



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

**Análise do uso da andiroba (*Carapa guianensis* Aubl) na perspectiva do conhecimento tradicional e científico, da proteção intelectual e da atividade anti-*Leishmania* do óleo e frações**

**IARA DOS SANTOS DA SILVA OLIVEIRA**

São Luís-MA

2018

**IARA DOS SANTOS DA SILVA OLIVEIRA**

**Análise do uso da andiroba (*Carapa guianensis* Aubl) na perspectiva do conhecimento tradicional e científico, da proteção intelectual e da atividade anti-*Leishmania* do óleo e frações**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO, Ponto Focal Maranhão, como parte do requisito para obtenção do título de doutorado em Biotecnologia.

Orientadora: Dra. Ana Lúcia Abreu Silva

Co-orientador: Dr. Fernando Almeida de Souza

São Luís-MA

2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a). Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

DOS SANTOS DA SILVA OLIVEIRA, IARA. Análise do uso da andiroba *Carapa guianensis* Aubl na perspectiva do conhecimento tradicional e científico, da proteção intelectual e da atividade anti- Leishmania do óleo e frações / IARA DOS SANTOS DA SILVA OLIVEIRA. 2018. 123 f.

Coorientador(a): FERNANDO ALMEIDA DE SOUZA SOUZA. Orientador(a): ANA LÚCIA ABREU SILVA ABREU SILVA. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Biotecnologia - Renorbio/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.

1. Andiroba. 2. Leishmania amazonensis. 3. Limonóides. 4. Proteção intelectual. 5. Região do Munin. I. ABREU SILVA, ANA LÚCIA ABREU SILVA. II. SOUZA, FERNANDO ALMEIDA DE SOUZA. III. Título.

IARA DOS SANTOS DA SILVA OLIVEIRA

**Análise do uso da andiroba (*Carapa guianensis* Aubl) na perspectiva do conhecimento tradicional e científico, da proteção intelectual e da atividade anti-*Leishmania* do óleo e frações**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO, Ponto Focal Maranhão. Apresentada em / / Constituída da seguinte banca examinadora:

**BANCA EXAMINADORA**

Profa. Dra. Ana Lúcia Abreu Silva,  
Universidade Estadual do Maranhão (Orientadora)

---

Dr. Fernando Almeida de Souza  
Universidade Estadual do Maranhão (Co-orientador)

---

Dr. Rafael Cardoso Carvalho  
Universidade Federal do Maranhão (Examinador)

---

Dra. Flávia de Oliveira Cardoso  
Fundação Oswaldo Cruz – RJ (Examinadora)

---

Dra. Joicy Cortez de Sá  
Universidade Ceuma (Examinadora)

---

Dra. Maria do Socorro de Sousa Cartágenes  
Universidade Federal do Maranhão (Examinadora)

---

Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento  
Universidade Federal do Maranhão (Examinadora-Suplente)

---

Dr. Antonio Carlos Romão Borges  
Universidade Federal do Maranhão (Examinador-Suplente)

---

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à minha avó Eva Maria,*

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Ana Lúcia Abreu Silva, pelos conhecimentos repassados, ajuda e dedicação na orientação deste trabalho,

Ao meu co-orientador, Dr. Fernando Almeida Souza, pelo apoio, incentivo e companheirismo,

À Dra. Kátia Calabrese, Chefe do Laboratório de Imunomodulação e Protozoologia da FIOCRUZ – RJ, e todo o seu grupo de pesquisa, pela oportunidade de realizar este trabalho,

Ao gerente do Núcleo Geoambiental–UEMA, Jucivan Ribeiro Lopes, por todo o apoio e dedicação,

A professora Dra. Ariadne Enes Rocha, pelo apoio e vivência repassada,

Ao amigo Oton Felipe pelo apoio e informações prestadas no município de Axixá- MA,

Aos integrantes da cadeia produtiva da andiroba da região do Munin- MA, pela boa acolhida,

Aos meus pais, Mário Brito e Iracema Rodrigues, aos meus tios, Maria Ney e Paulo Roberto pelo apoio e carinho que sempre tiveram,

Aos meus irmãos Mayra e Tancredo, aos meus primos, Carlos Eduardo, Paulo Roberto Marcos Vinicius, pelo apoio e incentivo que sempre depositaram em mim,

Aos meus sobrinhos Maria Clara, Mikael, Arthur e a pequena Ágatha, pela grande felicidade de tê-los em nossas vidas,

Aos amigos: Larissa Sarmiento, Rosiene Pereira, Raphaelly Galvão e Ricardo Tajra, pela convivência tão agradável, são amigos que levarei para sempre,

Aos amigos do Grupo de Pesquisa: Welline, Zulmira, Willany, Natanael, Wendel, Ailésio, Allana, Adriana, Ana Eliza, Isabel, Luciana, Isadora, Tatiane, Solange, Prof. Fábio,

Em especial para: Higor Ferreira, Anderson Cássio e Renata Mondêgo, obrigada pela

disposição e dedicação em todas as atividades realizadas. As amigas, Alessandra Lima, Nathálya Martins, Joicy Cortez e Mylena Torres, a presença de todos foi indispensável nesta jornada,

Aos amigos do RENORBIO, Giselle, Fernando, Wanda, Jadiel e Aldilene, por todos os momentos compartilhados,

Aos amigos que em cada passagem pela Casa Amarela – RJ, pude conhecer, admirar, sorrir e guardar boas lembranças: Elvia Yaneth, Valéria Santos, Levi Lima, Amanda Thomaz, Ana Luiza, Victorio Bambini, Diego, Leonardo Estevez, Tatiane Matzkeit, Augusto Paulo, Joana Carolina, Josilene Souza, Irineide Ferraz, Rivena, Clarice Dah,

À coordenação e todos os docentes do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia-RENORBIO,

À Universidade Federal do Maranhão,

À Universidade Estadual do Maranhão,

À Fundação Oswaldo Cruz–Rio de Janeiro,

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Fundação de Amparo a Pesquisa do Maranhão (FAPEMA) pelos auxílios concedidos.



“Tudo aquilo que se compartilha, se multiplica!”

**Papa Francisco**

## RESUMO

Na região Amazônica, o óleo de andiroba (*C. guianensis* Aublet) é um dos produtos mais utilizados pela população devido as suas propriedades medicinais. O óleo extraído pode ser utilizado para diversos fins, tais como contusões, inflamações, verminoses, para cicatrização, afecções da garganta, tosses e infecção auricular. Existe uma grande variedade de aplicação dos produtos em escala comercial ou uso tradicional. O objetivo deste trabalho foi analisar as pesquisas desenvolvidas e patenteadas, referentes a esta espécie, descrever a composição química do óleo e frações, avaliar sua atividade anti-*Leishmania* e analisar o uso da andiroba na perspectiva do conhecimento tradicional na região do Baixo Munin, estado do Maranhão. Para a pesquisa de publicações científicas e tecnológicas foi utilizado o site Lens.org e bases de dados públicas do Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI), European Patent Office (EPO), LATPAT – Espacenet, World Intellectual Property Organization (WIPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO). A atividade anti-*Leishmania* foi avaliada contra formas promastigotas e amastigotas intracelulares de *Leishmania amazonensis*. Para o estudo das comunidades extrativistas na região do Munin, foi utilizada a metodologia de estudos de casos com aplicação de formulários e entrevistas aos integrantes envolvidos na cadeia produtiva da andiroba (*C. guianensis* Aublet). Os produtos relacionados aos termos de busca de patentes se destinaram principalmente a fins farmacêuticos, cosméticos, repelentes, processos de produção e utilidades diversas. Apesar do grande número de publicações relacionadas a estudos taxonômicos e ecológicos, estudos sobre as propriedades químicas e atividade biológica das espécies se destacaram. Os trabalhos científicos encontrados referem-se principalmente às atividades antiparasitária, anti-inflamatória, cicatrizante, antimicrobiana, anti-proliferativa e antioxidante da andiroba. Três frações de óleo apresentaram atividade contra promastigotas (IC<sub>50</sub> de 10,53; 25,30 e 56,90 µg/mL) e amastigotas intracelulares (IC<sub>50</sub> de 27,31; 78,42 e 352,20 µg/mL) de *L. amazonensis*, bem como citotoxicidade contra macrófagos peritoneais (CC<sub>50</sub> de 78,55, 139,0 e 607,7 µg/mL). A atividade anti-*Leishmania* das frações de *C. guianensis* Aublet pode ser atribuída aos limonóides do grupo gedunina e andirobina detectados por Espectrometria de Massa de Ionização por Electrospray (ESI-MS). Verificou-se que o extrativismo da andiroba era realizada em regiões de floresta por extrativistas, com a participação de outros integrantes da cadeia produtiva, os atravessadores, fabricantes de sabão e consumidores. Foi constatado

que os integrantes da cadeia produtiva estão organizados principalmente em prol do processamento do óleo de andiroba destinado às fábricas de sabão locais.

**Palavras-chave:** andiroba; proteção intelectual; biotecnologia; limonóides; *Leishmania amazonensis*; extrativismo; Região do Munin.

## ABSTRACT

In the Amazon region, andiroba oil is one of the products most used by the population due to its medicinal properties. The oil can be used for a number of purposes, such as bruises, inflammations, verminoses, for healing and recovery of the skin, throat affections, coughs, ear infections. There is a wide variety of application of the products in commercial scale or traditional use. The objective of this work was to analyze the developed and patented research on this species, to describe the chemical composition of the oil and fractions, to evaluate its anti-*Leishmania* activity and to analyze the use of andiroba in the traditional knowledge perspective in the region of Baixo Munin, of Maranhão. The Lens.org website and public databases of the Brazilian Patent and Trademark Office (INPI), United States Patent and Trademark Office (USPTO), the European Patent Office (EPO), the LATPAT - Espacenet and the World Intellectual Property Organization (WIPO) were used for the research of scientific and technological publications. The anti-*Leishmania* activity was evaluated against the promastigotes and intracellular amastigotes of *Leishmania amazonensis*. For the study of the extractive communities in the Munin region, the methodology of case studies with application of forms and interviews with members involved in the andiroba production chain. Products related to patent search terms were mainly aimed at pharmaceuticals, cosmetics, repellents, production processes and various utilities. Despite the large number of publications related to taxonomic and ecological studies, studies on the chemical properties and biological activity of the species were highlighted. The scientific studies found are mainly related to the antiparasitic, anti-inflammatory, healing, antimicrobial, anti-proliferative and antioxidant activities of andiroba. Three fractions of oil showed activity against promastigotes (IC<sub>50</sub> of 10.53, 25.30 and 56.90 µg/mL) and intracellular amastigotes (IC<sub>50</sub> of 27.31, 78.42 and 352.20 µg/mL) of *L. amazonensis*, as well as cytotoxicity against peritoneal macrophages (CC<sub>50</sub> of 78.55, 139.0 and 607.7 µg/mL). The anti-*Leishmania* activity of the fractions of *C. guianensis* can be attributed to the limonoids of the gedunin and andirobine group detected in the chemical analysis. It was verified that extractive activity of andiroba was carried out in forest regions by extractivists, with the participation of other members of the productive chain, the middlemen, soap manufacturers and consumers. It was found that the members of the production chain are organized mainly for the processing of andiroba oil for local soap factories.

**Keywords:** andiroba; intellectual protection; biotechnology; limonoids; *Leishmania amazonensis*; extractivism; Region of Munin.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Mapa do potencial preditivo para ocorrência da espécie <i>Carapa guianensis</i> .	22
<b>Figura 2.</b> Localização da bacia hidrográfica do rio. Munin.	34
<b>Figura 3.</b> Fábrica de sabão em São Luís – MA.	35

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Patentes relacionados à andiroba de acordo com as bases de dados INPI EPO, LATIPAT, WIPO e USPTO, 2018.
---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

22

34

35

SIGLA/ABREVIATURA	NOMENCLATURA
AGRIIS	Organização para a Alimentação e Agricultura das Nações Unidas
APA	Área de Preservação Ambiental
ATCC	American Type Culture Collection - Coleção de cultura americana
BOD	Demanda de oxigênio bioquímico
BRICS	Grupo Brasil, Rússia, Índia, China, África do Sul
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CC <sub>50</sub>	Concentração Citotóxica de 50%
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSG	Carta da Diretoria de Serviços Geográficos do Exército
EPO	Instituto Europeu de Patentes
ESI/MS	Espectrometria de Massa de Ionização por Electrospray
FAPEMA	Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão
FBS	Soro fetal bovino
GPS	Sistema de Posicionamento Global
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC <sub>50</sub>	Concentração Inibitória de 50%
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil
IPC	Classificação Internacional de Patentes
IS	Índice de Seletividade
kV	kilovolt- unidade de medida de tensão
LATPAT	Base de dados de patentes da Espanha e América Latina.
LPS	Lipopolissacarídeo
LMC	Leishmaniose mucocutânea
LT	Leishmaniose tegumentar
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LV	Leishmaniose visceral
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
NUGEO	Núcleo Geoambiental
PBS	Tampão fosfato salino
PFM	Produto florestal madeireiro
PFNM	Produto florestal não madeireiro
PSDM	Modelo de Distribuição de Espécies Potenciais
RPMI	Meio de cultura sintético complexo criado pelo Roswell Park Memorial Institute
SIG	Sistema de Informação Geográfica
UEMA	Universidade Estadual do Maranhão
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
USA	Estados Unidos da América
USPTO	Escritório de Marcas e Patentes dos Estados Unidos
WIPO	Organização Mundial da Propriedade Intelectual



## SUMÁRIO

<b>1- INTRODUÇÃO</b>	18
<b>2- REVISÃO DE LITERATURA</b>	20
2.1 Uso de plantas na medicina tradicional	20
2.2 A Família Meliaceae	21
2.3 Andiroba ( <i>Carapa</i> sp.)	21
2.4 Produtos derivados da Andiroba	23
2.5 Registros de patentes	24
2.6 Composição química do óleo de andiroba	27
2.7 Atividade biológica da andiroba	28
2.8 Extrativismo vegetal	32
2.9 Região do Munin- Estado do Maranhão.	33
2.10 Importância do extrativismo da andiroba no Baixo Munin- Estado do Maranhão.	34
2.11 Leishmanioses	35
<b>3- HIPÓTESE</b>	41

<b>4- JUSTIFICATIVA</b>	41
<b>5- OBJETIVOS</b>	42
<b>6- CAPÍTULO I</b>	43
<b>7- CAPÍTULO II</b>	63
<b>8- CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	88
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	89
<b>ANEXO 1 - Submissão do artigo</b>	103
<b>ANEXO 2 - Submissão do artigo</b>	105
<b>APÊNDICE</b>	106

## 1 INTRODUÇÃO

No Brasil, aproximadamente cinco milhões de pessoas utilizam plantas medicinais para cuidados básicos de saúde (DALEVI, 2002). Sua importância para a manutenção e sobrevivência de diversas sociedades tradicionais já é bem documentada entre a comunidade científica (AFIFI e ABU-IRMAILEH, 2000; AGELET e VALLES, 2001). A coleção de plantas medicinais de uma comunidade é o produto de utilizações realizadas ao longo de sua história e representa uma adaptação da cultura. Portanto, é relevante conhecer quais são essas plantas, bem como as características que justificam tais escolhas (PALMER, 2004).

No Brasil, dentre as inúmeras plantas de uso medicinal, destaca-se a andiroba (*Carapa guianensis* Aublet), que apresenta diversos benefícios às populações residentes na Amazônia, devido às propriedades medicinais do óleo extraído das sementes, ao valor ecológico e ao intenso uso na indústria madeireira (COSTA e MARENCO, 2007).

A andiroba (*Carapa guianensis* Aublet) é uma árvore nativa da floresta tropical da América do Sul, que pode medir até 50 m de altura, facilmente reconhecida pelo seu elevado porte, flores perfumadas e esbranquiçadas (INOUE et al., 2013). É encontrada em toda a região Amazônica, em várzeas secas e alagadiças, beiras de rios e igarapés, do estado do Pará até a Bahia. Floresce duas vezes ao ano, entre agosto e setembro e entre janeiro e fevereiro. Já os frutos amadurecem entre junho e julho e entre fevereiro e março (LORENZI, 1992; AMBROZIN et al., 2006).

Segundo Leite (1997), o uso da andiroba remonta às civilizações indígenas e a época do Brasil colônia. Na Europa, já era conhecida por apresentar madeira resistente e fornecer óleo medicinal e combustível. Sua utilização está associada à densidade e ao costume local, sendo utilizada para extração de óleo e madeira nas áreas menos densas e áreas mais densas respectivamente.

O óleo de andiroba é bastante conhecido e utilizado na medicina alternativa da região Norte e Nordeste do Brasil, principalmente em comunidades tradicionais. É utilizado em casos de contusões, inchaços, reumatismo, inflamações, como vermífugo, para cicatrização, afecções da garganta, tosse e infecção auricular. Acredita-se que também diminui as chances de picadas de insetos, cobras e mordidas de morcegos (BARRETO e MATOS, 1998; BAUCH e DÜNISCH, 2000; FERRAZ et al., 2002; SHANLEY et al., 2005). Odonne et al. (2017), descrevem o gênero *Carapa* (Meliaceae) como um dos mais utilizados para tratar e prevenir leishmaniose cutânea e mucocutânea por comunidades da Amazônia.

As leishmanioses são caracterizadas como doenças primariamente zoonóticas, onde o homem pode estar envolvido de forma secundária ou acidental. São doenças não contagiosas, infecto-parasitárias, causadas por várias espécies de protozoários do gênero *Leishmania* (MONTEIRO, 2009).

A doença se apresenta sob duas formas principais, a leishmaniose tegumentar e a visceral, dependendo da espécie de *Leishmania* inoculada no hospedeiro, das características genéticas do parasita e do hospedeiro e das características imunológicas e nutricionais do hospedeiro (BRASIL, 2006).

A leishmaniose é classificada como uma doença negligenciada, e o tratamento preconizado pela Organização Mundial da Saúde, embora seja o mais eficaz até o momento, ainda apresenta muitos efeitos colaterais, o que tem dificultado a adesão dos pacientes, além de contribuir para aumentar os casos de resistência a várias espécies de *Leishmania*. Por este motivo, tem-se buscado por novas alternativas terapêuticas, incluindo o uso de produtos naturais (SILVA, 2016).

Na ausência de vacinas eficazes, a estratégia antiparasitária global depende de uma abordagem multifacetada baseada na prevenção, procedimentos de diagnóstico rápidos e confiáveis, tratamento com fármacos antiprotozoários efetivos e plantas medicinais. Os produtos naturais continuam sendo uma fonte de pesquisa para a descoberta de novos medicamentos para combater doenças tropicais negligenciadas (ZUCCA et al., 2013).

Em decorrência das propriedades medicinais da andiroba e dos usos já comumente empregados para tratamento da leishmaniose cutânea e mucocutânea na região amazônica (ODONNE et al., 2017) é que se propõe investigações científicas relacionadas à ação anti-*Leishmania* do óleo de andiroba.

O trabalho foi organizado em dois capítulos e um apêndice contendo um artigo em conclusão. O primeiro capítulo é um artigo referente à produção científica e tecnológica relacionados à espécie andiroba, depositados em bancos de dados, submetido à revista *Journal of Ethnopharmacology*. O segundo capítulo refere-se a um artigo sobre a atividade leishmanicida in vitro do óleo e frações de andiroba submetido à revista *Biomed Research International*. O apêndice com o artigo em conclusão, trata-se de uma análise do uso da andiroba (*Carapa guianensis* Aubl) na perspectiva do conhecimento tradicional na região do Munin, estado do Maranhão, que será submetido à revista *Journal of Ethnopharmacology*.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Uso de plantas na medicina tradicional**

Os medicamentos tradicionais abrangem uma variedade de práticas de saúde, abordagens, conhecimentos e crenças (ABBASI et al., 2015). A elaboração de grande parte dos produtos farmacêuticos a base de plantas somente foi possível a partir de informações obtidas junto à população, que despertou o interesse da indústria farmacêutica (REZENDE, 2005).

Ao longo da história da humanidade, as plantas são utilizadas como recursos para novos compostos medicinais e servem como base para muitos medicamentos empregados na rotina médica (CRAGG et al., 2009). Entende-se como planta medicinal toda aquela que, administrada ao homem ou aos animais, por qualquer via ou forma, exerça alguma ação terapêutica (ALMASSY JÚNIOR et al., 2005). É crescente a demanda por medicamentos à base de plantas medicinais. O uso de fitoterápicos aumentou em países em desenvolvimento, assim como em países desenvolvidos, como uma forma adicional para o tratamento e prevenção de doenças (WILLIAMS, 2001).

O conhecimento tradicional sobre fitoterápicos está em alta demanda pela indústria de produtos naturais. Esta indústria engloba não apenas produtos farmacêuticos, mas também nutracêuticos, suplementos dietéticos e cosméticos. Em termos econômicos, a demanda nessas indústrias surge porque o conhecimento tradicional tem um alto valor comercial o que pode ser valioso para campanhas de marketing (GOLLIN, 2002).

Esse conhecimento tem a capacidade de poder fornecer pistas para descobertas de novos produtos. Uma tradição de uso medicinal para uma planta aumenta a possibilidade de que substâncias bioativas importantes estejam presentes, fornecendo assim uma pista para pesquisas farmacêuticas. A evidência fornecida por uma tradição de uso medicinal para uma planta que não é tóxica pode economizar US \$ 1-2 milhões em testes de toxicidade, podendo indicar boas perspectivas em outros estudos (GOLLIN, 2002).

A Amazônia detém a maior concentração de espécies de plantas no mundo, o que tem levado a um aumento na busca por ervas e plantas de uso medicinal neste bioma. Mais de 25 mil espécies existentes na floresta amazônica já foram catalogadas e suas propriedades medicinais descritas (VIEIRA et al., 2005). A grande quantidade e a diversidade da flora brasileira representam uma vantagem na busca de plantas com potencial terapêutico (SILVA et al., 2013), uma vez que as plantas possuem ricas fontes de novas moléculas e substâncias (WILLIAMS, 2001).

A descoberta de plantas e compostos com função terapêutica pela comunidade científica vai de encontro ao conhecimento popular, que já vem utilizando as plantas com base em experiências passadas de geração a geração por meio de indicações empíricas. Muitas plantas medicinais possuem potencial para estudos voltados para o interesse social e ecológico, como doenças endêmicas negligenciadas ainda persistentes no Brasil (BESSA, 2013).

## 2.2 A Família Meliaceae

A família Meliaceae possui espécies de interesse agrônomo, ecológico, econômico, ornamental e medicinal. Está distribuída nas regiões tropicais, com reduzida presença em zonas temperadas (JOLY, 1987). As espécies da família Meliaceae são caracterizadas quunicamente pela presença de substâncias pertencentes ao grupo dos limonóides, também chamadas meliacinas, conhecidas por suas atividades inseticidas (LIDERT et al, 1985).

Família constituída por árvores ou arbustos, geralmente com madeira dura e colorida; polígamo-monóico ou polígamo-dióico. Folhas persistentes ou decíduas, alternadas, raramente oposto ou disposto em espiral, composto pinado, bipinado ou menos frequente tri-foliolado ou raramente uni-foliolado. Inflorescências axilares ou terminais, em tirso, panículas, cachos, espigões, corimbos, umbelas, topos simples ou compostos. Flores bissexual e / ou unissexual (com órgãos vestigiais do sexo oposto), tetrâmera, pentâmera, heptâmera, lobos livres; cálice imbricado, raramente valvado. Com cápsulas, bagas ou drupas; sementes geralmente ariladas, alado ou com um tegumento envolvente fino, endosperma presente ou ausente. Número cromossômico  $2n = 16$  (RAMIREZ, 2005).

São conhecidos em todo o mundo 50 gêneros, distribuídos entre 575 espécies, presentes principalmente na região neotropical. No Brasil, são encontrados sete gêneros (*Cedrela*, *Cabralea*, *Swietenia*, *Carapa*, *Guarea*, *Trichilia* e *Khaya*) e aproximadamente 100 espécies dessa família (MUELLNER, 2003).

Em termos econômicos, a madeira das espécies pertencentes à família Meliaceae possui boa qualidade e são utilizadas industrialmente na produção de móveis, barcos e navios. Por conta de suas propriedades físicas e mecânicas, a madeira da espécie *Carapa* sp. alcançou os mercados de países como o Japão, Estados Unidos e Alemanha (MENDONÇA et al., 2008). No entanto, observa-se redução acentuada devido a crescente exploração destas espécies. No Brasil, a exploração está concentrada na região amazônica e tem provocado elevado impacto em sua estrutura genética e populacional em regiões endêmicas (GOUVÊA, 2005).

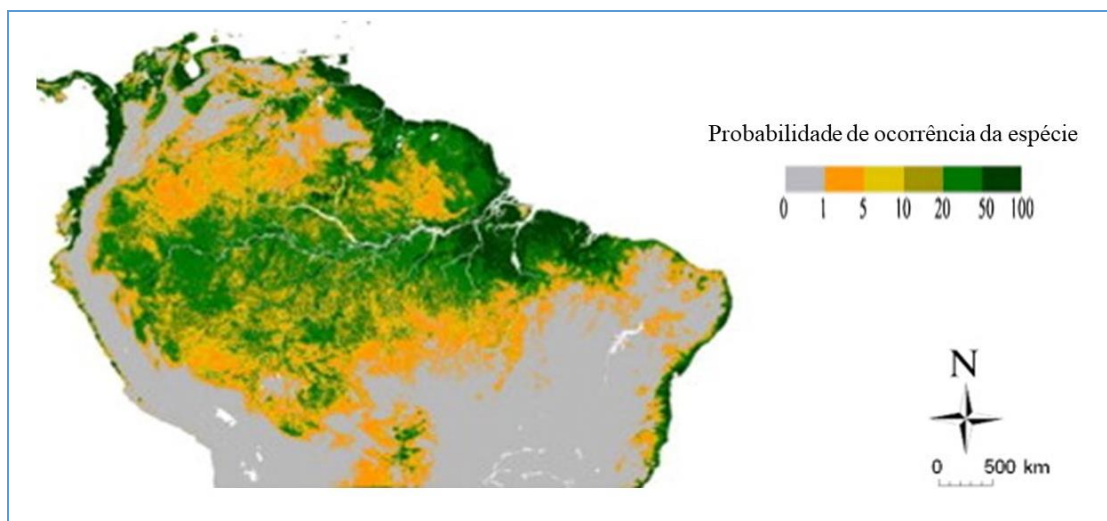
### 2.3 Andiroba (*Carapa* sp.)

Desde a sua descrição em 1775 pelo botânico francês Jean-Baptiste Christopher Fuscé Aublet (1720-1778), na Guiana Francesa, já foram descritos até 40 nomes para o gênero *Carapa*, mas apenas quatro espécies são reconhecidas mundialmente: *Carapa akuri* Poncey, Forget & Kenfack endêmica da Guiana; *Carapa megistocarpa* A. H. Gentry & Dodson endêmica do Equador; *Carapa guianensis* Aubl.; e *Carapa procera* DC. distribuídas na América Central, América do Sul e África (STYLES, 1981; GENTRY, 1988; CARIOCA, 2002; MABBERLEY, 2008; FORGET et al., 2009).

São reconhecidos na Amazônia alguns sinônimos da andiroba (FERRAZ et al., 2002). Podem existir variações de origem indígena e ibérica, tais como: abocidan, andirova, angiroba, carapa, carapinha, caropá, comaçar, gendiroba, iandiroba, jandiroba, mandiroba, nandiroba, penaíba, purpuga de Santo Inácio, aruba, saruba, canapé, andiroba-do-igapó, andiroba-branca, andiroba-saruba, najesi, masabalo, caobilla, cabrima de Guiana, caoba bastarda, caoba brasileira, carapá, carape, castanha-mineira, fava-de-Santo Inácio falsa, requia, andirava, yandirona, cedro macho e masábalo. As variações de origem francesa podem ser cabrima de Guinéa, bois, rouge, carapa e andiroba. As variações de origem inglesa estão representadas pelas palavras carapa, andirob, bastard mahogany e crabwood (CORREIA, 2002; CALLE et al., 2014).

*C. guianensis* Aublet (Meliaceae) é uma árvore facilmente reconhecida pelo seu elevado porte, flores perfumadas e esbranquiçadas (INOUE et al., 2013). Uma árvore de andiroba produz de 50 a 200 kg de semente ao ano (SHANLEY et al., 1998). É encontrada em toda a região Amazônica, em várzeas secas e alagadiças, beiras de rios e igarapés, do estado do Pará até a Bahia. Foi observada em altitudes que variam de 0 a 1200 m, em áreas com precipitação anual média de 1500 a 3200 mm e temperatura média anual de 24 a 26 °C (HALL et al., 1994). É uma das árvores de folhas grandes da floresta tropical e pode ser identificada por suas folhas distintamente texturizadas (GUARIGUATA et al., 2002). Floresce duas vezes ao ano, entre agosto/setembro e entre janeiro/fevereiro, já os frutos amadurecem entre junho/julho e fevereiro/março (LORENZI, 1992; AMBROZIN et al., 2006).

Prates-Clark et al., (2008) desenvolveram um Modelo de Distribuição de Espécies Potenciais (PSDM) a partir de um conjunto de variáveis ambientais e um conjunto de locais de pontos de dados onde as espécies foram observadas. As prováveis áreas de ocorrências de *C. guianensis* podem ser observadas na Figura 1.



**Figura. 1.** Mapa do potencial preditivo para ocorrência da espécie *Carapa guianensis*. Fonte: Prates-Clark et al., (2008).

A casca desta planta é cinzenta e grossa; suas folhas são empinadas ou abrupto-empinadas, composta por inúmeros folíolos subopostos, elíptico-oblongo; as flores são pequenas, amarelas ou vermelhas, axilares; o fruto é capsular ovoide, semi-globoso, lenhoso; e possui número variado de sementes vermelhas, coriáceas e quase lenhosas, convexas, angulosas ou irregularmente tetraédricas, achatadas lateralmente (CORRÊA, 1926).

A espécie *Carapa* sp. pode ser considerada de uso múltiplo, sendo a madeira e o óleo extraído das suas sementes os produtos mais importantes. A madeira obtida desta planta é considerada de boa qualidade e resistente contra insetos, enquanto o óleo extraído de suas sementes é muito procurado para uso medicinal e cosmético, aumentando sua exploração extrativista (FERRAZ et al., 2002). A madeira é exportada para uso em produtos de madeira fina, pois é da mesma família que o mogno e até mesmo pode ser chamada de “mogno” (VINSON et al., 2005). O chá da casca além de ser utilizado como antitérmico, vermífugo e cicatrizante também é usado como repelente de insetos e na fabricação de velas, sabão e xampu (EMBRAPA, 2004). O óleo de semente de andiroba é matéria-prima para produtos fitofarmacêuticos e cosméticos e é exportado do Brasil para mais de 50 destinos internacionais (Enriquez, 2009).

#### **2.4 Produtos derivados da Andiroba**

Existe uma grande variedade de aplicação dos produtos em escala comercial ou uso tradicional oriundos da cadeia produtiva da andiroba:



**Madeira:** usada em planos de manejo sustentável. A madeira apresenta textura média, cheiro indistinto, resistente ao ataque de cupins, mas não durável à umidade. Os usos mais comuns são: marcenaria, construção civil (esquadrias, assoalho, acabamento e ornamentação interior), construção naval, fabricação de coroa de armas, lápis, moinhos, em carpintaria, mobílias, torneamentos, laminados e compensados (LEITE, 1997; SILVA, 2005);

**Casca:** possui uso medicinal contra a febre, parasitos, bactérias e tumores. Transformada em pó, pode ser usada para tratar feridas e infecções na pele (ENRIQUEZ, 2003; BOUFLEUER, 2004; FERRARI et al., 2007);

**Sementes:** são usadas por usinas de processamento para produção de óleo mecanizado (ENRIQUEZ, 2003; BOUFLEUER, 2004; FERRARI et al., 2007);

**Óleo artesanal:** conhecido e utilizado na medicina popular da região Norte e Nordeste do país, principalmente em comunidades tradicionais (ENRIQUEZ, 2003; BOUFLEUER, 2004; FERRARI et al., 2007);

**Óleo mecanizado:** óleo amplamente usado na indústria de cosméticos e fármacos para a produção de sabão, xampu, óleos corporais (ENRIQUEZ, 2003; BOUFLEUER, 2004; FERRARI et al., 2007);

**Óleo semi-mecanizado:** óleo aceito pela indústria de cosméticos e fármacos sendo usado para produção de produtos como sabão e xampu (ENRIQUEZ, 2003; BOUFLEUER, 2004; FERRARI et al., 2007);

**Bagaço:** o bagaço da semente, resíduo do processamento semi-mecanizado e mecanizado é utilizado junto com o óleo na fabricação das velas (ENRIQUEZ, 2003; BOUFLEUER, 2004; FERRARI et al., 2007);

**Vela:** produzida com o óleo, a casca da semente ou bagaço. A Fundação Oswaldo Cruz desenvolveu e colocou no mercado a vela de andiroba para ser usada no combate de mosquitos que transmitem a dengue e a malária (FERRAZ et al., 2002);

**Biodiesel:** tecnologia desenvolvida utilizando o óleo de andiroba na queima para geração de energia em comunidades do interior da Amazônia (SILVA et al., 2005).

O óleo das sementes de andiroba é um dos produtos medicinais mais utilizados por comunidades indígenas da Floresta Amazônica. São relatados os usos como antipirético, antimalárico, inseticida, antitussígeno, convulsões, tratamento de doenças da pele, artrite, reumatismo, contusões, infecções de ouvido e tratamento de feridas (COSTA-SILVA et al., 2008);

MIRANDA JÚNIOR et al., 2012). Os produtos são revendidos nas feiras livres da região Norte e Nordeste do Brasil e apresentam alto impacto na economia de alguns estados destas regiões (MENDONÇA et al., 2008).

Uma importante característica do óleo de andiroba é a sua semelhança com óleos tradicionalmente utilizados como aditivos de lubrificantes e de óleos de cortes de metais. Isso o torna potencialmente substitutivo de óleos minerais, vegetais ou gorduras animais (LEITE et al., 1994). A utilização do óleo de andiroba como biodiesel ou lubrificante foi comprovada por Silva et al. (2005). Devido aos reconhecidos usos da andiroba, esta espécie tem gerado interesse da proteção intelectual por pesquisadores, empresas e universidades, revelando o crescente interesse por registros de patentes.

