



VALÉRIA RAMOS SANTOS

**PRINCIPAIS ENSAIOS FARMACOPEICOS DE
ÓLEORRESINA DE COPAÍBA (*COPAIFERA SPP*)**

Macapá
2021

VALÉRIA RAMOS SANTOS

**PRINCIPAIS ENSAIOS FARMACOPEICOS DE
ÓLEORRESINA DE COPAÍBA (*COPAIFERA SPP*)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Macapá – FAMA, como requisito parcial para a obtenção do título de graduado em Farmácia.

Orientador: Prof. Josiane Avila

Macapá
2021

VALÉRIA RAMOS SANTOS

**PRINCIPAIS ENSAIOS FARMACOPEICOS DE
ÓLEORRESINA DE COPAÍBA (*COPAIFERA SPP*)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Macapá – FAMA, como requisito parcial para a obtenção do título de graduado em Farmácia.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Bruno de Sousa Carvalho Tavares

Prof. Augusto de Oliveira Júnior

Prof.^a Rachel Jones dos Santos

Macapá, 4 de junho de 2021.

Dedico para os meus pais. Vocês são as melhores pessoas da minha vida. São meus amigos. São meus brigões prediletos. São espertos e experientes nas comidinhas. Amo vocês. Não sei o que seria de mim sem vocês na minha educação.

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Aos meus pais.

Aos meus familiares.

Aos meus grandes amigos e colegas de curso.

Aos professores da Faculdade de Macapá – FAMA.

“Conhecer os outros é inteligência, conhecer a si próprio é verdadeira sabedoria. Controlar os outros é força, controlar a si próprio o é verdadeiro poder”.

(Lao-Tsé)

SANTOS, Valéria Ramos. **Principais ensaios farmacopeicos de óleoresina de copaíba (*copaifera spp*)**. 2021. 34 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Macapá – FAMA, Macapá, 2021.

RESUMO

O trabalho apresenta estudos sobre o tema “Principais ensaios farmacopeicos de óleoresina de copaíba (*copaifera spp*)”. O objetivo geral do estudo foi analisar testes são adotados nos ensaios farmacopeicos de óleoresina de copaíba (*copaifera spp*). Foi organizada a revisão bibliográfica a partir de artigos e trabalhos previamente publicados sobre o tema. Para a pesquisa, foram utilizadas as bases de dados Scielo (Biblioteca Eletrônica Científica Online), Bireme (Biblioteca Regional de Medicina), Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e os recursos de pesquisa do Google Acadêmico, pesquisando-se através das palavras chaves e utilizando publicações dos últimos 10 anos. Os resultados foram organizados em tres capítulos e abordaram os conceitos de plantas medicinais e o seu processo de comercialização no mundo e no Brasil. Também expuseram análises sobre os conceitos e o controle de qualidade adotados nas medicações fitoterápicas. E, também, foram elencadas os principais ensaios farmacopeicos para avaliação da qualidade do óleoresina de copaíba (*copaifera spp*). Dessa forma, concluiu-se que os processos para determinar os parâmetros analíticos simples, como os que são evidenciados e conclusivos pelos índices de acidez e de éster, as possíveis adulterações grosseiras da óleoresina de copaíba comercializada em feiras livres e em farmácias/drogarias, para que seja possível subsidiar a adoção de métodos de controle de qualidade da óleoresina de copaíba. E que, os principais ensaios farmacopeicos foram: avaliação da solubilidade dos fármacos e do desenvolvimento do método de dissolução para fins de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo; índice de acidez e peróxido; índice de saponificação (IS); teste de uniformidade de doses unitárias; cromatografia em fase gasosa equipada com detector seletivo de massas (GC-MS); e, cromatografia em fase gasosa com detector de ionização de chama (GC-FID).

Palavras chave: Ensaios farmacopeicos. Óleoresina. *Copaifera spp*.

SANTOS, Valéria Ramos. **Main pharmacopoeial trials of copaiba oil** (*copaifera spp*). 2021. 34 f. Course Conclusion Paper (Graduation in Pharmacy) – Faculdade de Macapá – FAMA, Macapá, 2021.

ABSTRACT

The work presents studies on the topic “Main pharmacopoeial trials of copaiba oil (*copaifera spp*)”. The general objective of the study was to analyze tests adopted in the pharmacopoeial tests of copaiba oil (*copaifera spp*). The bibliographic review was organized based on articles and works previously published on the topic. For the research, the databases Scielo (Electronic Scientific Online Library), Bireme (Regional Library of Medicine), Lilacs (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences) and Google Scholar search resources were used, searching using key words and using publications from the last 10 years. The results were organized in three chapters and addressed the concepts of medicinal plants and their commercialization process in the world and in Brazil. They also exposed analyzes on the concepts and quality control adopted in herbal medicines. And, also, the main pharmacopoeial tests for the evaluation of the quality of the oleoresin of copaiba (*copaifera spp*) were listed. Thus, it was concluded that the processes to determine the simple analytical parameters, such as those that are evidenced and conclusive by the acidity and ester indices, the possible gross adulterations of copaiba's oleoresin marketed in open markets and in pharmacies / drugstores, for that it is possible to subsidize the adoption of methods of quality control of oleoresin from copaiba. And that, the main pharmacopoeial tests were: evaluation of the solubility of the drugs and the development of the dissolution method for purposes of pharmaceutical equivalence and comparative dissolution profile; acidity and peroxide index; saponification index (IS); unit dose uniformity test; gas chromatography equipped with a selective mass detector (GC-MS); and, gas chromatography with flame ionization detector (GC-FID).

Keywords: Pharmacopoeial assays. Oleoresin. *Copaifera spp*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 PLANTAS MEDICINAIS NO MUNDO E NO BRASIL	12
3 MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS	17
4 ÓLEORRESINA DE COPAÍBA: ENSAIOS FARMACÓPICOS.....	22
5 CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

O trabalho apresenta estudos sobre o tema “Principais ensaios farmacopeicos de óleorresina de copaíba (*copaifera* spp)”. Temática relevante por demonstrar que a extração de óleoessina é uma pratica cultural e um dos meios mais comuns de geração de renda nas comunidades do interior do amazonas. Das pequenas cidades do interior da Amazônia, os óleos de copaíba são transportados para cidades de Manaus e Belém, de onde são exportadas para Europa e América do norte ou enviados para regiões sudeste para serem vendidos pelas farmácias que comercializam produtos naturais.

