

Actividad anti-inflamatoria de los extractos metanólicos de hojas y de tallos de *Tabebuia hypoleuca* (C. Wright) Urb.

[Anti-inflammatory activity of the methanolic extracts of leaves and stems from *Tabebuia hypoleuca* (C. Wright) Urb.]

Ada I. Regalado*, Luz M. Sánchez, Betty Mancebo

Departamento de Química Farmacología Toxicología. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA). PO Box 10, San José de las Lajas, Mayabeque, CP 32700, Cuba.

*E-mail: adi@censa.edu.cu

Abstract

Context: There are reports in the literature of species belonging to the genus *Tabebuia* with pharmacological potential as anti-inflammatory: *Tabebuia avellanedae*, *Tabebuia chrysantha*, *Tabebuia rosea*, *Tabebuia ochracea*, among others; however, about of the species *Tabebuia hypoleuca* no studies demonstrating this activity so far.

Aims: To determine the anti-inflammatory activity in the acute phase of the methanolic extracts of *T. hypoleuca*.

Methods: Leaves and stems of *T. hypoleuca* were collected. The anti-inflammatory activity was assessed using the carrageenin-induced paw edema models and the croton oil induced auricular edema in mice. The qualitative identification of secondary metabolites present in the methanolic extracts was performed by a preliminary phytochemical screening.

Results: The anti-inflammatory activity assessments showed that methanol extract of the leaves do not have anti-inflammatory activity at doses tested, while the methanol extract of the stems at the dose of 500 mg/kg showed a significant anti-inflammatory activity in the model of carrageenan-induced paw edema. In the model of croton oil induced auricular edema the methanol extract of the stems administered orally and intraperitoneally showed a significant anti-inflammatory activity at all doses tested. The anti-inflammatory activity found could be due to the presence of metabolites such as tannins, phenols and alkaloids.

Conclusions: These studies demonstrate the anti-inflammatory activity of the methanol extract of the stems of *Tabebuia hypoleuca*, and constitute the first report about this species as anti-inflammatory.

Keywords: Anti-inflammatory; carrageenan; croton oil; phytochemical screening; *Tabebuia hypoleuca*.

Resumen

Contexto: Existen reportes en la literatura de especies que pertenecen al género *Tabebuia* con potencial farmacológico como anti-inflamatorio: *Tabebuia avellanedae*, *Tabebuia chrysantha*, *Tabebuia rosea*, *Tabebuia ochracea*, entre otras; sin embargo, de la especie *Tabebuia hypoleuca* no se encuentran estudios hasta el momento que demuestren esta actividad.

Objetivos: Determinar la actividad anti-inflamatoria en la fase aguda de los extractos metanólicos de *T. hypoleuca*.

Métodos: Hojas y tallos de *T. hypoleuca* fueron colectados. La actividad anti-inflamatoria se evaluó utilizando los modelos de edema plantar por carragenina y el edema auricular por aceite de croton en ratones. Se realizó la identificación cualitativa de los metabolitos secundarios presentes en los extractos metanólicos mediante un tamizaje fitoquímico preliminar.

Resultados: Las evaluaciones de la actividad anti-inflamatoria mostraron que el extracto metanólico de las hojas no posee actividad anti-inflamatoria a ninguna de las dosis evaluadas, mientras que el extracto metanólico de los tallos a la dosis de 500 mg/kg, mostró una actividad anti-inflamatoria significativa en el modelo de edema plantar por carragenina. En el modelo de edema auricular por aceite de croton el extracto metanólico de los tallos, administrado por vía oral e intraperitoneal, mostró una actividad anti-inflamatoria significativa en todas las dosis evaluadas. La actividad anti-inflamatoria encontrada podría deberse a la presencia de metabolitos como taninos, fenoles y alcaloides.

Conclusiones: Estos estudios demuestran la actividad anti-inflamatoria del extracto metanólico de los tallos de *Tabebuia hypoleuca* y constituyen el primer reporte dado a la especie como anti-inflamatorio.

Palabras Clave: Aceite de croton; anti-inflamatorio; carragenina; *Tabebuia hypoleuca*; tamizaje fitoquímico.

ARTICLE INFO

Received | Recibido: July 16, 2015.

Received in revised form | Recibido en forma corregida: August 6, 2015.

Accepted | Aceptado: August 9, 2015.

Available Online | Publicado en Línea: September 1, 2015.

Declaration of interests | Declaración de Intereses: The authors declare no conflict of interest.

Funding | Financiación: The authors confirm that the project has not funding or grants.

Academic Editor | Editor Académico: Gabino Garrido.