## **2.5 Registros de patentes**

A patente pode ser conceituada como um acordo entre o inventor e a sociedade. O Estado concede o monopólio da invenção e em troca, o inventor divulga a sua invenção, permitindo à sociedade o livre acesso ao conhecimento da patente. A patente tem validade temporal limitada e, após esse período, fica sob domínio público e pode ser usada por toda a sociedade (MACEDO e BARBOSA, 2000).

As informações contidas nas patentes representam um recurso fundamental para pesquisadores, empresários, empresas e profissionais visto que, através delas é possível obter informações relevantes e traçar uma série de análises estratégicas para evitar a duplicação e infração de patentes, além de identificar as principais tendências em determinadas áreas técnicas (WIPO, 2014).

De acordo com a Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WIPO, 2014), a China e os EUA desempenham papel dominante no mundo das patentes, representando 57% (22% EUA e 35% China) e 46% (20/26%) do total mundial de registros e concessões de patentes. Assim como são os maiores patenteadores, eles também são os países mais atraentes para atividades de patenteamento estrangeiras.

Países considerados emergentes aumentaram a atividade de patenteamento na área biotecnológica. A China, por exemplo, foi o 16º país classificado em termos do número de pedidos de patentes apresentados por seus residentes em 1994. A partir de 2017, já estava classificada em 2º lugar globalmente e era a mais ativa do grupo BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China, África do Sul) (STRELTSOVA e LINTON, 2018).

Acredita-se que o maior fator deste aumento de patentes na China foi o incentivo para os pesquisadores chineses patentarem. O sistema de ensino superior do país usa as patentes como um dos indicadores do desempenho individual e organizacional de P&D (HU e JEFFERSON 2009; GUO, 2007). Por meio de parcerias com universidades e institutos de pesquisas científicas, as empresas podem ter acesso a recursos e fundos públicos (BAYONA SAEZ et al., 2002), podem responder à demanda de pesquisa básica e aplicada, podem ter acesso a redes internacionais de conhecimento e de mercados (OKUBO e SJÖBERG, 2000), permitem também que as empresas mantenham-se atualizadas nos padrões industriais e tenham acesso a informações governamentais úteis para descobrir o que outras empresas do setor estão investindo (Sakakibara, 1997). Entretanto, as empresas devem ser capazes de absorver o conhecimento transferido pelas autoridades científicas (BAYONA SAEZ et al., 2002), porque em alguns casos os resultados obtidos de parcerias científicas podem não ser exploradas diretamente para os negócios (CAMMARANO et al., 2017).

O Brasil e a Índia também tiveram um rápido crescimento na atividade de patentes de biotecnologia, mas ainda estão longe dos líderes em termos quantitativos. A Rússia e a África do Sul experimentaram um crescimento mais lento, mas a Rússia permanece na segunda posição entre os países do BRICS (STRELTSOVA E LINTON, 2018).

A área farmacêutica é um dos maiores campos de biotecnologia prioritários para alguns países como Índia e África do Sul. Já outros países como a Rússia, China e Brasil apresentam parcelas baixas de suas patentes voltadas para produtos farmacêuticos. Por outro lado, as principais prioridades temáticas no domínio da biotecnologia para os principais países de patenteamento de biotecnologia - EUA, Japão, Alemanha, República da Coreia, Suíça, França - são a análise de materiais biológicos e a química de alimentos (STRELTSOVA E LINTON, 2018).

As informações das patentes são disponibilizadas pelas autoridades de patentes através de bases de dados tais como: INPI, EPO, LATIPAT, WIPO e USPTO. Todas essas bases de dados são acessíveis on-line e gratuitamente, o que significa que o pesquisador de patentes tem a escolha de sistemas que nominalmente têm os mesmos propósitos. Entretanto, segundo Jürgens e Herrero-Solana (2016), os sistemas podem apresentar diferenças significativas que possam ser de interesse para um usuário, tais como os dados de patentes, a cobertura do país e algumas funcionalidades específicas de busca de patentes.

De acordo com as bases de dados, o Brasil e os Estados Unidos são os países que detêm a maior quantidade de inventores e detentores de patentes relacionadas a espécie andiroba. Segundo Yanai (2012), o Brasil já demonstrava liderança em números de artigos científicos e patentes relacionados à andiroba, demonstrando com isso, o interesse e o alto valor econômico desta planta. Segundo as bases INPI, EPO, LATIPAT, WIPO e USPTO, são encontrados produtos patenteados no setor de cosméticos, medicamentos, repelentes, processos de produção e utilidades diversas (Tabela 1).

**Tabela 1** - Patentes relacionados à andiroba de acordo com as bases de dados INPI, EPO, LATIPAT, WIPO e USPTO, 2018.

<b>Cosméticos</b>	<b>Medicamentos</b>	<b>Repelentes</b>	<b>Processos de produção e utilidades diversas</b>
shampoo	tratamento de psoríase	formulações com <i>Azadirachta indica</i>	tratamento de sulfita
condicionador	tratamento de hemorróidas	tinta repelente	densificação de celulose
sais de banho	tratamento de vitiligo	vela repelente	composição polimérica biodegradável
sabonete	tratamento de feridas e cicatrizes	resíduo repelente	obtenção de polioli-poliéster a partir de vegetais
espuma de banho	tratamento de diarreia	cama repelente para animais	formulações utilizando outras espécies vegetais ( <i>Cannabis</i> sp.)
hidratante	tratamento de tecido cutâneo após radioterapia	pulverizador com microcápsula repelente	obtenção de micelas etanólicas e seu uso na produção de biodiesel
lenço umedecido	alívio de sintomas pós-menstruais	repelente elétrico	método para produção de mogno
tratamento de celulite	tratamento de doenças do ouvido	controle da formiga saúva e percevejo.	processo de obtenção do acetato de trans-pinocarvila por hidrodestilação
tratamento de ruga	tratamento de disfunção sexual		processo de produção de biodiesel a partir de óleos e gorduras vegetais ou animais
tratamento cabelos brancos	tratamento de caspa		fórmula biofertilizante

formulações de creme dental	inibição da proliferação celular	biogás e adubo orgânico
formulações utilizando outras espécies vegetais.	anti-inflamatório	métodos de fabricação e formulações com ésteres de alquil-cetal
	analgésico	método de preparo do esqualeno
	antimicrobiano	fabricação e utilizações de ésteres carboxílicos
	antiparasitário (pioelhos)	produção de ésteres de ácidos graxos a partir de grãos
	composição tópica para prevenção de doenças virais	composição e utilizações de liberação lenta de magnésio
	coadjuvante de piroxicam	composições lubrificantes e condicionadoras de silicone
	coadjuvante de 3-hidroxi-n-metilmorfinina	processo para separar produtos insaponificáveis de matérias-primas
	coadjuvante de testosterona	blenda polimérica
	coadjuvante de anastrozol	equipamento e sistema de tratamento do ar
	coadjuvante de vitaminas	componentes para jardins edificados
	coadjuvante de carabinóides	método de tratamento de artigos de madeira
	quimiossensor de tratamento para obesidade e diabetes	painel de madeira tropical sustentável
	composição para modificar glicose no sangue.	composições líquidas utilizadas como meios de isolamento e de transferência de calor
		pavimentos de madeira
		instrumento musical

Para a linha de cosméticos destacam-se os produtos que possuíam ao mesmo tempo ação repelente. Os produtos de patentes referentes ao setor de processos de produção e utilidades

diversas podem ser considerados os primeiros a possuir registro de patente para a espécie vegetal andiroba e data do ano de 1945.

## 2.6 Composição química do óleo de andiroba

O óleo de andiroba é quase exclusivamente composto por material saponificável com alta porcentagem de ácidos graxos insaturados, ácido palmítico, oleico (cerca de 50%) e linoleico, de grande interesse para a indústria de cosméticos (CASTRO et al., 2006). A fração não saponificável, cerca de 2 a 5%, é rica em substâncias amargas, chamadas meliacinas ou limonóides, responsáveis pelos efeitos medicinais da planta (TAYLOR, 1984; AMBROZIN et al., 2006). Diversas atividades biológicas são atribuídas a esses compostos como ação inseticida, antibacteriana, antifúngica, antimalárica, anticancerígena e antiviral (SILVA et al., 2009).

Os limonóides, uma série estruturalmente diversa de tetranortriterpenóides, são encontrados principalmente na Família Meliaceae e têm atraído a atenção dos pesquisadores. Eles contêm átomos de oxigênio que conferem uma polaridade moderada e são responsáveis pelas dificuldades na sua separação por meio de métodos cromatográficos tradicionais (Penido et al. 2006).

Diversos limonóides já foram isolados de *C. guianensis*. Dentre os limonóides encontrados no óleo da semente de *C. guianensis* estão: 6 $\alpha$ -acetoxigedunina, 7-desacetoxi-7-oxogedunina, andirobina, gedunina e metil-angolensato (HENRIQUES e PENIDO, 2014), guianolides A-B, (INOUE et al., 2013), carapanolides M-S (INOUE et al., 2015), carapanolides C-I (INOUE et al., 2014), carapanolides T-U e carapanolides V-X (MIYAKE et al., 2015).

A partir do óleo da flor foram obtidos diversos limonóides tais como: 7-desacetoxi-7-oxogedunina, 6 $\alpha$ -acetoxigedunina, metil-angolensato, 6 $\alpha$ -hidroxi-gedunina, 6 $\alpha$ -acetoxi-7 $\alpha$ -deacetoxi-7 $\alpha$ -hidroxi-gedunina, gedunina e 7-desacetoxi-7-hidroxigedunina (SAKAMOTO et al., 2015). Limonóides exclusivos de andiroba também foram encontrados, sendo denominados andirolides Q, R, S, T, L e V, (SAKAMOTO et al., 2013), W-Y (SAKAMOTO et al., 2015), O e P (TANAKA et al., 2012), gedunina H, I e J; andirobina K; mexicanolides L, M e N (TANAKA et al., 2012) e carapanolides J-L (MATSUI et al., 2014).

## 2.7 Atividade biológica da andiroba

O Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas aponta a andiroba como planta de grande potencial farmacêutico (HAMMER e JOHNS, 1993). Vários desses efeitos foram avaliados, conforme listado abaixo.

### **2.7.1 Citotoxicidade, toxicidade, teratogenicidade, mutagenicidade e genotoxicidade**

Não foi observado citotoxicidade de limonóides dos resíduos das sementes de andiroba sobre fibroblastos MRC-5, utilizando concentrações variáveis de 0,13 a 100 µg / mL (Pereira et al. 2014).

A toxicidade da casca, flores, folhas e sementes da andiroba foi avaliada por via intraperitoneal em camundongos, onde comprovou-se  $DL_{50} = 750$  mg/kg, obtido da solução metanólica das cascas e flores,  $DL_{50} = 46$  mg/kg obtida da solução metanólica das folhas e  $DL_{50} > 1$  g/kg da solução metanólica das sementes (Nakanishi et al., 1965).

Outro estudo utilizando concentrações entre 0,375g–3 g/kg do óleo da semente de *C. guianensis* em ratos Wistar machos por via oral, não observou alterações significativas dos parâmetros hematológicos e morfológicos dos órgãos, mas foi constatada uma discreta toxicidade hepática, com aumento dos níveis de ALT no soro, assim como o aumento do peso do órgão. (COSTA-SILVA et al., 2008). Ninomyia et al. (2016) entretanto, observaram efeito hepatoprotetor do óleo da semente e flor de andiroba na concentração de 25mg/kg sobre camundongos por via oral.

Costa-Silva et al. (2007) avaliaram o efeito do óleo das sementes de *C. guianensis* sobre variáveis reprodutivas e desenvolvimento da prole em ratas Wistar. O resultado demonstrou que o óleo não apresentou efeitos tóxicos sobre os fetos nem durante a gravidez dos animais. Apenas um pequeno aumento na atividade motora da prole foi encontrado nos camundongos tratados com as menores doses. Isto pode sugerir uma possível ação sobre o desenvolvimento do sistema nervoso central desses animais.

Pontes (2014) constatou ausência de atividade genotóxica do óleo da semente de andiroba nas concentrações de 250, 500 e 1.000 mg/Kg em camundongos po via intraperitoneal.

Milhomem-Paixão et al. (2016) demonstraram que o tratamento com o óleo da semente de andiroba não apresenta efeito hematotóxico, genotóxico e mutagênico, assim como ausência de alterações clínicas e comportamentais em camundongos suíços tratados por via oral.

### **2.7.2 Atividade anti-proliferativa**

Foi demonstrado a inibição da diferenciação de adipócito utilizando óleo da semente na concentração de 0.01-100% (Rouillard et al., 1999).

Cohen et al. (1996) constataram citotoxicidade do isolado químico epoxyazadiradion, obtido do óleo da semente de andiroba sobre a linhagem celular/ N1E-115 neuroblastoma (camundongo), linhagem celular /143B.TK-osteosarcoma (humano) e a linhagem celular /Sf9 (inseto), com o IC<sub>50</sub>:27 µM.

Chicaro (2009) comprovou atividade antiproliferativa do óleo da semente sobre a linhagem de carcinoma epidermóide de orofaringe (FaDu) na concentração de 1mg/mL. Atividade antiproliferativa do óleo da semente também foi comprovada sobre a linhagem hematopoiética de células HL-60 e linfoma Daudi, com concentrações entre :2 a 600 µg/mL (Nachtigal, 2011).

Limonóides Q-V isolados da flor de *C. guianensis* apresentaram citotoxicidade, com IC<sub>50</sub>:1,4 µM para 3 e IC<sub>50</sub>:1,8 µM para 4, sobre linhagem celular de leucemia murina P388 e IC<sub>50</sub>:1,3 mM para 3 e 4 sobre a linhagem celular de leucemia humana HL-60 (Sakamoto et al. 2013).

### **2.7.3 Atividade antioxidante**

Milhomem-Paixão et al. (2016) comprovaram a atividade antioxidante do óleo de andiroba obtida de diversas regiões do Estado do Pará e observaram diferenças significativas entre os óleos de cada região, atribuindo esta diferença às variações climáticas ou a variabilidade genética das amostras coletadas.

As propriedades, os índices de acidez e peróxidos e o rendimento do óleo de andiroba, confirmam a potencialidade da utilização deste óleo na indústria cosmética e farmacêutica (DAMASCENO et al., 2003).

### **2.7.4 Atividade anti-inflamatória e cicatrizante**

Limonóides tetranortriterpenóides isolados de *C. guianensis* em concentrações variando de 1 a 100µg/ml apresentaram efeitos inibitórios sobre eosinófilos e linfócitos T, através dos quais prejudicaram diferentes mecanismos que medeiam a resposta alérgica (FERRARIS et al., 2011).

Em estudo *in vitro* com macrófagos peritoneais estimulados com LPS, limonóides isolados da flor de *C. guianensis* demonstraram ação inibidora na produção de óxido nítrico, com IC<sub>50</sub>:4,6–19,1 µM (SAKAMOTO et al., 2015). Matsui et al. (2014), em estudo similar com macrófagos RAW 264.7, avaliaram compostos isolados do óleo da semente de *C. guianensis* e encontraram efeito inibidor do carapanolide J (C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>) sobre a produção de óxido nítrico, possuindo efeito



inibidor de 10  $\mu\text{M}$  (83,4%), 30  $\mu\text{M}$  (61,8%) e 100  $\mu\text{M}$  (16,8%), superior ao da droga padrão utilizada.

Penido et al. (2005) constatou atividade anti-inflamatória do óleo da semente nas concentrações entre 100-400 mg/kg por via oral em camundongos e ratos. Foi comprovada também a atividade anti-inflamatória dos limonóides do óleo da semente de andiroba (TNTPs) testados nas concentrações de 12,5 -100 mg/kg em camundongos e ratos por via oral. Penido et al. (2006) testaram os limonóides do óleo da semente (TNTPs) em modelo inflamatório de artrite e pleurisia em camundongos nas concentrações de 100–200mg/kg por via oral e comprovaram atividade anti-inflamatória.

Segundo Henriques e Penido (2014), o óleo de andiroba pode ser considerado um produto eficaz para o tratamento de inflamações e infecções, assim como agente antialérgico, através da inibição da formação de edema por insuficiência de vias de sinalização desencadeada por histamina, bradicinina e fator de ativação de plaquetas.

Brito et al. (2006) avaliaram o efeito tópico do óleo de andiroba no tratamento de miosite induzida em ratos por injeção de ácido acético. Entretanto os resultados encontrados não foram significativos.

Nayak et al. (2011) avaliaram o extrato etanólico da folha da andiroba e observaram atividade cicatrizante em três modelos distintos de feridas em ratos, utilizando a concentração de 250 mg/kg, com uso tópico. Santos et al. (2013) constataram atividade cicatrizante do óleo de andiroba no estômago de ratos na concentração de 100 mg/kg por via oral. Fernandes (2013) também demonstraram atividade cicatrizante sobre a pele utilizando o óleo de andiroba em ratos nas concentrações do 20% a 50% com uso tópico.

Pontes (2014) comprovou atividade angiogênica do óleo de andiroba em ovos embrionados de galinha na concentração de 1.000 mg.

### **2.7.5 Atividade anti-fúngica**

A atividade antifúngica do óleo de andiroba foi testada *in vitro* em cepas de *Candida albicans* na concentração de 2 a 32%, no entanto não foi observada ação inibitória do crescimento deste fungo (MENEZES et al., 2009). O efeito sobre o fungo *Colletotrichum gloeosporioides* foi testado por Sousa et al. (2012), que observaram efeito inibitório no crescimento do fungo entre as concentrações de 0,2 a 1%.

### **2.7.6 Atividade fotoprotetora**

Ferrari et al. (2007) não observaram atividade fotoprotetora *in vivo* do óleo de andiroba testado em humanos na concentração de 11,35%.

### **2.7.7 Atividade anti-plasmódica**

Khalid et al. (1986) comprovaram atividade anti-plasmódica do isolado químico gedunina obtido do óleo de andiroba, contra o parasita *Plasmodium falciparum*, com um  $IC_{50}=1 \mu M$ . Bickii, et al. (2000) confirmam  $IC_{50}=1.25-9.63 \mu g/ml$  contra o *Plasmodium falciparum* utilizando também o isolado químico gedunina obtido do óleo de andiroba.

A parte não saponificável do óleo de andiroba apresentou atividade anti-plasmódica com  $0,82 \mu g/mL$ , representando inibição de 100% do clone W2 do *Plasmodium falciparum* agente etiológico da malária e  $8,2 \mu g/mL$ , com inibição de 71% do clone Dd2. A fração do óleo de andiroba também foi testada, o que gerou atividade anti-plasmódica de  $3,1 \mu g/mL$ , o que representou uma inibição de 100% do clone W2 e 71% do clone Dd2 (MIRANDA JÚNIOR et al., 2012).

Os limonóides obtidos dos resíduos das sementes de andiroba foram testados contra *Plasmodium falciparum* e revelou uma  $IC_{50}:20,7-5,0 \mu M$ . Quando testados *in vivo* com camundongos infectados com o *Plasmodium berghei NK65* e utilizando concentrações entre 50-100 mg/Kg/dia por via oral e subcutânea, foi observada possível atividade anti-plasmódica (Pereira et al. 2014).

### **2.7.8 Atividade anti-tripanosoma**

Baldissera et al. (2013) avaliaram a atividade *in vitro* do óleo de *C. guianensis* na concentração de 0.5%, 1.0% e 2.0% e na forma nanoestruturada com concentração de 0.5% e 1.0% sobre o parasito *Trypanosoma evansi* e observaram que as duas formas do óleo de andiroba foram capazes de reduzir o número de parasitos em cultura.

### **2.7.9 Atividade acaricida**

Barros et al. (2012) ao testar concentrações variando de 2,5% a 100% do óleo observaram atividade sobre o ácaro *Lynxacarus radovskyi*. O óleo da semente de andiroba foi testado *in vivo* em gatos nas concentrações variáveis de 2,5% a 100%, para avaliar sua atividade sobre o ácaro *Lynxacarus radovskyi* e nas concentrações de 2,5% a 20% sobre *Otodectes cynotis*. Foi observado atividade acaricida sobre estes parasitas.

Farias et al. (2009) confirmaram a atividade carrapaticida do óleo de andiroba *in vitro* em fêmeas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, *Anocentor nitens* e *Rhipicephalus sanguineus*. Fêmeas e larvas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* apresentaram  $CI_{50}=4,332$  e  $CL_{50}=5,228$  utilizando a concentração de 100%, 50%, 30%, 25% e 10% do óleo de andiroba. Para o carrapato *Anocentor nitens* o  $CI_{50}=4,850$  e  $CL_{50}=5,362$  e para *Rhipicephalus sanguineus* um  $CI_{50}=4,903$  e  $CL_{50}=5,698$ .

Vendramini et al. (2012) observaram atividade do óleo de andiroba sobre o carrapato *Rhipicephalus sanguineus* nas concentrações de 20%, 10% e 5% do óleo. Roma et al. (2013; 2015) também descreveram a atividade do óleo da semente a 100%, 20%, 10% e 5% sobre *Rhipicephalus sanguineus*.

### **2.7.10 Atividade anti-helmíntica**

O óleo da semente de *C. guianensis* apresentou atividade ovicida contra nematóides gastrintestinais de caprinos e ovinos *in vitro* nas concentrações de 100%, 50% e 30%, o que pode representar uma possível alternativa para o controle de helmintos gastrintestinais de pequenos ruminantes (FARIAS et al., 2010).

### **2.7.11 Atividade inseticida e repelente**

Silva et al. (2004) demonstraram a atividade do óleo de andiroba sobre larvas de mosquitos da espécie *Aedes albopictus* do 3º instar tratadas com 0,5% do óleo, que apresentaram  $CL_{50}$ : 0,74 (0,56-0,90%), se tratada com 2% do óleo apresentou  $CL_{50}$ : 0,68 (0,53-0,84%). Larvas do 4º instar quando tratadas com 0,5% do óleo, apresentou  $CL_{50}$ : 0,66 (0,52-0,80%) e quando tratadas com 2% do óleo  $CL_{50}$ : 0,55 (0,20-0,91%).

Ambrozin et al. (2006) demonstraram moderada ação inseticida de limonóides do óleo de andiroba contra formigas *Atta sexdens rubropilosa* utilizando a concentração 100 µg/mL

Barros et al. (2012) avaliaram a atividade inseticida em concentrações 10%, 25%, 50%, 100% do óleo de andiroba sobre piolhos da espécie *Felicola subrostratus*, onde observaram que, dependendo da concentração testada, houve retardo na mortalidade dos piolhos.

Mac-Mary et al. (2012) confirma atividade inseticida do óleo da semente de andiroba e quasar venegar em humanos contra piolhos.

Foi avaliado o efeito larvicida de *Aedes aegypti* utilizando a mistura de óleos essenciais de *Azadirachta indica*, *Melaleuca alternifolia*, *C. guianensis* e o extrato fermentado de *Carica*

*papaya*. Na concentração de 50% apresentou uma mortalidade de 65%, utilizando a concentração 25% foi encontrado uma mortalidade de 50% e com a concentração 12,5% foi verificado uma mortalidade de 78% (TORRES et al., 2014).

Klauck et al. (2014) confirmaram atividade inseticida do óleo da semente sobre adultos de *Haematobia irritans* (L.) e *Musca domestica* L. na concentração do 5%.

Miot et al. (2004) estudaram o efeito repelente do óleo de andiroba nas concentrações de 15% e 100% em humanos contra adultos de *Aedes* sp. e demonstrando uma baixa ação repelente. Oliveira (2008) comprovou atividade repelente da nanoemulsão do óleo de andiroba em humanos contra o mosquito *Aedes aegypti* nas concentrações de 10% e 15%.

Fernandes (2013) confirma a atividade repelente do óleo de andiroba nas concentrações de 20% a 50% contra moscas da família Calliphoridae. Foi testada a atividade repelente do óleo de andiroba sobre adultos de *Haematobia irritans* (L.) e *Chrysomya megacephala* na concentração de 5% (Klauck et al. 2014). Foi confirmada a atividade repelente in vivo do óleo de andiroba contra as moscas *Haematobia irritans* (L.), *Musca domestica* L. em bovinos na concentração de 5% (Klauck et al. 2014).

#### **2.7.12 Perspectivas de atividade leishmanicida**

Estudo *in silico* por docagem molecular evidenciou uma provável atividade de classes de terpenos antiparasitários obtidos de plantas sobre alvos moleculares de *Leishmania*. Foi demonstrado o potencial dos limonóides sobre o metabolismo do glicerol-3-fosfato desidrogenase de *L mexicana* e sobre dihidroorotato desidrogenase de *L major* (OGUNGBE e SETZER, 2013).

Moraes et al., (2018) testaram recentemente uma nanoemulsão do óleo de andiroba sobre os parasitos *L. amazonensis* e *L. infantum* e verificaram atividade leishmanicida in vitro e in vivo. Com a concentração variando entre 1-3 µl/mL, foi encontrado o IC<sub>50</sub>:260±29 para *L. amazonensis*, utilizando concentrações entre 100-300µg/mL foi encontrado o IC<sub>50</sub>:320±28 contra *L. infantum*. No estudo in vivo com camundongos infectados com *Leishmania infantum*, houve uma redução de 50% da carga parasitária do fígado e baço, já em camundongos infectados com *Leishmania amazonensis* houveram reduções das lesões, utilizando concentrações entre 100 -160mg /kg da nanoemulsão do óleo de andiroba po via oral. Entretanto não foram descritos quais compostos químicos estariam atuando sobre os parasitos.

### **2.8 Extrativismo vegetal**

O extrativismo é a exploração dos recursos vegetais nativos através da coleta ou apanha de produtos que permite a produção sustentada ao longo do tempo. Enquanto atividade humana, faz parte de um conjunto de ações realizadas no âmbito de atividades produtivas relacionadas a diferentes questões socioeconômicas, agronômicas e ambientais. O extrativismo pode ser considerado um componente vital à economia regional da Amazônia, pois promove o autossustento de famílias, movimentam mercados locais e regionais, e causa baixo impacto em ecossistemas hídricos e florestais (SILVA e MIGUEL, 2014).

Algumas espécies de interesse se destacam no âmbito do extrativismo vegetal, como o açaí (*Euterpe oleracea* L.), o babaçu (*Attalea speciosa* Mart. ex Spreng.), o dendê (*Elaeis guineensis* Jaquim), a castanha do Pará (*Bertholletia excelsa* H.B.K.) e a andiroba (*Carapa guianensis* Aublet) (HOMMA e MENEZES, 2005; JARDIM e MEDEIROS, 2006; SCHWARTZ et al., 2008).

De acordo com os dados, em termos quantitativos, são diversos os produtos extrativistas e a quantidade extraída, havendo expressiva diferença entre os estados amazônicos no que concerne à extração dos produtos extrativistas (SILVA, 2016).

### **2.8.1 Extrativismo da andiroba**

A andiroba tem importância extrativista reconhecida em várias localidades da Amazônia, a exemplo dos estados do Amazonas (HOMMA e MENEZES, 2005; MENDONÇA e FERRAZ, 2007), Amapá (GUEDES et al., 2008), Acre (RAPOSO et al., 2007; WADT et al., 2008), Maranhão (ROCHA, 2001) e Roraima (TONINI et al., 2008; TONINI et al., 2009).

O extrativismo da andiroba abrange tanto produto florestal madeireiro (PFM) como os não madeireiros (PFNM). A madeira da andiroba possui mercado estabelecido por ser considerada leve e fácil de se retirar da floresta. As andirobeiras possuem alta capacidade regenerativa e a madeira costuma ser empregada na construção civil e naval (SCHULZE et al., 2008). Como PFNM, a figura central é a semente da andiroba, da qual se extrai o óleo, de usos múltiplos (GUEDES, et al., 2008; WADT et al., 2008).

A extração do óleo da andiroba é realizada em comunidades indígenas e por populações ribeirinhas de forma artesanal, onde as sementes frescas de andiroba são cozidas, deixadas em descanso à sombra por algumas semanas e em seguida separadas a casca da semente. As sementes são, então, socadas em um pilão. Quando bem amassado, o material resultante (“pão-de-

andiroba”) é posto ao sol ou na sombra, sobre uma superfície inclinada, que possibilita a liberação do óleo por gotejamento (FERRAZ et al 2002; MENDONÇA e FERRAZ, 2007).

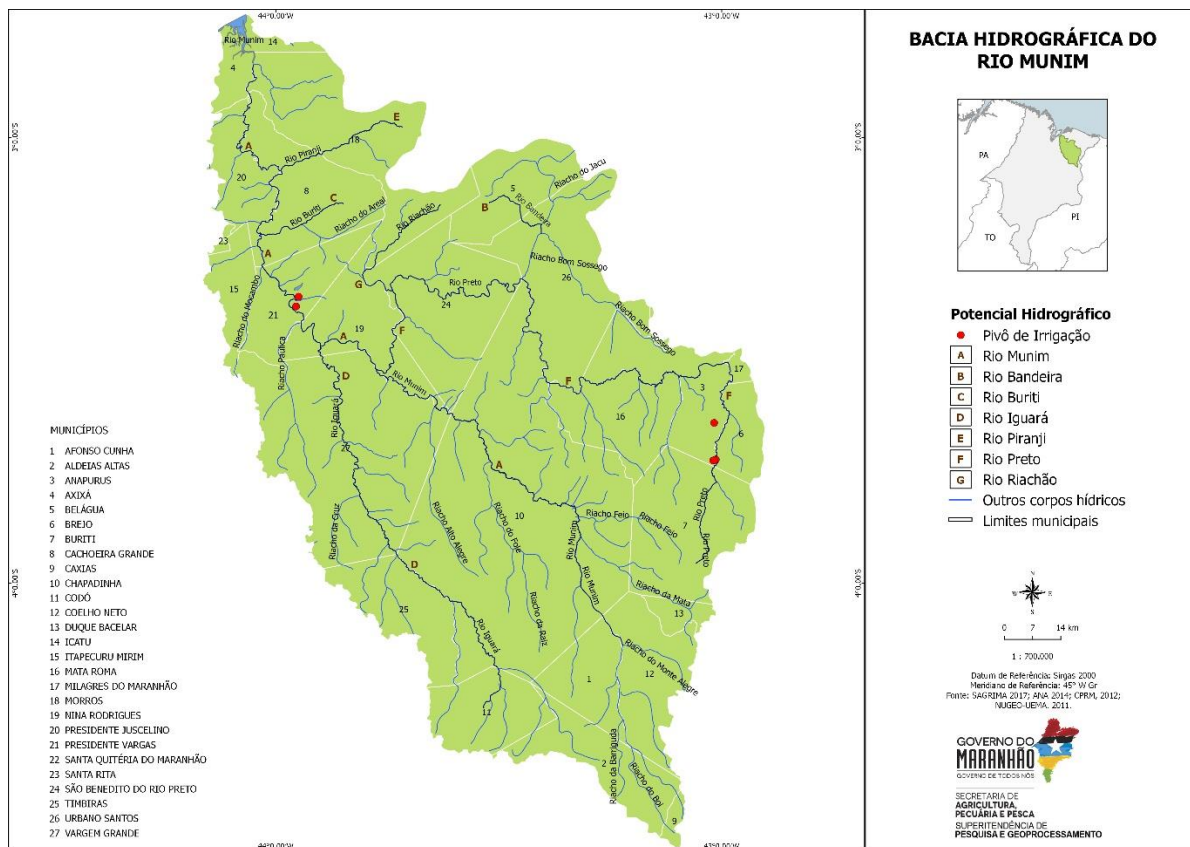
Já em outro método de extração, menos artesanal, as sementes são continuamente fragmentadas e, então, levadas a uma estufa entre 60°C e 70°C, a 8% de umidade, e prensadas a 90°C em prensas hidráulicas (FERRAZ et al., 2002). No entanto, há outras técnicas de extração, como as praticadas por extrativistas da Floresta Nacional do Tapajós, que incluem, dentre outros procedimentos, uma etapa de retirada de impurezas dos óleos, através de peneiramento e filtragem (SANTOS e GUERRA, 2010).

O tempo de trabalho dedicado ao extrativismo da andiroba, no método de extração tradicional, dura de quatro semanas a dois meses (PLOWDEN, 2004; MENDONÇA e FERRAZ, 2007). Os períodos de coleta, seleção de sementes e armazenamento inicial duram de 3 a 15 dias; o cozimento, de 1 a 3 horas; o segundo período de armazenamento, retirada da casca e amassamento das amêndoas pode levar até 20 dias; com a extração do óleo pode levar até 30 dias (MENDONÇA e FERRAZ, 2007).

A produção de um litro de óleo em relação à quantidade de sementes processadas é variável. Por exemplo, do processamento artesanal de 30 kg de sementes pode se obter de 2 a 11 kg de óleo. Essa discrepância no rendimento pode ser explicada por procedimentos diferenciados de coleta e armazenamento, antes e após o cozimento das sementes (FERRAZ et al., 2002; PLOWDEN, 2004; HOMMA e MENEZES, 2005; MENDONÇA e FERRAZ, 2007).

## **2.9 Região do Munin - Estado do Maranhão**

A bacia hidrográfica do rio Munin encontra-se localizada na porção Nordeste do Estado do Maranhão, compreendida entre as coordenadas geográficas 02°45' e 04°45' de latitude Sul e 43°00' e 44°15' de longitude Oeste (Figura 2). Esta bacia está representada pela área drenada pelo rio Munin e seus afluentes. A superfície da bacia é de 15.918,04 km<sup>2</sup>, representando aproximadamente 4,8% da área do Estado (NUGEO, 2009). Na bacia do rio Munin encontram-se 27 municípios, com seis sedes municipais localizadas às margens deste rio: Icatu, Axixá, Morros, Presidente Juscelino, Cachoeira Grande e Nina Rodrigues. Dentre as potencialidades da região destacam-se a piscicultura, a pesca, o artesanato, o turismo, a cerâmica, o extrativismo vegetal e mineral (SANTOS, 2017).