O tema do trabalho “Principais ensaios farmacopeicos de óleorresina de copaíba (*copaifera* spp)” também se mostrou relevante para o desenvolvimento das abordagens sobre os usos das plantas medicinais, a qual tem base na tradição familiar e tornou-se prática generalizada na medicina popular. Uma das origens do sistema brasileiro de plantas medicinais deriva das características peculiares da flora da região amazônica associada à absorção de conhecimentos indígenas e quilombolas pelo caboclo.

O Brasil possui uma vasta área territorial com diversificados biomas (Amazônia, Cerrado, Mata atlântica, Pampa e Pantanal) isso oferece uma grande variedade de solos e climas que enriquece a fauna e flora nos seus diversos ecossistemas. O Brasil possui entre 15 – 20% de toda a biodiversidade mundial, é considerado o país com maior numero de espécie endêmicas, com aproximadamente 55 mil espécie de plantas (ZANIRATO, 2010).

Dessa forma, espera-se nesse estudo, revisar literaturas que descrevem os processos para determinar os parâmetros analíticos simples, como os que são evidenciados e conclusivos pelos índices de acidez e de éster, as possíveis adulterações grosseiras da óleorresina de copaíba comercializada em feiras livres e em farmácias/drogarias, para que seja possível subsidiar a adoção de métodos de controle de qualidade da óleorresina de copaíba. E dessa forma, buscou-se responder o seguinte problema de pesquisa: Quais são os ensaios farmacopeicos de óleorresina de copaíba (*copaifera* spp)?

Dessa forma, pretende-se, como objetivo geral do estudo, analisar testes são adotados nos ensaios farmacopeicos de óleorresina de copaíba (*copaifera* spp). Em relação aos objetivos específicos, pretende-se: descrever abordagens teóricas que

explicam os conceitos de plantas medicinais e o seu processo de comercialização no mundo e no Brasil, abordar os conceitos e o controle de qualidade adotados nas medicações fitoterápicas e elencar os principais ensaios farmacopeicos para avaliação da qualidade do óleo-resina de copaíba (*copaifera* spp).

Foi organizada a revisão bibliográfica a partir de artigos e trabalhos previamente publicados sobre o tema. Para a pesquisa, foram utilizadas as bases de dados Scielo (Biblioteca Eletrônica Científica Online), Bireme (Biblioteca Regional de Medicina), Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e os recursos de pesquisa do Google Acadêmico, pesquisando-se através das palavras chaves e utilizando publicações dos últimos 10 anos. Os dados foram analisados sob o uso do método de pesquisa bibliográfica, e organizados em capítulos através da análise de conteúdos, interpretação e apresentação conforme a abordagem de cada item e subitens capitulares.

2 PLANTAS MEDICINAIS NO MUNDO E NO BRASIL

2.1 ESTUDOS CONCEITUAIS

O conceito de plantas medicinais refere-se a toda e qualquer planta que atua de maneira benéfica no combate ou minimização de qualquer malefício no organismo humano. Os vegetais apresentam uma série de reações químicas versáteis o que lhes confere uma vasta variabilidade estrutural ao seu metabolismo pela produção de centenas de substâncias (VASCONCELOS; BARROS, 2017; LIMA et al., 2014).

Em outro conceito, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu planta medicinal como sendo todo e qualquer vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursoras de fármacos semissintéticos. Além disso, epidemiologicamente divulgou que entre 65-80% da população de países em desenvolvimento usam plantas medicinais como fim terapêutico (JANUÁRIO; SILVÉRIO-LOPES, 2014).

As vantagens conseguidas no tratamento com plantas medicinais são inegáveis e a excelente relação custo/benefício, ou seja, ação biológica eficaz com baixa toxicidade e efeitos colaterais devem ser aproveitados, uma vez que a natureza oferece gratuitamente a cura para as doenças sendo esta terapia já reconhecida pela OMS (VASCONCELOS; BARROS, 2017).

O conhecimento sobre o uso terapêutico de plantas, uma das práticas mais antigas para cuidar da saúde humana, vem sendo repassado, ao longo do tempo, de geração a geração, e ainda hoje representa a principal forma de tratamento de doenças para grande parcela da população, seja no meio rural ou urbano (FISCHER et al., 2019).

2.2 PLANTAS MEDICINAIS NO MUNDO

A utilização de plantas medicinais já era comum nas primeiras civilizações, por ser usada como alimento e também para outros fins (como diagnóstico, profilaxia e/ou cura). O consumo dessas estruturas é milenar em virtude das vantagens que promove na saúde dos seres humanos, e pela relação custo x benefício comparando-as aos medicamentos industrializados (RIBEIRO, 2019).

Inscrições em manuscritos históricos chineses datados de 5.000 a.C. já faziam referência ao conhecimento tradicional com relação ao consumo e terapias curativas com o uso de plantas medicinais. No Egito, por volta de 1.600 a.C. o papiro egípcio de Elbers já listava medicamentos feitos a partir de plantas, animais e minerais que até hoje são muito utilizados em todo o mundo para a culinária e para embalsamar os mortos (BRASIL, 2019).

Por volta de 1.000 a.C. datam-se as inscrições dos povos sumérios da Mesopotâmia descrevendo receitas valiosas que só eram conhecidas por sábios e feiticeiros utilizando plantas medicinais. Nesse mesmo período, há documentos históricos da Índia que também descrevem o uso tradicional de ervas por meio da infusão e da difusão até hoje, caso do alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*), gengibre (*Zingiber officinale Roscoe*), mirra (*Commiphora myrrha (Nees) Baillon*), manjerição (*Ocimum basilicum*), alho (*Allium sativum L.*), cúrcuma (*Curcuma domestica L.*), acônito (*Aconitum napellus L.*) e aloés (*Aloe sp.*) (BRASIL, 2019).

