



Universidade Federal do Oeste do Pará – UFOPA
Instituto de Biodiversidade e Florestas – IBEF
Bacharelado Interdisciplinar em Ciências Agrárias – Produtos Naturais

Maurício Caldas Silva

**O óleo de copaíba (*Copaifera* spp.) e sua potencial ação
antitumoral: uma revisão de literatura**

Santarém - Pará
2019

Maurício Caldas Silva

**O óleo de copaíba (*Copaifera* spp.) e sua potencial ação
antitumoral: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de graduação em Ciências Agrárias – Produtos Naturais para obtenção grau de Bacharel Interdisciplinar em Ciências Agrárias – Produtos Naturais da Universidade Federal do Oeste do Pará, Instituto de Biodiversidade e Florestas.

Orientadora: Prof. Dr^a. Elaine Cristina Pacheco de Oliveira

**Santarém – Pará
2019**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
INSTITUTO DE BIODIVERSIDADE E FLORESTAS
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos doze dias do mês de julho de 2019, às dez horas, em sessão pública no Laboratório de Biotecnologia Vegetal do Instituto de Biodiversidade e Florestas da UFOPA, na presença da Banca Examinadora presidida pela Professora Dra. Elaine Cristina Pacheco de Oliveira e composta pelos examinadores:

1. Profa. Dra. Kelly Christina Ferreira Castro

2. MSc. Jhéssica Krhistine Caetano Frota,

o aluno Mauricio Caldas Silva apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: "O óleo de copaíba (*Copaifera* spp.) e sua potencial ação antitumoral: uma revisão de literatura" como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Bacharelado Interdisciplinar em Ciências Agrárias. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela APROVAÇÃO do referido trabalho com a nota final 8,6, divulgando o resultado formalmente ao aluno(a) e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores e pela aluna.

Presidente da Banca Examinadora

Examinador 01

Examinador 02

Aluno

AGRADECIMENTOS

Agradeço muito à Professora Dr^a. Elaine Cristina Pacheco de Oliveira, pelos ensinamentos, paciência e orientação.

Agradeço às minhas colegas do Laboratório de Biotecnologia Vegetal, Taiara Picanço e lasmin Damasceno pela ajuda e incentivo na elaboração deste trabalho.

Agradeço à minha mãe Elizângela Pingarilho Caldas e ao meu pai Rildo Serrão Silva, por todo amor e apoio incondicional que me deram, especialmente durante esses anos de graduação.

Agradeço imensamente aos meus tios Ana Celi Serrão Silva e Edivaldo Santos Moura por serem minha segunda família em Santarém.

Agradeço a todos os meus amigos pelo incentivo e sempre estarem presentes nesse momento da minha vida.

E a todos que de alguma forma contribuíram para a conclusão deste trabalho.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão de literatura sobre a atividade antitumoral do óleo de copaíba (*Copaifera spp.*). A copaíba, árvore do gênero *Copaifera*, família *Leguminosae* e subfamília *Detarioideae*, tem sua oleorresina bastante utilizada na medicina tradicional. A oleorresina da copaíba possui dentre sua propriedade anti-inflamatória, antisséptica, cicatrizante e bactericida, a ação tumoricida. Uma das doenças que acometem a população de alto impacto na sua qualidade de vida é o câncer, com o número de casos aumentando ano após ano. Apesar da evolução no tratamento, ainda há muita dificuldade na remissão dos tumores. Por isso, pesquisadores da oncologia buscam por fármacos antineoplásicos, mais eficientes e de baixos efeitos colaterais, em plantas medicinais e a oleorresina de copaíba, de acordo com os poucos trabalhos realizados, se mostra como um importante e potencial agente anticancerígeno.

Palavras-Chave: antitumoral, câncer, *Copaifera spp.*, oleorresina, plantas medicinais.

ABSTRACT

The objective of this work was to review the literature on the antitumor activity of Copaiba oil (*Copaifera* spp.). Copaiba, a tree of the *Copaifera* genus, family *Leguminosae* and subfamily *Detarioideae*, has its oleoresin widely used in traditional medicine. The copaiba oleoresin possesses among its anti-inflammatory, antiseptic, healing and bactericidal properties, the tumoricidal action. One of the diseases that affect the population with high impact on their quality of life is cancer, with the number of cases increasing year after year. Despite the evolution in the treatment, there is still much difficulty in the remission of the tumors. Therefore, oncology researchers are looking for more efficient antineoplastic drugs with low side effects in medicinal plants and copaiba oleoresin, according to the few studies performed, is shown to be an important and potential anticancer agent.