INTRODUCCIÓN

La inflamación surge como un mecanismo de defensa del organismo y se produce ante estímulos perjudiciales. Puede ser originada por factores externos o internos como lesiones por agentes mecánicos (corte, etc.), físicos (quemaduras), químicos (corrosivos), biológicos (microorganismos), inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad), fracturas de huesos, distensión muscular, etc. (Vane y Botting, 1995). Sin embargo bajo determinadas condiciones cuando el organismo es incapaz de completar el ciclo agresión-recuperación, la inflamación se desata de manera inapropiada y excesiva, se extiende a células y tejidos normales convirtiéndose en un proceso patológico que puede dañar las células y promover el desarrollo de muchas de las enfermedades (Menendez et al., 2010). Dentro de los fármacos utilizados para controlar y limitar las secuelas nocivas de la inflamación se encuentran los anti-inflamatorios esteroideos (AIES) y no esteroideos (AINES). Sin embargo, la presencia de efectos adversos como resultado del consumo de estos fármacos ha incentivado la búsqueda de nuevos agentes anti-inflamatorios más seguros y eficaces (Gómez et al., 2011).

Tabebuia hypoleuca (C. Wright) Urb. también conocida como “Roble macho” es una especie endémica de Cuba, originaria de la Sierra Maestra. Perteneció a la familia *Bignoniaceae* que comprende más de 120 géneros y 650 especies distribuidas en los bosques montanos, secos y de tierras bajas (Olmstead et al., 2009). Es un árbol de ramas densamente lepidotas, hojas simples, desiguales en cada par, elíptico-oblongas a elípticas, de 3 a 13 cm, agudas a obtusas o emarginadas y micronuladas en el ápice, redondeadas en la base, algo lepidotas en el haz cuando jóvenes, densamente albolepidotas y con nervios prominentes en el envés, flores de 1-3 en racimos terminales cortos, pedicelos cortos, cáliz lobulado, de 1 cm, densamente pardo-lepidoto, corola purpúrea, de 3-5 cm, lóbulos redondeados, pubérulos por dentro, cápsula algo angulosa, acuminada, de 7-8 cm, lepidota, de valvas 3-nervias (Alain, 1957).

Existen informes en la literatura científica de especies que pertenecen al género *Tabebuia* con potencial farmacológico como antifúngico, anti-parasitario, antineoplásico, analgésico, antibacteriano, anti-inflamatorio y antitumoral (Hofling et al., 2010; Higa et al., 2011; Sichaem et al., 2012; Suo et al., 2012; 2013). Sin embargo, no se encuentran estudios hasta el momento sobre la especie *Tabebuia hypoleuca*.

El objetivo de este trabajo fue determinar la actividad anti-inflamatoria aguda de los extractos metanólicos de las hojas y de los tallos de la especie *Tabebuia hypoleuca*, mediante los modelos de edema plantar por carragenina y edema auricular inducido por aceite de croton e identificar cualitativamente los metabolitos secundarios que, posiblemente presenten esta actividad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material vegetal y preparación de los extractos

El material vegetal (hojas y tallos) se colectó en el Jardín Botánico Nacional (JBN), ciudad de la Habana, fue identificado por el doctor Eldis R. Bécquer y una muestra se depositó en el herbario de la estación experimental con el número de registro HFC-88204.

Las hojas y tallos se secaron en una estufa a 47°C, se molieron hasta un tamaño de partícula de 40 mesh, y se almacenaron en sacos de polietileno en un lugar fresco con una temperatura promedio de 25°C y humedad relativa de 50%. Se tomaron 400 g de las hojas y 330 g de los tallos, a los cuales se les realizó una extracción sólido-líquido en Soxhlet con metanol calidad comercial (temperatura de 70°C, con un régimen de sifonadas cada 20 min durante 12 horas). Posteriormente los extractos totales en metanol se filtraron y se concentraron por rotovaporación hasta sequedad.

Animales

Se utilizaron ratones Balb/c machos, que fueron suministrados por el Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio

(CENPALAB, Santiago de Las Vegas, Habana, Cuba). Antes del experimento, los animales se adaptaron a las condiciones de laboratorio durante siete días (temperatura controlada 23 ± 2 °C, humedad relativa $60 \pm 10\%$, ciclos de 12 horas de luz/oscuridad con comida y agua *ad libitum*).

Diseño experimental

Todos los estudios se realizaron cumplimiento las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio. Los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices éticas para las investigaciones en animales de laboratorio y fueron aprobadas por el Comité Ético de Experimentación Animal del Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA), Mayabeque, Cuba.