Há documentos históricos que descrevem a existência, na Grécia Antiga, de um jardim com mais de 300 espécie de ervas, que era administrado por Aristóteles (384-322 a.C.) e por Teofrasto (conhecido como pai da botânica – 372-287 a.C.), assim, acrescidas mais algumas espécies de plantas medicinais, surgia o primeiro Herbário Ocidental. Nessa mesma época, os romanos antigos também idealizaram novas concepções para usos de plantas medicinais, concebidas por Galeno (129-200 d.C.), o qual desenvolveu misturas complexas de conhecida como forma galênicas que foram experimentadas com as antigas misturas egípcias e gregas que já tinham sido documentadas (BRASIL, 2019).

Até o século XV poucas pesquisas documentam as inovações com o uso de plantas medicinais no mundo. Somente em 1493 surgiram os primeiros registros europeus com Paracelsus que notabilizou-se por ter criado a Doutrina da Signatura que já não é tão utilizada atualmente. Nos séculos XVIII e XIX ganham destaques o fârmaco alemão Hahnemann (1755-1843) por ter desenvolvido a Homeopatia, e o fârmaco alemão Serturmer (1783-1841) que foi pioneiro na extração de ingredientes ativos das plantas e em 1816 identificou o primeiro alcaloide: a morfina (BRASIL, 2019).

2.3 PLANTAS MEDICINAIS NO BRASIL

Historicamente, remonta-se às décadas de 1560 e 1570 quando o Padre José de Anchieta (considerado o primeiro boticário de Piratininga, atual cidade de São Paulo) detalhou em suas cartas as plantas comestíveis e medicinais do Brasil pela primeira vez, as quais, já eram muito utilizadas pelos índios para fins curativos. Com a expansão dos usos, tornou-se comercializada por boticários, que passaram a lucrar com as vendas de plantas medicinais e cresceram suas estruturas comerciais e industriais. Salienta-se que a chamada Real Botica de São Paulo (Figura 1) foi a primeira farmácia oficial da cidade, que comercializava, essencialmente, medicamentos e plantas medicinais (MADALENO, 2016).

No século XX a medicina alopática (do grego *allos* + *pathos*, método de combater doenças por meios contrários à natureza delas) ainda tinha as plantas como principais matérias-primas, tanto que em 1926 foi publicada a 1ª Farmacopeia Brasileira, descrevendo os usos de 183 espécies de plantas medicinais brasileiras, contendo descrições macro e microscópicas das drogas (MADALENO, 2016).

O advento da microbiologia, as investidas da terapêutica no campo da química e o distanciamento do pensamento médico das concepções hipocráticas que atribuíam uma força curativa à natureza transformariam esse cenário, possibilitando o desenvolvimento de um grande número de novos medicamentos, cada vez mais eficazes na proteção e no combate a doenças específicas (MERA et al., 2018).

Nestas décadas relacionadas verifica-se uma tendência mundial de aumento na demanda por fitoterápicos, sendo influenciada por fatores econômicos, pois além de serem mais baratos, são também mais acessíveis que o medicamento sintético tem fatores sociais e culturais, e, o Brasil, apresenta grandes fatores de vegetais para a produção de fitoterápicos. Entretanto, vale salientar que as práticas de fitoterapia estão presentes no território brasileiro há muito tempo, ligadas à medicina popular e às práticas culturais ancestrais enraizadas em todas as regiões do país (MERA et al., 2018).

Em 1990 com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) e o uso de plantas medicinais e fitoterápicos, tanto sob novas bases provenientes do período de globalização, como aquele enraizado culturalmente nos diversos lugares do país passaram a dividir e a convergir projetos comuns (RIBEIRO, 2019).

Em 1992 ocorreu a Eco-92¹ onde foi assinada a Convenção sobre Diversidade Biológica (CDB)². Nesta ficou estabelecido que os 188 países signatários deveriam se responsabilizar pela conservação da diversidade biológica, utilização sustentável de seus componentes e a repartição justa e equitativa dos benefícios derivados da utilização dos recursos genéticos. Foi destacada ainda a importância dos conhecimentos tradicionais de povos indígenas e de comunidades locais e de sua preservação (RIBEIRO, 2019).

Em 19 de setembro de 1990 foi instituída a Lei nº 8.080 que organizou o acesso universal e igualitário às ações de saúde e também, formulou a política de medicamentos, que acabou por fortalecer a fitoterapia e seus usos no Sistema Único de Saúde (SUS), dispondo recursos para intensificar as ações do Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos, que estabeleceu o valor farmacológico de preparações à base de plantas medicinais com o objetivo de incluí-las na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) (ROQUETTE, 2014).

Em 1996 aconteceu a 10ª Conferência Nacional de Saúde e os representantes da Atenção básica acataram incorporar no SUS as estratégias curativas da fitoterapia, acupuntura e homeopatia, denominadas como “terapias alternativas” e/ou “práticas populares”. E assim, foram adotadas medidas administrativas pelo Ministério da Saúde para criar diretrizes para usos e recomendações terapêuticas e farmacológicas (REIS, 2018).

Em 2006 foi organizada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPICS), que ampliou a concepção clínica e curativa das plantas medicinais (entendidas por: fitoterapia, homeopatia, medicina tradicional chinesa/acupuntura e termalismo social/crenoterapia) (REIS, 2018).

Em 2008 foi publicada pelo Ministério da Saúde (MS) a Portaria Interministerial nº 2960 que criou o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos estabelecendo ações para acesso seguro e uso racional, além de também desenvolver tecnologias e inovar no uso sustentável da biodiversidade

¹ Conferência da Organização das Nações Unidas (ONU) sobre o Meio Ambiente e o Desenvolvimento, ficou conhecida como Eco-92 por ter acontecido em de junho de 1992 na cidade do Rio de Janeiro, com o objetivo de debater os problemas ambientais mundiais (EDLER, 2006, p. 23).

² A conservação dos recursos genéticos fora do seu ambiente de ocorrência natural e a conservação dos recursos no próprio local de ocorrência natural dos recursos, compreende práticas milenares usadas pelo homem na agricultura, envolvendo a transferência de conhecimento e de materiais genéticos selecionados e adaptados, bem como o seu intercâmbio, sendo ainda hoje a principal forma de conservação genética da agrobiodiversidade (BRASIL, 1992).

brasileira e o desenvolvimento do Complexo Produtivo da Saúde, assim como verificar a ampliação das opções terapêuticas aos usuários e a garantia de acesso a plantas medicinais e fitoterápicos e serviços relacionados pelo SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Atualmente, a regulamentação das plantas medicinais e suas substâncias identificadas (derivados) tem sido realizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que busca proteger e promover a saúde da população, garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de acesso (CEOLIN et al., 2016).

