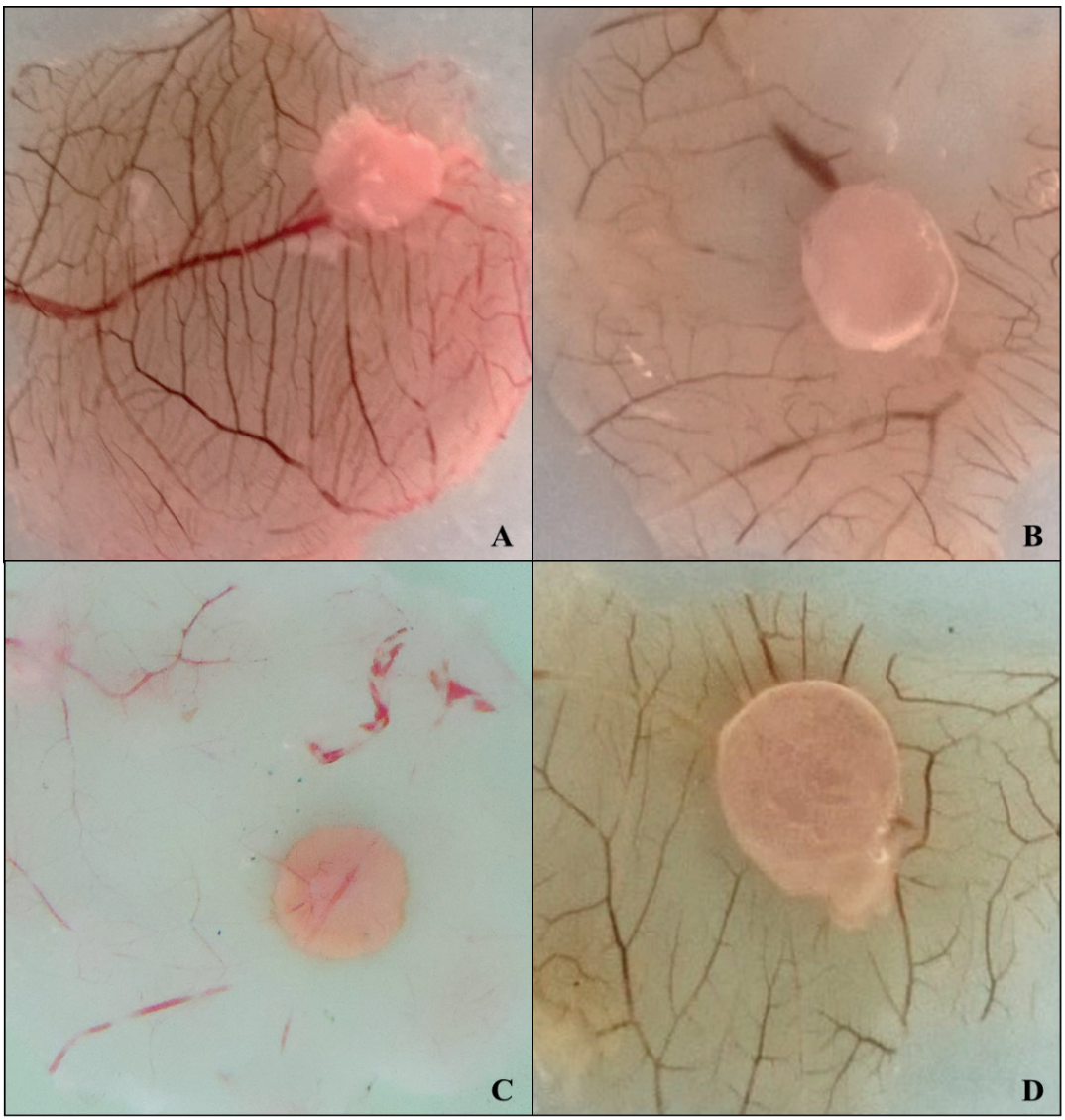

FIGURA 3. Membrana Corioalantoide (MCA) apresentando formação de rede vascular na presença da substância de ensaio, óleo de andiroba (A); indutor, Regederm® (B); controle inibidor, Dexametazona® (C); e o controle neutro, água (D). Aumento: 3,0x.