**Figura 2.** Localização da bacia hidrográfica do rio Munim. Fonte: <http://sigite.sagrima.ma.gov.br/potencial-hidrografico-2/2015>

Em relação à dinâmica econômica neste território, nos últimos dez anos está relacionada ao turismo ecológico em função do Parque Nacional dos Lençóis Maranhenses, que fez surgir uma extensa rede de hotéis e pousadas em torno dos municípios de Barreirinhas, Santo Amaro e Morros. Destaca-se também o processo de industrialização do Estado com o incentivo à implantação de grandes indústrias no município de Bacabeira. Essas dinâmicas, no entanto, não modificaram setores relacionados à produção agropecuária e a pesca extrativista. Os dois principais setores econômicos tradicionais se dividem entre a agricultura familiar e a pesca artesanal feita por pescadores que vivem nas áreas litorâneas. Esse território tem sido pouco beneficiado pelas políticas públicas relacionadas ao desenvolvimento rural (SANTOS et al., 2017).

## 2.10 Importância do extrativismo da Andiroba no Baixo Munim - Estado do Maranhão

Dentre as espécies florestais exploradas na região do Baixo Munim, destacam-se o açaí (*Euterpe oleracea*) e a andiroba (*Carapa guianensis*). Algumas famílias ainda vivem do extrativismo das sementes da andiroba, local onde podem ser observados alguns resquícios de floresta formada por andirobas, na região entre os municípios de Axixá, Morros e Cachoeira

Grande, locais que resistiram ao longo do tempo ao desmatamento das florestas. A andiroba é utilizada para a extração do óleo, que é, em grande parte, vendido para fabricação de sabão e de medicamentos caseiros. Assim, os produtos florestais não-madeiráveis são importantes fontes geradoras de renda direta (frutos, seiva, óleo, fibras e outros) e indireta (comercialização de parcela da produção) nesta região (ROCHA, 2001).

De acordo com os registros históricos, verifica-se que desde o século XIX, o português de Aveiro, Manoel Pereira Martins já produzia sabão de andiroba na Região do Munin e migrou para São Luís, capital da província, para começar o empreendimento das fábricas de descasque de arroz existentes nos arredores de São Luís. Em contrapartida começou a produzir o sabão também. Depois da pilação de arroz, a indústria mais importante era a de sabão, artigo que se importava em larga escala da Inglaterra, apesar das três fábricas que existiam na região. Nesse período, os trabalhadores das fábricas, em sua maioria, eram escravos, porém era admissível que alguns trabalhadores já fossem forros ou livres. A produção de sabão se baseava nos sebos, óleos e essências de várias origens que a região possuía em abundância. As matérias primas vinham principalmente do vale dos rios Munin, Itapecuru e Mearim (VIVEIROS, 1954) (Figura 3).



**Figura 3.** Fábrica de sabão em São Luís – MA. Fonte: Álbum da Alfaiataria Teixeira.

## 2.11 Leishmanioses

As leishmanioses compreendem um grupo de doenças infecto-parasitárias causadas por diversos protozoários do gênero *Leishmania* com ocorrência em diversas regiões do mundo, principalmente nas regiões tropicais e subtropicais. O gênero *Leishmania* apresenta pelo menos 53 espécies diferentes (31 espécies parasitam mamíferos e 22 espécies são patogênicas ao homem) (KAUFER et al., 2017). A doença pode ser classificada sob a forma tegumentar (LT), mucocutânea (LMC) e visceral (LV) (STEBUT, 2015).



A ampla distribuição da doença permite que sejam encontrados casos na América do Sul, América Central, África, Ásia e Europa. De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde, estima-se que haja 14 milhões de indivíduos infectados em todo o mundo, que apareçam de 700 mil a 1 milhão de novos casos de leishmaniose por ano, dos quais 500 mil correspondem à forma visceral da doença, com incidência de 20 a 30 mil mortes por ano, sendo que mais de 98 países são atingidos pela doença (WHO, 2017).

Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil são responsáveis por mais 90% de todos os casos de LV registrados no mundo. Já Afeganistão, Argélia, Brasil, Irã, Peru, Arábia Saudita e Síria respondem por 90% dos casos de LT. A disseminação da doença tanto em regiões endêmicas como em não endêmicas é multifatorial, no entanto, a falta de medidas de controle eficazes contra o parasito e seu vetor é o principal fator (SINGH et al., 2014).

O ciclo biológico do protozoário alterna-se entre dois hospedeiros diferentes: o flebótomo vetor (hospedeiro invertebrado) e humanos, cães, raposas e outros mamíferos silvestres (hospedeiros vertebrados). A transmissão ocorre por meio da picada de insetos hematófagos denominados flebotomíneos (Ordem: Diptera, Família: Psychodidae). A distribuição e o comportamento das espécies envolvidas no ciclo de transmissão, especialmente dos vetores de flebotomíneos, são fortemente afetados por variáveis climáticas, como precipitação, temperatura e umidade (Chaves et al., 2014).

A infecção dos flebotomíneos ocorre quando as fêmeas realizam o repasto sanguíneo em um hospedeiro mamífero infectado, ingerindo macrófagos contendo as formas amastigotas de *Leishmania*. Por sua vez, as amastigotas passarão por uma série de alterações morfológicas no interior do trato digestório do inseto, diferenciando-se em formas promastigotas. Aproximadamente 3 a 4 dias após a infecção, as promastigotas migram para a região anterior do inseto, tornando-se infectantes. O vetor infectado, ao realizar um novo repasto sanguíneo no hospedeiro vertebrado, regurgita as formas promastigotas metacíclicas, que são fagocitadas pelos macrófagos, reiniciando todo o processo (WHEELER et al., 2011).

Após a picada da fêmea do flebótomo, formas promastigotas ficam alojadas na válvula estomodeal, o plug de PSG é secretado pelas formas leptomonadas que prejudicam o repasto e causam regurgitamento das metacíclicas que são inoculadas na derme do hospedeiro. Em casos de alta infecção do vetor, formas promastigotas podem ser encontradas na glândula salivar. Com o início da infecção no homem, células como macrófagos, neutrófilos e células dendríticas são recrutadas para a pele infectada na tentativa de eliminar o parasito. Deste modo, as promastigotas

metacíclicas são internalizadas via receptor por endocitose nestas células dando início a uma série de eventos que determinarão o sucesso ou não da infecção (TEIXEIRA et al., 2013; HERMIDA et al., 2014).

### **2.11.1 Agentes etiológicos das leishmanioses**

A atual classificação taxonômica do parasito do gênero *Leishmania* o inclui como um protozoário pertencente ao reino Protista, filo Euglenozoa, Classe Kinetoplastea ordem Trypanosomatida, pois seu flagelo emerge de uma bolsa flagelar, família *Trypanosomatidae*, por apresentar mais de uma forma biológica durante o seu desenvolvimento, gênero *Leishmania* (AKHOUNDI et al., 2016).

Já os vetores responsáveis pela transmissão dos parasitos são insetos da ordem Diptera, família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, pertencentes ao gênero *Phlebotomus* (AZEVEDO, 2009; OLIVEIRA, 2010).

No Brasil foram identificadas sete espécies causadoras da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), seis pertencentes ao subgênero *Viannia* e uma ao subgênero *Leishmania*. As três principais espécies são: *L. braziliensis*, *L. guyanensis* e *L. amazonensis*, com registros das espécies *L. lainsoni*, *L. naiffi*, *L. lindenberg* e *L. shawi* em estados das regiões Norte e Nordeste. No estado do Maranhão, a LTA é causada principalmente por *L. braziliensis* e *L. amazonensis*, já a LV ocorre pela infecção por *L. infantum* (BRASIL, 2007). *L. amazonensis* pode ser encontrada na Bolívia, Colômbia, Brasil, Equador, Guiana Francesa, Peru e Venezuela e leva às formas clínicas, cutânea difusa, mucosa e visceral (DEDET, 1999).

### **2.11.2 Atividade leishmanicida de plantas**

As leishmanioses são bem conhecidas pelas comunidades tradicionais afetadas. A distribuição espacial das espécies causadoras e dos casos da doença representam pistas importantes para entender o padrão regional de medicamentos tradicionais utilizados no tratamento (ODONNE et al., 2017). Os medicamentos à base de plantas são numerosos e de uso frequente, principalmente na região Amazônica e, de acordo com a população local, não há necessidade de comprovação farmacológica destas plantas, uma vez que sua eficácia prática é observada (IOSET, 2008; MISHRA et al., 2009). No entanto, embora muitos medicamentos tradicionais sejam utilizados por milhares de pessoas na Amazônia, o motivo exato para o uso, seja cultural ou étnico, ainda não foi completamente elucidado por pesquisadores em alguns casos (ROERSCH, 2010; CÁMARA-LERET et al., 2014).

A forma dos produtos naturais usados podem ser de tinturas, xaropes, chás, infusões, extratos fluidos, pós, óleos (SUNDAR et al., 2009). Para uso em estudos *in vitro* e *in vivo*, os componentes da planta (caules, raízes, folhas e sementes) são submetidos a processos de maceração, separação, purificação e fracionamento, e incubados na presença de solvente volátil (hexano, diclorometano, clorofórmio, acetona, metanol ou etanol) que ajuda no isolamento dos compostos bioativos (MAAROUF et al., 1997). Um número crescente de estudos está sendo conduzido usando extratos de plantas com atividade seletiva contra os protozoários do gênero *Leishmania* (LOPEZ-MARTIN et al., 2008; FERNANDEZ et al., 2011).

Ao realizar um estudo com várias espécies de plantas, primeiro é necessário realizar uma triagem para identificar o produto natural com a melhor ação leishmanicida e a dose ideal, que é identificada levando-se em consideração a menor concentração capaz de diminuir o número de amastigotas de *Leishmania* sem induzir a morte de macrófagos.

Vários autores avaliaram o potencial de novos compostos usando o índice de seletividade (IS), que é calculado como a razão entre a concentração citotóxica de 50% (CC<sub>50</sub>) para células de mamíferos e a concentração inibitória semi-máxima (IC<sub>50</sub>) para amastigotas e/ou promastigotas (Yeates, 2002).

Estes ensaios são o primeiro passo na triagem de um novo composto que poderia ter o potencial para tratar as leishmanioses. Entretanto, muitos estudos com o objetivo de desenvolver novos agentes leishmanicidas precisam ser realizados (VANNIER-SANTOS et al., 2008).

A ampla distribuição de dados relacionados às taxas de acerto dos ensaios pode ser explicada principalmente pelo uso de vários protocolos de triagem, bem como pela natureza das coleções de compostos submetidas a esses ensaios, pois cada laboratório possui um conjunto distinto de critérios (DON e IOSET, 2014).

No Brasil, dentre as inúmeras plantas de uso medicinal, destaca-se a andiroba (*Carapa* sp), que apresenta diversos benefícios às populações residentes na Amazônia, devido ao seu intenso uso na indústria madeireira, valor ecológico e propriedades medicinais do óleo extraído das suas sementes (COSTA e MARENCO, 2007).

Odonne et al. (2017), em um trabalho sobre plantas com atividade leishmanicida utilizadas por comunidades da Amazônia, descrevem as famílias e gêneros mais utilizados. Dentre as famílias, são mais utilizadas respectivamente: família Fabaceae, Euphorbiaceae, Solanaceae, Araceae, Anacardiaceae, Asteraceae, Bignoniaceae, Hypericaceae, Rutaceae, Apocynaceae, Meliaceae e Rubiaceae. Os gêneros mais citados foram *Inga* (Fabaceae), *Vismia* (Hypericaceae),

*Citrus* (Rutaceae), *Piper* (Piperaceae), *Jatropha* (Euphorbiaceae), *Spondias* (Anacardiaceae), *Manihot* (Euphorbiaceae), *Anacardium* (Anacardiaceae), *Carapa* (Meliaceae) e *Solanum* (Solanaceae). Os autores destacam a andiroba como um vegetal de aplicações e usos compartilhados entre as populações, só que restritas a um determinado espaço geográfico, aliado ao fato do óleo de andiroba ser utilizado como produto preventivo das leishmanioses. Também consideram a possibilidade de diferentes espécies ou isolados de *Leishmania* apresentarem diferentes respostas aos produtos fitoquímicos, demonstrando uma possível combinação farmacológica entre as plantas usadas e os parasitos.

Ao longo dos anos, diversos estudos levaram a centenas de novos registros sobre o uso tradicional de plantas em locais da Amazônia, do Peru e da Guiana Francesa, bem como uma melhor compreensão dos medicamentos amazônicos na etnomedicina e suas bases farmacológicas, além da descoberta de moléculas ativas (ACEBEY et al., 2010; VALADEAU et al., 2010; CABANILLAS et al., 2012; CACHET et al., 2012; ODONNE et al., 2013).

Vários estudos já foram realizados para identificar e caracterizar extratos brutos, frações e óleos essenciais de plantas com atividade leishmanicida, com destaque para substâncias da classe dos alcalóides, terpenos, benzopiranos, flavonóides, compostos fenólicos e lactonas sesquiterpênicas (WENIGER et al., 2004; ROCHA et al., 2005; BRAGA et al., 2007; FERREIRA et al., 2010; SANTOS et al., 2012; ROTTINI et al., 2015). A triagem desses compostos naturais é feita em culturas de *Leishmania* spp., em virtude da facilidade de manutenção, com posterior avaliação em animais de laboratório (FUMAROLA et al., 2004).

Considerando que a maior parte dos medicamentos disponíveis no mercado para o tratamento das leishmanioses apresentam efeitos colaterais intensos, elevada toxicidade e alto custo, a busca por novas alternativas terapêuticas torna-se fundamental (GONZALEZ et al., 2009). Diversas espécies vegetais têm sido estudadas quanto sua ação leishmanicida e sua atividade biológica tem sido atribuída tanto à presença de compostos isolados quanto ao efeito sinérgico entre várias substâncias (SILVA, 2016).

Numerosas plantas já tiveram seu efeito leishmanicida comprovado *in vitro* ou *in vivo* (MISHRA, 2009; MONZOTE et al., 2012; OGUNGBE e SETZER, 2012). Embora a atividade biológica dos compostos secundários destas plantas sejam notáveis, é necessário conhecer também a interação desses agentes sobre os alvos bioquímicos do parasito. A maioria desses alvos inclui enzimas importantes para a sobrevivência do parasito e que são críticas para o metabolismo da

glicose, esteróis, nucleotídeos e glicosil-fosfatidil-inositol, bem como enzimas importantes para a manutenção da tripanotona e níveis de poliaminas (OGUNGBE e SETZER, 2013).

Devido à falta de melhores terapias alternativas, a identificação de novas drogas, compostos e alvos ainda é um desafio para químicos, bioquímicos e médicos em todo o mundo. Os produtos naturais podem ser considerados fontes potenciais de agentes novos e seletivos para o tratamento de doenças tropicais negligenciadas, especialmente os parasitos protozoários, como a leishmânia (SINGH et al., 2014).

### **3- HIPÓTESE**

A andiroba possui importância sócio-econômica na região do Baixo Munin, Maranhão, Brasil.

A andiroba possui relevância e contribuições científicas e tecnológicas internacionais.

O óleo de andiroba e suas frações possuem atividade leishmanicida.

#### **4- JUSTIFICATIVA**

As leishmanioses são um grave problema de saúde pública da atualidade, sendo endêmicas em muitos países e territórios. O uso de plantas medicinais nessas regiões, como alternativa terapêutica para o tratamento das leishmanioses é bastante comum. A busca por novos produtos que tenham maior eficácia, baixo custo e menos efeitos colaterais é alvo de pesquisas no mundo todo. Nesse contexto, torna-se clara, a necessidade de buscar alternativas terapêuticas ao tratamento das leishmanioses. O óleo de andiroba pode ser utilizado para diversos fins tais como o tratamento de infecções, doenças da pele, febre, parasitoses e leishmaniose. Devido a importância do óleo de andiroba na medicina tradicional e a escassez de trabalhos científicos relacionados à atividade leishmanicida da andiroba, é que propomos investigar a atividade anti-*Leishmania* desta espécie vegetal.

#### **5 OBJETIVOS**

## 5.1 Geral

- Analisar o uso da andiroba (*Carapa guianensis* Aubl) sob a perspectiva do conhecimento tradicional, da proteção intelectual e da atividade anti-*Leishmania* do óleo obtido das sementes e suas frações.

## 5.2 Específicos

- Analisar os registros científicos e tecnológicos existentes até o momento, relacionados à espécie andiroba (*Carapa* sp.) de acordo com bases de dados públicas disponíveis;
- Identificar as principais aplicações da andiroba (*C. guianensis* Aubl) na região do Baixo Munin, Maranhão, Brasil;
- Realizar caracterização química do óleo da semente de andiroba proveniente da região do Baixo Munin, Maranhão, Brasil;
- Avaliar o potencial leishmanicida do óleo da semente de andiroba (*C. guianensis* Aubl) e suas frações, proveniente da região do Baixo Munin, Maranhão, Brasil.

**“A TECHNOLOGICAL AND SCIENTIFIC REVIEW OF PATENTS AND RESEARCH  
ON *Carapa* sp ”**

Iara dos Santos da Silva Oliveira, Renata Mondêgo de Oliveira, Mayra da Silva Oliveira, Higor da  
Silva Ferreira, Nathálya dos Santos Martins, Solange Melo, Ana Lúcia Abreu-Silva, Fernando  
Almeida-Souza

Artigo submetido à revista *Journal of Ethnopharmacology*.

**A TECHNOLOGICAL AND SCIENTIFIC REVIEW OF PATENTS AND RESEARCH ON  
*Carapa* sp**



Iara dos Santos da Silva Oliveira<sup>1</sup>, Renata Mondêgo de Oliveira<sup>1</sup>, Mayra da Silva Oliveira<sup>2</sup>, Higor da Silva Ferreira<sup>3</sup>, Solange de Araújo Melo<sup>3</sup>, Nathálya dos Santos Martins<sup>1</sup>, Ana Lúcia Abreu-Silva<sup>3</sup>, Fernando Almeida-Souza<sup>3,4</sup>¶

<sup>1</sup>Doutoranda em Biotecnologia - RENORBIO - UFMA - São Luís, Brazil.

<sup>2</sup>Doutoranda em Biotecnologia - BIONORTE - UFMA - São Luís, Brazil.

<sup>3</sup>Universidade Estadual do Maranhão, São Luís, Brazil.

<sup>4</sup>Laboratório de Imunomodulação e Protozoologia, Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil.

¶Both authors equally contributed to this article.

\*Corresponding author: [abreusilva.ana@gmail.com](mailto:abreusilva.ana@gmail.com)

## **Abstract**

*Carapa sp* has play an important role in traditional medicine, as well as industrial and pharmaceutical in Amazon Region. The aim of the present review was to analyze patents and research related to the species *Carapa sp*, popularly known as andiroba, based on the information collected in the databases of the National Institute of Industrial Property (INPI), the European Patent Office (EPO), LATIPAT-Espacenet, the World Intellectual Property Organization (WIPO), the United States Patent and Trademark Office (USPTO) and the Lens.org site. The keywords used were: andiroba, *Carapa guianensis* and *Carapa procera*, which were combined in the abstract and title fields. The criteria established in the survey were type of document, area of protection, International Patent Classification (IPC), year of filing, and the inventors and owners of the patents with their respective countries of origin. For the scientific survey, the CAPES Periódicos database was used, considering the topics, language and periodicals in which the articles were published. It was found that the products described in the patents related to andiroba were focused on cosmetics, pharmaceutical products, repellents and other production processes. Despite the large number of publications related to taxonomic and ecological studies, studies on the chemical properties and biological activity of the species stood out. The scientific works found referred mainly to the anti-parasitic, anti-inflammatory, healing, antimicrobial, anti-proliferative and anti-oxidant activities of andiroba.

**Keywords:** andiroba, biotechnology, *Carapa*, Amazon, patent.

## **INTRODUCTION**

*Carapa sp.* species is a tree native to the rainforest of South America. It can measure up to 50 m in height and is easily recognized by its large, fragrant and whitish flowers (Inoue et al., 2013). An andiroba tree can produce 50 to 200 kg of seed per year. It is found throughout the Amazon region, in wetlands and floodplains and river and stream borders (Ambrozin et al., 2006).

Andiroba can be considered a multiple use species, with the wood and oil extracted from its seeds being its most important products. The wood obtained from this plant is considered to be of good quality and resistant to insects, while the oil extracted from its seeds is highly sought after for medicinal and cosmetic use, leading to an increase in its extractive exploitation (Ferraz et al., 2002).

Andiroba oil is one of the most widely sold herbal medicines in the Amazon region. Its use is described in folk medicine (Amaral & Fierro, 2013) treatment of fever, bruising, edema,

rheumatism, throat infections, otitis and wound healing, and it has capillary reconstruction and antiparasitic and repellent effects. It is also commonly used in the production of soaps, creams, ointments and candles (Ferraz et al., 2002; Shanley and Medina, 2005). Much andiroba consumption comes from the cosmetics market, as there is a trend in this sector to develop products with a high number of natural components, especially those of plant origin, leading to the commercial exploitation of biodiversity (Ferrari et al., 2007).

This plant is a good source of biological compounds which can be used in the development of new drugs (De Las Heras et al., 1998). Outside Brazil, Europe and the USA are the main consumers of this bio-product (Shanley & Medina, 2005).

The interest in and high economic value associated with this plant has made Brazil one of the leaders in andiroba-related intellectual property. Patents can be considered indicators of science, technology and innovation, as they reflect current information, possess a uniform structure, extract the relevant information, feature technology applied in the industry and contain knowledge that is not published in other sources of information (Yanai, 2012). Patent data represent a fundamental source of information for researchers, entrepreneurs, companies and professionals, as they allow important information to be obtained, avoiding unnecessary research works, inducing other patent requests from inventors and allowing the identification of key trends in certain areas (WIPO, 2014).

Patents are important sources of technical information. There is a growing effort to promote the use of the information contained in this type of document, mainly due to it being freely available in databases such as the National Institute of Industrial Property/Brazil (INPI), the United States Patent and Trademark Office (USPTO) and the European Patent Office (EPO), where it is possible to access patents from more than 80 countries (Meyer et al., 2003).

The interest in andiroba can contribute to a better understanding of Amazonian medicines used in ethnomedicine and their pharmacological basis through scientific discoveries (Odonne et al., 2013)

The present study aimed to perform a technological and scientific review of research and patents registered in Brazil and other countries.

## **MATERIAL AND METHODS**

The study was carried out based on information collected in the databases of the National Institute of Industrial Property (INPI), the European Patent Office (EPO), LATIPAT-Espacenet, the World Intellectual Property Organization (WIPO), the Patent and Trademark Office of the United States (USPTO) and the Lens.org site. The keywords used were: andiroba, *Carapa guianensis* and

*Carapa procera*, and the combined summary and title fields were considered. The criteria established in the survey were the type of document, area of protection, International Patent Classification (IPC), year of filing, the inventors and owners of patents and their respective countries of origin.

For the scientific review, the CAPES Periódicos database was used, considering the topics, language and periodicals in which the articles were published, an active search was made for articles published in recent years in "Carapa" worldwide in Pubmed, Scopus, Medline, Scielo, Taylor and Francis databases, PsycARTICLES and African Journal Online, using the search terms "Patent and Carapa", "Patent and Andiroba", "Patents and phytotherapeutics", "Patents and phytocosmetics" and "Patents and ethnobiology", in order to observe the significant interest in gender and patents related to exploitation and employment in clinical and pharmacological studies. The survey was conducted in July 2017.

## **RESULTS**

The results of patents found in the INPI, EPO, LATIPAT, WIPO and USPTO databases based on the keywords used varied considerably. The term "andiroba" was found in all the databases. The term "*Carapa guianensis*" revealed results only in the INPI, USPTO and WIPO databases, while results were only found in the USPTO and WIPO databases for the term "*Carapa procera*". The WIPO database had the greatest quantity of data relating to patents, with results for all the terms used (Table 1).

Based on a search for the terms "andiroba", "*Carapa guianensis*" and "*Carapa procera*", the greatest number of records on the Lens.org search site were found in section A, which deals with human needs, class A61K, relating to medical purposes, and class A01N, which deals with preparations for the preservation of human beings, animals and plants, such as disinfectants, pesticides, herbicides and repellents, according to the Cooperative Patent Classification.

According to this website, there are 185 patent applications related to the term "andiroba" and 51 granted requests. Most patent registrations cover territorial areas represented by the USA, Australia, Japan, Brazil, South Korea, Taiwan, Argentina, and Canada. Companies with patent ownership rights include an association of independent community pharmacies present in the USA, Canada and Australia; a company that works with chemicals and biofuels, and a company that operates in the field of polymers and the development of products with low environmental impact and natural and renewable raw materials.

There are 69 patent applications and 20 granted requests for the term "*Carapa guianensis*". The largest number of patent registrations are from the USA, WIPO and Australia, followed by the

European Patent Office, Japan, China and South Korea. The companies with the largest number of patents are a private biotechnology company that works with products to prevent synapse loss; a pharmaceutical company that acts in the early treatment of Alzheimer's disease and in clinical trials with neurological diseases and a furniture company offering sustainable solutions.

There are 52 patent applications and 17 granted requests for the term "*Carapa procera*". The largest number of patent registrations are from the United States, WIPO, Australia and the European Patent Office. The companies with the largest number of patents are a private biotechnology company that works with products to prevent synapse loss; a pharmaceutical company that acts in the early treatment of Alzheimer's disease and in clinical trials with neurological diseases, and a clinical phase pharmaceutical company that develops therapies for diabetes.

According to the INPI, EPO, LATIPAT, WIPO and USPTO databases, Brazil and the USA have the largest number of inventors and patent owners.

Six of the institutions that registered patents for products related to andiroba were Brazilian universities: the Federal University of Viçosa, the Federal University of Rio Grande do Sul, the Federal University of Pará, the Federal University of Ouro Preto, the University of São Paulo and the State University of Campinas. Two institutions were not universities, such as the National Institute for Amazon Research linked to the Ministry of Science, Technology and Innovation and the Oswaldo Cruz Foundation, an institute center linked to the Ministry of Health, which play an important role in the development and production of technological knowledge in Brazil. The other institutions were from Argentina, Australia, United States, Portugal and India (Table 2).

Patented products were found in the cosmetics industry, medicine, repellents, production processes and various utilities. There has been a remarkable increase of interest in this plant species in the last ten years.

The cosmetic line included products with a repellent action, such as shampoos, conditioners, bath salts, soaps, bath foam, moisturizers, moist tissues, products for the treatment of wrinkles, cellulite and grey hair, and formulations using other plant species. The leading countries in this sector are Brazil, the USA, France, Canada and Japan. The first patent registration with a cosmetic purpose occurred in 1988, while the largest number of patents came in 2011, despite interest in this sector increasing in recent years. While exclusively cosmetics companies dominate the number of patents, companies from other sectors are also emerging, leading to an improvement of the sector. These include organizations involved in the pharmaceutical industry, disposable health products, agricultural products, chemicals and biofuels, intellectual property,

packaging and industrial gases.

Patents from the drug industry containing andiroba in their formulations were aimed at the treatment of psoriasis, hemorrhoids, vitiligo, wounds and scars, the healing of cutaneous tissue after radiotherapy, diarrhea, the relief of post-menstrual symptoms, treatment of ear diseases, anti-inflammatory, analgesic, antimicrobial and antiparasitic actions, topical compositions for the prevention of viral diseases, the introduction of substances such as piroxicam, testosterone, anastrozole, vitamins and carbenoids into the body, the release of 3-hydroxy-n-methylmorphinine, as a chemosensor for the treatment of obesity and diabetes, and a composition for modifying blood glucose.

The leading patent countries in this sector are the USA and Brazil. The first patent registration for this sector was in 1999. From 2007 onwards, interest in products for this purpose increased. Companies exclusively from the pharmaceutical sector predominate in terms of the number of patents deposited, however some products are the result of cooperation with other sectors, such as cosmetics, food, chemicals and intellectual property.

Patent products with repellent activity include formulations based on *Azadirachta indica*, paints and candles with repellent properties, a spray with repellent microcapsules and an electric repellent. Brazil has the largest number of patents in this sector, followed by the USA. The largest number of patents was deposited in 2012. Companies from the repellent sector predominate, but those from other sectors such as the textile, pharmaceutical, paints, oil and gas industries have also deposited patents, demonstrating the interest in these products.

Products other than those already mentioned (cosmetics, pharmaceuticals and repellents) also feature patents related to the andiroba species, either as the principal element or as one of the elements that make up said patent. The leaders in this diversified product sector are the USA, Canada and France.

The other patents that use andiroba in their processes or composition are: treatment of sulfite, cellulose densification, biodegradable polymer composition, formulations using *Cannabis* sp and *Aloe* sp., the obtaining of polyol-polyester, the obtaining of ethanolic micelles and their use in the production of biodiesel, methods of producing mahogany, methods of obtaining trans-pinocarveol by hydrodistillation, the production of biodiesel from vegetable and animal oils and fats, biofertilizer formula, biogas and organic fertilizer, formulations with alkyl ketal esters, the preparation of squalene, the manufacture and use of carboxylic esters, the production of fatty acid esters from grains, the composition and use of the slow release of magnesium, lubricating compositions and conditioners of silicone and the process of separating unsaponifiable products

from raw materials, absorbent articles, polymer blends, equipment and air treatment systems, components for built-up gardens, the treatment of wooden articles, sustainable wood panels, liquid compositions used as a means of insulation and heat transfer, wooden floors and musical instruments.

The holders of these patents include companies from the chemical, building materials and housing, lumber, agriculture, food, personal care, biotechnology, personal safety, polymers and fibers, natural product manufacture, cosmetics and pharmaceuticals sectors, as well as the areas of intellectual property and products for the legal *cannabis* industry.

In all industries, with the exception of the repellent industry, companies lead the number of patents in comparison with individuals or institutions. The participation of institutions, meanwhile, is very low in comparison with companies and individuals (Table 3). The number of scientific articles published in international journals exceeds the number of patents deposited in international databases (Table 4).

The most referenced topics for the keyword "andiroba" in the CAPES database were "Brazil", "*Carapa guianensis*" and "Meliaceae". The collections with the largest number of publications were OneFile (GALE), Science Direct Journals (Elsevier) and Elsevier (CrossRef), respectively. The English and Portuguese languages were the most used. The magazine with the largest number of publications was Global Cosmetic Industry with 22 papers, followed by Forest Science (18) and Forestry Science with 15 publications. For the term "*Carapa guianensis*" the most common topics were "Trees", "Biology" and "Forests". The collections with the largest number of publications were OneFile (GALE), AGRIS (United Nations, Food and Agriculture Organization) and the Materials Science & Engineering Database, respectively. English was the most used language in the publications. The journal with the largest number of publications was Forest Ecology and Management, with 63 papers, followed by the Journal of Tropical Ecology and Parasitology Research, both with 28 publications.

For the term "*Carapa procera*", the most related topics were "Trees", "Forests" and "Seeds". The collections with the largest number of publications were OneFile (GALE), with 108 publications, AGRIS (United Nations, Food and Agriculture Organization) and Aquatic Science Journals, with 104 and 93 publications, respectively. English was the most used language in the publications. The journals with the largest number of publications were PLoS One, followed by Forest Ecology and Management and Oecology, respectively.

## **DISCUSSION**

Extractivism can be considered a vital component of Amazonia's regional economy, since

it promotes self-sufficiency in families, moves local and regional markets, and has a low impact on water and forest ecosystems. The human activity is part of a set of actions carried out within the scope of productive activities related to different socioeconomic, agronomic and environmental issues (Silva & Miguel, 2014). The andiroba is one tree that have been exploited in Amazon region, due to medicinal use and mainly, its use cosmetic industry, which contributed to socioeconomic development of several municipalities in the North of Brazil. However, it is necessary to combine the sustainable use of this natural resource at the same time and the improvement of the living conditions of the population. The challenge of conciliating this binomium sustainability and the improvement of social and economic conditions of a population is the creation of innovative niches that brings benefits for all sectors. In the last decades, Brazilian institutions have invested in the intellectual property protection, which is the ‘key factor in promoting economic development’ (Usaid, 2003).

The patent search was conducted using public databases. The European Patent Office (EPO) proposes to be a world-wide source of patent research, however some limitations were found with respect to the access of patents related to andiroba, with only a small number of registrations identified. The Instituto de Propriedade Intelectual (INPI) had the smallest number of records deposited. The LATIPAT database provided exclusive products that the other databases did not offer, mainly inventions from Brazil. The USPTO, a North American database, also presented unique inventions that were missing from the other databases. The WIPO database had the largest number of records.

Research on plant-based drugs has increased since the 1980s. The interest of patents related to the *Carapa* sp. species is a recent activity (Hoerner et al., 2007). According to Yanai (2012), Brazil has the highest number of scientific and industrial documents related to andiroba, reflecting the interest in this species and its high economic value, ecological and social (Costa & Martins, 2017); Amaral and Fierro (2013) also point out that most of these registered applications are in the public domain, indicating that the knowledge contained in these documents could be channeled to applications in different areas based on agrobiodiversity and ethno-cognition terminologies as described by Gonçalves and Lucas (2017).

Brazil and the USA have the highest number of andiroba patents. We identified 23 nationalities of inventors of products related to andiroba, although only Brazil and Argentina are cited in South America. The low participation of other countries with this plant species in their territory suggest that such nations may not possess public and private research initiatives in the area of biotechnology.



The data show that most of the patents deposited are from companies, from the inventors themselves and universities, the latter with the lowest participation. Muller and Carminatti (2003) highlight the difficulties that institutions have in transforming scientific concepts into technological knowledge. A large number of inventions have been found for the cosmetic and pharmaceutical industry, although the products of the production process are the most numerous. Jesus et al. (2017) emphasize the necessity to develop innovative formulations such as nanoemulsification as well as the residual effects of these products in the most diverse jobs, allowing product optimization as a function of time characterizing innovative products that are able to release the principles assets. Patents of production processes offer a great variety of products, with this miscellany of uses and applications meaning andiroba is present in several areas, mainly in industrial chemistry.

Pharmaceutical products with patent deposits target a wide variety of diseases. Some products may also be used as therapeutic agents in dermatological disorders (Morse & Selmont, 2013) and diseases such as vitiligo or dermatoses of the scalp or others.