Portanto, considera-se que o uso das plantas medicinais representa um método terapêutico muito difundido em diversas regiões do mundo. Esta prática está incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2006 e corresponde ao tratamento de escolha para diversos problemas, sobretudo para populações que tem acesso frequente a áreas rurais (REIS, 2018).

Portanto, pôde-se compreender os principais aspectos históricos e conceituais das plantas medicinais no mundo e no Brasil, e no próximo capítulo, serão apresentados estudos teóricos que abordam as principais características e funcionalidades dos medicamentos fitoterápicos, considerando suas especificidades e suas finalidades farmacogênicas.

3 MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Fitoterapia é um termo que resulta da combinação de dois termos (*Phito* = planta e *Therapia* = tratamento) que sintetizam suas finalidades precípua, tornar-se terapia complementar ou alternativo como adoção de estratégias terapêuticas que utilizam propriedades farmacológicas das plantas naturais (plantas medicinais) com potenciais bioativos, e que, podem prevenir, curar ou tratar diversas patologias que podem interferir a saúde e qualidade de vida dos seres humanos (BRUNING et al., 2012).

Para não se generalizar as considerações, apresenta-se também alguns postulados de diferentes estudos para auxiliar na conceituação da fitoterapia. No caso do estudo de Fontenele et al. (2013, p. 33), constatou-se que o conceito de Fitoterapia deriva da junção de termos gregos que simbolizam a constituição de uma “ciência que estuda a utilização de produtos de origem vegetal com finalidade terapêutica, seja para prevenir, para atenuar ou curar um estado patológico”.

Em outra concepção teórica, Thiago e Tesser (2011, p. 250) o termo Fitoterapia tem sido caracterizado como “ramo da Medicina Alternativa que assenta na prevenção e tratamento de doenças, utilizando plantas, parte delas ou preparações feitas a partir das mesmas”.

A organização mundial de saúde (OMS) define fitoterápicos como substâncias ativas presentes na planta como um todo, ou em partes dela, na forma de extrato total ou processado, que podem ser extraídos a partir de processos diversificados e comercializados em estado líquido, sólido ou semissólido (THIAGO; TESSER, 2011).

Portanto, entende-se que a Fitoterapia foi criada com a finalidade de se tornar uma ciência que congrega os conhecimentos teóricos e empíricos que demonstram o processo de uso de plantas medicinais e suas substâncias já catalogadas ao longo da história humana, e que, para os seres humanos, possuem a proposta curativa, preventiva de doenças e evitar a própria morte das pessoas que os utilizam como fonte de tratamento de saúde (OLIVEIRA, 2013).

O Ministério da Saúde (MS) apresenta uma série de normas para garantir o uso correto e adequado da Fitoterapia no âmbito da Atenção básica. Entre essas normas, salienta-se a Lei nº 13.123/2015 (Brasil, 2015), a Lei nº 13.021/2014 (Brasil, 2014) e a Lei nº 5.991/1973 (Brasil, 1973) que dispuseram regras para associar Fitoterapia como meio de acesso ao conhecimento tradicional, ou seja, pesquisa que

se enveredou sobre o conhecimento tradicional associado ao patrimônio genético que possibilitou ser sistematizado e utilizado pela população.

A Portaria Interministerial n.º 971/2006 (Ministério da Saúde, 2006) definiu-a como ciência que utiliza plantas em suas diferentes formas farmacêuticas e utiliza suas propriedades curativas, por isso, foi inserida na Política Nacional de Práticas Integrativa e Complementar (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS). Outra norma é o Decreto n.º 5.813/2006 (Brasil, 2006) que a inseriu no bojo da Política Nacional de Planta Medicinal e Fitoterápica (PNPMF) e no Programa Nacional de Plantas Mediciniais. E também a Portaria Interministerial n.º 2.960/2008 que ao aprovar o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, tornou possível utilizar as plantas medicinais e os fitoterápicos no âmbito da política nacional de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

A diferença entre planta medicinal e fitoterápica reside na elaboração da planta para uma formulação específica, definido pelo conhecimento da eficácia e dos seus riscos de uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. O fato de coletar, secar e estabilizar um vegetal não o torna um medicamento fitoterápico. Deste modo, vegetais íntegros, rasurados, triturados ou pulverizados, não são considerados medicamentos fitoterápicos e sim uma planta medicinal. Sua eficácia e segurança é validada através de levantamento etnofarmacológico de utilização, documentação técnicas científicas em publicação ou ensaios clínicos fase 3 (MINISTERIO DA SAUDE, 2006).

Também foram publicadas Resoluções da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), casos das: RDC nº 235/2018 que abordou sobre o controle de qualidade no registro e pós-registro de medicamentos fitoterápicos; a RDC nº 105/ 2016 que dispôs sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos; e a RDC nº 66/2014 dispôs sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos (ANVISA, 2018, 2016, 2014).

O Conselho Federal de Farmácia (CFF) também prolatou a Resolução nº 572 em 25 de abril de 2013 que dispôs sobre a regulamentação das especialidades farmacêuticas, por linhas de atuação. E também incluiu a Fitoterapia como conjunto de especialidades que segundo consta no item VIII do art. 3.º como práticas integrativas e complementares (CFF, 2013).

As Unidades da Federação também publicaram normas para garantir os usos corretos dos recursos da Fitoterapia. No Estado do Amapá foi publicada a Lei Estadual n.º 0528 de 12 de maio de 2000 que instituiu a Política de Implantação da Fitoterapia em Saúde Pública no Estado do Amapá, considerando no parágrafo único do art. 1.º que “produto fitoterápico, para os efeitos desta Lei, o medicamento obtido e elaborado a partir de matérias primas ativas vegetais, com finalidade profilática, terapêutica ou diagnóstica, com validação científica” (AMAPÁ, 2000).

Nesse sentido, consta no art. 4.º da Lei Estadual n.º 0528/2000 que as atividades de fitoterapia devem ocorrer sob orientação de médicos, farmacêuticos, enfermeiros especialistas em terapias alternativas que envolvam a fitoterapia e agrônomos, dentro das suas respectivas áreas de atuação e competência. E que essas atividades se referem ao cultivo, produção, orientação de preparação artesanal, prescrição, aplicação e manuseio de produtos fitoterápicos em terapêuticas tradicionalmente usuais e/ou de novas, comprovada sua eficácia cientificamente (AMAPÁ, 2000).