Key words: antitumor, cancer, *Copaifera* spp., medicinal plants, oleoresin.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	08
2. CÂNCER.....	09
3. CARACTERÍSTICAS DO ÓLEO.....	12
4. A ATIVIDADE ANTITUMORAL.....	14
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	16
REFERÊNCIAS.....	18
ANEXOS.....	23

1. INTRODUÇÃO

O óleo de copaíba chamado popularmente como copaíba, copaiva, pau-de-óleo, é obtido através da perfuração dos troncos de árvores, botanicamente classificadas como pertencente ao gênero *Copaifera*, família *Leguminosae* e subfamília *Detarioideae* (LPWG, 2017). No Brasil, são árvores comumente encontradas nas regiões amazônica, sudeste e centro-oeste (Francisco, 2005). Dentre as espécies mais estudadas estão *Copaifera duckei*, *C. glycyarpa*, *C. guyanensis*, *C. martii*, *C. multijuga*, *C. paupera*, *C. piresii*, *C. pubiflora* e *C. reticulata* (Souza & Higuchi, 2014).

Como um produto de excreção, a óleorresina funciona como defesa da planta contra o ataque de fungos, bactérias e animais (Rigamonte-Azevedo et al., 2006; Romero, 2007). Sendo amplamente utilizada na medicina tradicional por suas propriedades anti-inflamatórias, antissépticas, cicatrizantes, bactericidas e antitumoral (Brito et al., 2001; Cavalcanti et al., 2006; Lima et al., 2003; Souza Junior; Lamarão; Damous, 2000), como uma forma viável e mais acessível a tratamentos de doenças que acometem a população.

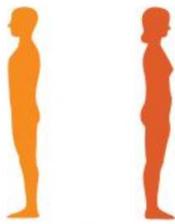
Dentre estas enfermidades que podem ser tratadas de forma alternativa com a óleorresina de copaíba, está o câncer (Alfano, 2013), uma doença com alto índice de mortalidade e grande impacto na qualidade de vida das pessoas, observando-se o aumento do número de casos ano após ano. Quanto ao seu tratamento, aponta-se que nas últimas décadas houve evolução, no entanto, é verificado que a remissão de tumores ainda é um processo dificultoso (Riva et al., 2012). Em vista disso, pesquisadores da oncologia aspiram pela descoberta de fármacos antineoplásicos fáceis de serem administrados, com maior eficácia e principalmente com efeitos colaterais mínimos aos pacientes (Costa-Lotufu et al., 2010). Portanto, devido a sua atividade anticancerígena, a óleorresina de copaíba se apresenta como um agente promissor no tratamento do câncer (Chicaro, 2009).

Sendo assim, este trabalho teve como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre a potencial ação tumoricida do óleo de *Copaifera spp.*, apresentando características do óleo e trabalhos relacionados à pesquisa dessa atividade.

2. CÂNCER

O câncer é a segunda maior causa de mortes no mundo, atrás apenas de doenças cardiovasculares, sendo responsável por aproximadamente 9,8 milhões de mortes em 2018. Estima-se que um a cada seis óbitos se dá devido à esta patologia, sendo aproximadamente 70% dessas mortes ocorrentes em países de baixa ou média renda (World Health Organization, 2018).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número estimado para 2018/2019 é de 600 mil novos casos para cada ano, exceto os casos de câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos). O tipo de câncer com maior incidência em homens é o de próstata (68 mil), seguido por pulmão, brônquio e traqueia (18 mil), cólon e reto (17 mil) e estômago (13 mil). Em mulheres lidera o câncer de mama (59 mil), seguido por cólon e reto (18 mil), colo do útero (16 mil) e traqueia, brônquio e pulmão (12 mil). Tais números reiteram a seriedade da doença, que é classificada como problema de saúde pública pelo INCA.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%		Homens Mulheres	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

FIGURA 1 – Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018/2019 no Brasil, exceto pele não melanoma. Fonte: INCA, 2018.

Quanto a causa específica do desenvolvimento do câncer, não se pode citar com asseveração suas causas. Contudo, fatores extrínsecos ao organismo como o uso de tabaco, infecções e dietas pouco saudáveis (baixa ingestão de frutas e vegetais), além de fatores endógenos, como mutações genéticas herdadas, condições do sistema imune ou problemas endócrinos, que, agindo em conjunto ou em sequência, podem ser razões para a ocorrência desta doença (Siegel, Miller & Jemal, 2016).



FIGURA 2 - Desenvolvimento do Câncer. Adaptado de Roy, 2017.

A carcinogênese é caracterizada pelo crescimento e proliferação descontrolada de células, ultrapassando os limites normais de divisão celular. Isso resulta na formação de tumores ou neoplasias, que podem ser benignos, quando não são invasivos, ou malignos, quando invadem os tecidos adjacentes e comprometem suas funções, podendo levar à morte dos indivíduos, passando a ser chamado de câncer (Alberts et al., 2010).