Actividad anti-inflamatoria

Edema plantar inducido por carragenina

El modelo de edema plantar inducido por carragenina se llevó a cabo mediante el método descrito por Winter et al. (1962), modificado posteriormente para ratones por Sugishits et al. (1981). Se formaron ocho grupos de seis animales cada uno (peso corporal promedio de 23 ± 2 g) seleccionados aleatoriamente. Se midió el edema de la pata posterior derecha de los ratones con un calíper digital. Posteriormente se trataron los grupos experimentales (vía oral) siendo: control negativo (salina 0,9% + tween 80%), control positivo (indometacina 10 mg/kg), y grupos tratados (extractos metanólicos de las hojas y de los tallos en las dosis de 150, 300 y 500 mg/kg), administrados a un volumen de 0,02 mL/g.

Transcurrida una hora, se administraron 40 µL de una solución de carragenina al 3% en la aponeurosis plantar derecha de todos los animales. El edema de la pata inflamada se midió a las 1,5; 3; 4,5; 6 y 24 horas después de administrada la carragenina. El porcentaje de reducción del edema se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{(C_t - C_o) \text{ Control} - (C_t - C_o) \text{ Tratado}}{(C_t - C_o) \text{ Control}} \times 100$$

Donde:

C_t = Media del edema de la pata en cada tiempo.

C_o = Media del edema de la pata en el tiempo cero.

Edema auricular inducido por aceite de croton

El modelo fue conducido según el método descrito por Núñez et al. (2007) con algunas modificaciones. Se formaron grupos de seis animales cada uno (peso corporal promedio de 25 ± 2 g), seleccionados aleatoriamente. Se preparó una disolución al 5% de aceite de croton en etanol de 95°, como agente irritante. En este estudio se emplearon las vías de administración oral e intraperitoneal según el esquema siguiente:

Vía oral: un grupo control positivo al que se le administró indometacina 10 mg/kg, un grupo control negativo que recibió agua destilada y dos grupos problema que recibieron el extracto metanólico de los tallos a la dosis de 300 y 500 mg/kg.

Vía intraperitoneal: un grupo control positivo al que se le administró indometacina 10 mg/kg, un grupo control negativo que recibió agua destilada y un grupo problema que recibió el extracto metanólico de los tallos a la dosis de 50 mg/kg.

En todos los casos el volumen administrado fue de 0.02 mL/g. Transcurrida una hora (grupos tratados vía oral) y media hora (grupos tratados vía intraperitoneal) se administraron 50 µL del agente irritante (disolución de aceite de croton) en la superficie interna de la oreja derecha del ratón con una micropipeta automática (Humapette - Wiesbaden, Alemania), en la oreja izquierda solo se le aplicó el vehículo (etanol) constituyendo el control. Transcurridas seis horas después de la aplicación del agente irritante, se sacrificaron a los animales por dislocación cervical y se procedió a cortar con un sacabocado porciones circulares de 5 mm de la oreja inflamada y la no inflamada, pesándolas inmediatamente. La diferencia de peso entre la oreja derecha e izquierda se tomó como expresión del edema. Se calculó el porcentaje de inhibición del edema en los animales tratados

con respecto al grupo control por la siguiente fórmula:

$$\Delta \text{ peso (mg)} = \text{Peso de la oreja inflamada} - \text{Peso de la oreja no inflamada}$$

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left(\frac{\Delta \text{ Peso del grupo tratado}}{\Delta \text{ Peso del grupo control}} \right) \times 100$$

Estudio fitoquímico

En la identificación cualitativa de los principales grupos químicos se procedió según el método de tamizaje fitoquímico descrito por Rondina y Coussio (1969), basado en el fraccionamiento de un extracto inicial (extractos metanólicos de las hojas y los tallos) y la realización de reacciones de coloración y/o precipitación sobre las diferentes fracciones obtenidas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS 21.0. Los datos se expresaron como media \pm error estándar de la media (ESM), y se analizaron por ANOVA (análisis de varianza de una vía) seguido del test de Duncan para determinar las diferencias significativas entre los grupos tratados y el control. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Actividad anti-inflamatoria

Las especies del género *Tabebuia* se utilizan en la medicina popular por sus propiedades anti-inflamatorias (Maistro et al., 2010), encontrándose reportes que validan este uso en las especies *Tabebuia avellanedae* (Suo et al., 2012), *Tabebuia chrysantha* (Ospina et al., 2011), *Tabebuia rosea* y *Tabebuia ochracea* (Franco et al., 2013), entre otros.