O mercado farmacêutico tradicional cresce, mundialmente, 3% a 4% ao ano, enquanto o de fitoterápico cresce 6% a 7%. O mercado de fitoterápicos movimenta no Brasil US\$ 350 milhões ao ano; o mercado mundial, por sua vez, movimenta US\$ 44 bilhões ao ano. O crescimento das vendas de fitoterápicos no mercado brasileiro chega a 15% ao ano (BRUNING et al., 2012).

O Controle de qualidade (CQ) foi referido como fundamental para garantir que os usos dos medicamentos naturais ocorram desde o período da colheita até a estocagem. E assim, realizar mecanismos e procedimentos para que as condutas erradas no setor primário, a ausência de controle de qualidade no setor secundário e armazenagem incorreta no setor terciário, não se tornem principais indicadores de falta de qualidade dos produtos naturais (BRUNING et al., 2012).

As condições de CQ precisam ser muito criteriosas e exigentes, e acontecer por meio de rígido controle de regras para que, além de qualidade, a imagem do comércio possa transpassar aos consumidores a segurança alimentar e a assertiva adoção de padrões de produtividade e de manuseio desses produtos naturais, e assim, conquistar qualidade no serviço/produto final (FONTENELE et al., 2013).

Fontenele et al. (2013) consideraram tratar os fitoterápicos como drogas vegetais legalmente autorizadas pelos órgãos de controle e de vigilância sanitária brasileiros. E para que assim permaneçam, é necessário que os processos

produtivos (nestes, incluem-se os fatores referentes ao local do plantio, de coleta, manuseio, transporte e processamento da matéria-prima) possam ocorrer por padronização de qualidade internacional para que esses produtos possam chegar ao consumidor final com doses uniformes e com substâncias que garantam a eficácia e a finalidade com que foram adquiridos/vendidos comercialmente.

Em relação à comprovação da eficácia, salienta-se que essa ocorre por meio de processos analíticos e ensaios farmacológicos (pré-clínicos e clínicos) que poderão, ao longo de todo o processo produtivo do fitoterápico, determinar a segurança do consumo da substância sem interferências de fatores que possam culminar com os temidos efeitos tóxicos. Por isso, os extratos das plantas devem preservar os diversos componentes ativos até que sejam consumidos pelos clientes e considerando um determinado prazo de validade (FONTENELE et al., 2013).

O CQ possui normas específicas de regulação do setor produtivo de fitoterápicos, e por isso, foram regulamentados por algumas normas, entre as quais, as que foram resumidamente expostas na tabela 1 (BRASIL, 2014).

Tabela 1. Aspectos legais para fitoterápicos e medicamentos sintéticos.

Referência	Normativas
Brasil (1973)	Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras providências.
Brasil (1976)	Dispõe sobre o Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e outros produtos, e dá outras providências.
Brasil (2006)	Política Nacional de Plantas Medicinais e fitoterápicos.
Brasil (2005)	RDC N° 267 - Regulamento técnico de espécies vegetais para o preparo de chás.
Brasil (2006)	RDC N° 204 - Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos farmacêuticos.
Brasil (2007)	RDC N° 67 - Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias.
Brasil (2013)	RDC N° 18 - Dispõe sobre as boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparações e dispensação

	de produtos magistrais e officinais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
CFF (2001)	Regulamento Técnico do Conselho Federal de Farmácia (CFF) para as Boas Práticas de Farmácia.

Fonte: baseado em Brasil (2014).

Tão importante quanto as etapas do cultivo à produção, são também os processos durante a manipulação qualitativa e semiquantitativa dos produtos que são altamente controlados pelas legislações de controle de qualidade. O laboratório deve ter as qualidades sanitárias exigidas para manusear os fitoterápicos e as plantas medicinais; os materiais devem apresentar e garantir qualidade no manuseio e na dispensação comercial do produto para as vendas; o equipamento calibrado e o analista ser qualificado (FONTENELE et al., 2013).

4 ÓLEORRESINA DE COPAÍBA: ENSAIOS FARMACOPEICOS

4.1 COPAÍBA (*copaifera* spp)

A copaíba (*copaifera* spp – Figura 1) é uma espécie vegetal pertencente à família *Leguminosae*, subfamília *Caesalpinoideae*, apresentando arbustos ou árvores que chegam a atingir 40 m de altura e 0,4 a 4 m de diâmetro, podendo viver até 400 anos. Tem casca castanha escura rugosa e aromática, e, caule tipo tronco. Em geral 0,2 - 0,3 das árvores de copaíbas são encontradas por hectares. Ocorrem em matas de terras firmes, solos argilosos e arenosos (ALMEIDA, 2011; SOUZA FILHO et al., 2010).

Figura 1. *Copaifera* spp



Fonte: Souza Filho et al. (2010)

Apresenta folhas compostas e com disposição alternada, medindo 12 a 23 cm, com 8-20 folíolos elípticos e alternos, ápice acuminado e apiculado e base assimétrica, a lâmina é glabra e possui pontuações translúcidas distribuídas de forma homogênea, é levemente discolor, com face adaxial de coloração verde e faveolada e face abaxial verde-clara (SOUZA FILHO et al., 2010).

A venação é pinada, com veia central convexa e indumento em ambas as faces, a venação secundária é eucampodroma, possui veias intersecundárias e as terciárias são reticuladas, características marcante na espécie. A margem é ciliada, levemente revoluta e possui um a duas glândulas muito pequenas na porção basal da margem (SOUZA FILHO et al., 2010).

Inflorescência do tipo panícula axilar com 7 a 12 cm de comprimento, com 15 a 20 flores, que se desenvolvem poucos frutos. Possui brácteas (2,0 – 2,6 x 1,7 – 3,0 mm) com tricomas nas margens e bractéolas (1,6 – 2,4 x 1,4 – 2,2 mm). (BRUM et al., 2010).