Brazil's leadership in cosmetic patents is reflected in the world market for personal hygiene, perfumes and cosmetics. The country is the leading market for perfumes, deodorants and sunscreens; the second in hair products, men's and children's products, bath products and depilatories; the third in oral hygiene and makeup and the sixth in skin care products, representing an advance for the Brazilian technological and economic sector (Henriques et al., 2004; Abihpec, 2014).

One of the Brazilian companies with patent deposits is Natura Cosméticos SA, a leader in the cosmetics, fragrances and personal hygiene market. It offers lines of cosmetics specifically based around products from the Amazon, notably an exclusive andiroba line (Yanai, 2012).

Several andiroba patents are from the repellent sector, reaffirming traditional knowledge of the repellent effects of the species among communities in the Amazon region, as well as proven scientific evidence (Bauch & Dunisch, 2000; Miot et al., 2004).

In relation to existing literature, while there are large numbers of publications related to taxonomic, ecological and cosmetic research, studies on the chemical properties and biological activities of andiroba are also worthy of note. Among the activities of andiroba studied, the scientific works refer mainly to its anti-parasitic, anti-inflammatory, healing, antimicrobial, anti-proliferative and anti-oxidant actions. According to the database, the articles were published in five languages, though predominantly in English. Brazilian journals appear most frequently for the term "andiroba", while there is a predominance of non-Brazilian journals for the other terms.

In the social and economic scenarios, andiroba represents a product of tropical forests that, besides representing a biological wealth, works as a source of exploitation without necessarily compromising the local flora, besides stimulating the rural development and the maintenance of the forest and the biodiversity (Santos & Guerra, 2010), in addition to emphasizing that extractivism in general can represent at least a quarter of the world's income; however, it should be considered that abusive use without technical planning can have a compromising effect on sustainable productive capacity.

In poorer countries, part of the local population depends on this type of resource for subsistence and income generation, and *Carapa* plays an important role ranging from esthetic and cultural to medicinal purposes, which emphasizes the merits of ethnobotanical studies, starting with the native knowledge (Dembélé et al., 2015). Emery and Pierce (2005) discuss that even in developed countries, where the use of plant materials for subsistence is not as strong, it does not make the subject less important, since these products behave as an economic complement.

The growing importance of andiroba as a biotechnological product due to its medicinal properties is confirmed by the traditional and ecological uses of the genus *Carapa* sp. and proven by scientific research and technological products identified through the filing of patents.

### **Conflict of Interest**

The authors declare that they have no competing interests.

### **ACKNOWLEDGMENT**

This work was funded by support from the Fundação de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES to Ana Lucia Abreu-Silva (Edital Pró Amazonia), the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 309542/2013-8) to Ana Lucia Abreu-Silva and the CNPq/SECTI/FAPEMA (DCR03438/16 and 312765/2016-9) to Fernando Almeida-Souza.

### **REFERENCES**

Abihpec A. B. D. I. D. H. P., PERFUMARIA E COSMÉTICOS. Panorama do Setor. (2014). Available at: < <http://www.abihpec.org.br/wpcontent/uploads/2014/01/Panorama-do-setor-PORT-jan-10-2014.pdf> >.

Ambrozin A. R., Leite A. C., Bueno F. C., Vieira P.C., Fernandes J. B., Bueno O.C., Silva M. F. G. F., Pagnocca F. C., Hebling M. J. A., Bacci Jr M. (2006). Limonoids from andiroba oil and *Cedrela fissilis* and their insecticidal activity. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 17 (3), 542-547.

Amaral L.F.G., & Fierro I.M. (2013). Profile of medicinal plants utilization through patent documents: the andiroba example. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23(4), 716-719.

Arruda A. C., Barreto L.H., Silva M.N.A., Pinheiro M.S., Montenegro R.C., Burbano R.M.R., Pamplona S.G.S.R. *Use of extracts and limonoids isolated from Swietenia macrophylla in inhibition of cell proliferations*. BR102013003775, Dec 12, 2012.

Bauch J., & Dünisch O. (2000). Comparison of growth dynamics and wood characteristics of plantation-grown and primary forest *Carapa guianensis* in Central Amazonia. *Iawa Journal*, 21(3), 321-333.

Behl H.M., Sidhu O.M.P., Mehrotra S., Pushpangadan P., Singh, S.C. (2004). *Nontoxic dental care herbal formulation for preventing dental plaque and gingivitis*: US 20040191337 A1, Sep 30.

BRASIL, MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO – CAPES - COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (2017) – Available at: <http://www.periodicos.capes.gov.br/> Accessed on: May 26-2017.

Caballero N.E., Duran D., Pinto A. X. (2016). *Method for producing nanostructured lipid carriers on triblock copolymers, nanostructured lipid carriers thereby produced, and uses thereof*: WO2016065444 (A1), May 6.

Costa R.S.T., & Martins D. (2017). Uma revisão bibliográfica das atividades farmacológicas e substâncias isoladas da *Carapa procera*. *Scientia Amazonia* , 6(1), 54-60.

Dembélé U., Lykke A.M., Koné Y., Témé B., Kouyaté A.M. (2015). Use-value and importance of socio-cultural knowledge on *Carapa procera* trees in the Sudanian zone in Mali. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. 11(1),1-10.

De Las Heras B.; Slowing, K.; Benedí, J.; Carretero, E.; Ortega, T.; Toledo, C.; Bermejo, P.; Iglesias, I.; Abad, M.J.; Gómez Serranillos, P.; Liso, P.A.; Villar, A.; Chiriboga, X. (1998). Antiinflammatory and antioxidant activity of plants used in traditional medicine in Ecuador. *Journal of Ethnopharmacology*, 61(2), 161-166.

Donaduzzi L., Donaduzzi C.M., De Menezes C. G. B., Junior L. B., Filho V.J.T., Rosa P.M., Crippa J. A., Hallak J. E. C., Zuardi A.W., Guimarães F.S. (2017). *Oral pharmaceutical composition comprising cannabinoid, process for its preparation and its use*: WO2017045053 (A1), March 23. EPO - European Patent Office.

Emery, M.R.; & Pierce, A.R. (2005). Intempting the telos: locating subsistence in contemporary US forests. *Environment and Planning*, 37, 981 -993, 2005.

Ferrari, M.; Oliveira, M. S. C.; Nakano, A. K.; Rocha-Filho, P. (2007). Determinação do fator de proteção solar (FPS) *in vitro* e *in vivo* de emulsões com óleo de andiroba (*Carapa guianensis*). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 17(4),626-30.

Ferraz, I. D. K.; Camargo, J. L. C.; Sampaio, P. T.B. (2002). Sementes e plântulas de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl. e *Carapa procera* DC): aspectos botânicos, ecológicos e tecnológicos. *Acta Amazonica*, 32(4), 647-661.

Folgarait P., Goffré D., Marfetán J. A. (2012). *Method for controlling leaf-cutting ants*: US20140322339A1, Octo 10.

Frota C.R., Paolucci S.J., Araújo B.J., Moura R.D., Oliveira L. A., Pinheiro M.L.B., Silva S. S., Astolfi Filho S. (2007). *Active formulations based on essential oil of plants of the genus protium, guatteria, cyperus and the mixture thereof*: US20100284943A1, Dez 28.

Gilbert B., Teixeira D. F., Pereira J. F. G., Silva Junior I. V., Svaiter A., Filho A. M. O., Santos C. E. (1998). *Device to inhibit the action of mosquitoes and other blood-sucking insects*. BR9800437 (A), Jan 22.

Gomes J.C. E.S., Milhais M. C. P. M., Antunes C. D. M. (2015). *Composition and methods for wood or wood derivatives*. WO2015092761 (A1), Jun 25.

Gonçalves J.P., & Lucas F.C.A. (2017). Agrobiodiversidade e etnoconhecimento em quintais de Abaetetuba, Pará, Brasil. *Revista Brasileira de Biociências*, 15, (3), 119-134, 2017.

Henriques M.G.M., Monteiro C.P., Siani A.C., Guilhermino J.F., Ramos M.F.S., Sampaio A.L.F., Rosas E.C., Azevedo L.L., Pennaforte R.J. (2004) Pharmaceutical compositions from *Carapa guianensis*. *FIOCRUZ Fundacao Oswaldo Cruz*. EP1819352A4, 21 sep.

Hoerner T.E., Zimmerman K.A., Smith K.D., Cooley, L. A. (2007). *Mechanistic-Empirical Pavement Design Guide Implementation Plan*. SD2005-01, 312 p.

Inoue T., Matsui Y., Kikuchi T., In Y., Yamada T., Muraoka O., Matsunaga S., Tanaka R. (2013). Guianolides A and B, new carbon skeletal limonoids from the seeds of *Carapa guianensis*. *Organic Letters*, 15, 3018-3021.

INPI - Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil. Available at: <http://www.inpi.gov.br/> Accessed on: May 26- 2017.

Jesus, F. L. M.; Almeida, F. B. ; Duarte, J.L.; Oliveira, A.E. M. F. M. ; Cruz, R.A. S. ; Souto, R.N. P.; Ferreira, R.M. A., Kelmann, R. G.; Carvalho, J.C. T.; Lira-Guedes, A.C.; Guedes, M.; Solans, C.; Fernandes, C.P. (2017). Preparation of a Nanoemulsion with *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae) Oil by a Low-Energy/Solvent-Free Method and Evaluation of Its Preliminary Residual Larvicidal Activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, (Article ID 6756793), 1-8.

LATIPAT – Espacenet. Available at: <http://lp.espacenet.com/> Accessed on: May 26- 2017.

LENS - Available at: <https://www.lens.org/lens/> Accessed on: May 26- 2017.

Lebron P. J. D., & Garcia R. C. (2007). *Method of production of biodiesel from vegetable oils of variable acidity in a continuous system and the biodiesel fuel obtained*: US20090178330A1, jan 18.

Meyer M., Utecht J. T., Goloubeva T. (2003). Free patent information as a resource for policy analysis. *World Patent Information*, 25(3), 223-231.

Miot H.A., Batistella R.F., Batista K.A., Volpato D.E.C., Augusto L.S.T., Madeira N.G., Haddad Jr V. (2004). Comparative study of the topical effectiveness of the Andiroba oil (*Carapa guianensis*) and DEET 50% as repellent for *Aedes* sp. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 46(5), 253-256.

Motoike S. Y., Lopes F. A., Pizziolo V. R., Diaz M. A. N. (2010). Processo de fabricação e formulação de sabonete para fins cosmeceuticos contendo óleo de semente de macaúba (*Acronomia aculeata*) e o produto obtido. PI1005633-5A2. Dec 22.

Morse, T.J.; & Selmont, T.A. (2013). *Tropical composition containing carapa (andiroba) oil for psoriasis and other related dermatological disorders* US 8,545,904 B1. Oct 1.

Müller A. C., & Carminatti A. (2003). Investimentos em Biotecnologia e o cenário brasileiro. *Revista da ABPI*, 1 - 9.

Naumov P., & Whelan J. (2015). *Inhibition of asphaltene*. WO2015175432 (A1), Nov 19.

Odonne G., Valadeau C., Alban-Castillo J., Stien D., Sauvain M., Bourdy G. (2013). Medical ethnobotany of the Chayahuita of the Paranapura basin (Peruvian Amazon). *Journal of Ethnopharmacology*, 146(1), 127–153.

Pohlmann A. R., Guterres S. S., Jaeger A. (2009). *Nanoparticle system comprising oil and uv filter*: US2016256372 (A1), Oct 9.

REZENDE (2008) (BR). *Natural composition for the treatment of handcraft supplie*. Fundação Universidade do Brasil (BR).

Santos A.J., & Guerra F.G.P.Q. (2010). Aspectos econômicos da cadeia produtiva dos óleos de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) e copaíba (*Copaifera multijuga* Hayne) na floresta nacional do Tapajós – Pará. *Floresta*, 40(1), 23-28.

Santos O.D.H., Quintao F.J.O., Souza G. H. B., Vieira Filho S. A. (2014). Process of obtaining trans-pinocarbon acetate by hydrodistillation of aerial parts of *Microlicia graveolens*, to obtain nanoemulsion formulations. O2014000077 (A1), Jan 3.

Shanley P., & Medina G. (2005). Frutíferas e Plantas Úteis na Vida Amazônica - Andiroba (*Carapa guianensis*). Belém: CIFOR/Imazon. 41-50.

Silva C. V., Miguel L. A. (2014). Extrativismo e Abordagem Sistêmica. *Novos Cadernos NAEA*, 17( 2), 189-217.

USPTO - United States Patent and Trademark Office. Available at: <https://www.uspto.gov/patents-application-process/search-patents>. Accessed on: May 26- 2017.

USAID, United States Agency for International Development. Intellectual Property and Developing Countries, An Overview. Nathan Associates Inc. TCB Project, 2003.

Vieira T. M. F. S., D'arce M. A. B. R., Tomazin Júnior C.R., Saad F. A. (2008). The process of obtaining ethanolic micelles and its use in the production of biodiesel. PI 0805116-0 A2, Nov. 12.

WANG G., PAN X., ZHU, J.Y., GLEISNER R. L. (2009). *Sulphite pretreatment for biomassification*. US9090915B2, Apr 17.

WIPO. World Intellectual Property Organization. (2014). Available at:<  
<http://www.wipo.int/patents/en/>>.

Yanai A. E. (2012). Patentes de produtos naturais amazônicos: análise do impacto da inovação tecnológica mundial. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de São Carlos, 154 p.

Yang R.H., Pan J., Batley J. (2011). *Lipid production*. US20140322771A1  
Dec 9.

**Table 1.** Number of patents deposited in the INPI, EPO, LATPAT, USPTO and WIPO databases, for the search terms andiroba, *Carapa guianensis* and *Carapa procera*

<b>Search term</b>	<b>INPI</b>	<b>EPO</b>	<b>LAT-PAT</b>	<b>USPTO</b>	<b>WIPO</b>
Andiroba	4	13	34	31	48
<i>Carapa guianensis</i>	1	-	-	11	12
<i>Carapa procera</i>	-	-	-	5	8
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>13</b>	<b>34</b>	<b>47</b>	<b>68</b>

**Table 2.** Institutions with patent deposits according to the INPI, EPO, WIPO and USPTO databases, for the search terms andiroba, *Carapa guianensis* and *Carapa procera*

Sector	Patent	Inventors	Owners / Institutions
Cosmetics	Herbal formulation for dental care to prevent dental plaque and gingivitis.	Behl et al. (2004) (IN)	Council of Scientific and Industrial Research (IN)
	Process for manufacturing and formulation of a soap for cosmeceutical purposes containing macauba seed oil ( <i>Acrocomia aculeata</i> ).	Motoike et al. (2010) (BR)	Universidade Federal de Viçosa and Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (BR)
	Oil with a nanoparticle system with UV filter.	Pohlmann et al. (2009) (BR)	Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Biolab Sanus Farmacêutica Ltda (BR)
Drugs	Use of extracts and limonoids isolated from <i>Swietenia macrophylla</i> for inhibition of cell proliferation.	Arruda et al. (2012) (BR)	Universidade Federal do Pará (BR)
	Method for preparation and use of an oral pharmaceutical composition containing cannabinoid.	Donaduzzi, et al. (2017) (BR)	Universidade de São Paulo –USP; Prati, Donaduzzi & Cia Ltda (BR)
Repellent	Andiroba repellent bag.	Gilbert et al. (1998) (BR)	Fundação Oswaldo Cruz (BR)
	Methods for controlling leaf-cutting ants.	Folgarait et al. (2012) (AR)	Universidade Nacional de Quilmes (AR)
Production process and utilities	A process for biodiesel production using plants and animal oils, with or without fatty acids, using solid catalysts based on phosphorus and trivalent metals.	Lebron et al. (2007) (BR)	Universidade Estadual de Campinas (BR)
	Natural composition for the treatment of handcraft supplies.	Rezende (2008) (BR)	Fundação Universidade do Brasil (BR)
	Sulphite pretreatment for biomassification.	Wang et al. (2009) (CN/ US)	Wisconsin Alumni Research Foundation (US)
	Active formulations based on essential oils of plants of the genus <i>Genio</i> , <i>Protium</i> , <i>Guateria</i> e <i>Cyperus</i> .	Frota et al. (2010) (BR)	Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia (BR)
	The process of obtaining ethanolic micelles and its use in the production of	Vieira et al. (2008) (BR)	Universidade de São Paulo; Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (BR)



	biodiesel.		
	Production of lipids.	Yang et al. (2011) (CN/AU)	Queensland University (AU)
	Process of obtaining trans-pinocarbon acetate by hydrodistillation of aerial parts of <i>Microlicia graveolens</i> , to obtain nanoemulsion formulations.	Santos et al. (2014) (BR)	Universidade Federal de Ouro Preto (BR)
	A method for producing nanostructured lipid carriers in triblock copolymers.	Caballero et al. (2016) (BR)	Universidade Estadual de Campinas (BR)
	Composition and methods for wood or wood derivatives	Gomes et al. (2015)	Universidade do Porto (PT)
	Asphaltenes inhibitors	Naumov and Whelan (2015) (AE)	Nova York University (US)

**Table 3.** Patent property according to the INPI, EPO, WIPO and USPTO databases, for the search terms andiroba, *Carapa guianensis* and *Carapa procera*

Patent property	Quantity of patents
<b>Cosmetic</b>	
Natural person	20
Company	29
Institution	3
Natural person + Company	3
Company + Institution	2
<b>Drug</b>	
Natural person	10
Company	19
Institution	2
Natural person + Company	1
Company + Institution	1
<b>Repellent/ Insecticide</b>	
Natural person	9
Company	6
Institution	2
Natural person + Company	-
Company + Institution	-
<b>Production process and utilities</b>	
Natural person	16
Company	32
Institution	11
Natural person + Company	2
Company + Institution	-

**Table 4.** Number of papers published in journals and patented

products according to the INPI, EPO, WIPO and USPTO databases, for the search terms “andiroba, *Carapa guianensis* and *Carapa procera*

Patented products	Quantity
Cosmetic	47
Drugs	30
Repellent/Insecticides	17
Production process/utilities	55
<b>Published Articles</b>	
Andiroba	173
<i>Carapa guianensis</i>	284
<i>Carapa procera</i>	121



*Carapa guianensis* Aublet (Andiroba) Seed Oil:  
**Chemical Composition and Antileishmanial Activity of  
Limonoid-Rich Fractions**

Iara dos Santos da Silva Oliveira, Carla Junqueira Moragas Tellis, Maria do Socorro dos Santos Chagas,  
Maria Dutra Behrens, Kátia da Silva Calabrese, Ana Lúcia Abreu-Silva, Fernando Almeida-Souza

Artigo submetido à revista Biomed Research International

## Research Article

# *Carapa guianensis* Aublet (Andiroba) Seed Oil: Chemical Composition and Antileishmanial Activity of Limonoid-Rich Fractions

Iara dos Santos da Silva Oliveira,<sup>1</sup> Carla Junqueira Moragas Tellis,<sup>2</sup>  
Maria do Socorro dos Santos Chagas,<sup>2</sup> Maria Dutra Behrens,<sup>2</sup> Kátia da Silva Calabrese  
Ana Lucia Abreu-Silva <sup>4</sup> and Fernando Almeida-Souza <sup>3,4</sup> <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Rede Nordeste de Biotecnologia, RENORBIO, UFMA, São Luís, Brazil

<sup>2</sup>Laboratório de Produtos Naturais 5, Farmanguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>3</sup>Laboratório de Imunomodulação e Protozoologia, Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>4</sup>Mestrado em Ciência Animal, Universidade Estadual do Maranhão, São Luís, Brazil Correspondence should be

addressed to Ana Lucia Abreu-Silva; [abreusilva.ana@gmail.com](mailto:abreusilva.ana@gmail.com) Received 30 May 2018; Accepted 15 August

2018; Published 6 September 2018

Academic Editor: Regina Maria Barretto Cicarelli

Copyright © 2018 Iara dos Santos da Silva Oliveira et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Leishmaniasis is a complex of diseases caused by protozoa of the genus *Leishmania* and affects millions of people around the world. Several species of plants are used by traditional communities for the treatment of this disease, among which is *Carapa guianensis* Aubl. (Meliaceae), popularly known as andiroba. The objective of the present work was to conduct a chemical study of *C. guianensis* seed oil and its limonoid-rich fractions, with the aim of identifying its secondary metabolites, particularly the limonoids, in addition to investigating its anti-*Leishmania* potential. The chemical analyses of the *C. guianensis* seed oil and fractions were obtained by electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS). The cytotoxic activity was tested against peritoneal macrophages, and antileishmanial activity was evaluated against promastigotes and intracellular amastigotes of *Leishmania amazonensis*. All the *C. guianensis* seed oil samples analyzed exhibited the same pattern of fatty acids, while the limonoids 7-deacetoxy-7-hydroxygedunin, deacetyldihydrogedunin, deoxygedunin, andirobin, gedunin, 11 $\beta$ -hydroxygedunin, 17-glycolyldeoxygedunin, 6 $\alpha$ -acetoxygedunin, and 6 $\alpha$ ,11 $\beta$ -diacetoxygedunin were identified in the limonoid-rich fractions of the oil. The *C. guianensis* seed oil did not exhibit antileishmanial activity, and cytotoxicity was higher than 1000  $\mu\text{g/mL}$ . Three limonoid-rich oil fractions demonstrated activity against promastigotes (IC<sub>50</sub> of 10.53 $\pm$ 0.050, 25.3 $\pm$ 0.057, and 56.9 $\pm$ 0.043 $\mu\text{g/mL}$ ) and intracellular amastigotes (IC<sub>50</sub> of 27.31 $\pm$ 0.091, 78.42 $\pm$ 0.086, and 352.2 $\pm$ 0.145  $\mu\text{g/mL}$ ) of *L. amazonensis*, as well as cytotoxicity against peritoneal macrophages (CC<sub>50</sub> of 78.55 $\pm$ 1.406, 139.0 $\pm$ 1.523, and 607.7 $\pm$ 1.217  $\mu\text{g/mL}$ ). The anti-*Leishmania* activity of the limonoid-rich fractions of *C. guianensis* can be attributed to the limonoids 11 $\beta$ -hydroxygedunin and 6 $\alpha$ ,11 $\beta$ -diacetoxygedunin detected in the chemical analysis.

## 1. Introduction

Leishmaniasis is characterized as zoonotic disease in which humans can be involved in a secondary or accidental manner. They are noncontagious, infectious-parasitic diseases, caused by several species of protozoa of the genus *Leishmania*. Although the efficacy of the drugs available for leishmaniasis depends on which clinical form is being treated and also on the specific geographical location, there remains a need for

better therapeutic results for different clinical forms, as well as *Leishmania*-HIV coinfection [1].

Leishmaniasis is classified as neglected disease, and the treatment recommended by the World Health Organization still has many side effects, making patient adherence difficult and contributing to increased cases of resistance to several strains of *Leishmania*. For this reason, new therapeutic alternatives have been sought, including the use of natural products [2].

The use of medicinal plants as an alternative for leishmaniasis treatment is quite common in endemic areas. In an ethnobotanical survey carried out in the northeast of Brazil, forty-nine plant species identified for the topical treatment of skin ulcerations caused by species of the genus *Leishmania* were identified [3]. Herbal medicines are numerous and frequently used, according to the local population, and their practical effectiveness has been observed [4, 5].

Among many medicinal plants in Brazil, *Carapa guianensis* Aublet (andiroba in Portuguese or crabwood in English) offers several benefits to populations resident in the Amazon, due to the medicinal properties of the oil extracted from its seeds, its use in the timber industry, and its ecological value [6]. The *Carapa* (Meliaceae) genus has been described as one of the most used by Amazonian communities for the treatment of leishmaniasis [7].

*C. guianensis* has already demonstrated its effects against protozoa of the genera *Plasmodium* and *Trypanosoma*, due to the limonoids that exist in the oil [8–10]. Limonoids are a structurally diverse series of tetranortriterpenoids found primarily in the Meliaceae family. Much of the research on the biological activities of limonoids has been motivated by the desire to find compounds that are useful for agricultural or medicinal applications [11].

Among the limonoids found in *C. guianensis* seed oil are 6 $\alpha$ -acetoxygedunin, 7-deacetoxy-7-oxogedunin, andirobin, gedunin and methyl-angolensate [12], guianolides A and B, [13], carapanolides M–S [14], carapanolides C–I [15], carapanolides T–U, and carapanolides V–X [16].

While a study described the activity of *C. guianensis* nanoemulsion on *L. amazonensis* and *L. infantum* [17], the chemical compounds that acted on the parasites were not defined, creating a need for a more detailed investigation of the limonoid-rich fractions of *C. guianensis* seed oil in terms of their leishmanicidal activity. As a result of the medicinal properties already reported for this species, the common treatments used for leishmaniasis in the Amazon region, and the reports in literature, the present study proposed to evaluate the chemical compounds present in the oil and limonoid-rich fractions of *C. guianensis* seed oil and to verify which compounds are involved in their anti-*Leishmania* activity.

## 2. Material and Methods

**2.1. Collection Area and Obtaining *C. guianensis* Seeds Oil.** *C. guianensis* seed oil was obtained from extractive producers in Arixá, Maranhão, Brazil (latitude 02°41'18" and 02°56'53" south, longitude 44°02'43" and 44°09'51" west). In relation to the climatic characteristics of the study area, the municipal region of Arixá has an average annual temperature of 26.1°C, while annual rainfall varies from 1,600 to 2,400 mm, and relative air humidity corresponds to about 85%. The collection was carried out in the rainy season in January 2017. Botanical identification was performed out in the Laboratory of Botany and Herbarium of the Universidade Estadual do Maranhão, voucher n° 4.896. The entire process of obtaining *C. guianensis* seed oil was carried out in an artisanal manner.

The extraction of the *C. guianensis* seed oil went through the steps of fruit collection, cooking, pulping, and mass treatment for the extraction of oil. After the pulp was removed from the andiroba nuts, the mass was macerated daily to obtain the oil. Five-point oil samples from the same region were collected for chemical analysis. To perform the in vitro experiments, the oils were diluted in DMSO (Sigma, USA) at 200x, the highest tested concentration, with the experiments performed with a maximum concentration of 0.5% of DMSO.

**2.2. Obtaining of Limonoid-Rich Fractions from *C. guianensis* Seed Oil.** *C. guianensis* seed oil (10 g) was fractionated on a silica gel chromatographic column (Merck 60, 0.040–0.063 mm) using a gradient solvent mixture of ethyl acetate in hexane as eluent. The fractions were submitted to chemical analysis by mass spectrometry.

**2.3. Electrospray Ionization Mass Spectrometry (ESI/MS).** Electrospray ionization mass spectra were obtained using a Q-TOF mass spectrometer (Bruker, Amazon SL-ion trap). To identify the fatty acid profile of *C. guianensis* seed oil, direct infusions were performed from the dilution of 20  $\mu$ L of the oils in 1 mL of toluene for negative mode (ESI-) analyses. The fractions were submitted to chemical analysis by mass spectrometry after the addition of 800  $\mu$ L MeOH:H<sub>2</sub>O solution (1:1) with 0.1% formic acid for positive mode (ESI+) and 0.1% NH<sub>4</sub>OH for negative mode (ESI-) analyses. The operating conditions were 3.0–4.0 kV capillary voltage, 100°C temperature source, and cone voltage of 20–40 V. The diluted samples were injected by automatic injection with a continuous flow of 10  $\mu$ L/min.

**2.4. Parasite Culture.** The isolate of *Leishmania amazonensis* (MHOM/BR/76/MA-76) was maintained in the Laboratório de Imunomodulação e Protozoologia by serial passages in BALB/c mice. Periodically, parasites were isolated from the lesions and maintained in Schneider's Insect Medium (Sigma, USA) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) (Gibco, USA), penicillin (100 UI/mL), and streptomycin (100  $\mu$ g/mL) (Sigma, USA) at 26°C in a BOD incubator. To guarantee the infectivity of the promastigote forms, only cultures with a maximum of 6 passages in vitro were used.

**2.5. Animals.** Female BALB/c mice aged 4–6 weeks were obtained from the Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos from Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. All animal experiments were conducted according to the guidelines for experimental procedures of the Fundação Oswaldo Cruz (License L53/2016). During the experiments, all mice were kept at a controlled temperature, receiving food and water *ad libitum*.

**2.6. Cell Culture.** Female BALB/c mice were inoculated with 3 mL 3% sodium thioglycolate (Sigma, USA), and the peritoneal macrophages were harvested with PBS solution after 72 hours. Cells were centrifuged at 1500 rpm and suspended in RPMI 1640 medium (Sigma, USA) supplemented with 10%

FBS, penicillin (100 U/mL), and streptomycin (100 µg/mL) at 37°C and 5% CO<sub>2</sub>.

**2.7. Activity against Promastigote Forms of *L. amazonensis*.** Promastigotes of *L. amazonensis* (10<sup>6</sup> parasites/mL) from a 2-4 day old culture were placed in 96-well plates with different concentrations of oil and limonoid-rich fractions of *C. guianensis* seed oil (3.9 to 500 µg/mL) in a final volume of 200 µL per well for 72 h. They were then incubated in a BOD oven at 26°C. Wells without parasites and wells with only parasites with 1% DMSO were used as controls. The parasite viability was evaluated by the modified colorimetric method based on the tetrazolium dye MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) (Sigma, USA) [18]. MTT (5 mg/mL) was added to each well in a volume equal to 10% of the total. After 5 h, 150 µL of DMSO was added to each well to dissolve the formazan crystals. The absorbance was read on a spectrophotometer at a wavelength of 570 nm. Data were normalized according to the formula: % survival = Abs. sample-Abs. blank / Abs. control-Abs. blank × 100. The results were used to calculate IC<sub>50</sub> (50% inhibition of parasite growth) by nonlinear regression with GraphPad Prism 6.0. Amphotericin B was used as a reference drug.

**2.8. Cytotoxicity Assay.** Peritoneal murine macrophages cultured in RPMI medium were pipetted into 96-well plates at a density of 10<sup>5</sup> cells/mL. After 24 hours of incubation at 37°C in 5% CO<sub>2</sub>, the culture medium from each well was withdrawn, supplemented with different dilutions of the oil or limonoid-rich fractions of *C. guianensis* seed oil (7.8 to 1000 µg/mL), and incubated again. As a control, wells were maintained with only 1% DMSO cells or with medium only. After 24 hours, cell viability was measured by MTT colorimetric assay as previously described [19].

**2.9. Activity against Intracellular Amastigotes of *L. amazonensis* and Selectivity Index (SI).** Peritoneal macrophages were cultured in 24-well plates (1 mL/well; 5×10<sup>5</sup> cells/mL) containing glass coverslips and incubated for two hours at 37°C and 5% CO<sub>2</sub>. Nonadherent macrophages were removed and promastigote forms of *L. amazonensis* (5×10<sup>6</sup> cells/mL) were added to each well for 24 hours at 34°C and 5% CO<sub>2</sub>. Noninternalized promastigotes were removed via PBS lavage and the cells were treated for 24 h with limonoid-rich fractions of *C. guianensis* seed oil (LF3: 5 to 20 µg/mL; LF4: 6.25 to 100 µg/mL; LF5: 25 to 200 µg/mL) or amphotericin (0.5 to 4 µg/mL). Wells without treatment were kept as controls. The coverslips with cells were then fixed with Bouin solution, stained with Giemsa (Merck, USA), and examined by light microscopy. IC<sub>50</sub> was calculated with the GraphPad Prism 6.0 software package from the nonlinear regression curve of the concentration log of the limonoid-rich fractions of the oil by the normalized response of the number of intracellular amastigotes in 200 cells. The percentage of infected cells was obtained from the number of infected cells divided by two. The mean number of amastigotes per cell was obtained from the number of intracellular amastigotes in 200 cells divided by the number of infected cells. The selectivity index

was calculated from the ratio of CC<sub>50</sub> versus the IC<sub>50</sub> for intracellular amastigotes.

**2.10. Statistical Analysis.** The numerical results were expressed as mean ± standard deviation and were organized into tables or plotted in graphs. IC<sub>50</sub> and CC<sub>50</sub> were calculated from the nonlinear regression curve from the log of the inhibitor concentration versus the normalized response. Data were statistically analyzed by the Kruskal-Wallis test and Dunn's multiple comparison test and differences were considered significant when p<0.05. All analyses were performed with GraphPad Prism 6 software (GraphPad Software Inc.).

### 3. Results

**3.1. Phytochemical Profile of *C. guianensis* Seed Oils.** The five samples of *C. guianensis* seed oil had their phytochemical profiles compared by mass spectrometry using the direct infusion technique (ESI/MS). Figure 1 shows the mass spectra obtained for the oils in the negative mode, with the presence of molecular ions m/z 255, 279, 281, 283, and 311 corresponding to the deprotonated ions [M-H] of the palmitic, linoleic, oleic, stearic, and arachidic acids, respectively [20]. The presence of the ions in m/z 511, 537, and 563 characterizes the dimeric forms [2M-H] of palmitic, margaric and oleic acids, respectively. The comparison of the spectra revealed that the composition of free and dimeric fatty acids is very similar to the 5 types of oils analyzed, being altered only, even if just a little, in the intensity of some ions, which may indicate a small variation in the concentrations of these free and dimeric fatty acids.

**3.2. Chemical Analysis of Limonoid-Rich Fractions of *C. guianensis* Seed Oil.** *C. guianensis* seed oil was fractionated by silica gel column chromatography using hexane and graphed ethyl acetate and yielded six limonoid enriched fractions (LF1 to LF6). The limonoids identified in limonoid-rich fractions, with their respective molecular ions (m/z), were 7-deacetoxy-7-hydroxygedunin (441), deacetyldihydrogedunin (443), deoxygedunin (467), andirobin (469), gedunin (483), 11β-hydroxygedunin (499), 17-glycolyldeoxygedunin (527), 6α-acetoxygedunin (541), and 6α,11β-diacetoxygedunin (599) (Figure 2) [20–23]. The composition of each limonoid-rich fraction showed that the fractions LF1, LF2, and LF3 presented the greatest variability of limonoids, while LF6 presented the greatest amount of limonoids between them. The limonoids with the highest relative intensity were andirobin and 17-glycolyldeoxygedunin (Figure 3).