Edema plantar inducido por carragenina

El modelo de inflamación inducido por carragenina es comúnmente utilizado para evaluar el efecto de los AINES. En ratones este modelo presenta dos fases distintas: una fase inicial, que comienza inmediatamente después de administrada la carragenina y permanece hasta las 6 h; y

una fase tardía que se inicia después de las 6 hasta las 72 horas. En este estudio se evaluó la actividad anti-inflamatoria solo en la fase inicial, en estas primeras seis horas participan la serotonina, PLA₂, histamina, cininas, metabolitos derivados del ácido araquidónico (leucotrienos y prostaglandinas) y óxido nítrico; mientras que en la fase tardía se produce un edema dependiente de la movilización de neutrófilos, aumento de la expresión de COX-2, disminución de la producción de óxido nítrico, con la migración de monocitos y macrófagos (Frode et al., 2001; Posadas et al., 2004; Nunes et al., 2007; Pedernera et al., 2010).

Los resultados muestran que el extracto metanólico de los tallos de *Tabebuia hypoleuca* a la dosis de 500 mg/kg, redujo significativamente el edema inducido por carragenina en ratones a partir de las tres horas, el resto de los grupos tratados (extracto metanólico de los tallos a 150 y 300 mg/kg, y de las hojas a 150, 300 y 500 mg/kg) no mostraron diferencias significativas a las dosis evaluadas con respecto al grupo control negativo. En el grupo tratado con la indometacina (10 mg/kg), fármaco de referencia para este ensayo, se observó también una disminución del edema a partir de las tres horas (Fig. 1). Los mayores porcentajes de inhibición del edema se observaron con el extracto metanólico de los tallos a la dosis de 500 mg/kg (Tabla 1).

Edema auricular inducido por aceite de croton

El modelo de edema auricular inducido por aceite de croton, es un modelo de inflamación local o tópica ampliamente utilizado para evaluar la actividad anti-inflamatoria en extractos y fracciones de productos naturales. Se utiliza farmacológicamente para provocar una inflamación localizada en las orejas de los animales de laboratorio, inflamación que responde a los anti-inflamatorios no esteroideos (Hetter, 2000).

Los resultados obtenidos con este modelo indican que el extracto metanólico de los tallos administrado oralmente en dosis de 300 y 500 mg/kg, inhibe significativamente el edema en la oreja del ratón, y no se observa una relación dosis/efecto. La indometacina empleada como control positivo también disminuyó significativamente el edema auricular inducido por aceite de

croton en ratones. El extracto metanólico de los tallos administrado por vía intraperitoneal en dosis de 50 mg/kg, y la indometacina en dosis de 10 mg/kg, reducen significativamente el edema en la oreja del ratón (Fig. 2).

El porcentaje de inhibición del edema en los animales tratados con el extracto metanólico por vía oral en dosis de 300 y 500 mg/kg, disminuyó de manera significativa con relación al grupo

control negativo que recibió agua destilada por la misma vía y no existieron diferencias entre los grupos tratados y control positivo. Así mismo, el porcentaje de inhibición del edema en los animales tratados vía intraperitoneal en dosis de 50 mg/kg presentó diferencias estadísticamente significativas con relación al grupo control negativo (Fig. 2).