Os cânceres são nomeados de acordo com o tipo de célula em que o tumor se origina. Por exemplo, chama-se carcinoma quando surge do revestimento celular do epitélio; sarcoma quando surge de músculos de revestimento de células mesodérmicas, ossos, cartilagem e tecido conjuntivo; linfoma quando se origina de células do sistema imunológico e leucemia, de células da medula óssea (Sultana et al., 2014).

Dentre os métodos preventivos mais importantes para a maioria dos tipos de câncer estão mudanças na dieta e hábitos saudáveis, tratamento efetivo de doenças inflamatórias,

até mesmo a suplementação nutricional para ajudar as funções do sistema imunológico (Roy, 2017).

No que diz respeito ao tratamento, atualmente, são realizadas quimioterapias, radioterapias e administração de drogas sintéticas. Entretanto, são extremamente agressivos, colocam os pacientes sobre grande estresse e podendo causar outras complicações a saúde, uma vez que podem ser tóxicos e danosos às células normais (Bonassa, 2000).

Por essa razão, muitas pesquisas estão voltadas às plantas, a fim de se obter novos agentes antineoplásicos/anticancerígenos para produção de drogas mais efetivas e seguras, assim como estudar seus modos de ação na inibição de células cancerígenas (Abdullahi, 2018).

As plantas têm sido utilizadas com propósitos medicinais desde o início da história humana, além de serem base para a medicina moderna (Solowey, 2014). Os números de pesquisas com plantas medicinais aumentam, nas quais são verificadas a eficácia dos compostos fitoterápicos, baixa toxicidade desses às células normais humanas, biocompatibilidade e custo acessível (Francisco, 2010).

Como uma das mais importantes plantas medicinais brasileiras, destaca-se a copaíba, com sua óleorresina amplamente utilizada pelos povos, principalmente da Amazônia, onde há abundância do gênero, para propósitos terapêuticos. Exemplo disso é a aplicação da substância para o tratamento de reumatismo e disenteria por índios; a recomendação de tomar duas gotas de óleo misturado com uma colher de chá de mel para tratar inflamação, sífilis, bronquite e tosses, além de ser um dos ingredientes de chás e infusões das tradicionais “garrafadas” (Barata, 2012; Veiga Junior & Pinto, 2002).

Outras aplicações da óleorresina de copaíba relatadas na literatura são suas propriedades múltiplas como cicatrizante, purgativo, anti-inflamatório, antimicrobiano,

antiviral, anestésico local, citotóxico, inseticida, agente bactericida, antisséptico e anticarcinogênica (Pedreira, 2007).

3. CARACTERÍSTICAS DO ÓLEO

O óleo de copaíba é uma substância que apresenta, quanto as suas características sensoriais, coloração que pode variar do amarelo-pálido até o castanho-escuro avermelhado, turbidez podendo ir do transparente ao opaco, possui odor forte de cumarina, além de gosto amargo (Rigamonte-Azevedo et al., 2004).

Quanto a sua composição química, estudos apontam que se trata de solução de ácidos diterpênicos, em que podem ser identificados esqueletos de labdanos, clerodanos e cauranos (Figura 3), como o ácido hardwíckico, colavenol, ácido copaífero e ácido copálico, responsável por 55 a 60 % do óleo (Rigamonte-Azevedo et al., 2004), diluída em um óleo essencial, equivalente a 40 a 45% do óleo total, composto por sesquiterpenos (Figura 4), como β -bisaboleno, β -cariofileno, α -copaeno, α -humuleno e óxido de cariofileno (Araújo Júnior et al., 2005; Oliveira, et al., 2006; Pieri, 2009; Ramos, 2006; Rigamonte-Azevedo et al., 2004; Veiga Junior et al., 2005) . A composição sesquiterpênica pode ser dividida em oxigenados e hidrocarbonetos (Pieri; Mussi & Moreira, 2009; Romero, 2007).

A composição química dos óleos pode variar entre as espécies, como observado por Veiga Júnior et al. (2007) pela análise de cromatogramas das amostras das óleorresinas de *C. multijuga* Hayne, *C. cearenses* Huber ex Ducke e *C. reticulata* Ducke, diferenciando os compostos predominantes nos sesquiterpenos e diterpenos, provenientes do metabolismo secundário da planta. O autor reitera que características sazonais e climáticas, tipo de solo e pressões bióticas, como infecção por patógeno ou predação de insetos podem contribuir para essa variação.