**3.3. Activity against Promastigote and Cytotoxicity of Oil and Limonoids-Rich Fractions of *C. guianensis* Seed Oil.** *C. guianensis* seed oil did not exhibit leishmanicidal activity against *L. amazonensis* promastigote forms and did not present cytotoxicity even in the highest analyzed concentrations, 500 and 1000 µg/mL, respectively. On the other hand, the limonoid-rich fractions LF3, LF4, and LF5 exhibited

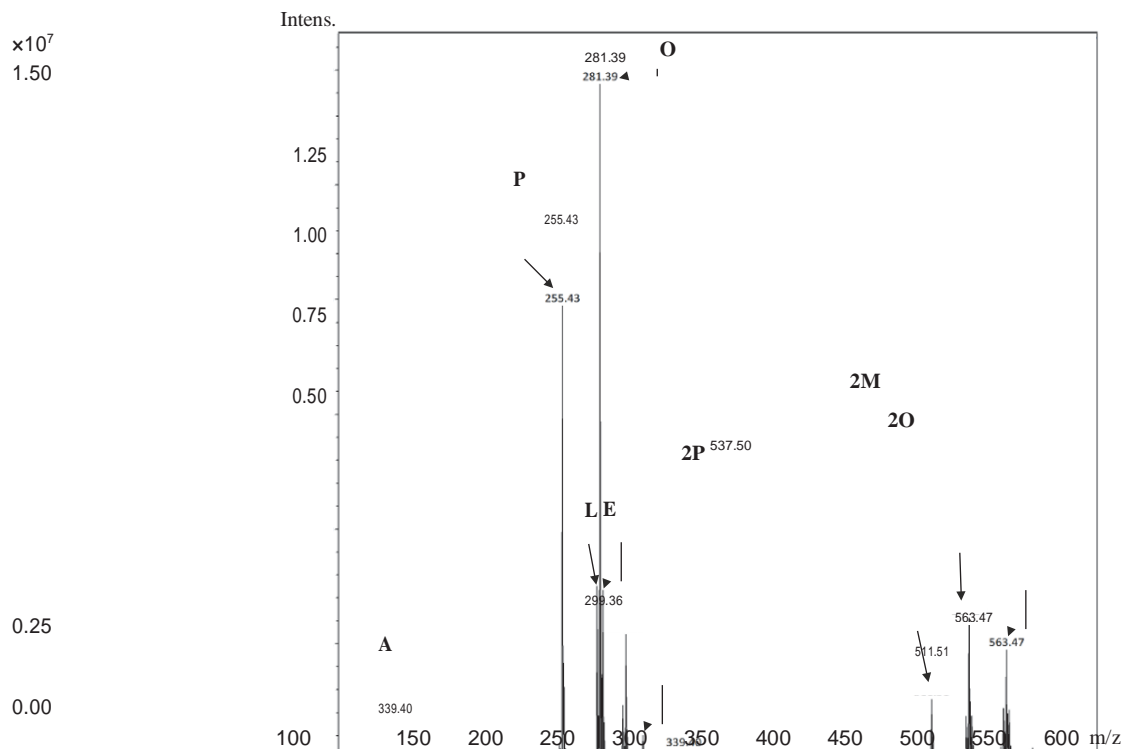


FIGURE 1: Mass spectra of the *Carapa guianensis* seed oil in negative mode. Oil samples A1 to A5. P: palmitic acid; L: linoleic acid; O: oleic acid; E: stearic acid; A: arachidic acid; 2P: palmitic acid dimer; 2M: dimer of margoric acid; 2O: dimer of oleic acid.

leishmanicidal activity, with fraction LF3 and LF5 presenting the lowest and highest  $IC_{50}$  value among them. The cytotoxicity of limonoid-rich fractions LF3, LF4, and LF5 demonstrated the same pattern of activity against promastigotes, with the  $CC_{50}$  increasing from LF3 to LF5. The fractions LF1, LF2, and LF6 did not exhibit activity against promastigote forms or cytotoxicity at the analyzed concentrations. Amphotericin had  $IC_{50}$  for promastigote and  $CC_{50}$  values similar to those described in literature (Table 1).

**3.4. Activity against Intracellular Amastigote and SI of Limonoid-Rich Fractions of *C. guianensis* Seeds Oil.** The same limonoid-rich fractions that were active against promastigotes also exhibited activity against intracellular amastigote forms, although they had higher  $IC_{50}$  values than those obtained for the promastigote forms. The intracellular amastigote  $IC_{50}$  values for LF3, LF4, and LF5 ranged from  $27.31 \pm 0.091$  to  $352.2 \pm 0.180 \mu\text{g/mL}$ , with fraction LF3 having the lowest result of the three. The selectivity index was also higher for LF3 than for LF4 and LF5 (Table 1). Analysis of the parameters of infection showed that LF3 had the most consistent activity against the intracellular amastigote, inducing a reduction in the number of amastigotes per 200 cells, the percentage of infected cells, and the mean amastigotes per cell at  $20 \mu\text{g/mL}$ . LF4 decreased the number of amastigotes per 200 cells and the percentage of infected cells at  $100 \mu\text{g/mL}$ , while LF4 only decreased the mean number of amastigotes

per cell at  $200 \mu\text{g/mL}$  (Figure 4). A reduction in intracellular amastigotes in peritoneal macrophages infected with *L. amazonensis* and treated with LF3, LF4, and LF5 at these concentrations was clearly observed with light microscopy (Figure 5).

#### 4. Discussion

The present study investigated the effect of oil and limonoid-rich fractions of *C. guianensis* seed oil on promastigotes and intracellular amastigotes of *L. amazonensis*. The chemical constituents of the *C. guianensis* seed oil involved in the activity and cytotoxicity against BALB/c peritoneal macrophages were also identified.

Different combinations of solvents and parts of plant may have different biological effects due to the variety and relative concentrations of compounds present in the final extract. Information on solvents, plant tissues, and methods of preparation and extraction is therefore important for standardization between studies. Unfortunately, studies that report the composition of vegetal material and associate the same with biological activity are scarce, especially in the Amazon region [24].

According to our results, *C. guianensis* seed oil exhibited anti-*Leishmania* activity higher than  $500 \mu\text{g/mL}$  for the promastigote form after 72 hours of treatment. A recent study with *C. guianensis* seed oil nanoemulsion revealed activity against promastigotes after 48 hours of treatment,



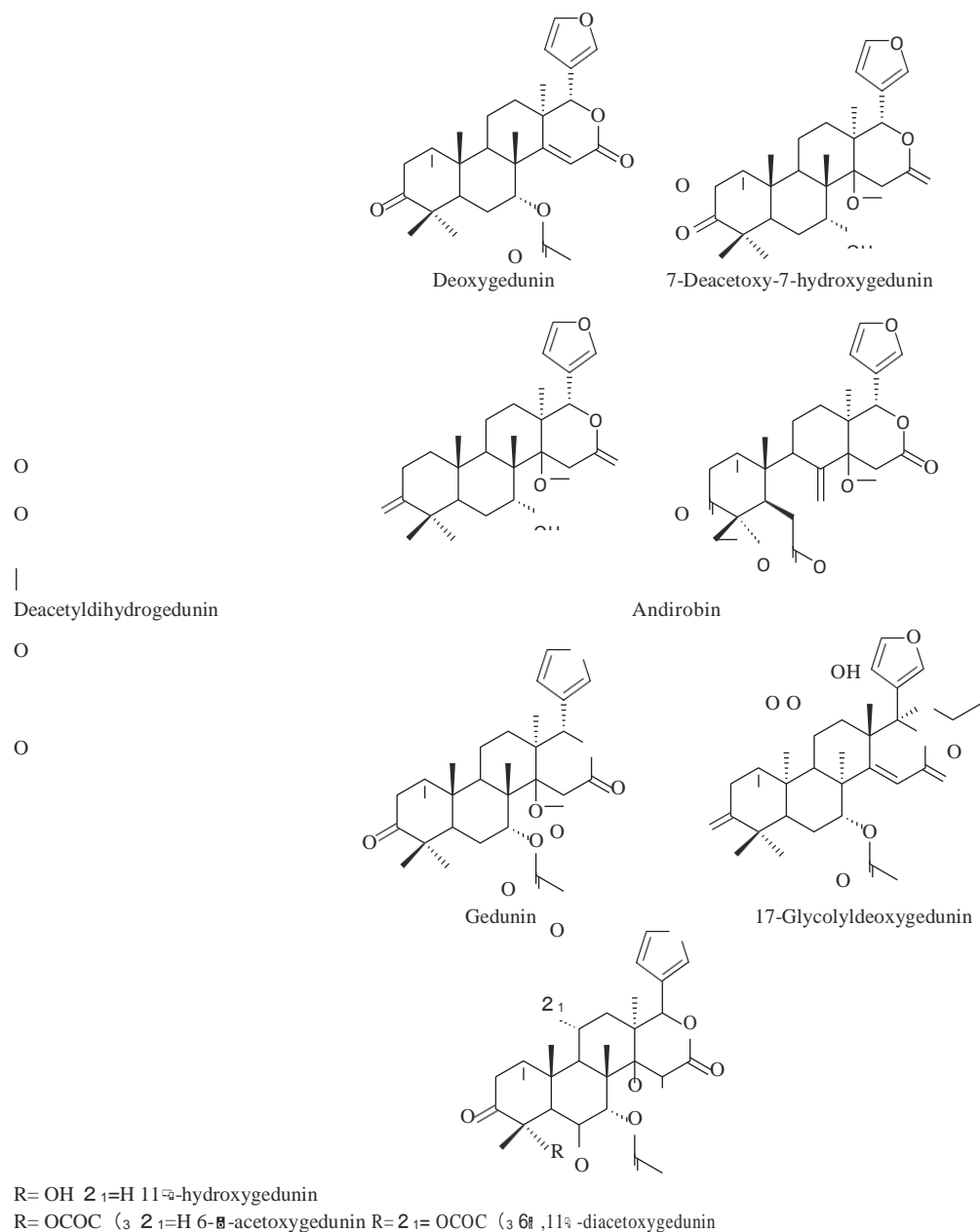


FIGURE 2: Chemical structure of limonoids identified in limonoid-rich fraction of *Carapa guianensis* seeds oil.

with an IC<sub>50</sub> of 260±29 µg/mL [17]. Although the oil used to prepare the nanoemulsion is also of Amazonian origin, as in the present study, only classes of chemical compounds such as limonoids and the fatty acids palmitic oil, oleic acid, and linoleic acid have been described in oil that originated the nanoemulsion. In addition, nanoemulsion may facilitate the entry of *C. guianensis* seed oil compounds and favored leishmanicidal activity. It is noteworthy that *C. guianensis* seed oil used in our experiments did not also demonstrate in vitro cytotoxicity, a characteristic that was not evaluated in nanoemulsion.

The 6 limonoid-rich fractions obtained from the *C. guianensis* seed oil were analyzed for antileishmanial activity and the chemical constituents in each were identified. The LF1, LF2, and LF6 fractions had an IC<sub>50</sub> higher than 500 µg/mL, similar to the oil. The LF3, LF4, and LF5 fractions were able to decrease the IC<sub>50</sub> in comparison with the results of the *C. guianensis* seed oil, both for the promastigote forms and the intracellular amastigotes, demonstrating the potential of limonoids of the gedunin group, especially 11β-hydroxygedunin 6α,11β-diacetoxygedunin, which was more concentrated in these fractions. It was found that the activity

TABLE 1: Activity against the promastigotes and intracellular amastigotes of *Leishmania amazonensis*, cytotoxicity in BALB/c peritoneal macrophages, and selectivity index of oil and limonoid-rich fractions of *Carapa guianensis* seed oil.

Compounds	IC <sub>50</sub> (µg/mL) promastigote	CC <sub>50</sub> (µg/mL) peritoneal macrophage	IC <sub>50</sub> (µg/mL) intracellular amastigote	IS
<i>C. guianensis</i> seed oil	>500	>1000	–	–
LF1	>500	>1000	–	–
LF2	>500	489.4 ± 0.173	–	–
LF3	10.53 ± 0.050	78.55 ± 1.406	27.31 ± 0.091	2.87
LF4	25.30 ± 0.057	139.0 ± 1.523	78.42 ± 0.086	1.77
LF5	56.90 ± 0.043	607.70 ± 1.217	352.2 ± 0.145	1.72
LF6	>500	>1000	–	–
Amphotericin B	1.37±0.124	6.26±0.286	0.2 ± 0.180	31.3

IC<sub>50</sub>: inhibitory concentration of 50% parasites. CC<sub>50</sub>: cytotoxicity concentration of 50% cells. SI: selectivity index calculated from the ratio of CC<sub>50</sub> versus the IC<sub>50</sub> for intracellular amastigotes. LF: limonoid-rich fraction of *C. guianensis* seed oil. Data represent mean ± standard deviation of three experiments performed at least in triplicate.

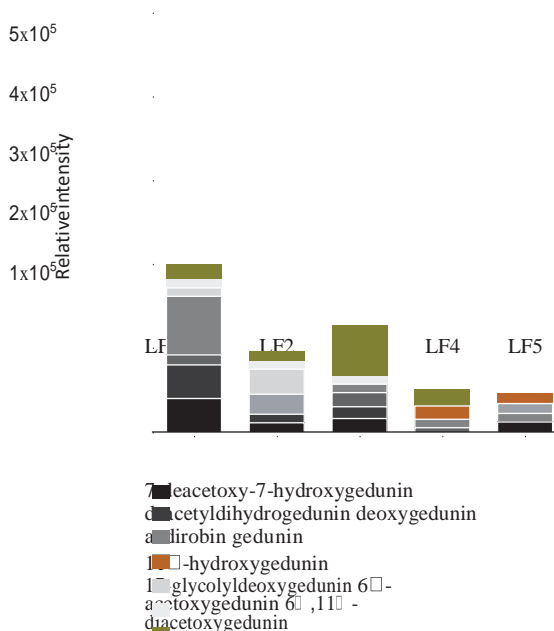


FIGURE 3: Limonoid composition and relative intensity of limonoid-rich fractions of *Carapa guianensis* seed oil.

of the limonoid-rich fractions against the promastigote forms was more effective than against the intracellular amastigote forms. In contrast, *C. guianensis* nanoemulsion oil exhibited better results against amastigote forms [17]. When treating *L. amazonensis*-infected macrophages with andiroba nanoemulsion for 24 hours (200-300 µg/mL), it significantly reduced *L. amazonensis* infection levels in macrophages (54% and 96%, respectively); however the chemicals involved in this activity could not be identified.

The plant *C. guianensis* belongs to the Meliaceae family, which is chemically distinguished by its production of limonoids, highly oxygenated tetranortriterpenoid compounds with a wide range of biological activities

[11]. Compounds of this type are found in only four other families of the plant kingdom: Rutaceae, Cneoraceae, Simaroubaceae, and Ptaeroxylaceae where 1,300 limonoids have already been described, with more than 35 different carbon structures [11, 25–27]. *C. guianensis* seed oil is composed of palmitic, oleic, and linoleic acid, in addition to an unsaponifiable fraction composed mainly of limonoids, which are probably responsible for their biological activity [28].

According to the classification that covers the majority of the limonoids isolated from the Meliaceae family, these can be divided into main groups, according to the carbon skeleton pattern presented [25, 29, 30]. The present study was able to identify previously undescribed limonoids for

*C. guianensis* seed oil belonging to the gedunin group, such as the 17-glycolyldeoxygedunin. The limonoids found in the oil fractions were part of the andirobin and gedunin group. These chemical compounds are probably involved in the profile of leishmanicidal activity observed in the fractions evaluated.

Limonoids of different plant species have already demonstrated antiparasitic activity [31, 32]. Extracts and fractions rich in limonoids have already demonstrated activity on promastigotes and amastigotes of *L. amazonensis*, such as

*Azadirachta indica* A. Juss. [33], a representative of the Meliaceae family that has already had its limonoids isolated, such as gedunin and nimbolide [10,34].

The LF3 and LF4 fractions, respectively, had better leishmanicidal activity, probably due to the presence of the 11β-hydroxygedunin and 6α,11β-diacetoxygedunin limonoids. A compound that may have influenced the activity of the LF3 fraction is the 6α,11β-diacetoxygedunin, which was absent in the LF5 fraction and present in low amounts in LF4 fraction. The presence of 11β-hydroxygedunin in LF5 and the concomitant presence of 11β-hydroxygedunin and 6α,11β-diacetoxygedunin in LF4 may be the responsible for their activities. The LF5 fraction had better activity against the promastigote form, demonstrating a significant activity reduction against the intracellular amastigote and low cytotoxicity against peritoneal macrophages. It was necessary to increase the concentration by up to 6 times in comparison with the promastigote form, revealing low permeability and

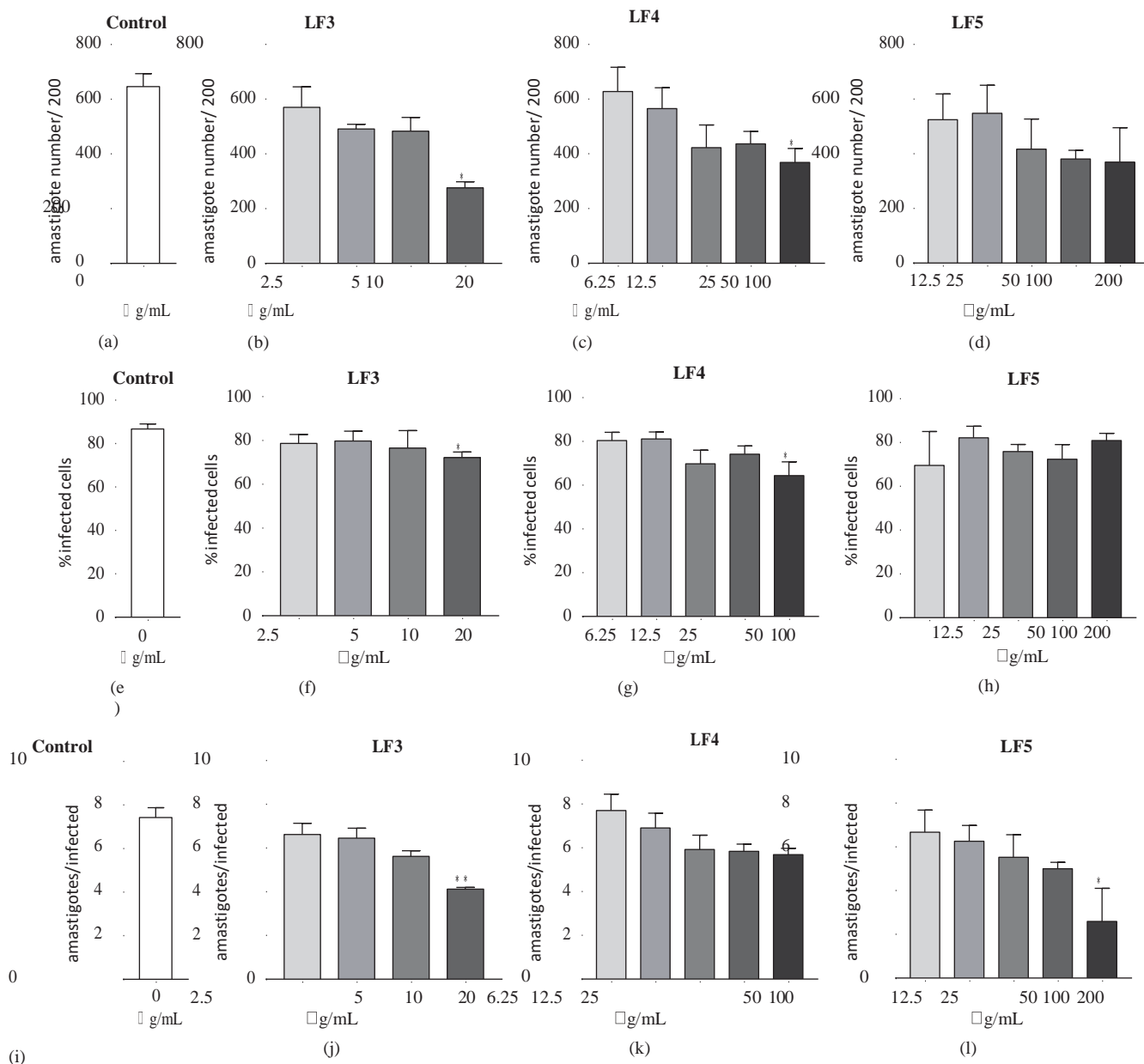


FIGURE 4: Infection parameters of BALB/c peritoneal macrophages infected with *Leishmania amazonensis* and treated with limonoid-rich fractions of *Carapa guianensis* seed oil. LF: limonoid-rich fraction. Data represent mean  $\pm$  standard deviation of two independent experiments realized in quadruplicate. \* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.01$  when compared with the untreated group (Control) by Kruskal-Wallis followed by Dunn's multiple comparisons test.

diffusion through cell membrane. The limonoid structure may be related to the potential for activity and may in some situations make them more or less active. Some groups of limonoids may be two to three times more active than other limonoids [35].

Treatment with the LF3, LF4, and LF5 fractions was able to reduce infection levels in *L. amazonensis* cells. However, they also showed cytotoxicity, meaning caution is required with the use of limonoid-rich fractions from *C. guianensis* seed oil. Certain rings in the limonoid nucleus may be critical to the activity of these compounds. Alterations in ring A of

the limonoid nucleus may lead to a loss of cytotoxic activity for neoplastic cells, for example, while changes in the D ring can be tolerated without any apparent loss of activity [36]. In this way, assays with the fractions in the nanoemulsion form as a carrier system are likely to improve the specificity of the chemical compounds against the *L. amazonensis* parasite. These results demonstrated that the limonoid-rich fractions of *C. guianensis* seeds oil were able to promote leishmanial activity. However, more studies should focus on the detailed characterization, quantification, and projection of a versatile and simple natural or synthetic limonoid route.

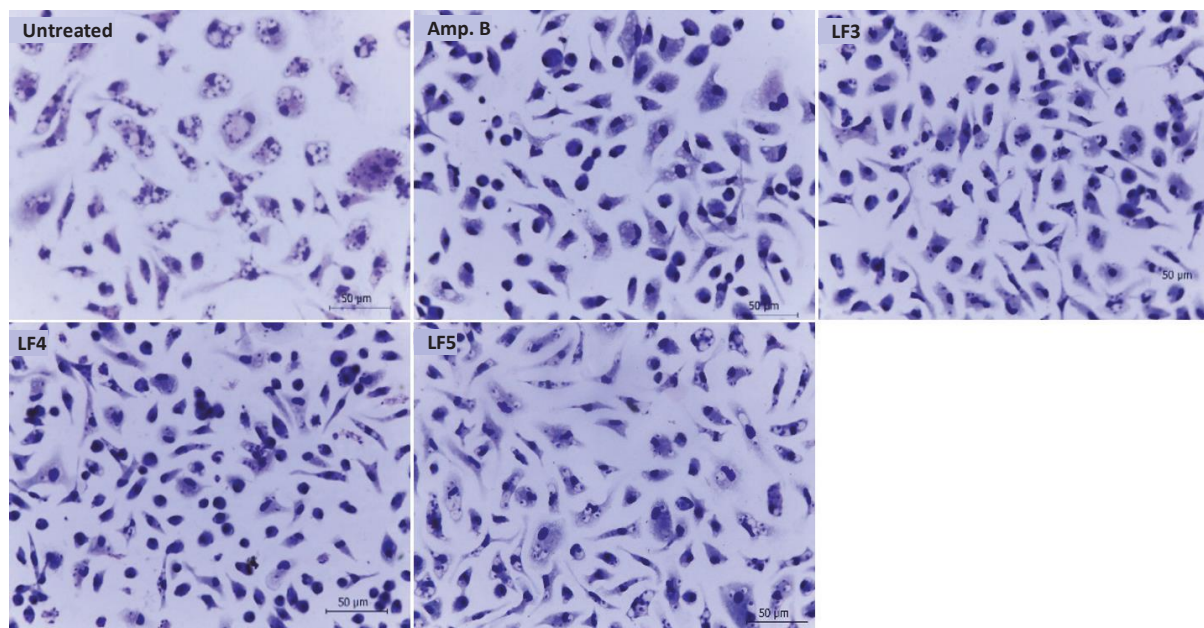


FIGURE 5: Light microscopy of BALB/c peritoneal macrophages infected with *Leishmania amazonensis* and treated with limonoids-rich fractions of *Carapa guianensis* seed oil FL3 (20 $\mu$ g/mL), FL4 (100 $\mu$ g/mL), FL5 (200 $\mu$ g/mL), or amphotericin B (4 $\mu$ g/mL). Giemsa, 100x oil objective. The images are representative of two independent experiments performed in quadruplicate.

## 5. Conclusions

The analysis of the mass spectra obtained from the oil allowed the identification of fractions rich in limonoids derived from *C. guianensis* seed oil. Limonoid-rich fractions showed leishmanicidal activity against the promastigotes and amastigotes of *L. amazonensis*. The anti-*Leishmania* activity was assigned to the limonoids 11 $\beta$ -hydroxygedunin and 6 $\alpha$ ,11 $\beta$ -diacetoxygedunin, identified in the active limonoid-rich fractions of *C. guianensis* seed oil.

## Abbreviations

CC <sub>50</sub> :	50% cytotoxic concentration
Abs:	Absorbance
DMSO:	Dimethyl sulfoxide
ESI/MS:	Electrospray ionization mass spectrometry
ESI+:	Positive mode ionization mass spectrometry
ESI-:	Negative mode ionization mass spectrometry
FBS:	Fetal bovine serum
HIV:	Human immunodeficiency virus
IC <sub>50</sub> :	Inhibitory concentration of 50%
SI:	Selectivity index
LF:	Limonoids fraction
MTT:	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
M-H+:	Deprotonated ions m/z
	Mass-to-charge ratio
PBS:	Phosphate buffered saline.

## Data Availability

The data used to support the findings of this study are included within the article.

## Conflicts of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

## Authors' Contributions

Ana Lucia Abreu-Silva and Fernando Almeida-Souza equally contributed to this work.

## Acknowledgments

The present study was funded by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro [grant number E-26/111.252/2014] for Kátia da Silva Calabrese; Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico do Maranhão [grant numbers APP-00844/09 and Pro-Amazônia 23038.0094.25/2013-85]; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico [grant numbers 407831/2012.6 and 309885/2017-5] for Ana Lucia Abreu-Silva and [grant number 312765/2016-9] for Fernando Almeida-Souza; and CNPq/SECTI/FAPEMA [grant number DCR03438/16] for Fernando Almeida-Souza, in addition to the IOC (article processing charges).

## References

- [1] I. V. Ogungbe and W. N. Setzer, "In-silico Leishmania target selectivity of antiparasitic terpenoids," *Molecules*, vol. 18, no. 7, pp. 7761–7847, 2013.
- [2] D. W. Silva, L. S. Claudino, C. D. Oliveira, A. P. Matei, and R. R. Kubo, "Extrativismo e desenvolvimento no contexto da Amazônia brasileira," *Desenvolvimento e Meio Ambiente*, vol. 38, 2016.
- [3] F. Franca, E. L. Lago, and P. D. Marsden, "Plants used in the treatment of leishmanial ulcers due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* in an endemic area of Bahia, Brazil," *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine*, vol. 29, no. 3, pp. 229–232, 1996.
- [4] J.-R. Ioset, "Natural products for neglected diseases: A review," *Current Organic Chemistry*, vol. 12, no. 8, pp. 643–666, 2008.
- [5] B. B. Mishra, R. R. Kale, R. K. Singh, and V. K. Tiwari, "Alkaloids: Future prospective to combat leishmaniasis," *Fitoterapia*, vol. 80, no. 2, pp. 81–90, 2009.
- [6] G. F. Costa and R. A. Marengo, "Fotossíntese, condutância estomática e potencial hídrico foliar em árvores jovens de andiroba (*Carapa guianensis*)," *Acta Amazonica*, vol. 37, no. 2, pp. 229–234, 2007.
- [7] G. Odonne, E. Houël, G. Bourdy, and D. Stien, "Treating leishmaniasis in Amazonia: A review of ethnomedicinal concepts and pharmaco-chemical analysis of traditional treatments to inspire modern phytotherapies," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 199, pp. 211–230, 2017.
- [8] M. D. Baldissera, A. S. Da Silva, C. B. Oliveira et al., "Trypanocidal activity of the essential oils in their conventional and nanoemulsion forms: in vitro tests," *Experimental Parasitology emphasizes*, vol. 134, no. 3, pp. 356–361, 2013.
- [9] T. B. Pereira, L. F. Rocha E Silva, R. C. Amorim 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*, vol. 13, no. 1, article no. 317, 2014.
- [10] K. Kaur, M. Jain, T. Kaur, and R. Jain, "Antimalarials from nature," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 17, no. 9, pp. 3229–3256, 2009.
- [11] A. Roy and S. Saraf, "Limonoids: overview of significant bioactive triterpenes distributed in plants kingdom," *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, vol. 29, no. 2, pp. 191–201, 2006.
- [12] M. D. G. Henriques and C. Penido, "The therapeutic properties of *Carapa guianensis*," *Current Pharmaceutical Design*, vol. 20, no. 6, pp. 850–856, 2014.
- [13] T. Inoue, Y. Matsui, T. Kikuchi et al., "Guianolides A and B, new carbon skeletal limonoids from the seeds of *carapa guianensis*," *Organic Letters*, vol. 15, no. 12, pp. 3018–3021, 2013.
- [14] T. Inoue, Y. Matsui, T. Kikuchi et al., "Carapanolides M-S from seeds of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae) and triglyceride metabolism-promoting activity in high glucose-pretreated HepG2 cells," *Tetrahedron*, vol. 71, no. 18, pp. 2753–2760, 2015.
- [15] T. Inoue, Y. Matsui, T. Kikuchi et al., "Carapanolides C-I from the seeds of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae)," *Fitoterapia*, vol. 96, pp. 56–64, 2014.
- [16] T. Miyake, S. Ishimoto, N. Ishimatsu et al., "Carapanolides T-X from *Carapa guianensis* (andiroba) seeds," *Molecules*, vol. 20, no. 11, article no. A76, pp. 20955–20966, 2015.
- [17] A. R. Dhorm Pimentel de Moraes, G. D. Tavares, F. J. Soares Rocha, E. de Paula, and S. Giorgio, "Effects of nanoemulsions prepared with essential oils of copaiba- and andiroba against *Leishmania infantum* and *Leishmania amazonensis* infections," *Experimental Parasitology emphasizes*, vol. 187, pp. 12–21, 2018.
- [18] T. Mosmann, "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays," *Journal of Immunological Methods*, vol. 65, no. 1-2, pp. 55–63, 1983.
- [19] F. Almeida-Souza, C. D. S. F. de Souza, N. N. Taniwaki et al., "Morinda citrifolia Linn. fruit (Noni) juice induces an increase in NO production and death of *Leishmania amazonensis* amastigotes in peritoneal macrophages from BALB/c," *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, vol. 58, pp. 51–58, 2016.
- [20] E. C. Cabral, G. F. Da Cruz, R. C. Simas et al., "Typification and quality control of the Andiroba (*Carapa guianensis*) oil via mass spectrometry fingerprinting," *Analytical Methods*, vol. 5, no. 6, pp. 1385–1391, 2013.
- [21] A. Sakamoto, Y. Tanaka, T. Yamada et al., "Andirolides W-Y from the flower oil of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae)," *Fitoterapia*, vol. 100, pp. 81–87, 2015.
- [22] S. Siddiqui, S. Faizi, and B. S. Siddiqui, "Constituents of *Azadirachta indica*: Isolation and structure elucidation of a new antibacterial tetranortriterpenoid, mahmoodin, and a new protolimonoid, naheedn," *Journal of Natural Products*, vol. 55, no. 3, pp. 303–310, 1992.
- [23] Q.-G. Tan and X.-D. Luo, "Meliaceous limonoids: Chemistry and biological activities," *Chemical Reviews*, vol. 111, no. 11, pp. 7437–7522, 2011.
- [24] B. J. M. Da Silva, A. A. P. Hage, E. O. Silva, and A. P. D. Rodrigues, "Medicinal plants from the Brazilian Amazonian region and their antileishmanial activity: a review," *Journal of Integrative Medicine*, vol. 16, no. 4, pp. 211–222, 2018.
- [25] X. Fang, Y. T. Di, and X. J. Hao, "The advances in the limonoid chemistry of the meliaceae family," *Current Organic Chemistry*, vol. 15, no. 9, pp. 1363–1391, 2011.
- [26] M. F. Das, G. F. Da Silva, and O. R. Gottlieb, "Evolution of quassinoids and limonoids in the rutales," *Biochemical Systematics and Ecology*, vol. 15, no. 1, pp. 85–103, 1987.
- [27] D. A. Taylor, "The chemistry of the limonoids from Meliaceae," in *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe/Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, vol. 45, pp. 1–102, Springer, New York, NY, USA, 1984.
- [28] A. R. P. Ambrozini, A. C. Leite, F. C. Bueno et al., "Limonoids from andiroba oil and *Cedrela fissilis* and their insecticidal activity," *Journal of the Brazilian Chemical Society*, vol. 17, no. 3, pp. 542–547, 2006.
- [29] D. E. Champagne, O. Koul, M. B. Isman, G. G. E. Scudder, and G. H. Neil Towers, "Biological activity of limonoids from the rutales," *Phytochemistry*, vol. 31, no. 2, pp. 377–394, 1992.
- [30] F. R. Garcez, W. S. Garcez, M. T. Tsutsumi, and N. F. Roque, "Limonoids from *Trichilia elegans* ssp. *elegans*," *Phytochemistry*, vol. 45, no. 1, pp. 141–148, 1997.
- [31] D. T. T. Yapp and S. Y. Yap, "Lansium domesticum: Skin and leaf extracts of this fruit tree interrupt the lifecycle of *Plasmodium falciparum*, and are active towards a chloroquine-resistant strain of the parasite (T9) in vitro," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 85, no. 1, pp. 145–150, 2003.
- [32] W. Maneerat, S. Laphookhieo, S. Koysomboon, and K. Chantrapromma, "Antimalarial, antimycobacterial and cytotoxic limonoids from *Chisocheton siamensis*," *Phytomedicine*, vol. 15, no. 12, pp. 1130–1134, 2008.