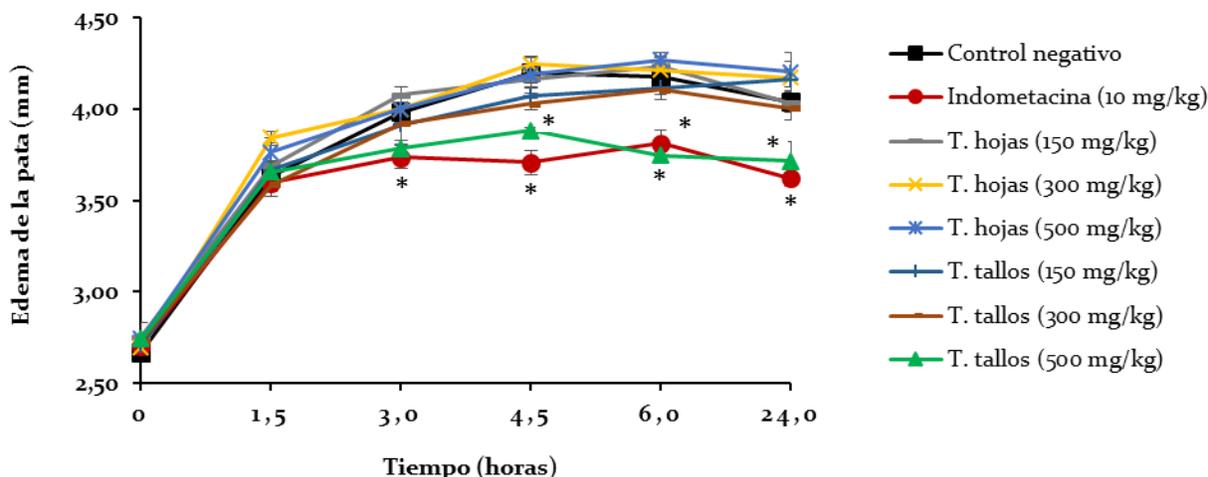


Figura 1. Efecto de los extractos metanólicos de las hojas y de los tallos de *Tabebuia hypoleuca* (T) a diferentes dosis e indometacina por vía oral, en el edema plantar por carragenina al 3% en ratones. Los valores se presentan como media ± ESM, (n=6), *p<0.05 comparado con el control negativo (Test de Duncan).

Tabla 1. Porcentaje de reducción del edema plantar inducido por carragenina en ratones de los extractos metanólicos de las hojas y los tallos de *Tabebuia hypoleuca* (T) e indometacina, administrados por vía oral y observado durante 24 h.

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	(% de Inhibición)				
		1,5 h	3,0 h	4,5 h	6,0 h	24 h
Control	-	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
T. hojas	150	2,42	SE	7,42	1,33	6,33
T. hojas	300	SE	0,13	SE	SE	SE
T. hojas	500	SE	3,81	5,23	SE	SE
T. tallos	150	0,69	8,39	11,01	6,53	SE
T. tallos	300	11,18	9,15	15,16	8,62	6,82
T. tallos	500	5,02	20,33	25,30	33,22	28,87
Indometacina	10	7,09	20,97	34,15	26,02	32,64

Se define como criterio de selección un porcentaje de inhibición del edema mayor o igual a 20%, n=6 (González et al., 2007). SE = Sin efecto.