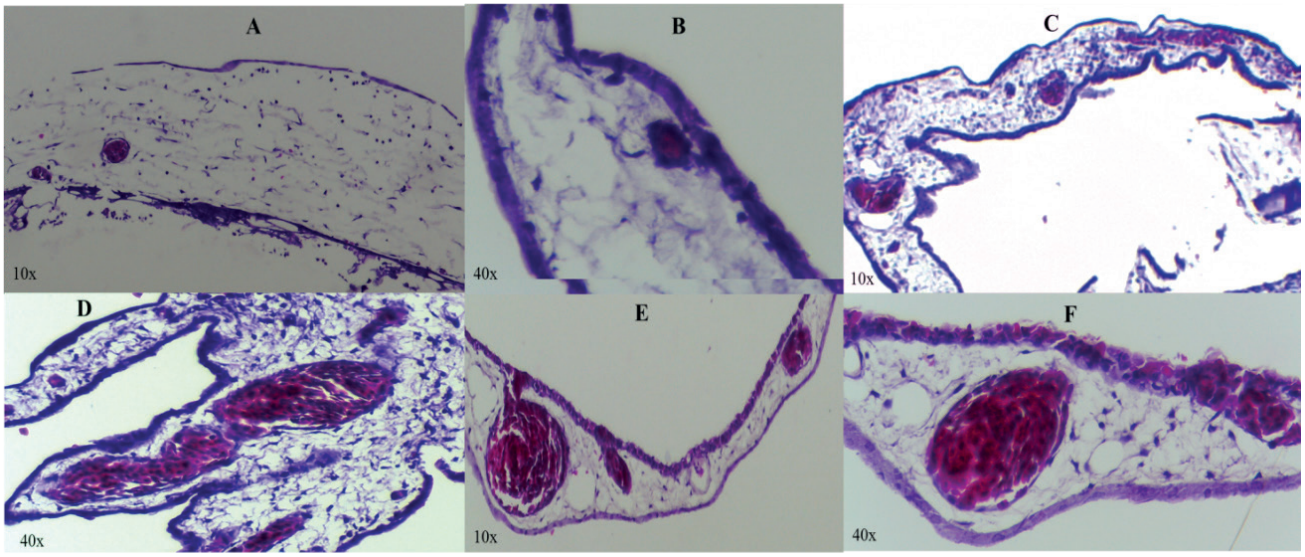

FIGURA 4. Fotomicrografias de cortes histológicos das MCAs e aproximação das imagens (aumento de 40x) para melhor visualização de células inflamatórias. Os grupos tratados com o controle inibidor (Dexametasona®) mostram algumas células do tecido conjuntivo e poucos vasos sanguíneos (A e B). O tratamento com o controle indutor (Regederm®) promoveu um aumento no número de vasos sanguíneos e focos inflamatórios (C, D). O emprego do óleo de andiroba resultou em um grande número de vãos sanguíneos dispostos de modo organizado e na presença de focos inflamatórios (E e F).

Relatos na literatura evidenciam que os ácidos graxos são precursores da biossíntese de inúmeros mediadores lipídicos relacionados ao processo inflamatório (Kendall & Nicolaou, 2013). Eles são importantes aceleradores do processo cicatricial através de sua atuação como agentes quimiotáticos para leucócitos, promoção da angiogênese e hidratante de feridas (Nabas et al.,. 2009).

Estes ácidos de modo geral, apresentam importante função na modulação de sinalização de fatores pré-inflamatórios (cálcio, proteína quinase C e TNF-α). O acido oleico, bem como o palmítico e linoleico são mediadores pró-inflamatórios, uma vez que induzem a liberação de citocinas, por neutrófilos, durante processos cicatriciais e desta forma estimulam rapidamente a produção dos fatores de crescimento e promovem a neovascularização (May & Calder, 1993; Ziboh et al., 2000; Soldati et al., 2002; Marques et al., 2004; Hatanaka & Curi, 2007).

Testes *in vivo* também demostram que o ácido oleico possui capacidade indutora da ativação do fator de transcrição NF-kB (responsável pelo controle da expressão de genes atuantes na resposta inflamatória) e de TNF-α (interage com receptores de células endoteliais elevando a permeabilidade vascular afim de que os leucócitos acessem o local infeccionado – resposta inflamatória localizada). Além disso, ele aumenta a expressão e concentração de interleucinas (IL-1b, IL-6 e MIP-3ª), citocinas (CINC-2αβ) e VEGF (Magdalon, 2011; Rodrigues, 2011).

Além dos ácidos graxos, os compostos triterpenos e limonóides, também presentes no óleo de andiroba, apresentam importantes propriedades biológicas. Estudos demonstram que estas substâncias atuam na inibição da enzima COX-2 a qual converte o ácido aracdônico para a via das prostaglandinas (Kumer & Coelho, 2002). A COX-2 apresenta papel regulatório na angiogênese através da indução do VEGF (Grudzinski et al., 2006; Parente, 2008).

Através das condições metodologias aplicadas neste estudo e diante dos resultados obtidos, concluiu-se que o óleo da semente de andiroba apresenta atividade angiogênica.