As flores (Figura 3) são pequenas e brancas, monoperiantada, com quatro sépalas medindo de 4 a 5 mm, com um tom vermelho-ferrugem, glabra externamente e internamente recoberta por longos pêlos hirsutos, tem dez estames com filetes longos e glabros, isertos no botão. Ovário (até 4 mm) uniovulado, mais ou menos globoso, densamente piloso com estilete recurvado estigmam capitado. As flores exsudam néctar e produzem grande quantidade de pólen (BRUM et al., 2010).

Figura 2. Flores da *copaifera* spp.



Fonte: Brum et al. (2010).

O fruto é um legume, com tamanho de 3,6 x 2,9x 2,0 cm e peso médio de 8,5 g. inicialmente amarelo a vermelho, tornando-se marrom-escuro com a maturação. Possui formato globoide, achatado lateralmente, com base assimétrica e ápice arredondado e macronado. O pericarpo é lenhoso, levemente corrugado e glabro, composto por duas valva; internamente é amarelo-acinzentado, fibroso e aveludado. Os frutos se abrem completamente através de juma sutura longitudinal invaginada. A floração ocorrem entre dezembro e março e a frutificação entre agosto e setembro, com variações dentro destes intervalos, dependendo da região e clima (SOUZA FILHO et al., 2010).

Há uma semente por fruto, porém já foram encontradas até três sementes por fruto. Medem de 2,0 x 1,3 x 1,1 cm; peso médio de 1,8 g. coloração preta, opaca e de consistência firme. Formato elipsoide, com base e ápice arredondados, a testa é membranácea, glabra e lisa, possui arilo espesso (1 a 1,3 cm) de cor amarela intensa, carnoso, envolvendo um pouco mais de metade da semente (BRUM et al., 2010).

A copaífera spp na Amazônia apresenta ampla distribuição geográfica, ocorrendo desde o médio Tapajós até a Amazônia ocidental (Amazonas e Rondônia). Na Amazônia Legal as espécies de copaífera revelam uma diversidade de habitats, ocorrendo em vários tipos de biomas (florestas de terra firme, terras alagadas, margens de lagos e igarapés na bacia amazônica e nas matas do cerrado) do Brasil central e Roraima, como demonstrado na figura 6 (SANTOS-SILVA; SCUDELLER, 2009).

Figura 3. Mapa de distribuição das espécies de Copaífera na Amazônia.



Fonte: Santos-Silva; Scudeller (2009, p. 138).

Como evidenciado na figura 6, surgem com frequência em matas de terra firme, em solos argilosos e, às vezes, nos arenosos, na forma de arbustos ou árvores que atingem até 40 m de altura (SOUZA FILHO et al., 2010).

Os usos de copaíba e suas propriedades medicinais foram difundidas entre os índios latinos americanos, e foram descobertos através da observação do comportamento de alguns animais que, quando feridos, esfregavam-se nos troncos dessas árvores para cicatrizar suas feridas. Apesar de produzirem madeira de boa qualidade o produto mais visado é a óleorresina, por suas atribuições farmacológicas com diversidade de usos (BRUM et al., 2010).

4.2 ÓLEORRESINA DE COPAÍBA E ATRIBUIÇÕES FARMACOLÓGICAS

Da árvore de copaíba é extraído uma óleorresina³ de coloração amarelo-pálido até o castanho-escuro-avermelhado, do transparente ao opaco, com odor forte de cumarina e de sabor azedo a um pouco amargo. Óleorresina é insolúvel em água e parcialmente solúvel em álcool (ROQUETTE, 2014).

Figura 4. Óleorresina da Copaíba.



Fonte: Brum et al. (2010).

Óleorresina é muito utilizado desde a época da chegada dos portugueses ao Brasil na medicina tradicional popular e silvícola para diversas finalidades, e atualmente é considerado um dos maiores e mais importantes produtos naturais amazônicos comercializados e exportados para os Estados Unidos, França, Alemanha e Inglaterra (Pieri; Mussi; Moreira, 2009). É um produto de excreção da planta, que atua como defesa contra animais, fungos e bactérias, atrai insetos polinizados, além de regular o metabolismo do vegetal (ZANIRATO, 2010).

Segundo Zanirato (2010), a óleorresina de copaíba se constitui por ácidos resinosos e compostos voláteis, definido por duas classes de metabolitos secundários descritos na tabela 2.

³ As oleorresinas são extratos semi-sólidos compostos por uma resina em solução em um óleo essencial e / ou graxo, obtido por evaporação do solvente utilizado para sua produção. As oleorresinas de ocorrência natural também são conhecidas como bálsamos (ROQUETTE, 2014).

Tabela 2. Características dos metabólitos secundários da óleorresina.

Sesquiterpenos	Diterpenos
<ul style="list-style-type: none"> • Resina líquida rica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diversas concentrações
<ul style="list-style-type: none"> • Responsável pelo sabor, aroma e atividade anti-inflamatória. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mais pesada (resinosa).
<ul style="list-style-type: none"> • Fração mais volátil e leve. 	<ul style="list-style-type: none"> • É sólida.
<ul style="list-style-type: none"> • 40 a 45% do total do óleorresina. 	<ul style="list-style-type: none"> • 55 a 60% do total de óleorresina.

Fonte: Baseado em Zanirato (2010).

Óleorresina de copaíba pode ser consumida pura (*in natura* ou destilada) ou como componentes nas mais diversas preparações de produtos terapêuticos e cosméticos. Para o processamento farmacêutico uma característica físico-química importante é a baixa viscosidade e acidez do oleorresina de copaíba. Quando exposto ao ar ele escurece e aumenta de viscosidade e densidade (ROQUETTE, 2014).

Há descrito como provenientes de algum óleo de copaíba, 72 sesquiterpenos e 27 ou 28 diterpenos, dependendo da fonte. A quantidade e a composição química dos oleorresinas produzido pela espécie *copaifera* é muito variável podem ser influenciados por fatores ambientais que interferem no crescimento da planta e por fatores genéticos. Independente da modificação química dos oleorresinas em geral, o β -cariofileno é o principal constituinte da fração volátil e o ácido copalico, o principal componente da fração resinosa são classificados os marcadores químicos dos óleorresinas da copaíba (ZANIRATO, 2010).