- [33] S. M. P. Carneiro, F. A. A. Carvalho, L. C. L. R. Santana, A. P. L. Sousa, J. M. M. Neto, and M. H. Chaves, "The cytotoxic and antileishmanial activity of extracts and fractions of leaves and fruits of *Azadirachta indica* (A. Juss.)," *Biological Research*, vol. 45, no. 2, pp. 111–116, 2012.
- [34] O. Kayser, A. F. Kiderlen, and S. L. Croft, "Natural products as antiparasitic drugs," *Parasitology Research*, vol. 90, no. 2, pp. S55–S62, 2003.
- [35] K. M. Madyastha and K. Venkatakrishnan, "Structural flexibility in the biocatalyst-mediated functionalization of ring 'A' in salannin, a tetranortriterpene from *Azadirachta indica*," *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, no. 18, pp. 3055–3062, 2000.
- [36] E. G. Miller, J. L. Porter, W. H. Binnie, I. Y. Guo, and S. Hasegawa, "Further studies on the anticancer activity of citrus limonoids," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 52, no. 15, pp. 4908–4912, 2004.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O uso da biotecnologia é um instrumento muito importante para o desenvolvimento de uma região, no entanto, diante da escassez de recursos naturais, é mais do que desejável que a exploração desses recursos seja feita de forma sustentável. Por isso é imprescindível identificar os gargalos da cadeia produtiva ou dos arranjos produtivos locais. Dessa forma, neste trabalho realizamos uma análise da cadeia produtiva da andiroba na região do Baixo Munin, estado do Maranhão. Paralelamente a esses estudos realizamos a análise química do óleo de andiroba e suas frações, onde constatou-se que os limonóides detectados foram capazes de promover atividade anti-*Leishmania*, porém, mais estudos devem ser direcionados para uma caracterização e quantificação detalhada de um provável fármaco natural ou sintético.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBASI, A. M.; SHAH, M.H; LI, T.; FU, X; GUO, X.; LIU, R.H. Ethnomedicinal values, phenolic contents and antioxidant properties of wild culinary vegetables. **J. Ethnopharmacol.**, v. 162, p. 333-345, 2015.

ACEBEY, L.; JULLIAN, V.; SERENO, D. Anti-leishmanial lindenane sesquiterpenes from *Hedyosmum angustifolium*. **Planta medica**, v. 76, n. 04, p. 365-368, 2010.

AFIFI, F.U.; ABU-IRMAILEH, B. Herbal medicine in Jordan with special emphasis on less commonly used medicinal herbs. **J. Ethnopharmacol.** v.72, p. 101-110, 2000.

AGELET, A.; VALLÈS, J. Studies on pharmaceutical ethnobotany in the region of Pallars (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula). Part I. General results and new or very rare medicinal plants. **J. Ethnopharmacol.** v.77, p.57-70, 2001.

AKHOUNDI, M.; KUHLS.K.; CANNET, A.; VOTÝPKA, J.; MARTY, P.; DELAUNAY, P.; SERENO, D. A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of *Leishmania* Parasites and Sandflies. **PLoS Negl Trop Dis.** v.10, n.3, 2016.

ALMASSY JÚNIOR, A.; ALMASSY JÚNIOR, A.L.; ARMOND, R.C.; SILVA C.; CASALI, F.; DIAS, V.W. Folhas de chá: plantas medicinais na terapêutica humana. **Viçosa: UFV**, p. 233, 2005.

AMBROZIN, A. R.; LEITE, A. C.; BUENO F. C.; VIEIRA P.C.; FERNANDES, J. B.; BUENO, O.C.; SILVA, M. F. G. F.; PAGNOCCA, F. C.; HEBLING, M. J. A.; BACCI, JR, M. Limonoids from andiroba oil and *Cedrela fissilis* and their insecticidal activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, n. 3, p. 542-547, 2006.

AZEVEDO, N. M. P. Leishmaniose Cutânea na Beira Interior: um diagnóstico diferencial obrigatório. 75p. **Dissertação** (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2009.

AZEVEDO, W.F.; SOARES, M.B. Selection of targets for drug development against protozoan parasites. **Curr Drug Targets.** v.10, n.3, p.193-201. 2009.

BALDISSERA, M.D.; DA SILVA, A.S.; OLIVEIRA, C.B.; ZIMMERMANN, C.E.; VAUCHER, R.A.; SANTOS, R.C.; RECH, V.C.; TONIN, A.A.; GIONGO, J.L.; MATTOS, C.B.; KOESTER, L.; SANTURIO, J.M.; MONTEIRO, S.G. Trypanocidal activity of the essential oils in their conventional and nanoemulsion forms: *in vitro* tests. **Experimental parasitology**, v. 134, n. 3, p. 356-361, 2013.

BARROS, F. N. D.; FARIAS, M.P. O.; TAVARES, J.P.C.; ALVES, L. C.; FAUSTINO, M. A. G. *In vitro* efficacy of oil from the seed of *Carapa guianensis* (andiroba) in the control of *Felicola subrostratus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22, n. 5, p. 1130-1133, 2012.



BARRETO, J.; MATOS, A. Efeito da fonoforese de óleo de andiroba (*Carapa guianensis*) sobre o edema inflamatório agudo. (**Dissertação**)—Universidade do Estado do Pará/Belém, 1998.

BAUCH, J.; DÜNISCH, O. Comparison of growth dynamics and wood characteristics of plantation-grown and primary forest *Carapa guianensis* in Central Amazonia. **Iawa Journal**, v. 21, n. 3, p. 321-333, 2000.

BAYONA-SAEZ, C.; MARCO, T. G.; ARRIBAS, E. H. Collaboration in R&D with universities and research centres: an empirical study of Spanish firms. **R&D Manag.** v.32, n.4, p. 321-341, 2002.

BERMAN, J. D.; DWYER, D. M. Expression of *Leishmania* antigen on the surface membrane of infected human macrophages *in vitro*. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 44, n. 2, p. 342-348, 1981.

BESSA, N.G.F.; BORGES, J.C.M.; BESERRA, F.P.; CARVALHO, R.H.A.; PEREIRA, M.A.B.; FAGUNDES, R.. Prospecção fitoquímica preliminar de plantas nativas do cerrado de uso popular medicinal pela comunidade rural do assentamento vale verde—Tocantins. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 4, p. 692-707, 2013.

BICKII, J.; NJIFUTIE, N.; FOYERE, J.A.; BASCO, L.K.; RINGWALD, P. In vitro antimalarial activity of liminoids from *Khaya grandifoliola* C.D.C. (Meliaceae). **J. Ethnopharmacol.** v.69, n. 1, p. 27-33, 2000.

BOUFLEUER, N.T. Aspectos ecológicos da andiroba (*Carapa guianensis* Aublet. Meliaceae) subsidios para o manejo. 2004. 90f. **Dissertação** (Mestrado em Ecologia e Manejo de Recursos Naturais) - Universidade Federal do Acre, Rio Branco, 2004.

BRAGA, F. G. Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. **J Ethnopharmacol**, v. 111, n. 2, p. 396-402, 2007.

BRASIL. **Informe Técnico nº 25**, de 29 de maio de 2007. Esclarecimentos sobre as avaliações de segurança realizadas de produtos contendo *Morinda citrifolia*, também conhecida como Noni. ANVISA 2007.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose Visceral Grave: Normas e Condutas. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRITO, M. V. H.; FIGUEIREDO, R. C.; TAVARES, M. L. C.; SILVEIRA, T. S.; CANTANHÊDE, G. Efeito dos óleos de andiroba e copaíba na miosite induzida em ratos. **Revista Paraense de Medicina**, v. 20, n. 2, p. 17-24, 2006.

CABANILLAS, B.J.; LE LAMER, A.C.; CASTILLO, D.; AREVALO, J.; ESTEVEZ, Y.; ROJAS, R.; VALADEAU, C.; BOURDY, G.; SAUVAIN, M.; FABRE, N. Dihydrochalcones and benzoic acid derivatives from *Piper dennisii*. **Planta medica**, v. 78, n. 09, p. 914-918, 2012.

CACHET, N.; HO-A-KWIE, F.; RIVAUD, M.; HOUËL, E.; DEHARO, E.; BOURDY, G.; JULLIAN, V.; PICRASIN, K. A new quassinoid from *Quassia amara* L.(Simaroubaceae). **Phytochemistry Letters**, v. 5, n. 1, p. 162-164, 2012.

CALLE, D. A. C.; VIEIRA, G.; NODA, H. Práticas de uso e manejo tradicional de *Carapa* spp. (andiroba) na Reserva Extrativista do Rio Jutaí, Amazonas, Brasil. **Bol. Mus. Para. Emílio Goeldi. Ciênc. hum**, vol.9, no.2 2014.

CÁMARA-LERET, R.; PANIAGUA-ZAMBRANA, N.; SVENNING, J.-C.; BALSLEV, H.; MACÍA, M.J. Geospatial patterns in traditional knowledge serve in assessing intellectual property rights and benefit-sharing in northwest South America. **J Ethnopharmacol**, v. 158, p. 58-65, 2014.

CAMMARANO, A.; MICHELINO, F.; LAMBERTI, E.; CAPUTO, M. Accumulated stock of knowledge and current search practices: The impact on patent quality. **Technological Forecasting & Social Change**, v. 120, p.204-222, 2017.

CARIOCA, C.R.F. Estudo de processos de hidrólise para o óleo de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) em sistemas descontínuos. **Dissertação** (Mestrado), Universidade Federal do Pará, Belém, 2002.

CASTRO, L.H.; SANTOS, O.P.; BIAGGIO, R.M.; BELTRAME JÚNIOR, M. **Extração e estudo de óleos essenciais da semente da Andiroba**. X Encontro latino americano de Iniciação Científica e VI Encontro latino americano de pós-graduação. p 201-204. São José dos Campos. 2006.

CHAVES, L.F.; CALZADA, J.E.; VALDERRAMA, A.; SALDAÑA, A. Cutaneous leishmaniasis and sand fly fluctuations are associated with El Niño in Panama. **PLoS Negl Trop Dis**. v.8, n.10, p.3210, 2014.

CHICARO, C.F. Análise da expressão da proteína NF-KappaB antes e depois do tratamento com Dexametasona e os óleos de Copaíba e Andiroba em cultura de células de Carcinoma Epidermóide Bucal (**Dissertação de Mestrado**) Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade de São Paulo, 2009.

COHEN, E.; QUISTAD, G.B.; CASIDA, J.E. Cytotoxicity of nimbolide, epoxyzadiradione and other limonoids from neem insecticide. **Life Sci**. v. 58, n.13, p.1075-81,1996.

CORREA, M.; PENNA, L.D.A. Dicionario das plantas uteis do Brasil e das exóticas cultivadas: volume 1. MR. **Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal 687p.-illus.. Por Icones. Geog**, v. 1, 1926.

CORREIA, J. C. Introdução dos óleos vegetais na matriz energética da reserva extrativista do médio Juruá e a valorização da biodiversidade: estudo de caso do óleo de andiroba. **Tese** (Doutorado), Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Mecânica, Campinas, 2002.

COSTA, G. D.; MARENCO, R. A. Fotossíntese, condutância estomática e potencial hídrico foliar em árvores jovens de andiroba (*Carapa guianensis*). **Acta Amazonica**, v. 37, n. 2, p. 229-234, 2007.

COSTA-SILVA, J.H.; LIMA, C.R.; SILVA, E.J.; ARAÚJO, A.V.; FRAGA, M.C.; RIBEIRO, A.R. Acute and subacute toxicity of the *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae) seed oil. **J Ethnopharmacol**, v. 116, n. 3, p. 495-500, 2008.

COSTA-SILVA, J. H.; ARRUDA, V.M.; RIBEIRO, A.R.; ARRUDA, A.C.; WANDERLEY A.G.: A toxicological evaluation of the effect of *Carapa guianensis* Aublet on pregnancy in Wistar rats. **J Ethnopharmacol**, v. 112, n. 1, p. 122-126, 2007.

CRAGG, G. M.; GROTHAUS, P. G.; NEWMAN, D. J. Impact of natural products on developing new anti-cancer agents. **Chemical reviews**, v. 109, n. 7, p. 3012-3043, 2009.

DALEVI, A. There is a renewed interest in medicinal plants all over the world. Los Angeles: **Brazzil Magazine**, 2002.

DAMASCENO, F.C.; MORAES, M.S.A.; KRAUSE, L.C.; MARTINELLI, M.; RODRIGUES, M. R. A. **Caracterização físico-química do óleo das sementes de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.)**. XI Encontro de Química da Região Sul, Pelotas-RS, 2003.

HENRIQUES, M. G.; PENIDO, C. The therapeutic properties of *Carapa guianensis*. **Current pharmaceutical design**, v. 20, n. 6, p. 850-856, 2014.

DEDET, J. Épidémiologie des leishmanioses du nouveau monde. **Les leishmanioses**, p. 147-160, 1999.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comp Immunol Microbiol Infect Dis**, v. 27, n. 5, p. 305-18, 2004.

DON, R.; IOSET, J. R. Screening strategies to identify new chemical diversity for drug development to treat kinetoplastid infections. **Parasitology**. v.141,n.11,p.40-46,2014.

EMBRAPA AMAZÔNIA ORIENTAL. **Espécies arbóreas da Amazônia, *Carapa guianensis***, Andiroba - Características Gerais da Espécie *Carapa guianensis*, 2004.

ENRÍQUEZ, G.; SILVA, M. A. D.; CABRAL, E. Biodiversidade da Amazônia: usos e potencialidades dos mais importantes produtos naturais do Pará. In: (Ed.). **Biodiversidade da Amazonia: usos e potencialidades dos mais importantes produtos naturais do Para**: Numa/Ufpa, 2003.

ENRIQUEZ, G. Amazônia–Rede de inovação de dermocosméticos: Sub-rede de dermocosméticos na Amazônia a partir do uso sustentável de sua biodiversidade com enfoques para as cadeias produtivas da castanha-do-pará e dos óleos de andiroba e copaíba. **Parcerias Estratégicas**, vol. 14, no. 28, pp. 51-118, 2009.

EPO - European Patent Office. Disponível em: <https://www.epo.org/index.html>. Acesso em: 26 maio 2017.

FARIAS, M. P. O.; SOUSA, D. P.; ARRUDA, A.C.; WANDERLEY, A.G.; TEIXEIRA, W.C.; ALVES, L.C.; FAUSTINO, M. A. G. Potencial acaricida do óleo de andiroba *Carapa*

*guianensis* Aubl. sobre fêmeas adultas ingurgitadas de *Anocentor nitens* Neumann, 1897 e *Rhipicephalus sanguineus* Latreille, 1806. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, vol.61, no.4, 2009.

FARIAS, M. P. O.; TEIXEIRA, W.C; WANDERLEY, A.G; ALVES, L.C; FAUSTINO, M.A.G *In vitro* evaluation of *Carapa guianensis* Aubl. seed oil effects on larvae from gastrointestinal nematodes of goats and sheep. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, v. 12, n. 2, p. 220-226, 2010.

FERRARI, M.; OLIVEIRA, M. S. C.; NAKANO, A. K.; ROCHA-FILHO, P. Determinação do fator de proteção solar (FPS) *in vitro* e *in vivo* de emulsões com óleo de andiroba (*Carapa guianensis*). **Rev Bras Farmacogn**, v. 17, n. 4, p. 626-30, 2007.

FERRARIS, F.K.; RODRIGUES, R.; DA SILVA, V.P.; FIGUEIREDO, R.; PENIDO, C.; HENRIQUES, M.D. Modulation of T lymphocyte and eosinophil functions *in vitro* by natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet. **International immunopharmacology**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2011.

FERRAZ, I. D. K.; CAMARGO, J. L. C.; SAMPAIO, P. T.B. Sementes e plântulas de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl. e *Carapa procera* DC): aspectos botânicos, ecológicos e tecnológicos. **Acta Amazonica**, v. 32, n. 4, p. 647-661, 2002.

FORGET, P.-M.; PONCY O.; THOMAS, R. S.; HAMMOND, D. S.; KENFACK, D. A new species of *Carapa* (Meliaceae) from Central Guyana. **Brittonia**, v. 61, n. 4, p. 366, 2009.

FERNANDES, C. P. M. Avaliação da ação cicatricial e repelente de *Carapa guianensis* e *Caesalpinia ferrea* Mart.. 2013. **Dissertação** (Mestrado em Veterinária) - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2013

FERNANDEZ, M.M.; MALCHIODI, E.L.; ALGRANATI, I.D. Differential effects of paromomycin on ribosomes of *Leishmania mexicana* and mammalian cells. **Antimicrob. Agents Chemother.** v.55, p. 9286, 2011.

FERREIRA, M.E.; ARIAS, A.R.; YALUFF, L.; BILBAO, N.V.; NAKAYAMA, H.; TORRES, S.; SCHININI, U.M.; GUY, I.; HEINZEN, H.; FOURNET, U.M.A. Antileishmanial activity of furoquinolines and coumarins from *Helietta apiculata*. **Phytomedicine**, v. 17, p. 375-378, 2010.

FOURNET, A.; MUÑOZ, V. Natural products as trypanocidal, antileishmanial and antimalarial drugs. **Current Topics in medicinal chemistry**, v. 2, n. 11, p. 1215-1237, 2002.

FUMAROLA, L.; SPINELLI, R.; BRANDONISIO, O. *In vitro* assays for evaluation of drug activity against *Leishmania spp.* **Research in microbiology**, v. 155, n. 4, p. 224-230, 2004.

GENTRY, A. H. New species and a new combination for plants from trans-Andean South America. **Annals of the Missouri Botanical Garden**, p. 1429-1439, 1988.

GOLLIN, M.A Linking intellectual property rights with traditional medicine. **Advances in Phytomedicine**, v.1, p. 201-209, 2002.

GONZÁLEZ, U.; PINART, M; RENGIFO-PARDO, M; MACAYA, A.; ALVAR, J.; TWEED, J.A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Cochrane Database Syst Rev.**, 2009.

GOUVÊA, C. F. Estudo do desenvolvimento floral em espécies arbóreas da família Meliaceae. **Tese (Doutorado)**, Universidade de São Paulo, 2005.

GUARIGUATA, MR; CLAIRE, H.A.; JONES, G. Seed removal and fate in two selectively logged lowland forests with contrasting protection levels. **Biotropica**, v.34, p. 405 – 415, 2002.

GUEDES, M. C. Produção de sementes e óleo de andiroba em área de várzea do Amapá. **Seminário do projeto Kamukaia-manejo sustentável de produtos florestais não madeireiros na Amazônia**, p. 111-120, 2008.

GUO, H.I.P. management at Chinese universities. A. Krattiger (Ed.) **Intellectual Property Management in Health and Agricultural Innovation: A Handbook of Best Practices**, MIHR & PIPRA, p. 1673-1682, 2007.

HALL P.; ORRELL, L.C.; BAWA, K.S. Genetic diversity and mating system in a tropical tree, *Carapa guianensis* (Meliaceae). **Sou. J. Bot.**, v.81, n.9, p. 1104 – 1111, 1994.

HAMMER, M. L.; JOHNS, E. A. Tapping an Amazonian plethora: four medicinal plants of Marajo Island, Para (Brazil). **J Ethnopharmacol**, v. 40, n. 1, p. 53-75, 1993.

HERMIDA, M.D.; DORIA,P.G.; TAGUCHI,A.M.; MENGEL,J.O.; SANTOS,W.*Leishmania amazonensis* infection impairs dendritic cell migration from the inflammatory site to the draining lymph node. **BMC Infect Dis.** v.20, n14, p.450, 2014.

HENRIQUES, M.D.; PENIDO, C. The therapeutic properties of *Carapa guianensis*. **Current Pharmaceutical Design**, v. 20, p. 850-856, 2014.

HOMMA, A. K. O.; MENEZES, A.J.E.A.; MATOS, G. B. Manejo de bacurizeiros nativos como alternativa econômica para as áreas degradadas da Amazônia. In: **CONGRESSO BRASILEIRO DE ECONOMIA E SOCIOLOGIA RURAL**. 2005.

HU, A.G.; JEFFERSON, G.H. A great wall of patents **J. Dev. Econ.** v.90, p. 57-68,2009.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Extração vegetal e silvicultura 2007.

INOUE T., MATSUI Y., KIKUCHI T., IN Y., MURAOKA O., YAMADA T., TANAKA R. Carapanolides C–I from the seeds of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae). **Fitoterapia**, v. 96, p. 56-64, 2014.

INOUE, T.; MATSUI, Y.; KIKUCHI, T.; IN, Y.; YAMADA, T.; MURAOKA, O. Guianolides A and B, new carbon skeletal limonoids from the seeds of *Carapa guianensis*. **Organic Letters**, v. 15, p. 3018-3021, 2013.

INOUE, T.; MATSUI, Y.; KIKUCHI, T.; YAMADA, T.; EM, Y.; MURAOKA, O.; SAKAI, C.; NINOMIYA, K.F.; MORIKAWA, T.; TANAKA, R. Carapanolides M–S from seeds of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae) and triglyceride metabolism-promoting activity in high glucose-pretreated HepG2 cells. **Tetrahedron**, v. 71, p. 2753–2760, 2015.

INPI - Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/> Acesso em:26 maio 2017.

IOSET, J.-R. Natural products for neglected diseases: a review. **Current Organic Chemistry**, v. 12, n. 8, p. 643-666, 2008.

JARDIM, M. A. G.; MEDEIROS, T. D. S. Plantas oleaginosas do Estado do Pará: composição florística e usos medicinais. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 87, n. 4, p. 124-127, 2006.

JOLY, L. G., GUERRA, S.; SEPTIMO, R.; SOLIS, P.N.; CORREA, M.; GUPTA, M. Ethnobotanical inventory of medicinal plants used by the Guaymi Indians in Western Panama. Part I. **J Ethnopharmacol**, v. 20, n.2, p. 145-171, 1987.

JÜRGENS, B.; HERRERO-SOLANA, V. Patents from Latin America and Spain with Latipat: Country coverage and ability to search for emerging topics like nanotechnology. **World Patent Information**, V.46, p.1-8, 2016.

KAUFER, A.; ELLIS, J.; STARK, D.; BARRATT, J. The evolution of trypanosomatid taxonomy. **Parasit Vectors**. v.10, n1, p.287, 2017.

KAUR, S.; BHARDWAJ, K.; SACHDEVA, H. Antileishmanial efficacy of *Boerhaavia diffusa* L. and *Ocimum sanctum* L. against experimental visceral leishmaniasis. **Indian J Exp Biol**, v. 53, n. 8, p. 522-9, 2015.

KAUR, K.; JAIN, M.; KAUR, T.; JAIN, R. Antimalarials from nature. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v.17; n.9.p. 3229-56, 2009.

KAYSER, O.; KIDERLEN, A.; CROFT, S. Natural products as antiparasitic drugs. **Parasitology research**, v. 90, n. 2, p. S55-S62, 2003.

KHALID, SA; FAROUK, A; GEARY, TG; JENSEN, J.B. Potential antimalarial candidates from African plants: an in vitro approach using *Plasmodium falciparum*. **J. Ethnopharmacol**. v. 15, n.2,p.201-9,1986.

KLAUCK, V.; PAZINATO, R.; STEFANI, L. M.; SANTOS, R. C.; VAUCHER, R. A.; BALDISSERA, M. D.; RAFFIN, R.; BOLIGON, A.; HAYDE, M. A.T.; BARETTA, D.; MACHADO, G.; DA SILVA, A. S. Insecticidal and repellent effects of tea tree and andiroba oils on flies associated with livestock **Medical and Veterinary Entomology** v.28, n 1,p. 33–39, 2014.

KOSSMANN-FERRAZ, I. D.; CAMARGO, J. L.C.; SAMPAIO, P.T.B. Sementes e plântulas de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl. e *Carapa procera* DC): aspectos botânicos, ecológicos e tecnológicos. **Acta Amazonica**, v. 32, n. 4, p. 647-661, 2002.

LATPAT - Espacenet Disponível em: <http://lp.espacenet.com/> Acesso em: 26 maio 2017.

LEITE, A. M. C. Ecologia de *Carapa guianensis* Aublet. (Meliaceae) “andiroba”. Tese (Doutorado em Biologia Ambiental)-Universidade Federal do Pará/Museu Paraense Emilio Goeldi, Belém, 1997.

LEITE, F.F.; PACHECO, M.; MORÓN-VILLARREYES, J.A. Óleo de andiroba (*Carapa guianensis* Comunicação pessoal; Trabalho realizado em conjunto com a **MIRACEMA-NUODEX S.A.**; São Paulo, 3p. 1993.

LIDERT, Z.; TAYLOR, D. R. H., TRIRUGNAMAN, M. Insect antifeedant activity of Prieurianin-type Limonoids. **Nat. Prod.**, v.48, p. 843. 1985.

LOPEZ-MARTIN, C.; PEREZ-VICTORIA, J.M.; CARVALHO, L.; CASTANYS, S.; GAMARRO, F. Sitamaquine sensitivity in *Leishmania* species is not mediated by drug accumulation in acidocalcisomes **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.52 , p. 4030, 2008.

LORENZI, H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. **Nova Odessa: Editora Plantarum 352p.-col. illus.. Por Geog**, v. 4, 1992.

MAAROUF, M. K.Y.; BROWN, S.; PETIT, P.X.; ROBERT-GERO, M. *In vivo* Interference of Paromomycin with Mitochondrial Activity of *Leishmania* **Exp. Cell Res.**, v.232, p. 339,1997.

MABBERLEY, D. J. **Mabberley's plant-book: a portable dictionary of plants, their classifications and uses.** Cambridge University Press, 2008.

MACEDO, M. F. G.; BARBOSA, A. Patentes, pesquisa & desenvolvimento: um manual de propriedade industrial. In: (Ed.). **Patentes, pesquisa & desenvolvimento: um manual de propriedade industrial:** Fiocruz, 2000.

MAC-MARY, S.; MESSIKH, R.; JEUDY, A.; LIHOREAU, T.; SAINTHILLIER, J.M.; GABARD, B.; SCHNEIDER, C.; AUDERSET, P.; HUMBERT, P. Assessment of the Efficacy and Safety of a New Treatment for Head Lice. **Clinical Study**, p. 460-467, 2012

MATSUI, Y.; KIKUCHI, T.; INOUE, T.; MURAOKA, O.; YAMADA, T.; TANAKA, R. Carapanolides J–L from the Seeds of *Carapa guianensis* (Andiroba) and Their Effects on LPS-Activated NO Production. **Molecules**, v. 19, n. 11, p. 17130-17140, 2014.

MENDONÇA, A.P.; FERRAZ, I.; KOSSMANN, D. Crapwood oil: traditional extraction, use and social aspects in the state of Amazonas, Brasil. **Acta Amazonica**, v. 37, n. 3, p. 353-364, 2007.

MENDONÇA, M.A.A.; LIMA, D.G.; SOUZA, J. M. Cooperação entre Ministério da Defesa e COPPE/UFRJ: Uma Abordagem Baseada no Modelo Triple Helix III. Políticas de incentivo à inovação tecnológica no Brasil. Disponível em: [www.ipea.gov.br/sites/000/2/livros/inovacaotecnologica/capitulo15](http://www.ipea.gov.br/sites/000/2/livros/inovacaotecnologica/capitulo15). 2008.

MENEZES, T. O. DE A.; ALVES, A. C. B. A.; VIEIRAC, J. M. DOS S.; MENEZES, S. A. F.; ALVES, B. P. E.; MENDONÇA, L. C. DE V. Avaliação *in vitro* da atividade antifúngica de óleos essenciais e extratos de plantas da região amazônica sobre cepa de *Candida albicans*. **Revista de Odontologia da UNESP**, v.38, n.3, p.184-91, 2009.

MEYER, M.; UTECHT, J. T.; GOLOUBEVA, T. Free patent information as a resource for policy analysis. **World Patent Information**, v. 25, n. 3, p. 223-231, 2003.

MILHOMEM-PAIXÃO, S.S.; FASCINELI, M.L.; ROLL, M.M.; LONGO, J.P.; AZEVEDO, R.B.; PIECZARKA, J.C.; SALGADO, H.L.; SANTOS, A.S.; GRISOLIA, C.K. The lipidome, genotoxicity, hematotoxicity and antioxidant properties of andiroba oil from the Brazilian Amazon. **Genetics and molecular biology**, v. 39, n. 2, p. 248-256, 2016.

MIOT, H.A.; BATISTELLA, R.F.; BATISTA, K.A.; VOLPATO, D.E.C.; AUGUSTO, L.S.T.; MADEIRA, N.G.; HADDAD JR, V. Comparative study of the topical effectiveness of the Andiroba oil (*Carapa guianensis*) and DEET 50% as repellent for *Aedes* sp. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 46, n. 5, p. 253-256, 2004.

MIRANDA-JUNIOR, R. N. C. Avaliação da atividade antiplasmódica *in vitro* dos óleos de Andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) e Pimenta-de-macaco (*Piper aduncum* L). 2010.

MIRANDA-JÚNIOR, R.N.; DOLABELA, M.F.; DA SILVA, M.N.; PÓVOA, M.M.; MAIA, J.G. 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.

MISHRA, B.B.; SINGH, R.K.; STRIVASTAVA, A.; TRIPATHI, V.J.; TIWARI, V.K. Alkaloids: future prospective to combat leishmaniasis. **Fitoterapia**, v. 80, n. 2, p. 81-90, 2009.

MIYAKE, T.; ISHIMOTO S.; ISHIMATSU, N.; HIGUCHI, K.; MINOURA, K.; KIKUCHI T.; YAMADA, T.; MURAOKA, O.; TANAKA, R. Carapanolides T–X from *Carapa guianensis* (Andiroba) Seeds. **Molecules**, v. 20, n. 11, p. 20955-20966, 2015.

MONZOTE, L.; ALARCÓN, O.; SETZER, W.N. *In vitro* antimicrobial assessment of Cuban propolis extracts. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 8, p. 978-984, 2012.

MONTEIRO, C. M. C. C. Leishmaniose Tegumentar Americana: uma abordagem farmacológica. **Dissertação** (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica). Universidade Católica de Goiás, 2009.

MORAES, A.R.D.P.; TAVARES G.D.; ROCHA F.J.; DE PAULA, E.; GIORGIO, S. Effects of nanoemulsions prepared with essential oils of copaiba- and andiroba against *Leishmania infantum* and *Leishmania amazonensis* infections. **Exp Parasitol.** v.187,; p.12-21, 2018



MUELLNER, A. N. R.; SAMUEL, R.; JOHNSON, S, A.; CHEEK, M; PENNINGTON, T, D. Molecular phylogenetics of Meliaceae (Sapindales) based on nuclear and plastid DNA sequences. **American Journal of Botany**, v. 90, n. 3, p. 471-480, 2003.

NACHTIGAL, G. C. Avaliação in vitro da atividade antiproliferativa de extratos das plantas *Jodina rhombifolia* Hook.et Arn. e *Carapa guianensis* Aubl. sobre células HL-60, Linfoma Daudi e Fibroblastos NIH-3T3. **Dissertação (mestrado)** - Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, da Universidade Católica de Pelotas, Rio Grande do Sul, 2011.

NAKANISHI, K.; SASAKI, S.I.; KIANG, A.K.; GOH,J.; KAKISAWA,H.; OHASHI,M.; GOTO,M.; WATANABE,J.M.; YOKOTANI,H.; MATSUMURA,C.; TOGASHI,M. Phytochemical survey of Malaysian plants. Preliminary chemical and pharmacological screening. **Chem Pharm Bull**, v. 13, n.7, p. 882-890, 1965.

NAYAK, B. S. et al. Experimental evaluation of ethanolic extract of *Carapa guianensis* L. leaf for its wound healing activity using three wound models. **Evidence Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, p. 29, 2009.

NINOMIYA, K.; MIYAZAWA, S.; OZEKI, K.; MATSUO, N.; MURAOKA, O.; KIKUCHI, T.; YAMADA, T.; TANAKA, R.; MORIKAWA, T.. International Hepatoprotective Limonoids from Andiroba (*Carapa guianensis*). **Int. J. Mol. Sci.**, v.17, p.591, 2016.

ODONNE, G.; VALADEAU, C.; ALBAN-CASTILLO, J.; STIEN, D.; SAUVAIN, M.; BOURDY, G. Medical ethnobotany of the Chayahuita of the Paranapura basin (Peruvian Amazon). **J. Ethnopharmacol.** v.146, n.1, p.127–153, 2013.

ODONNE, G.; HOUËL, E.; BOURDY, G.; STIEN, D. Treating leishmaniasis in Amazonia: A review of ethnomedicinal concepts and pharmaco-chemical analysis of traditional treatments to inspire modern phytotherapies. **J Ethnopharmacol.** v. 199, p.211-230, 2017.

OGUNGBE, I. V.; SETZER, W. N. In-silico *Leishmania* target selectivity of antiparasitic terpenoids. **Molecules**, v. 18, n. 7, p. 7761-7847, 2013.

OGUNGBE, I. V.; SINGH, M.; SETZER, W. N. Antileishmanial natural products from plants. **Stud. Nat. Prod. Chem**, v. 36, p. 331-382, 2012.

OKUBO, Y.; SJÖBERG, C. The changing pattern of industrial scientific research collaboration in Sweden. **Res. Policy**, v.9, n. 1, p. 81-98, 2000.

OLIVEIRA, B. R. Desenvolvimento e avaliação de nanoemulsões com óleo de *Carapa guianensis* e *Copaifera* sp e estudo da ação repelente frente a *Aedes aegypti*. **Dissertação de mestrado**, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP, 2008.

OLIVEIRA, D. M. Avaliação de Modelos de Infecção Visceral Causada por *Leishmania (Leishmania) chagasi* em Camundongos Balb/C: detecção do Parasito no Parênquima Cerebral dos Animais. **Dissertação (Mestrado em Neurociências)**. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

OLIVEIRA, M.A; PIRES, A. S; DE BASTOS, R.P.; LIMA, G.M.; PINTO, S.A.; PEREIRA, L.I.; PEREIRA, A.J.; ABRAHAMSOHN, I. A.; DORTA, M.L.; RIBEIRO-DIAS, F.