REFERÊNCIAS

AGOSTINI, D.L.S. **Caracterização dos constituintes do látex e da borracha natural que estimulam a angiogênese.** 2009. 103f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Materiais) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Presidente Prudente, 2009.

ALMEIDA, L.M. et al. *Hancoria speciosa* latex for biomedical applications: physical and chemical properties, biocompatibility assessment and angiogenic activity. **Journal of Materials Science Materials in Medicine,** v. 25, n. 9, p. 2153-62, 2014.

BATISTA, J.S. et al. Avaliação da atividade cicatrizante do óleo de pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm) em feridas cutâneas produzidas experimentalmente em

ratos. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.77, n. 3, p. 441-447, 2010.

BERTI, F.V. **Efeito da aloína e do extrato do parênquima clorofiliano da *Aloe barbadensis* na viabilidade de células tumorais e na formação de vasos sanguíneos.** 2008. 69f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC.

BESSA, G. et al. Atividade angiogênica do látex da *Euphorbia tirucalli* Linnaeus 1753 (Plantae, Euphorbiaceae). **Brazilian Journal of Biology,** v.75, n.3, p. 752-758, 2015.

BOUFLEUER, N.T. **Aspectos ecológicos de andiroba (*Carapa guianensis* Aublet., Meliaceae), como subsídio ao manejo e conservação.** 2004. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ecologia e Manejo de Recursos Naturais) - Universidade Federal do Acre, Rio Branco, 2004.

CARPENTIER, G. Angiogenesis Analyzer for ImageJ. imagej Conference Series, 2012.

CASTRO, L.H. et al. 2006. Extração e estudo de óleos essenciais da semente da andiroba. In: X ENCONTRO LATINO AMERICANO DE INICIAÇÃO CIENTIFICA E VI ENCONTRO LATINO AMERICANO DE PÓS-GRADUAÇÃO, p. 201-204. São José dos Campos, 2006.

COSTA, G.F., MARENCO, R.A. Fotossíntese, condutância estomática e potencial hídrico foliar em árvores jovens de andiroba (*Carapa guianensis*). **Acta Amazonica**, v. 37, p. 229 234, 2007.

DIAS, A.M. et al. *In vitro* anti-inflamatory activity of iridois and tritepenoid compounds isolated from Phillyrea latifólia L. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 23, n. 11, p. 1307-1313, 2000.

DIAS, C.S. et al. Isolamento e identificação de novos alcalóides de *Ocotea duckei* Vattimo (Lauraceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 13, n. 11, 2003.

FERRARI, M. et al. Determinação do fator de proteção solar (FPS) *in vitro* e *in vivo* de emulsões com óleo de andiroba (*Carapa guianensis)*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 4, p. 626-630, 2007.

FERREIRA, M. et al. Angiogenic properties of natural rubber latex biomembranes and the serum fraction of *Hevea brasiliensis*. **Brazilian Journal of Physics,** v. 39, n. 3, p. 564-9, 2009.

FOLKMAN, J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. **New England Journal of Medicine**, v. 285, p. 1182-1186, 1971.

GRUDZINSKI, M., CAMBRUZZI, E., LAHUDE, E., SAVARIS, R.F., PEDRINI, J.L., ZETTLER, C.G. Expressão da COX-2 e CD105 no câncer de mama e sobrevida livre de doença. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 4, 2006.

HATANAKA, E., CURI, R. Fatty acids and wound healing: A review. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, n. 2, p. 53-58, 2007.

JORGE, M.P. **Atividade cicatrizante de microencapsulados de extrato bruto etanólico de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot.** 2013. 160f. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP.

KARAMYSHEVA, A.F. Mechanisms of angiogenesis. **Biochemistry**, v. 73, n. 7, p. 751 762, 2008.

KENDALL, A.C., NICOLAOU, A. Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. **Progress in Lipid Research**, v. 52, p. 141-164, 2013.

KUMER, C.L., COELHO, T.C.R.B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 4, p. 498-512, 2002.

MAGALHÃES, K.F. et al. Endogenous fluorescence of biodiesel and products thereof: Investigation of the molecules responsible for this effect. **Fuel,** v. 119, p.120–128, 2014.

MAGDALON, J. **Efeitos dos tratamentos com os ácidos oleico ou linoleico *in vitro* e *in vivo* sobre a produção de mediadores inflamatórios por macrófagos.** 2011. 73f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, SP, 2011.

MAGGIORE, L.R. et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. Human Reproduction Update, v. 21, n. 6, 2015.

MARQUES, S.R. et al. The effects of topical application of sunflower-seed oil on open wound in lambs. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 19, n. 3, p. 91-103, 2004.

MAY, A.E. et al. Platelets: Inflammatory Firebugs of vascular walls. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v.28, p.5-10, 2008.