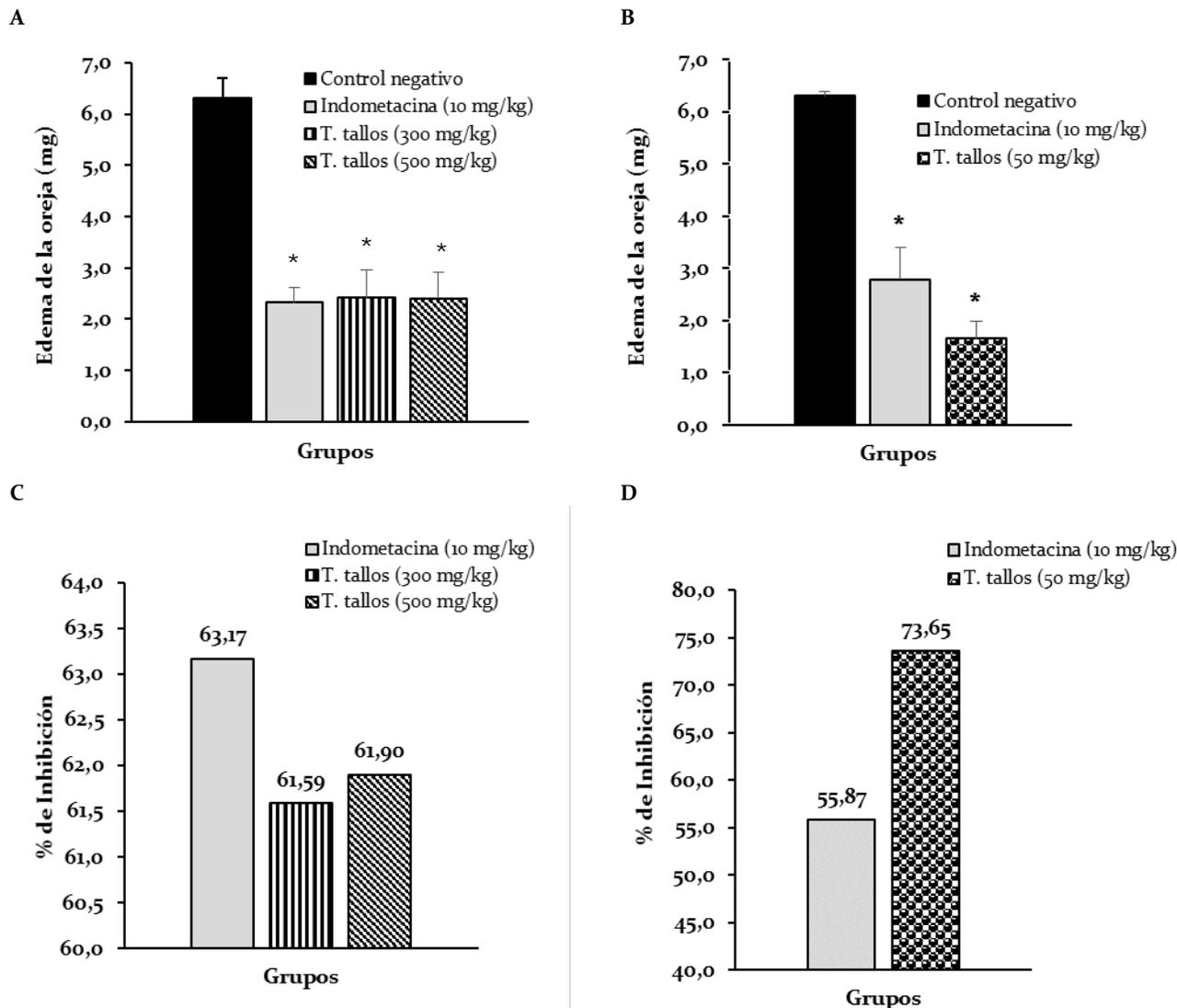


Figura 2. Efecto del extracto metanólico de los tallos de *Tabebuia hypoleuca* (T) e indometacina, en el edema auricular inducido por aceite de croton administrado por vía oral (A) e intraperitoneal (B) en ratones. Los valores se presentan como media ± ESM (n=6), *p < 0.05 comparado con el control negativo (Test de Duncan). Porcentaje de inhibición del edema auricular en ratones (n=6), del extracto metanólico e indometacina administrado por vía oral (C) e intraperitoneal (D); se define como criterio de selección un porcentaje de inhibición del edema mayor al 30% (González et al., 2007).

En el edema auricular por aceite de croton se liberan mediadores de tipo eicosanoides y se induce la degranulación de mastocitos, es por ello que los compuestos inhibidores de la biosíntesis y/o liberación de prostaglandinas y leucotrienos o los fármacos antagonistas de sus respectivos receptores, pueden atenuar el proceso inflamatorio inducido (Núñez et al., 2007).

Los resultados obtenidos en los modelos de edema plantar inducido carragenina al 3% y el edema auricular inducido por aceite de croton en

ratones, pudiesen estar relacionados e indican un posible efecto esteroidal, inhibidor de la ciclooxigenasa y/o lipoxigenasa, o antagonismo de los receptores de los metabolitos pro-inflamatorios liberados.

Es importante destacar que algunos agentes terapéuticos anti-inflamatorios disminuyen los síntomas de la inflamación al interrumpir la cadena metabólica de los prostanoides y pueden causar lesiones gástricas colateralmente. En este estudio, con la administración del extracto meta-

nólico de *Tabebuia hypoleuca* no se observaron lesiones macroscópicas en la mucosa gástrica de los ratones, presentando un aspecto normal, comparable al grupo control.

Estudio fitoquímico

El estudio fitoquímico preliminar sugiere que en el extracto metanólico de las hojas de *Tabebuia hypoleuca*, podrían estar presentes metabolitos como taninos, fenoles, alcaloides, triterpenos y esteroides; y en el extracto metanólico de los tallos taninos, fenoles y alcaloides (Tabla 2).

Este estudio da una idea de los metabolitos secundarios que se podrían encontrar en esta especie, ayudando a buscar los principios activos presentes. Metabolitos como fenoles, taninos, alcaloides, triterpenos y esteroides; pueden estar relacionados con la actividad anti-inflamatoria encontrada entre otras (Cabrera et al., 2012).

En el género *Tabebuia* los principales constituyentes incluyen furanonaftoquinonas (Zani et al., 1991; De Oliveira et al., 1993; Díaz y Medina, 1996), naftoquinonas (Manners y Jurd, 1976; Girard et al., 1988), ácido benzoico y derivados del benzaldehído (Wagner et al., 1989), quinonas (Sharma et al., 1988),

ciclopenteno dialdehidos (Koyama et al., 2000; Sichaem et al., 2012), flavonoides (Blatt et al., 1996) y glicósidos (Warashina et al., 2006; Suo et al., 2013). Dentro de las naftoquinonas, el lapachol y la beta lapachona se han estudiado intensivamente dadas sus propiedades anti-inflamatorias y anticancerígenas (De Almeida et al., 1990; Dolan et al., 1998; Renou y cols., 2003). Por ejemplo, de la especie *Tabebuia impetiginosa* se han aislado compuestos como quinonas, furanonaftoquinonas, lapachol y naftoquinonas, y se ha demostrado que dichos compuestos tienen actividad antitumoral y anti-inflamatoria (De Santana et al., 1968).

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos demuestran que el extracto metanólico de los tallos de *Tabebuia hypoleuca* posee efecto anti-inflamatorio, que no ha sido informado previamente para esta especie.