As principais propriedades terapêuticas são anti-inflamatório, cicatrizante, antisséptica, antibacteriana, germicida, antitumoral, analgésica, diurética e expectorante, indicações também para antiviral, antidiarreica, reumatismo, psoríase, hemorragias, moléstias de pele, urticárias, pneumonia, eczema, paralisia, cefaleia, picada de cobras, sífilis, leishmaniose, antitetânico, antiblenorrágico, antileucorreico e cecaricida (ALMEIDA, 2011).

Existem vários métodos relatados para a extração do óleo de copaíba. Antigamente, obtinha-se o óleo através de cortes a machado no tronco, o que inutilizava a árvore, por serem cortes profundos, ocasionava a queda da árvore em função dos fungos e cupins (ALMEIDA, 2011).

4.3 ÓLEORRESINA DE COPAÍBA: ENSAIOS FARMACOPEICOS

Com a criação da Anvisa, em 1999, a revisão permanente da Farmacopeia Brasileira passa a ser de responsabilidade administrativa, técnica e científica da agência. Nesse contexto, as farmacopeias são os códigos oficiais, ou oficialmente reconhecidos, onde se estabelecem a identificação e os padrões de qualidade das substâncias empregadas em farmacologia (BRASIL, 2010).

Solubilidade: A Nota Técnica nº. 003/2013 da Anvisa detalhou as diretrizes técnicas da Resolução RDC nº 31/2010 sobre a realização do ensaio de avaliação da solubilidade dos fármacos e do desenvolvimento do método de dissolução para fins de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo. A Resolução RDC nº 31/2010 não preconiza nenhuma técnica para a avaliação da solubilidade dos fármacos. Contudo, o método de solubilidade em equilíbrio mais utilizado e aceito internacionalmente para fins científicos e regulatórios é o shake flask.

Índice de acidez e peróxido: importantes parâmetros para determinar a qualidade de óleo e gordura vegetal, uma vez que indicam a presença de rancidez hidrolítica e oxidativa respectivamente. Este é resultado da deteriorização dos triacilgliceróis, que culmina no aumento de ácidos graxos livres ocasionando mudanças sensoriais no óleo e/ou gordura, tais como: diferenças na cor e no odor e consequentemente nos produtos derivados deste óleo (NEDHI, 2003; FERREIRA et al., 2008; SILVA et al, 2009; WALIA et al., 2014).

Índice de saponificação (IS): exprime, em miligramas, a quantidade de hidróxido de potássio necessária para neutralizar os ácidos livres e saponificar os ésteres existentes em 1 g de substância. O IS fornece indícios de adulterações da matéria graxa com substâncias insaponificáveis (óleo mineral, por exemplo). Salvo indicação na monografia específica (BRASIL, 2010).

Doseamento: Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas (BRASIL, 2010).

As especificações deste teste se aplicam às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, o teste se aplica, individualmente, a cada

componente ativo do produto. A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos: Variação de peso e Uniformidade de Conteúdo (BRASIL, 2010).

Cromatografia gasosa: Uma das características observadas para o óleo-resina é a variação de cor. Podem apresentar-se incolor, amarelo claro, amarelo médio, amarelo dourado e acastanhado. Os motivos podem ser fatores sazonais e ambientais. A confirmação destas características é muito importante e as análises cromatográficas estão entre as técnicas analíticas mais eficientes para determinação da composição dos terpenos do óleo-resina de copaíba. Geralmente, estes são identificados por meio da combinação de duas técnicas cromatográficas: cromatografia em fase gasosa equipada com detector seletivo de massas (GC-MS) e cromatografia em fase gasosa com detector de ionização de chama (GC-FID) (BRASIL, 2010).

5 CONCLUSÃO

Através da revisão de literatura foi possível alcançar os objetivos propostos, responder a problemática e confirmar a hipótese. Os processos para determinar os parâmetros analíticos simples, como os que são evidenciados e conclusivos pelos índices de acidez e de éster, as possíveis adulterações grosseiras da óleorresina de copaíba comercializada em feiras livres e em farmácias/drogarias, para que seja possível subsidiar a adoção de métodos de controle de qualidade da óleorresina de copaíba.

Dessa forma, através da revisão conseguiu-se abordar os conceitos de plantas medicinais e o seu processo de comercialização no mundo e no Brasil. Foi conceituado como todo e qualquer vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursoras de fármacos semissintéticos.

Também foi possível, através da revisão, abordar os conceitos e o controle de qualidade adotados nas medicações fitoterápicas. O conceito de Fitoterapia deriva da junção de termos gregos que simbolizam a constituição de uma ciência que estuda a utilização de produtos de origem vegetal com finalidade terapêutica, seja para prevenir, para atenuar ou curar um estado patológico. Deste modo, vegetais íntegros, rasurados, triturados ou pulverizados, não são considerados medicamentos fitoterápicos e sim uma planta medicinal.

Por fim, conseguiu-se elencar os principais ensaios farmacopeicos para avaliação da qualidade do óleorresina de copaíba (*copaifera* spp). A Nota Técnica nº. 003/2013 da Anvisa detalhou as diretrizes técnicas da Resolução RDC nº 31/2010 sobre a realização do ensaio de avaliação da solubilidade dos fármacos e do desenvolvimento do método de dissolução para fins de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo.

O índice de acidez e peróxido são importantes parâmetros para determinar a qualidade de óleo e gordura vegetal, uma vez que indicam a presença de rancidez hidrolítica e oxidativa respectivamente. O índice de saponificação (IS) exprime, em miligramas, a quantidade de hidróxido de potássio necessária para neutralizar os ácidos livres e saponificar os ésteres existentes em 1 g de substância.

O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é

uniforme nas unidades testadas. Para determinação da composição dos terpenos do óleoresina de copaíba são usadas a combinação de duas técnicas cromatográficas: cromatografia em fase gasosa equipada com detector seletivo de massas (GC-MS) e cromatografia em fase gasosa com detector de ionização de chama (GC-FID).

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, MZ. **Plantas Medicinais**. 3ª ed. Salvador: EDUFBA, 2011.

AMAPÁ, Governo do Estado. **Lei n.º 0528, de 12 de maio de 2000**. Dispõe sobre a Política de Implantação da Fitoterapia em Saúde Pública no Estado do Amapá, e da outras providências.

ANVISA. **RDC nº 105, de 31 de agosto de 2016**. Altera a RDC nº 26 de 13 de maio de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

ANVISA. **RDC nº 235, de 20 de junho de 2018**. Dispõe sobre alterações e inclusões de controle de qualidade no registro e pós-registro de medicamentos dinamizados, fitoterápicos, específicos e produtos biológicos.