*Leishmania* spp. parasite isolation through inoculation of patient biopsy macerates in interferon gamma knockout mice. **Rev Inst Med Trop.** v.52, n.2, p.83-8, 2010.

PACKER, J. F.; LUZ, M. Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural. **Rev Bras Farmacogn,** v. 17, n. 1, p. 102-7, 2007.

PALMER, C. T. The inclusion of recently introduced plants in the Hawaiian ethnopharmacopoeia. **Economic Botany,** v. 58, n. 1, p. 280-293, 2004.

PENIDO, C.; CONTE, F.P.; CHAGAS, M.S.; RODRIGUES, C.A.; PEREIRA, J.F. HENRIQUES, M.G. Antiinflammatory effects of natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet on zymosan-induced arthritis in mice. **Inflamm Res.** v.55, n.11, p.457-64, 2006.

PENIDO, C; COSTA, K.A.; COSTA, M.F.; PEREIRA, J.F.; SIANI, A.C.; HENRIQUES, M.D. Inhibition of allergen-induced eosinophil recruitment by natural tetranortriterpenoids is mediated by the suppression of IL-5, CCL11/eotaxin and NFkappaB activation. **Int Immunopharmacol.** v.6 n.2, p.109-21, 2006.

PENIDO, C.; COSTA, K.A.; PENNA-FORTE, R.J.; COSTA, M.F.; PEREIRA, J.F.; SIANI, A.C.; HENRIQUES, M.G. Anti-allergic effects of natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet on allergen-induced vascular permeability and hyperalgesia. **Inflamm Res.** v.54, n.7, p.295-303, 2005

PENNINGTON, T. D.; STYLES, B.T. Meliaceae, with Accounts of Swietenioideae and Chemotaxonomy. **Flora Neotropica,** v. 28, p. 1-470, 1981.

PEREIRA, T. B.; ROCHA-SILVA, L. F; AMORIM, R. C. N.; MELO, M. R S ; DE SOUZA, R. C Z. ; EBERLIN, M. N ; LIMA, E. S ; VASCONCELLOS, M. C ; POHLIT, A.M 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, p.317, 2014.

PETROVA, A.P. From the Amazon to the Alps: A Comparison of the Pharmaceutical Biodiversity Legal Protection in Brazil and Switzerland. **Pace Int'l L. Rev.,** v. 15, p. 247, 2002.

PLOWDEN, C. The ecology and harvest of andiroba seeds for oil production in the Brazilian Amazon. **Conservation and Society,** v. 2, n. 2, p. 251, 2004.

PONTES, S. R. L. Avaliação das atividades angiogênica, genotóxica e antígenotóxica do óleo da *Carapa guianensis* (andiroba). **Dissertação (mestrado)** – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Genética, 2014.

PRATES-CLARK, C. C.; SAATCHI, S. S.; AGOSTI, D. Predicting geographical distribution models of high-value timber trees in the Amazon Basin using remotely sensed data. **Ecological Modelling.** v. 211, n3-4, p.309-323, 2008.

RAMÍREZ, M. T. G.- **Flora del Valle de Tehuacán-Cuicatlán.** Universidad Nacional Autónoma do México, Instituto de Biología, Departamento de Botánica, Fascículo 42, p.1-15, 2005.

RAPOSO, A. Diversidade genética de populações de andiroba no Baixo Acre. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 42, n. 9, p. 1291-1298, . Região Sul, 2003, Pelotas. 2007.

REZENDE, E. A.; RIBEIRO, M. T. F. Conhecimento tradicional, plantas medicinais e propriedade intelectual: biopirataria ou bioprospecção. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 7, n. 3, p. 37-44, 2005.

ROCHA, A. E. A conservação da mata ciliar como estratégia de segurança alimentar na comunidade ribeirinha de Morros-MA. **Dissertação (mestrado)** - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Agrárias. Curso de Pós-Graduação em Agroecossistemas, 2001.

ROERSCH, C. M. *Piper umbellatum* L.: A comparative cross-cultural analysis of its medicinal uses and an ethnopharmacological evaluation. **J Ethnopharmacol**, v. 131, n. 3, p. 522-537, 2010.

ROMA, G.C.; CAMARGO-MATHIAS, M.I.; NUNES, P.H.; REMÉDIO, R.N.; DE FARIA, A.U.; BECHARA, G.H. Effects of andiroba (*Carapa guianensis*) oil in ticks: Ultrastructural analysis of the synganglion of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae). **Acta Trop.** v.141, p.7-15, 2015.

ROMA, G.C.; VENDRAMINI, M.C.; CAMARGO-MATHIAS, M.I.; NUNES, P.H.; DE FARIA, A.U.; BECHARA, G.H. Action of andiroba oil and permethrin on the central nervous and reproductive systems of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae) ticks females. A confocal study. **Res Vet Sci.** v.95, n.2, p. 529-36, 2013.

ROMA, G. C.; CAMARGO MATHIAS, M. I.; FARIA, A. U.; OLIVEIRA, P. R.; FURQUIM, K. C. S.; BECHARA, G. H. Morphological and Cytochemical Changes in Synganglion of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae) Female Ticks from Exposure of andiroba Oil (*Carapa guianensis*) **Microscopy Research and Technique**, v.76, p.687–696, 2013.

ROTTINI, M. M.; AMARAL, A.C.F.; FERREIRA, J. L. P.; SILVA J. R. A.; TANIWAKI N.N.; SOUZA C. S. F.; D'ESCOFFIER L. N.; SOUZA, F.A.; HARDOIM, D. J.; COSTA, S. C. G.; CALABRESE, K. S. *In vitro* evaluation of (–)  $\alpha$ -bisabolol as a promising agent against *Leishmania amazonensis*. **Experimental parasitology**, v. 148, p. 66-72, 2015.

ROUILLARD, F.; CREPIN, J.; SAINTIGNY, G. Cosmetic or pharmaceutical composition containing an andiroba extract. **US PATENT** 5,958,421. 1999.

SAKAKIBARA, M. Evaluating government-sponsored R&D consortia in Japan: who benefits and how? **Res. Policy**, v.26 n.4–5, p. 447-473,1997.

SAKAMOTO, A.; TANAKA, Y.; INOUE, T.; KIKUCHI, T.; KAJIMOTO, T.; MURAOKA et al. Andiolides Q–V from the flower of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae). **Fitoterapia**, v. 90, p. 20-29, 2013.

SAKAMOTO, A.; TANAKA, Y.; YAMADA, T.; KIKUCHI T.; MURAOKA, O.; NINOMIYA, K.; MORIKAWA, T.; TANAKA, R. Andiolides W–Y from the flower oil of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae). **Fitoterapia**, v. 100, p. 81-87, 2015.

SANTOS, A. J.; GUERRA, F. G. P. Q. Aspectos econômicos da cadeia produtiva dos óleos de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) e copaíba (*Copaifera multijuga* Hayne) na Floresta Nacional do Tapajós-Pará. **Floresta**, v. 40, n. 1, 2010.

SANTOS; O.J.; MALAFAIA, O.; RIBAS-FILHO, J.M.; CZECZKO, N.G.; SANTOS, R.H.P.; SANTOS, R.A.P. Efeito de *Schinus terebinthifolius raddi* (aroeira) e *Carapa guianensis* Aublet (andiroba) na cicatrização de gastrorrafias. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 26, p. 84-91, 2013.

SANTOS, O. J. D.; TORRES, O. J. Phytotherapy evolution in the healing process in surgery. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 25, n. 3, p. 139-139, 2012.

SANTOS, I.J.P.; MATTOS -JUNIOR, J. S.; FURTADO, C. A.O. Uma leitura da Política Territorial a partir do Índice de Desenvolvimento Municipal (IDM) e do Índice de Condições de Vida (ICV) no Território Rural Lençóis Maranhenses/Munim. **Redes - Santa Cruz do Sul: Universidade de Santa Cruz do Sul**, v. 22, n. 3, 2017.

SCHMIDT, J.T.; KHALID, S.A; ROMANHA, A.J.; ALVES, T.M.; BIAVATTI, M.W; BRUN, R, DA COSTA, F.B; DE CASTRO, S.L; FERREIRA, V.F; DE LACERDA, M.V; LAGO, J.H; LEON, L.L; LOPES, N.P; DAS NEVES, AMORIM; NIEHUES, RC; OGUNGBE, M; POHLIT, IV; SCOTTI, AM; SETZER The potential of secondary metabolites from plants as drugs or leads against protozoan neglected diseases-part II. **Current medicinal chemistry**, v. 19, n. 14, p. 2176-2228, 2012.

SCHULZE, M.; GROGAN, J.; VIDAL, E. O manejo florestal como estratégia de conservação e desenvolvimento socioeconômico na Amazônia: quanto separa os sistemas de exploração madeireira atuais do conceito de manejo florestal sustentável. **O manejo da paisagem e a paisagem do manejo. Brasília: Instituto Internacional de Educação do Brasil**, p. 161-213, 2008.

SCHWARTZ, G.; NASCIMENTO, N.; MENEZES, A. Estrutura populacional de espécies de interesse florestal não-madeireiro no sudeste do Pará. **Brasil. Amazônia. Ciências e Desenvolvimento**, v. 4, p. 117-130, 2008.

SEPLAN, Secretaria de Estado do Planejamento e Orçamento. Regiões de Planejamento do Estado do Maranhão - São Luís, 2008. Disponível em: [http://www.seplan.ma.gov.br/files/2013/02/reginalizacao\\_MA\\_2007.pdf](http://www.seplan.ma.gov.br/files/2013/02/reginalizacao_MA_2007.pdf) acesso em 10 de maio de 2017.

SHANLEY, P.; CYMERYYS, M.; GALVÃO, J. **Frutíferas da mata na vida amazônica**. Editora Supercoros, 1998.

SHANLEY, P.; MEDINA, G. **Frutíferas e Plantas Úteis na Vida Amazônica - Andiroba (Carapa guianensis)**. Belém: CIFOR/Imazon. p. 41-50. 2005.

SILVA, A.M.; NUNES, V.; LOPES, J. Culicídeos associados a entrenós de bambu e bromélias, com ênfase em *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Diptera, Culicidae) na Mata Atlântica, Paraná, Brasil. **Iheringia, Série Zoologia**, v. 94, p. 63-66, 2004.

SILVA, C. L. M. da et al. Obtenção de ésteres etílicos a partir da transesterificação do óleo de andiroba com etanol. 2005.

SILVA, C. V.; MIGUEL, L. A. Extrativismo e Abordagem Sistêmica. **Novos Cadernos NAEA** v. 17, n. 2, p. 189-217, 2014.

SILVA, D. W.; C LAUDINO, L. S.; OLIVEIRA, C.D.; MATEI, A. P.; KUBO, R. R. Extrativismo e desenvolvimento no contexto da Amazônia brasileira **Desenvolv. Meio Ambiente**, v. 38, p. 557-577, 2016.

SILVA, L.A.C. Bioprospecção de *Anacardium occidentale* como produto anti-*Leishmania* e cicatrizante.(**Tese-Doutorado**) Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO, 2016

SILVA, R.A.O.; SANTOS, M.R.M.C.; FILHO, F.C.S.; SILVA, M.C.C.; OLIVEIRA, G.A.L.; SILVA, M.G.O.; MARQUES, L.G.A. Prospecção tecnológica de fitoterápico (*Euphorbia tirucalli* L.) utilizado no tratamento de neoplasias e outras doenças. **Cadernos de Prospecção**, v.6, p. 490-499, 2013.

SILVA, V. P.; OLIVEIRA, R. R.; FIGUEIREDO, M. R. Isolation of Limonoids from seeds of *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae) by high-speed countercurrent chromatography. **Phytochemical Analysis**, v. 20, n. 1, p. 77-81, 2009.

SINAN. Sistema de Informação de Informação de Agravos de Notificação. 2017. Disponível em: < <http://portalsinan.saude.gov.br/> >. Acesso em: 20 de abril.

SINGH, N.; MISHRA, B.B.; BAJPAI, S.; SINGH, R. K.; TIWARI, V. K. Natural product based leads to fight against leishmaniasis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** v.22, n.1, p.18-451, 2014.

SOUSA, R.; SERRA, I.; MELO, T. Efeito de óleos essenciais como alternativa no controle de *Colletotrichum gloeosporioides*, em pimenta. **Summa Phytopathologica**, v. 38, n. 1, p. 42-47, 2012.

STEBUT, E V. Leishmaniasis. , **J Dtsch Dermatol Ges.**v.13, n.3, p.191-200, 2015.

STRELTSOVA, E.; LINTON, J.D. Biotechnology Patenting in the BRICS Countries: Strategies and Dynamics. **Trends Biotechnol.** v. 17 p.1587-1590, 2018.

STYLES, B. T. Swietenioideae. In: T. Pennington, B. T. Styles & D. A. H. Taylor. Meliaceae. **Flora Neotropica Monograph** v. 28: 1–470, 1981.

SUNDAR, S.; AGRAWAL, N.; ARORA, R.; AGARWAL, D.; RAI, M.; CHAKRAVARTY, J. Course Paromomycin Treatment of Visceral Leishmaniasis in India: 14-Day vs 21-Day Treatment **Clin. Infect. Dis.**, v.49 p. 914, 2009.

TANAKA, Y.; SAKAMOTO, A.; INOUE, T.; YAMADA, T.; KIKUCHI T.; KAJIMOTO, T.; MURAOKA, O.; SATO, A.; WATAYA, Y.; KIM, H.S. Andiolides H–P from the flower of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae). **Tetrahedron**, v. 68, n. 18, p. 3669-3677, 2012.

TAYLOR, D. The chemistry of the limonoids from Meliaceae. In: (Ed.). **Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe/Progress in the Chemistry of Organic Natural Products**: Springer,. p.1-102, 1984.

TEIXEIRA, B.M.; RODRIGUES, J.C.; CREPALDI, P.H.; PIMENTA, P.F.; DE SOUZA, W. The cell biology of *Leishmania*: how to teach using animations. **PLoS Pathog.**; v.9, n.10, 2013.

TONINI, H.; DA COSTA, P.; KAMISKI, P. E. Estrutura populacional e produção de Castanha-do-Brasil (*Bertholletia excelsa* Bonpl.) e andiroba (*Carapa sp.*) no Sul do Estado de Roraima. **Manejo Sustentável de Produtos Florestais Não-madeireiros na Amazônia**, p. 15, 2008.

TONINI, H.; DA COSTA, P.; KAMISKI, P. E. Estrutura, distribuição espacial e produção de sementes de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) no sul do estado de Roraima. **Ciência Florestal**, v. 19, n. 3, p. 247-255, 2009.

TORRES, S.M.; CRUZ, N.L.; ROLIM, V.P.; CAVALCANTI, M.I.; ALVES, L.C.; SILVA JÚNIOR, V.A. Cumulative mortality of *Aedes aegypti* larvae treated with compounds. **Revista de saude publica**, v. 48, n. 3, p. 445-450, 2014.

USPTO - United States Patent and Trademark Office. Disponível em: <https://www.uspto.gov/patents-application-process/search-patents>. Acesso em: 26 maio 2017.

VALADEAU, C.; CASTILLO, J.A.; SAUVAIN, M.; LORES, A. F.; BOURDY, G. The rainbow hurts my skin: medicinal concepts and plants uses among the Yanesha (Amuesha), an Amazonian Peruvian ethnic group. **J Ethnopharmacol**, v. 127, n. 1, p. 175-192, 2010.

VANNIER-SANTOS M.A.; MENEZES, D.; OLIVEIRA, M.F.; MELLO, F.G. The putrescine analogue 1,4-diamino-2-butanone affects polyamine synthesis, transport, ultrastructure and intracellular survival in *Leishmania amazonensis*. **Microbiology**, v.15, p. 3104, 2008.

VENDRAMINI, M.C. R.; CAMARGO-MATHIAS, M. I.; FARIA, A. U.; BECHARA, G. H.; OLIVEIRA, P. R.; ROMA, G. C. Cytotoxic effects of andiroba oil (*Carapa guianensis*) in reproductive system of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae) semi-engorged females. **Parasitol Res**, v.111, p.1885–1894, 2012.

VIEIRA, I. C. G.; SILVA, J. M. C. D.; TOLEDO, P. M. D. Estratégias para evitar a perda de biodiversidade na Amazônia. **Estudos Avançados**, v. 19, n. 54, p. 153-164, 2005.

VINSON, C.C.; AZEVEDO, V.C.R.; SAMPAIO, I.; CIAMPI, A.Y. Development of microsatellite markers for *Carapa guianensis* (Aublet), a tree species from the Amazon forest **Mol. Ecol. Notas** v.5, n.3, p. 33 – 34, 2005.

VIVEIROS, J. J. **História do comércio do Maranhão. 1612-1895, etc.[With plates.]**. Associação Comercial do Maranhão, 1954.

WADT, P. G. S. Análise foliar para recomendação de adubação em culturas agrícolas. **Prado; RM; Rozane, DE; Vale, D. W. do**, p. 115-133, 2008.

WENIGER, B.; VONTHRON-SENECHEAUA, C.; ARANGOB, G.J.; KAISERC, M.; BRUNC, R.; ANTON, R. A bioactive biflavonoid from *Camptosperma panamense*. **Fitoterapia**, v. 75, n. 7-8, p. 764-767, 2004.

WILLIAMS, J. E. Review of antiviral and immunomodulating properties of plants of the Peruvian rainforest with a particular emphasis on Una de Gato and Sangre de Grado. **Alternative medicine review**, v.6 , n. 6, p. 567-580, 2001.

WHO. Media centre Leishmaniasis. Leishmaniasis Fact sheet, 2017. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>

WHEELER, R.J.; GLUENZ, E.; GULL, K. The cell cycle of *Leishmania*: morphogenetic events and their implications for parasite biology. **Mol Microbiol.** v.79, n.3, p.647-62, 2011.

WIPO. World Intellectual Property Organization., 2014. Disponível em: < <http://www.wipo.int/patents/en/> >.

YANAI, A. E. Patentes de produtos naturais amazônicos: análise do impacto da inovação tecnológica mundial. **Dissertação** (Mestrado). Universidade Federal de São Carlos, 154 p., 2012.

YEATES, C. Sitamaquine (GlaxoSmithKline/Walter Reed Army Institute) **Curr. Opin. Investig. Drugs**, v.3, p. 1446, 2002.

ZUCCA, M.; SCUTERA, S.; SAVOIA, D. Novas estratégias quimioterapêuticas contra malária, leishmaniose e tripanosomiasas **Curr. Med. Chem.** v.20, p.502-526, 2013.

## ANEXO 1

1- Submissão do artigo à revista Journal of Ethnopharmacology.

### Manuscript Details

<b>Manuscript number</b>	JEP_2018_1902
<b>Title</b>	A TECHNOLOGICAL AND SCIENTIFIC REVIEW OF PATENTS AND RESEARCH ON <i>Carapa</i> sp
<b>Article type</b>	Review Article

### Abstract

The aim of the present review was to analyze patents and research related to the species *Carapa* sp, popularly known as andiroba, based on the information collected in the databases of the National Institute of Industrial Property (INPI), the European Patent Office (EPO), LATIPAT-Espacenet, the World Intellectual Property Organization (WIPO), the United States Patent and Trademark Office (USPTO) and the Lens.org site. The keywords used were: andiroba, *Carapa guianensis* and *Carapa procera*, which were combined in the abstract and title fields. The criteria established in the survey were type of document, area of protection, International Patent Classification (IPC), year of filing, and the inventors and owners of the patents with their respective countries of origin. For the scientific survey, the CAPES Periódicos database was used, considering the topics, language and periodicals in which the articles were published. It was found that the products described in the patents related to andiroba were focused on cosmetics, pharmaceutical products, repellents and other production processes. Despite the large number of publications related to taxonomic and ecological studies, studies on the chemical properties and biological activity of the species stood out. The scientific works found referred mainly to the anti-parasitic, anti-inflammatory, healing, antimicrobial, anti-proliferative and anti-oxidant activities of andiroba. Keywords: andiroba, biotechnology, *Carapa*, Amazon, patent.

<b>Taxonomy</b>	Pharmacology, Pharmaceutics
<b>Corresponding Author</b>	ANA LUCIA ABREU-SILVA



**Order of Authors**  
MAYRA DOS

Iara dos Santos Silva Oliveira, Renata Mondego-Oliveira,

SANTOS SILVA OLIVEIRA, HIGOR DA SILVA  
FERREIRA, NATHALYA SANTOS MARTINS, Solange  
Melo, ANA LUCIA ABREU-SILVA, FERNANDO  
ALMEIDA-SOUZA

**Submission Files Included in this PDF**

[File Name \[File Type\]](#)

Cover letter Journal of Ethnopharmacology

Carapa.pdf [Cover Letter] GRAPHICAL

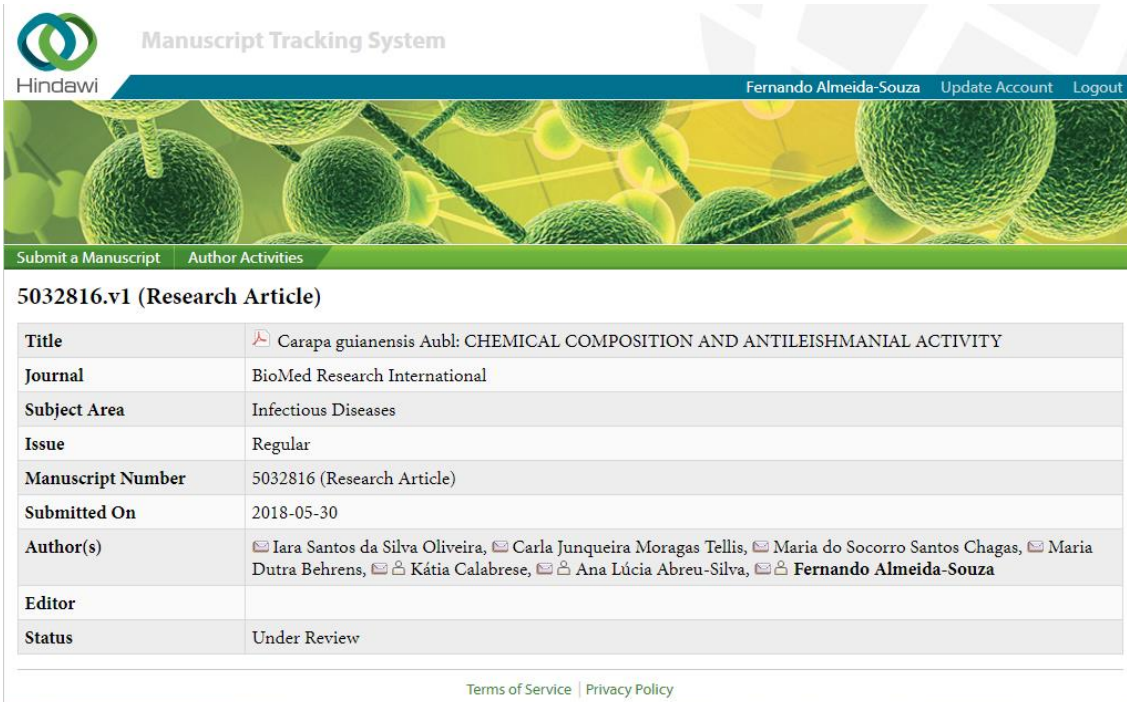
ABSTRACT.docx [Graphical Abstract]

Patente\_rev3.docx [Manuscript File]









To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

## ANEXO 2

1-Submissão do artigo à revista Biomed Research International.



The screenshot displays the Hindawi Manuscript Tracking System interface. At the top left is the Hindawi logo. The main header area includes the text "Manuscript Tracking System" and the user name "Fernando Almeida-Souza" with links for "Update Account" and "Logout". Below the header is a navigation bar with "Submit a Manuscript" and "Author Activities". The main content area shows the details for a research article with ID "5032816.v1".

5032816.v1 (Research Article)	
Title	 Carapa guianensis Aubl: CHEMICAL COMPOSITION AND ANTILEISHMANIAL ACTIVITY
Journal	BioMed Research International
Subject Area	Infectious Diseases
Issue	Regular
Manuscript Number	5032816 (Research Article)
Submitted On	2018-05-30
Author(s)	 Iara Santos da Silva Oliveira,  Carla Junqueira Moragas Tellis,  Maria do Socorro Santos Chagas,  Maria Dutra Behrens,  Kátia Calabrese,  Ana Lúcia Abreu-Silva,  <b>Fernando Almeida-Souza</b>
Editor	
Status	Under Review

Terms of Service | Privacy Policy

## **APÊNDICE**

### **USOS DA ANDIROBA NO BAIXO MUNIN, ESTADO DO MARANHÃO**

Iara dos Santos da Silva Oliveira, Ariadne Enes Rocha, Jucivan Ribeiro Lopes, Mayra da Silva Oliveira, Anderson Cássio Campelo Costa, Higor da Silva Ferreira, Fernando Almeida-Souza, Ana Lúcia Abreu-Silva

Artigo em conclusão, a ser submetido.

## **ANÁLISE DA CADEIA PRODUTIVA E UTILIZAÇÃO DA ANDIROBA NO BAIXO MUNIN, ESTADO DO MARANHÃO**

Iara dos Santos da Silva Oliveira<sup>1</sup>, Ariadne Enes Rocha<sup>2</sup>, Jucivan Ribeiro Lopes<sup>3</sup>, Mayra da Silva Oliveira<sup>4</sup>, Anderson Cássio Campelo Costa<sup>5</sup>, Higor da Silva Ferreira<sup>6</sup>, Fernando Almeida Souza<sup>7,8</sup>, Ana Lúcia Abreu-Silva<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Rede Nordeste de Biotecnologia, RENORBIO, UFMA, São Luís- MA

<sup>2</sup>Curso de Agronomia- Departamento de Fitotecnia e Fitossanidade – UEMA- São Luís - MA

<sup>3</sup>Gerência do Núcleo Geoambiental - UEMA- São Luís – MA

<sup>4</sup>Rede de Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal- BIONORTE - UFMA - São Luís – MA

<sup>5</sup>Curso de Medicina -- UFMA - São Luís – MA

<sup>6</sup>Doutorado em Ciências Veterinárias- UFRGS - Porto Alegre – RS

<sup>7</sup>Laboratório de Imunomodulação e Protozoologia, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ

<sup>8</sup>Mestrado em Ciência Animal, UEMA, São Luís- MA

\* Autor correspondente: [abreusilva.ana@gmail.com](mailto:abreusilva.ana@gmail.com)

### **Resumo**

Na bacia do rio Munin, estado do Maranhão, algumas famílias vivem do extrativismo das sementes da andiroba. Devido às propriedades medicinais de suas sementes, o óleo extraído pode ser utilizado de acordo com o conhecimento tradicional, tais como o tratamento de inflamações, contusões, reumatismo, cicatrização, afecções da garganta, tosse, infecção auricular e verminoses. O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento dos usos da andiroba (*Carapa guianensis*) na região do Baixo Munin, Axixá, Maranhão, Brasil. Para tanto foi utilizada a metodologia de estudos de casos onde foram aplicadas entrevistas aos principais participantes envolvidos na cadeia produtiva. Verificou-se que o extrativismo da andiroba era realizado em regiões de floresta por extrativistas, com a participação de outros integrantes da cadeia produtiva, os atravessadores, fabricantes de sabão e consumidores. Foi constatado que os integrantes da cadeia produtiva estão organizados principalmente em prol do processamento do óleo de andiroba destinado às fábricas de sabão locais. Conhecer a forma de aproveitamento da andiroba na região do Munin é essencial, uma vez que este

diagnóstico poderá contribuir com futuras análises sobre o comércio tradicional e a conservação dos andirobais na região.

**Palavras-chave:** óleo de andiroba; extrativismo; etnoconhecimento; Baixo Munin – Maranhão.

## 1- INTRODUÇÃO

A andiroba é um vegetal da família Meliaceae, representada por duas espécies do gênero *Carapa* (*Carapa guianensis* e *Carapa procera*). Essa denominação é proveniente da palavra tupi-guarani “andi-roba”, que significa gosto amargo. É considerada uma árvore de médio ou grande porte, podendo chegar até 30 metros de altura (SHANLEY e MEDINA, 2005; TONINI et al., 2009).

*C. guianensis* ocorre da América Central até o norte da América do Sul (Venezuela, Equador, Colômbia, Peru e Brasil) e *C. procera* é encontrada na África e América do Sul (Guiana Francesa, Suriname e Brasil). A andiroba pode ser encontrada desde o nível do mar, em áreas permanentemente inundadas (igapó) ou periodicamente inundadas (várzeas) até matas situadas entre 350 –1400 m de altitude (LEITE, 1997).

Segundo Leite (1997), o uso da andiroba remonta às civilizações indígenas. Na época do Brasil colônia já era conhecida na Europa por apresentar madeira resistente e fornecer óleo medicinal e combustível. A sua utilização está associada à densidade e ao costume local, em áreas menos densas é utilizada para extração de madeira e nas mais densas para extração do óleo. Medeiros e Dias (2013) destacam a trajetória dos andirobais no estado do Maranhão como uma atividade extrativista que surgiu às margens do Rio Munin a partir do povoado de Icatu em 1690, cujo objetivo era proteger o acesso à baía de São José.

A bacia hidrográfica do rio Munin é a segunda maior bacia do estado do Maranhão, representando 4,8% da extensão hidrográfica do Estado com 15.800 km<sup>2</sup> e 275 km de extensão. A região do Baixo Munin é o espaço físico representado pelos vales dos rios Munin e Itapecuru, localizado na região Norte do Estado nas planícies fluvial e costeira. Onde estão reunidos os municípios de Axixá, Bacabeira, Cachoeira Grande, Icatu, Morros, Presidente Juscelino e Rosário. Dentre as potencialidades da região destacam-se a piscicultura, a pesca, o artesanato, o turismo, a cerâmica, o extrativismo vegetal e mineral (SANTOS, 2017).

O óleo de andiroba é um produto muito conhecido e utilizado na medicina alternativa

da região Norte e Nordeste do país, principalmente em comunidades tradicionais. É utilizado no tratamento de contusões, inchaços, reumatismo, inflamações, verminoses, cicatrização e recuperação da pele, afecções da garganta (faringite), infecção de ouvido, prevenção de picadas de insetos, mordidas de cobras e morcegos (FERRAZ et al. 2002; SHANLEY e MEDINA, 2005).

Existem diversas formas de extração do óleo descritas por comunidades extrativistas, sendo as mais conhecidas as do “azeite da tábua” e do “azeite do sol”, onde as sementes são fervidas, deixadas cobertas por folhas, amassadas, mantidas em um cocho de metal ou madeira para escorrer e espremidas no tipiti, um tipo de prensa ou espremedor de palha (SHANLEY e MEDINA, 2005). Também existe o método de extração industrial, onde as sementes são quebradas, deixadas em estufas com temperaturas elevadas e posteriormente prensadas, um método mais eficiente que de acordo com Silva (2005), o rendimento é o dobro do método artesanal (SILVA, 2005).

Considerando a importância da andiroba como atividade extrativista e de uso na medicina tradicional em regiões amazônicas, a pesquisa teve como objetivo identificar os métodos de extração da andiroba, traçar o perfil dos agentes envolvidos, conhecer a dinâmica da cadeia produtiva, assim como sua utilização na região do Munin, território da Amazônia Legal, localizado no estado do Maranhão.

Este trabalho é de considerável relevância para região, pois existem relatos seculares desta atividade extrativista que perdura até os dias atuais, capazes de movimentar mercados locais e regionais com seus produtos.

## **2-MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 Diagnóstico da cadeia produtiva da andiroba – estudo de caso**

Foram feitas visitas entre os meses de janeiro à julho de 2017 para realizar levantamentos de informações no município de Axixá-MA. O estudo foi realizado segundo YIN, et al. (2005) seguindo uma pesquisa diagnóstica. Na fase diagnóstica foi realizada uma visita ao ambiente, para identificação dos agentes da cadeia produtiva, seguida da elaboração de um mapa conceitual do sistema de produção do óleo de andiroba. Na etapa seguinte foram realizadas visitas aos locais de estudo para realização de entrevistas com formulários e diálogo com os participantes, além de observações *in loco*.

## **2.2 Coleta de dados**

As coletas de informações ocorreram em diversos ambientes: residências, regiões de mata e fábricas de sabão de andiroba do município de Axixá-MA. Os agentes da cadeia produtiva (extrativistas, atravessadores, fabricantes de sabão, comerciantes e consumidores) foram entrevistados aleatoriamente, utilizando um formulário específico. Foram coletadas informações sobre o extrativismo do óleo de andiroba, abrangendo a coleta de sementes, transporte, processamento e comercialização. Foram elaborados fluxogramas para ilustrar as etapas que envolvem a comercialização do produto em questão. Com relação à cadeia de comercialização da andiroba, foi realizada a caracterização do perfil dos agentes envolvidos nos diferentes elos de produção e comercialização. Os formulários abordaram aspectos socioeconômicos, tecnológicos, ecológicos, manejo e percepção ambiental, etnoconhecimento, produção e comercialização do extrativismo da andiroba. O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade Estadual do Maranhão, com número de submissão CESC/UEMA 5554, com parecer técnico de aprovação nº 3.181.792. Foram utilizados dados oficiais socioeconômicos do IBGE sobre a região e o município de Axixá-MA.

## **2.3 Geoprocessamento e Sensoriamento Remoto**

Para a coleta de coordenadas geográficas em campo foi utilizado receptor de GPS (map76CSX), capturando-se pontos para elaboração de mapas das localidades em estudo no município de Axixá-MA.

### **2.3.1 Definição do banco de dados geográficos**

O material cartográfico foi iniciado com a construção de um banco de dados geográfico estruturado a partir do Sistema de Informação Geográfica (SIG), neste caso, adotando-se o software SPRING (Sistema de Processamento de Informações Georreferenciadas - INPE/SP), utilizando-se a projeção UTM, Datum WGS84 e Meridiano Central 45°W. Foram utilizadas Carta da Diretoria de Serviços Geográficos do Exército (DSG) e imagem do satélite LandSat 8-TM. A escala adotada no mapeamento foi 1:50.000 (1cm = 500m), considerando-se que a resolução espacial das imagens é de 30m.