Futuros estudios fitoquímicos y farmacológicos ya en marcha nos permitirán identificar los principios activos responsables del efecto, así como determinar el mecanismo de acción por el que estos compuestos ejercen sus propiedades anti-inflamatorias.

Tabla 2. Resultados de la identificación cualitativa en los extractos metanólicos de las hojas y los tallos de *Tabebuia hypoleuca*.

Compuesto	Prueba	Hojas	Tallos
Taninos	Gelatina	+	+
Aminas	Ninhidrina	-	-
Fenoles	FeCl ₃	+	+
Triterpenos y Esteroides	Lieberman-Burchard	+	-
Quinonas	Borntrager	-	-
Flavonoides	Shinoda	-	-
Leucoantocianidinas	Rosenheim	-	-
Alcaloides	Mayer	+	+
	Hager	+	+
	Wagner	+	+
	Dragendorf	+	+

+: Prueba positiva

-: Prueba negativa

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Técnico Rafael Lorenzo Miranda por el apoyo en el trabajo experimental, al Dr. Eldis R. Bécquer por la identificación del material vegetal, y a la Dra. Hildelisa Saralegui Boza por su ayuda con la información sobre la especie.

REFERENCIAS

- Alain (1957). Flora de Cuba, 4. Dicotiledóneas: Melastomataceae a Plantaginaceae. – Contr. Ocas. Mus. Hist. Nat. Colegio “De La Salle” 16.
- Blatt CTT, Salatino A, Salatino MLF (1996) Flavonoids of *Tabebuia caraiba* (Bignoniaceae). *Biochem Syst Ecol* 24: 89.
- Cabrera HR, Morón FJ, Victoria MC, García AI, Acosta L (2012) Composición fitoquímica de partes aéreas frescas de *Phania matricarioides*. *Rev Cubana Plant Med* 17: 268-278.
- De Almeida ER, Da Silva AA, Dos Santos ER, Correia CA (1990) Anti-inflammatory action of lapachol. *J Ethnopharmacol* 29: 239-41.
- De Oliveira AB, Raslan DS, G. de Oliveira G, Maia JGS (1993) Lignans and naphthoquinones from *Tabebuia incana*. *Phytochemistry* 34: 1409-1412.
- De Santana CF, de Lima O, d' Albuquerque IL, Lacerda AL, Martins DG (1968) Antitumoral and toxicological properties of extracts of bark and various wood components of Pau d'arco (*Tabebuia avellanedae*). *Rev Inst Antibiot* 8: 89-94.
- Díaz F, Medina JD (1996) Furanonaphthoquinones from *Tabebuia ochracea* ssp neochrysanta. *J Nat Prod* 59: 423-424.
- Dolan ME, Frydman B, Thompson CB, Diamond AM, Garbiras BJ, Safa AR (1998) Effects of 1,2-naphthoquinones on human tumor cell growth and lack of cross-resistance with other anticancer agents. *Anti-cancer drugs* 9: 437-48.
- Franco LA, Castro JP, Ocampo YC, Pájaro IB, Díaz F (2013) Actividad anti-inflamatoria, antioxidante y antibacteriana de dos especies del género *Tabebuia*. *Rev Cubana Plant Med* 18: 34-46.
- Frode TS, Souza GE, Calixto JB (2001) The modulatory role played by TNF-alpha and IL-1 beta in the inflammatory responses induced by carrageenan in the mouse model of pleurisy. *Cytokine* 13: 162-168.
- Girard M, Kindack D, Dawson BA, Ethier JC, Awang DVC, Gentry AH (1988) Naphthoquinone constituents of *Tabebuia* spp. *J Nat Prod* 51: 1023-1024.
- Gómez HA, González KN, Medina JD (2011) Actividad anti-inflamatoria de productos naturales. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat* 10: 182-217.
- González MC, Ospina LF, Calle J, Rincón J (2007) Evaluación de extractos y fracciones de plantas colombianas en modelos de inflamación aguda, subcrónica y crónica. *Rev Colomb Cienc Quím Farm* 36: 166-174.
- Hetter GP (2000) An examination of the phenol-croton oil Peel: Part I. Dissecting the formula. *Plast Reconstr Surg* 105: 227-239.
- Higa RA, Aydos RD, Silva IS, Ramalho RT, Souza AS (2011) Study of the antineoplastic action of *Tabebuia avellanedae* in carcinogenesis induced by azoxymethane in mice. *Acta Cir Bras* 26: 125-128.
- Hofling JF, Anibal PC, Obando-Pereda GA, Peixoto IA, Furlletti VF, Foglio MA (2010) Antimicrobial potential of some plant extracts against *Candida species*. *Braz J Biol* 70: 1065-1068.
- Koyama J, Morita I, Tagahara K, Hirai K-I (2000) Cyclopentene dialdehydes from *Tabebuia impetiginosa*. *Phytochemistry* 53: 869-872.
- Maistro EL, Fernandes DM, Pereira FM, Andrade SF (2010) Lapachol induces clastogenic effects in rats. *Planta Med* 76: 858-862.
- Manners GD, Jurd L (1976) A new naphthaquinone from *Tabebuia guayacan*. *Phytochemistry* 15: 225-256.
- Menendez R, Fernández MD, García N (2010) Las algas marinas como fuente de nuevos agentes anti-inflamatorios. *Rev Electr Agencia Medio Amb* 19: 1683-1692.
- Nunes FPB, Sampaio SC, Santoro ML, Sousa MC (2007) Long-lasting anti-inflammatory properties of *Crotalus durissus terrificus* snake venom in mice. *Toxicol* 49: 1090-1098.
- Núñez Y, Montero C, Aguero S, Muñoz A (2007). Efecto anti-inflamatorio preclínico del polvo seco de *Calendula officinalis*. *Lat Am J Pharm* 26: 548-552.
- Olmstead RG, Zjhra ML, Lohmann LG, Grose SO, Eckert AJ (2009) A molecular phylogeny and classification of Bignoniaceae. *Am J Bot* 96: 1731-1743.
- Ospina LF, Aragon DM, Vergel NE, Isaza G, Pérez JE (2011) Anti-inflammatory and antioxidant activities of *Phenax rugosus* (Poir.) Wedd and *Tabebuia chrysanta* G. Nicholson. *Vitae* 18: 49-55.
- Pedernera AM, Guardia T, Calderón CE, Rotelli AE, De la Rocha NE, Saad JR, López MA, Aseff SG, Pelzer LE (2010) Anti-inflammatory effect of *Acacia visco* extracts in animal models. *Inflammopharmacology* 18: 253-260.
- Posadas I, Bucci M, Roviezzo F, Rossi A, Parente L, Sautebin L, Cirino G (2004) Carrageenan-induced mouse paw oedema is biphasic, age-weight dependent and displays differential nitric oxide cyclooxygenase-2 expression. *Br J Pharmacol* 142: 331-338.
- Renou SG, Asis SE, Abasolo MI, Bekerman DG, Bruno AM (2003) Monoarylhidrazones of alpha-lapachone: synthesis, chemical properties and antineoplastic activity. *J Pharm Sci* 58: 690-695.
- Rondina RVD, Coussio JD (1969) Estudio fitoquímico de plantas medicinales (I). *Rev Investig Agropecu* 6: 351-366.