ANVISA. **RDC nº 66, de 26 de novembro de 2014**. Altera o Anexo IV da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

BRASIL. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. 4.ª Ed. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2019.

BRASIL. **Decreto Federal n.º 5.813 de 22 de junho de 2006**. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências.

BRASIL. **Decreto Legislativo nº 2, de 5 de junho de 1994**. Aprova o texto da Convenção sobre Diversidade Biológica, assinada durante a Conferência das Nações Unidas sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento realizada na cidade do Rio de Janeiro, no período de 5 a 14 de junho de 1992.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Vol. 2. Brasília: Anvisa, 2010.

BRASIL. **Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973**. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras providências.

BRASIL. **Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976**. Dispõe sobre o Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e outros produtos, e dá outras providências.

BRASIL. **Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014**. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas.

BRASIL. **Lei nº 13.123, de 20 de maio de 2015**. Dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional

associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade.

BRASIL. **Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973**. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências.

BRASIL. **Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências.

BRASIL.. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. (Cadernos de Atenção Básica, n. 31).

BRUM. H. D. et al. Manual de sementes da Amazônia. **Revista de Farmácia Natural**, v. 1, n. 9, p. 1-12, 2010.

BRUNING, Maria Cecilia Ribeiro et al. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2675-2685, 2012.

CEOLIN, Silvana; MENDIETA, Marjoriê da Costa; CEOLIN, Teila; LOPES, Ana Carolina Padua; HECK, Rita Maria. Diálogo sobre plantas medicinais: significados de escolares. **Cultura de los Cuidados**, v. 20, n. 45, p. 98-107, 2016.

CFF (Conselho Federal de Farmácia). **Resolução n.º 357 de 20 de abril de 2001**. Aprova Regulamento Técnico das Boas Práticas de Farmácia.

CFF (Conselho Federal de Farmácia). **Resolução nº 572 de 25 de abril de 2013**. Dispõe sobre a regulamentação das especialidades farmacêuticas, por linhas de atuação.

FISCHER, Cristiana Holz; STUMPF, Elisabeth Regina Tempel; MARIOT, Marcio Paim. A construção de uma prática pedagógica a partir do conhecimento familiar sobre plantas medicinais. **Revista Educar Mais**, v. 3, n. 1, p. 56-69, 2019.

FONTENELE, R. P. et al. Fitoterapia na Atenção Básica: olhares dos gestores e profissionais da Estratégia Saúde da Família de Teresina (PI), Brasil. **Ciencia & Saude Coletiva**, v. 18, n. 8, p. 2385-2394, 2013.

JANUÁRIO Sônia Regina; SILVÉRIO-LOPES, Sandra. O Poder Terapêutico do Ipê Roxo e seu Uso na Terapia Complementar ao Tratamento de Neoplasias. **Rev Bras Terap e Saúde**, v. 5, n. 1, p. 9-14, 2014.

LIMA, R. L; PIRES, L. S. S; VIEIRA, N. G. A educação ambiental e o uso de plantas medicinais utilizadas pela população do distrito de União Bandeirante-Rondônia. **REGET**, v. 18 n. 4 Dez 2014, p.1351-1360.

MADALENO, Isabel Maria. A flora na obra de José de Anchieta. **Anais V CIAIQ2016**, v. 1, n. 1, p. 1-39, 2016.

MERA, J. C. E.; ROSAS, L. V.; LIMA, R. A.; PANTOJA, T. M. A. Conhecimento, percepção e ensino sobre plantas medicinais em duas escolas públicas no município de Benjamin Constant – AM. **Experiências em Ensino de Ciências**, v. 13, n. 2, p. 62-79, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria interministerial nº 2.960, de 9 de dezembro de 2008**. Aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 971 de 3 de maio de 2006**. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RDC nº 18, de 03 de abril de 2013**. Dispõe sobre as boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparações e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RDC nº 204, de 14 de novembro de 2006**. Determina a todos os estabelecimentos que exerçam as atividades de importar, exportar, distribuir, expedir, armazenar, fracionar e embalar insumos farmacêuticos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos farmacêuticos.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RDC nº 26 de 13 de maio de 2014**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RDC nº 267, de 22 de setembro de 2005**. Aprova o regulamento técnico de espécies vegetais para o preparo de chás.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007**. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em Farmácias.

OLIVEIRA, Carla Maria da Costa. **Fitoterapia na prevenção do cancro**. 2013. 197 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2013.

REIS, Gabriela Santana. **Levantamento do uso de plantas medicinais por agricultores de municípios de Sergipe**. 2018. 1 CD-ROM. Monografia (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2018.

RIBEIRO, Luis Henrique Leandro. Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 24, n. 5, p. 1733-1742, 2019.

ROQUETTE, José Guilherme. **Produtividade de óleo-resina de Copaifera sp.:** relações dendrométricas, edáficas e etática. 2014. 70 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Florestais e Ambientais) – Faculdade de Engenharia Florestal, Universidade Federal de Mato Grosso, Mato Grosso, 2014.

SANTOS-SILVA, Edinaldo Nelson; SCUDELLER, Veridiana Vizoni (Orgs.). **Biotupé:** Meio Físico, Diversidade Biológica e Sociocultural do Baixo Rio Negro. Manaus: UEA Edições, 2009.

SOUZA FILHO, A.P.S. et al. Atividade alelopática de extratos brutos de três espécies de copaifera (leguminosae-caesalpinioideae). **Planta Daninha**, v. 28, n. 4, p. 743-751, 2010.

THIAGO SCS, TESSER CD. Percepção de médicos e enfermeiros da Estratégia de Saúde da Família sobre terapias complementares. **Rev Saude Publica**, v. 45, n. 2, p. 249-257, 2011.

VASCONCELOS Carlos Alberto; BARROS, Maria Salete. Plantas medicinais: educação ambiental e saber popular nas escolas fundamentais de Aracaju/SE. **Estudo & Debate**, Lajeado, v. 24, n. 3, p. 150-165, 2017.

ZANIRATO, Silvia Helena. O patrimônio natural do Brasil. **Projeto História**, v. 1, n. 128, p. 127-145, 2010.