### **2.3.2 Incorporação de informações ao banco de dados**

Após a definição e estruturação do banco de dados, foi realizada a incorporação de informações ao banco de dados. Dessa forma foi adicionada a divisão geográfica municipal (IBGE/IMESC, 2016) referente ao município de Axixá, para em seguida serem incorporadas ao banco de dados a Carta da DSG e imagem de satélite.

Antes de iniciar a interpretação das imagens (mapeamento temático) foram aplicadas técnicas de realce de imagens, com objetivo de ampliar o contraste entre os diferentes objetos presentes nas imagens facilitando com isso a interpretação das imagens para os diversos temas estudados.

Todos os mapas foram elaborados através de interpretação de padrões de imagem. As informações de campo, referentes aos locais de interesses para a pesquisa foram obtidas através das coletas de coordenadas com uso de receptor de GPS. Esses pontos foram incorporados à base de dados geográficos através da função *importações de pontos*.

## **2.4 Mapas**

Foram elaborados mapas com as respectivas análises da área territorial e municípios limítrofes. Serão elaborados mapas com a localização dos agentes que compõem a cadeia produtiva da andiroba no município, tais como, extrativistas, fabricantes de sabão, atravessadores e as matas de andiroba.

## **3- RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **3.1 Área de estudo**

O município de Axixá localiza-se entre as coordenadas 02° 41' 18'' e 02° 56' 53'' de latitudes sul, 44° 02' 43'' e 44° 09' 51'' de longitudes oeste, distante 90 km de São Luís, capital do Estado do Maranhão (Figura 1). O local faz parte da Amazônia Legal, pertencente à Área de Preservação Ambiental (APA) Upaon-Açu, Miritiba, Alto Turiaçu, situa-se na mesorregião Norte Maranhense e na microrregião de Rosário (Figura 2). Localiza-se na região litoral do Maranhão apresentando uma área de 203,153 km<sup>2</sup> e altitude de 30 metros. A população de Axixá é de aproximadamente 11.407 habitantes, sendo que 5.822 são homens e 5.585 são mulheres. O índice de Desenvolvimento Humano Municipal é de 0,641 (IBGE, 2010).

O território, em função das condições de solo e de recursos hídricos, tem recebido por parte dos governos federal e estadual, um olhar de preocupação no sentido de garantir a preservação dos recursos naturais. Nesses termos os órgãos ambientais criaram a APA Upaon-Açu/Miritiba/Alto Preguiça. Essas áreas relacionadas às unidades de conservação têm dado



garantia de manutenção das condições ambientais locais, com a presença de órgãos ambientais na região (SANTOS, 2011).

### **3.2 Caracterização geoambiental do local de estudo.**

As características climáticas da área em estudo conferem ao município de Axixá uma temperatura média anual de 26,1°C, com a precipitação pluviométrica ocorrendo em dois períodos bem definidos, a época chuvosa ocorre entre os meses de janeiro a junho e o período de estiagem de julho a dezembro. A precipitação pluviométrica anual varia de 1.600 a 2.400 mm, os períodos mais chuvosos correspondem aos meses de março e abril, com umidade relativa média do ar correspondendo a cerca de 85% (NUGEO, 2009).

O município de Axixá compreende áreas de duas bacias hidrográficas maranhenses, a Bacia do Munin que ocupa a maior área e a Bacia do Itapecuru com menor área, localizada a noroeste (NUGEO, 2009).

### **3.3. Os produtos do extrativismo**

#### **3.3.1 Óleo e gordura**

Os subprodutos da andiroba extraídos e comercializados na região do Munin, estão representados pelo óleo de cor clara, obtido de forma artesanal, considerado mais puro e de uso medicinal e o óleo ou gordura de coloração mais escura obtido do cozimento da massa apurada das sementes, chamado popularmente de óleo frizado. O produto obtido é envasado em recipientes de garrafas pet ou de vidro e comercializado na porta de casa para atravessadores e donos de fábrica de sabão (Figura 3).

#### **3.3.2 Madeira**

Apesar do crescente número de desmatamento na Amazônia Legal, ainda existem na região do Munin, um quantitativo de andirobais de onde são coletadas as sementes para a extração do óleo pelos habitantes das comunidades locais.

A andiroba é uma espécie que resistiu à pressão da exploração madeireira em áreas ribeirinhas da Amazônia brasileira, e apresenta uma abundância ainda satisfatória (TOURINHO et al., 2000). Segundo ROCHA (2001) alguns agricultores afirmaram que só retiravam a andirobeira quando ela se apresentava atacada por insetos (brocada), ou quando era atingida por raios. Nesses casos, na maioria das vezes, a árvore era pouco aproveitada para a produção de tábuas, sendo, então, usada para a produção de carvão e lenha, e vendidas para

as olarias. Mas, em função da diminuição da demanda do óleo de andiroba no município de Morros, houve um crescimento da extração da madeira.

A andirobeira com 30 anos atinge aproximadamente 15 m de altura e 30cm de diâmetro, com uma produção máxima ao final de mais ou menos 20 anos, cerca de 150 kg de sementes, que seria suficiente para fabricar 5 litros de óleo. Segundo o estudo realizado por SALGADO (2000), o óleo de andiroba era comercializado ao preço de US\$ 6,00 (seis dólares) por litro, ou seja, a renda anual de uma árvore seria de 30 (trinta) dólares, ou o dobro do preço pago ao produtor por uma árvore em pé. Segundo Shanley et al. (1998) para a fabricação de 18 (dezoito) litros de óleo de andiroba são necessários aproximadamente 100 kg de sementes, sendo a produção média por árvore/safra de 125kg.

### **3.3.3 Sabão**

O sabão de andiroba é um subproduto de grande valor produzido na região do Munin, comercializado nos municípios vizinhos e na capital. O sabão é fabricado de forma artesanal em instalações rústicas localizadas no município de Axixá-MA. Quanto a sua aparência o sabão de andiroba apresentava coloração marrom escuro com odor característico de ranço (Figura 3).

## **3.4 Estrutura organizacional da cadeia produtiva da andiroba na região do Baixo Munin.**

No município de Axixá, as áreas produtivas de andiroba estão às margens de igarapés situados em áreas particulares, porém, sem restrições de acesso para os extrativistas. O deslocamento para os locais se faz a pé até às áreas de coleta das sementes de andiroba. A cadeia produtiva da andiroba levantada até o momento é constituída por 2 regiões de floresta, quatro agentes (extrativista, atravessador, fabricante de sabão e consumidor), e 5 fábricas de sabão. A localização dos agentes envolvidos na cadeia produtiva da andiroba está disposta na Figura 1.

A andiroba é uma espécie florestal de grande relevância econômica, seja por sua madeira, apreciada na confecção de móveis ou pelo óleo extraído de suas sementes. Este óleo é um dos produtos medicinais mais comumente comercializados nos mercados amazônicos (BERG, 1984; COELHO-FERREIRA, 1996; SHANLEY e LUZ, 2003; ANDEL et al., 2007).

### **3.4.1 Florestas de andiroba**

Foram identificadas até o momento 2 florestas de andiroba no município de Axixá-MA. A primeira floresta localizava-se no ponto P1 em uma região dominada por rios e afluentes a leste do município, próximo ao leito esquerdo do Rio Munin, região limítrofe com o município de Morros, com relevo de menor altitude, representado por uma área de várzea. A segunda floresta de andiroba ficava situada no ponto P7, região central do município, caracterizada por um relevo de maior altitude (Figura 1).

### **3.4.2 Agentes**

#### **3.4.2.1 Extrativistas**

Ao considerar que o maior percentual de habitantes no município de Axixá-MA é rural (IBGE, 2010), composto por agricultores, extrativistas e/ou pescadores, os dados confirmam que a agricultura familiar e o extrativismo vegetal são atividades de grande relevância para a região. Pode ser encontrada neste território uma relação direta entre a grande quantidade de agricultores familiares e a ausência do agronegócio, até pela condição ambiental característica da região onde se concentram depósitos aluvionares, gerados pelo transporte de material de águas correntes, esse tipo de condição geológica deixa poucas possibilidades de produção (SANTOS, 2011).

Os extrativistas da andiroba podem ser encontrados no município de Axixá nos pontos P2, P4, P8, P9 e P10 (Figura 1). Além desses pontos georreferenciados até o momento, existem mais 8 localidades que trabalham com o extrativismo da Andiroba no município. O acesso para essas localidades pode ser considerado fácil e rápido em relação a sede do município, com presença de estradas de piçarra e outras de asfalto. Alguns extrativistas relataram percorrer entre 40 minutos a 1 hora de caminhada do seu domicílio até as florestas de andiroba, outros moravam próximo ou ao lado dos resquícios de matas preservadas.

#### **3.4.2.2 Atravessadores**

Foram observados dois tipos de atravessadores na região. O primeiro se encontrava no ponto P3. Este não exercia atividade extrativista, apenas comprava e revendia o óleo e sabão de andiroba, os quais eram comercializados em diversos municípios inclusive na capital São Luís, ou seja, possuía uma rede de distribuição extensa dos subprodutos que obtinha dos extrativistas e fabricantes de sabão. O outro tipo de atravessador, além de exercer a atividade extrativista, comprava o óleo de outros produtores e ocasionalmente vendia os produtos em sua residência.

### **3.4.2.3 Fabricantes de sabão**

A Figura 1 mostra que no município de Axixá-MA existem atualmente 5 fábricas de sabão em atividade sendo uma na sede do município (P5) e quatro localizadas nos pontos P2, P4, P6 e P9. A fabricação do sabão de andiroba no município não é realizada durante o ano todo, pois depende da quantidade e do valor do óleo extraído na região. Este produto é comercializado em diversos municípios, inclusive na capital São Luís (Figura 4).

A andiroba já foi considerada de grande importância econômica para a região do Munin, devido às fábricas de sabão existentes em Axixá e outros municípios vizinhos. De acordo com Rocha (2001) embora a extração do óleo fosse uma atividade trabalhosa, era considerada mais rentável que a exploração da madeira a alguns anos atrás. Com o surgimento das grandes fábricas de sabão industrializado, o sabão de andiroba artesanal perdeu o seu valor no mercado, principalmente por não ter preços capazes de competir com essas empresas.

### **3.5. Extrativismo vegetal no município de Axixá-MA.**

A madeira destinada a extração de lenha no município de Axixá, segundo o censo do extrativismo vegetal, revelou que durante os anos de 2004 a 2014, em média, foram extraídos 5.362 m<sup>3</sup> por ano. Entre 2010 e 2014 houve uma diminuição da quantidade extraída, entretanto, com maiores lucros em decorrência do aumento do valor da madeira. Já a madeira com destino para o carvão apresentou média de 17 toneladas/ano o que revelou maiores lucros e arrecadações entre os anos de 2008 à 2010 (Figura 5).

Uma consequência da diminuição da prática da extração do óleo pode levar a uma intensificação do uso da madeira, que é apreciada pela construção civil e naval. A venda da madeira resulta em uma forma mais rápida de gerar renda do que a exploração do óleo, cuja comercialização é incerta. Uma árvore, que chegava a 30m de altura, era vendida, em pé, ao preço de R\$10,00 (dez reais) (ROCHA, 2001).

Até a década de 90, a andiroba era vista com potencial muito grande para gerar renda extra ao produtor na região. O declínio da demanda por óleo de andiroba provocou uma queda no preço e no volume do produto comercializado. Uma lata de 18 litros de óleo era vendida por um preço máximo de R\$ 25,00. O valor do óleo de andiroba ficava abaixo dos valores cobrados em outras regiões do Brasil, o litro custava apenas R\$ 1,50 (ROCHA, 2001).

## **4- CONSIDERAÇÕES FINAIS**

-Conhecer a forma de aproveitamento da andiroba na região do Munin é essencial, uma vez que este diagnóstico poderá contribuir com futuras análises sobre o comércio tradicional e a conservação dos andirobais na região.

-Ao longo desse estudo constatamos que os integrantes da cadeia produtiva estão organizados principalmente em prol do processamento do óleo de andiroba destinado às fábricas de sabão locais.

-Essas análises poderão ser utilizadas como incentivos aos extrativistas, no processamento do óleo de andiroba e para as fábricas de sabão, para que a atividade extrativista da andiroba não desapareça da região.

- A pesquisa ainda está em andamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDEL, T.; BEHARI-RAMDAS, J.; HAVINGA, R.; GROENENDIJK, S.. The medicinal plant trade in Suriname. **Ethnobotany Research; Applications**, v. 5, p. 351-372, 2007
- BERG, M. E. V. Ver-o-Peso: The ethnobotany of an Amazonian market. In: PRANCE, G. T.; KALLUNKI, J. S. (Eds.). *Ethnobotany in the Neotropics (Advances in Economic Botany, v. 1)*. New York: **The New York Botanical Garden Press**. p.140-145. 1984.
- COELHO-FERREIRA, M. **Lê marché des plantes médicinales à Manaus**, In: Empe des plantes médicinales à Manaus, In: Empemédicinales à Manaus, In: EmpeIn: Empereire, L. La forêt in jeux: l'extrativisme en Amazonie Centrale. vol. 1. Paris: ORSTOM/UNESParis: ORSTOM/UNESCO. p.173-175. 1996.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/v4/brasil/ac/rio-branco/panorama> acesso em 10 de maio de 2017.
- IMESC. Plano de Ação Mais IDH: Diagnóstico Preliminar. **Instituto Maranhense de Estudos Socioeconômicos e Cartográficos**. São Luis, 2016.
- INPE -Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais -.**SPRING: Sistema de Processamento de Informações Georreferenciadas**. Disponível em: <<http://www.dpi.inpe.br/spring/portugues/download.html>>. Acesso em: 2007.
- FERRAZ, I. D K.; CAMARGO, J. L C.; SAMPAIO, P. T. B. Sementes e plântulas de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl. e *Carapa procera* DC): aspectos botânicos, ecológicos e tecnológicos. **Acta Amazonica**, v. 32, n. 4, p. 647-661, 2002.
- LEITE, A. M. C. Ecologia de *Carapa guianensis* Aublet. (Meliaceae) “andiroba”. **Tese** (Doutorado em Biologia Ambiental) - Universidade federal do Pará/Museu Paraense Emilio Goeldi, 181 f. Belém. 1997.
- LIMA, P. G.C.; FERREIRA M.C.; SANTOS, R. S. A floresta na feira: plantas medicinais do município de Itaituba, Pará, Brasil. **Fragmentos de cultura**, v. 24, n. 2, p. 285-301, 2014.
- MEDEIROS, M.F.T.; DIAS, A.A. Análise histórico-documental sobre o uso da andiroba (*Carapa guianensis* – Meliaceae). **Anais do 64º Congresso Nacional de Botânica**. Belo Horizonte, 2013.
- MENEZES, A. J. E. A. O histórico do sistema extrativo e a extração de óleo de andiroba cultivado no Município de Tomé-Açu, Estado do Pará. In: **Anais do XLIII Congresso da Sociedade Brasileira de Economia e Sociologia Rural (SOBER)**. “Instituições, Eficiência, Gestão e Contratos no Sistema Agroindustrial”. Ribeirão Preto, 24 à 27 de julho de 2005.
- MENDONÇA, A. P.; FERRAZ, I. D. K.. Óleo de andiroba: processo tradicional da extração, uso e aspectos sociais no estado do Amazonas, Brasil. **Acta Amazonica**, v. 37, n. 3, p. 353-364, 2007.
- PLOWDEN, C. The Ecology and Harvest of Andiroba Seeds for Oil Production in the Brazilian Amazon. **Conservation; Society**, v. 2, n. 2, p. 251-272, 2004.
- ROCHA, A. E. A conservação da mata ciliar como estratégia de segurança alimentar na comunidade ribeirinha de Morros-MA. **Dissertação** (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Agrárias. Curso de Pós-Graduação em Agroecossistemas, 2001.
- SALGADO, I. Óleo e madeira: a andiroba, uma espécie com múltiplos usos. In: **A floresta em jogo**. São Paulo: UNESP, Imprensa oficial do Estado, p. 125-129. 2000.

SANTOS, I.J.P.; MATTOS -JUNIOR, J. S.; FURTADO, C. A.O. Uma leitura da Política Territorial a partir do Índice de Desenvolvimento Municipal (IDM) e do Índice de Condições de Vida (ICV) no Território Rural Lençóis Maranhenses/Munim. **Redes** - Santa Cruz do Sul: Universidade de Santa Cruz do Sul, v. 22, n. 3, 2017.

SEPLAN, Secretaria de Estado do Planejamento e Orçamento. Regiões de Planejamento do Estado do Maranhão - São Luís, 2008. Disponível em: [http://www.seplan.ma.gov.br/files/2013/02/regionalizacao MA 2007.pdf](http://www.seplan.ma.gov.br/files/2013/02/regionalizacao%20MA%202007.pdf) acesso em 10 de maio de 2017.

SHANLEY, P., CYMERYS, M., GALVÃO, J. **Frutíferas da mata na vida Amazônica**. Belém: Supercores, p.123, 1998.

SHANLEY, P.; LUZ, L. The impacts of forest degradation on medicinal plant use and implications for health care in eastern Amazonia. **BioScience**, v. 53, n. 6, p. 573-584, 2003.

SHANLEY, P.; MEDINA, G. **Frutíferas e Plantas Úteis na Vida Amazônica** - Andiroba (*Carapa guianensis*). Belém: CIFOR/Imazon. p. 41-50. 2005.

SILVA, C. L. **Obtenção de ésteres etílicos a partir da transesterificação do óleo de andiroba com etanol**. Dissertação (mestrado). Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas-SP., 2005.

TONINI, H.; DA COSTA, P.; KAMISKI, P. E. Estrutura, Distribuição Espacial e Produção de Sementes de Andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) no Sul do Estado de Roraima. **Ciência Florestal**, Santa Maria, v. 19, n. 3, p. 247-255, 2009.

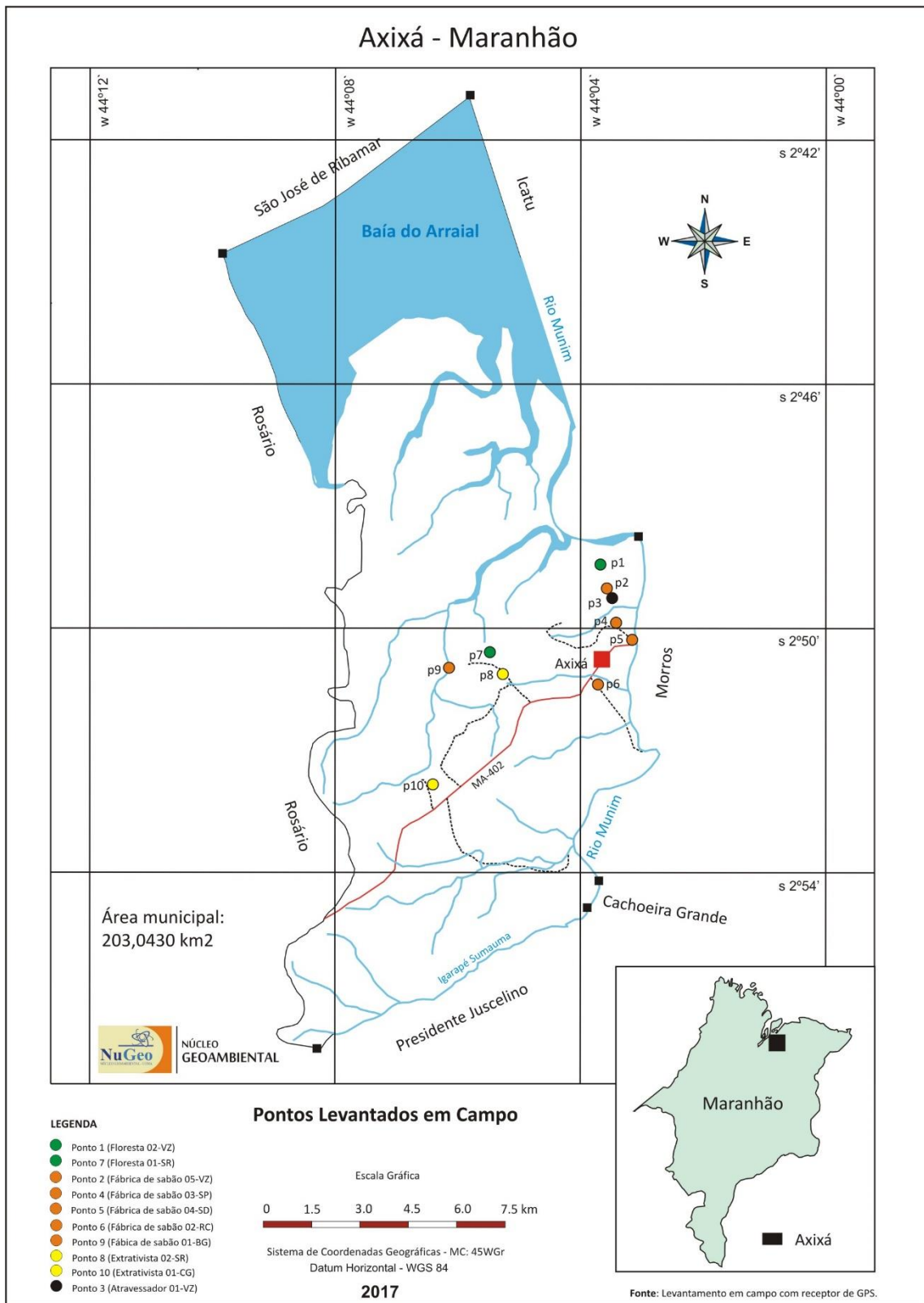
TOURINHO, M. M. Avaliando a sustentabilidade de uma comunidade ribeirinha na Amazônia Brasileira. X Congresso Mundial de Sociologia Rural, Rio de Janeiro. p.15. 2000.

ANDEL, T.V. et al. The medicinal plant trade in Suriname. **Ethnobotany Research and Applications**, v. 5, p. 351-372, 2007.

BERG., M.V. D. Ver-o-peso: the ethnobotany of an Amazonian market. **Advances in economic botany**, v. 1, n. 1, p. 140-149, 1984.

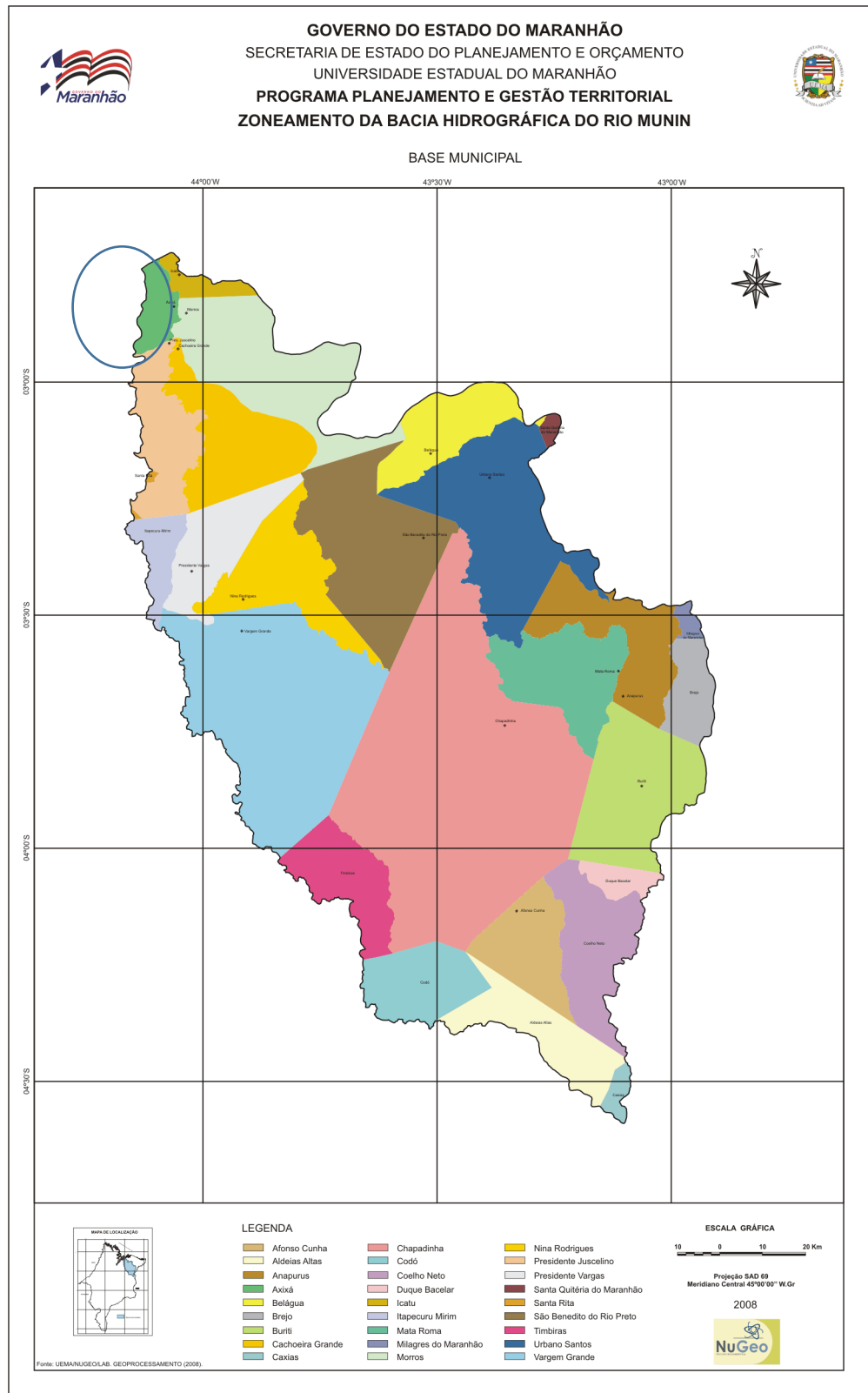
YIN, R. K. **Estudo de caso: planejamento e métodos**. 3.ed. - Porto Alegre : Bookman Editora, p. 212, 2005.

## LISTA DE FIGURAS





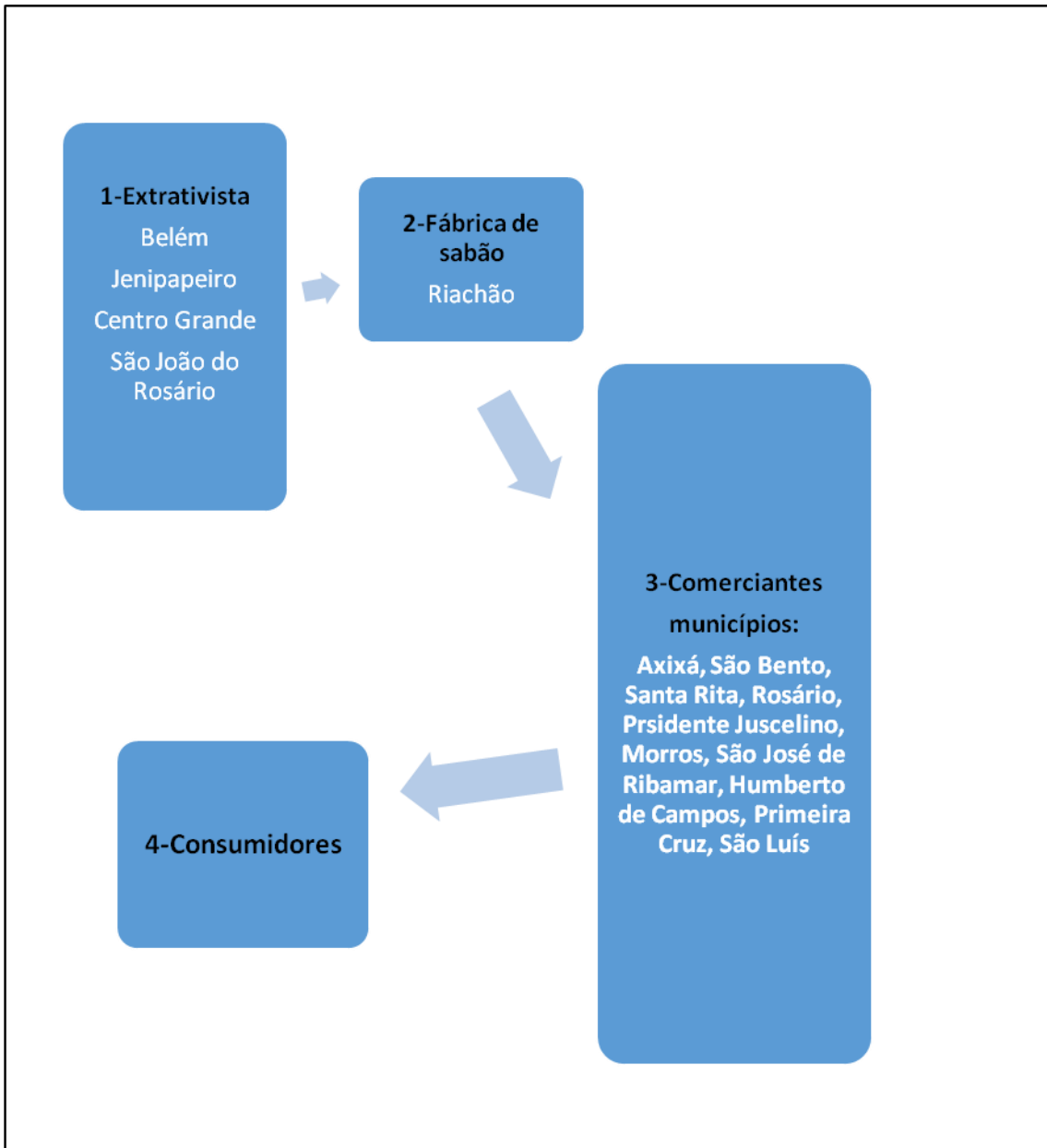
**Figura 1.** Localização dos agentes envolvidos na cadeia produtiva da andiroba no município de Axixá – MA. Fonte: NUGEO, 2018.



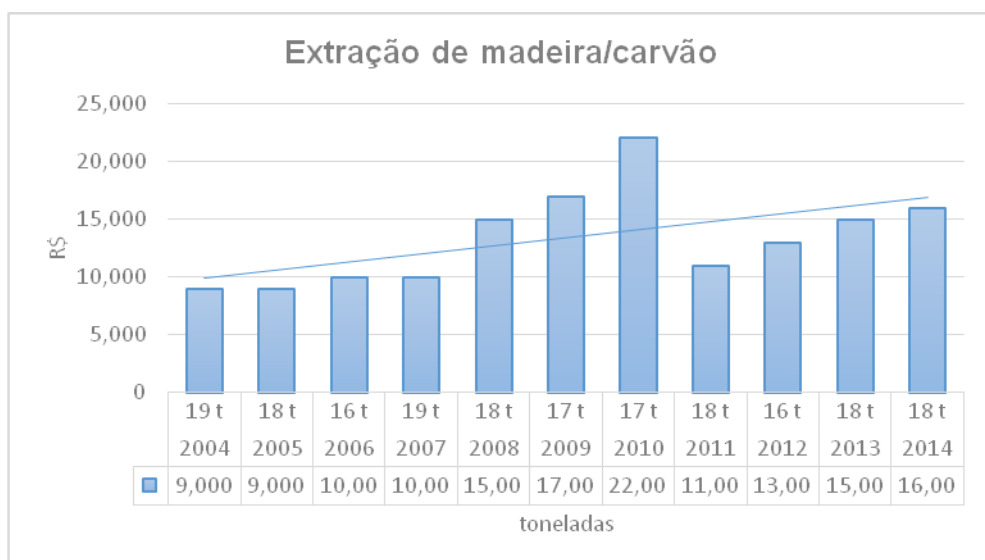
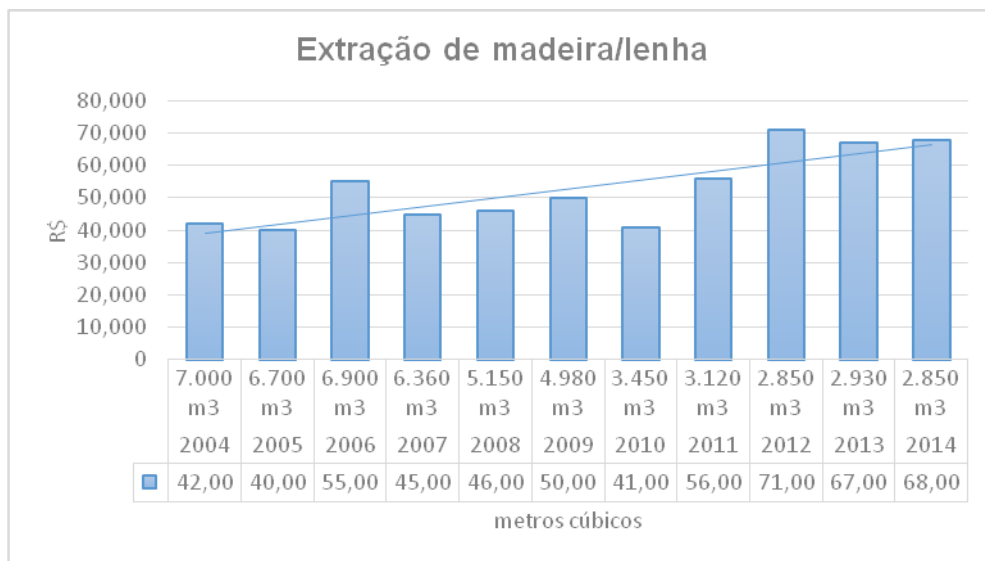
**Figura 2.** Local de estudo, município de Axixá – MA, Amazônia Legal, Brasil. Fonte: NUGEO, 2009.



**Figura 3.** Produtos do extrativismo da andiroba no município de Axixá - MA **A-** Árvore da andiroba; **B-** Sementes de andiroba **C-** Óleo de andiroba; **D-** Gordura de andiroba; **E-** Sabão de andiroba. Fonte: A autora (2018).



**Figura 4.** Fluxograma da fábrica de sabão na cadeia produtiva do óleo de andiroba no município de Axixá - MA. Fonte: A autora (2017).



**Figura 5.** Extrativismo vegetal da madeira no município de Axixá - MA entre os anos de 2004 a 2014. Fonte: IBGE (2017)