- Sharma PK, Khanna RN, Rohatgi BK, Thomson RH (1988) Tecomaquinone-III: A new quinone from *Tabebuia pentaphylla*. *Phytochemistry* 27(2): 632-633.
- Sichaem J, Kaennakam S, Siripong P, Tip-Pyang S (2012) Tabebuialdehydes A-C, cyclopentene dialdehyde derivatives from the roots of *Tabebuia rosea*. *Fitoterapia* 83: 1456-1459.
- Sugishits E, Amagaya S, Ogihara Y (1981) Anti-inflammatory testing methods: comparative evaluation of mice and rats. *J Pharmacobiodyn* 8: 565-575.
- Suo M, Isao H, Kato H, Takano F, Ohta T (2012) Anti-inflammatory constituents from *Tabebuia avellanedae*. *Fitoterapia* 83: 1484-1488.
- Suo M, Ohta T, Takano F, Jin S (2013) Bioactive phenylpropanoid glycosides from *Tabebuia avellanedae*. *Molecules* 18: 7336-7345.
- Vane JR, Botting RM (1995) New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 44: 1-10.
- Wagner H, Kreher B, Lotter H, Hamburger MO, Cordell GA (1989) Structure determination of new isomeric naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones from *Tabebuia avellanedae* by the selective-INEPT technique. *Helv Chim Acta* 72: 659-667.
- Warashina T, Nagatani Y, Noro T (2006) Constituents from the bark of *Tabebuia impetiginosa*. *Chem Pharm Bull* 54: 14-20.
- Winter CA, Risley EA, Nuss GW (1962) Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc. Soc Exp Biol Med* 111: 544-547.
- Zani CL, De Oliveira AB, De Oliveira GG (1991) Furanonaphthoquinones from *Tabebuia ochracea*. *Phytochemistry* 30: 2379-2381.
-