MAY, C.L., CALDER, P.C. Unsaturated fatty acids inhibit lymphocyte protein kinase C activity. **Biochemichal Society Transactions**, v. 21, n. 4, 1993.

MELO-REIS, P. R. et al. Angiogenic activity of *Synadenium umbellatum* Pax látex. Brazilian Journal of Biology, v. 70, n. 1, p. 189-194, 2010.

MENDONÇA, R.J. 2004. Caracterização biológica de uma fração angiogênica do látex natural da seringueira: *Hevea brasiliensis. 2004. 85f.* Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, Ribeiro Preto, SP.

MENDONÇA, R.J. et al. Increased vascular permeability, angiogenesis and wound healing induced by the serum of natural latex of the rubber tree *Hevea brasiliensis.* Phytotherapy Research, *v. 24*, n. 5, p. 764-768, 2010.

MENDONÇA, R.J. **Purificação e caracterizaç**ão de uma proteína **angiogênica, indutora de fibroplasia e cicatrizante presente no l**átex **natural da seringueira *Hevea brasiliensis.*** 2008. 147f. Tese (Doutorado em Ciências) - Departamento de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

MIRAND-JR, R.N. et al. Antiplasmodial activity of the andiroba (*Carapa guianensis* Aubl., Meliaceae) oil and its limonoid-rich fraction. Journal of Ethnopharmacology, v. 142, n. 3, p. 679-683, 2012.

MOUSA, L. et al. Biomarkers of angiogenesis in colorectal cancer. **Biomarkers in Cancer,** v. 7, n. 1, p. 13-19, 2015.

NABAS, F. et al. Efeito antiedematogênico de óleos contendo ácidos graxos ômega-3 e 6 em camundongos. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 66, n. 4, p. 92-96, 2009.

OLIVEIRA, J.A.A. et al. Miringoplastia com a utilização de um novo material biossintético. **Revista Brasileira**

de Otorrinolaringologia, v. 69, n. 50, p. 649-55, 2003.

ORELANNA, B.J.P. et al. Terapia alternativa através do uso da andiroba. **Lato & Sensu**, v. 5, n. 1, p. 136-141, 2004.

PARENTE, L.M.L. **Atividades angiogênica, antiinflamatória, cicatrizante e antibacteriana do extrato etanólico e frações das flores da *Calendula offlcinalis* L. cultivadas no Brasil.** 2008. 72f. Tese (Doutorado em Ciências Agrárias) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2008.

PENNAFORTE, R.J. **Estudo da atividade antiinflamatória de duas espécies de plantas amazônicas.** 2003. 70 f. Dissertação de Mestrado - Fundação Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003.

PEREIRA, T.B. et al. In vitro and in vivo anti-malarial activity of limonoids isolated from the residual seed biomass from *Carapa guianensis* (andiroba) oil production. Malaria Journal, v. 13, n. 317, 2014.

RIBATTI, D. et al. Chorioallantoic membrane capillary bed: a useful target for studying angiogenesis and anti-angiogenesis in vivo. The Anatomical Record, v. 264, n. 4, p. 317 324, 2001.

RIBATTI, R. et al. The chick embryo chorioallantoic membrane as a model for *in vivo* Research on angiogenesis. **The International Journal of Developmental Biology**, v. 40, p. 1189-1197, 1996.

RODRIGUES, H.G. **Modulação do processo de cicatrização pelos ácidos oleico e linoleico.** 2011. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, SP, 2011.

RODRIGUES, S.E. et al. Investigation of protonation effects on the electronic and structural properties of halogenated sulfonated porphyrins. **Journal of Molecular Structure,** e1084, p.284-293, 2015.

SAFATLE, A.M.V. et al. Implante de duas membranas biológicas em microbolsa corneana como modelo experimental de angiogênese. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 39, n. 4, p. 189-195, 2002.

SILVA, V.D. et al. Oxidative stability of Baru (*Dipteryx alata* Vogel) oil monitored by fluorescence and absorption spectroscopy. **Journal of Spectroscopy,** e803705, 2015.

SOLDATI, L. et al. Arachidonic acid increases intracellular calcium in erytrocites. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 293, n. 3, p. 974-978, 2002.

TIBURCIO-MORENO, J.A. et al. Study of the photodegradation process of vitamin E acetate by optical absorption, fluorescence, and thermal lens spectroscopy, **International Journal of Thermophysics,** v. 33, p. 2062–2068, 2012.

VALIATTI, F.B. et al. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis and diabetic retinopathy. **Arquivos Brasileiros de Encocrinologia e Metabologia**, v. 55, n. 2, p. 106-113, 2011.

ZIBOH, V.A. et al. Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of antiinflammatory and antiproliferative metabolites. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 1, p. 361-366, 2000.