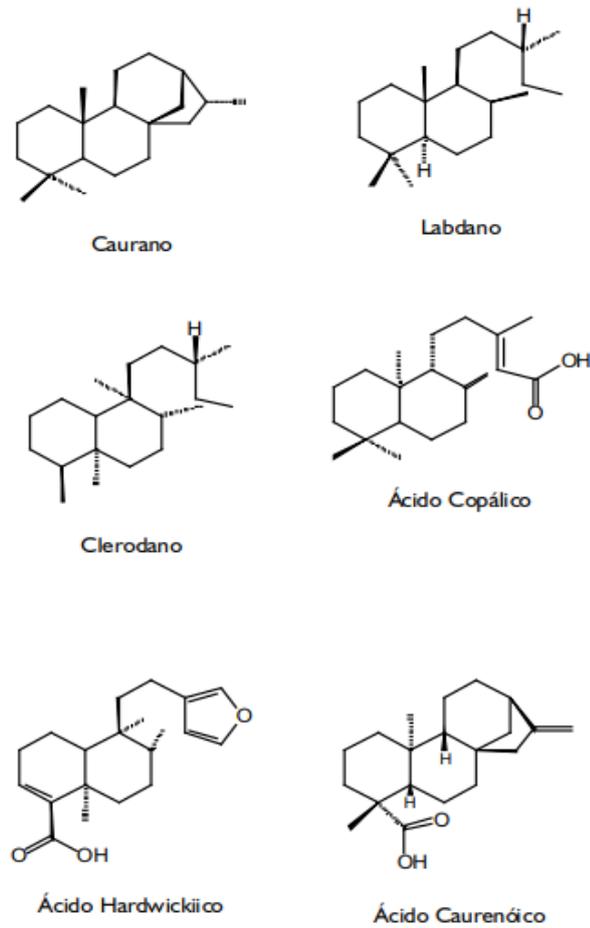


FIGURA 3 - Estrutura dos diterpenos encontrados nos óleos de copaíba (Veiga Jr. & Pinto, 2002)

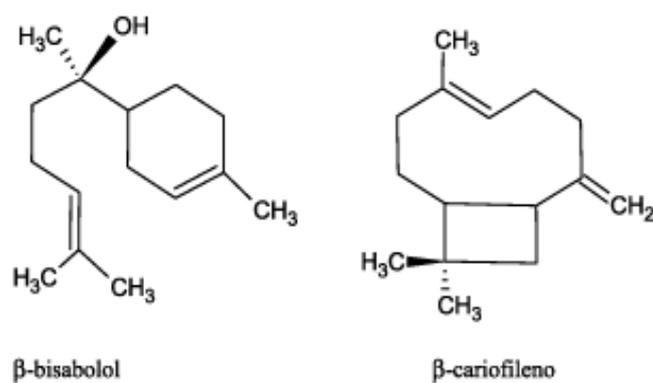


FIGURA 4 - Estruturas sesquiterpênicas presentes nos óleos de copaíba (Veiga Jr. & Pinto, 2002)

Acredita-se que os efeitos terapêuticos do óleo se devem justamente à presença dos diterpenos, como o ácido copálico e os sesquiterpenos: β -cariofileno, responsável pela anti-

inflamatória, antibacteriana, antifúngica e antiedêmica, e o β -bisaboleno, analgésico e anti-inflamatório e o α -copaeno (Pieiri; Mussi & Moreira, 2009; Veiga Junior & Pinto, 2002).

4. A ATIVIDADE ANTITUMORAL

A literatura indica que o óleo de copaíba, através de testes tanto *in vivo* como *in vitro* possui atividade antiproliferativa e citotóxica à células cancerígenas. Nela, a atividade citostática para o ácido ent-caurenoico, isolado da óleoresina de *Copaifera langsdorffi* foi relatada por Costa-Lotufo et al. (2002). Neste trabalho *in vitro*, o isolado, em uma concentração de teste de 78 μ M, inibiu o crescimento celular de células leucêmicas (CEM) em 95%, células do câncer de mama (MCF-7) e células de câncer de cólon (HCT-8) em 45% cada.

Separadas por cromatografia em coluna, as frações contendo os sesquiterpenos e diterpenos foram analisadas por Lima et al. (2003), além da óleoresina de *Copaifera multijuga*. O estudo demonstrou que a óleoresina de *C. multijuga* quando administrados em camundongos C57black/6 reduziu o crescimento de células de melanoma (B16F10) injetadas subcutaneamente e também o número de nódulos metastáticos nos pulmões. Pelo método de exclusão de azul de tripano e conversão por MTT, a óleoresina foi capaz de reduzir em maior quantidade, a porcentagem de células viáveis, quando comparada às suas frações.

Pedreira (2007) concluiu em seu trabalho que a óleoresina de *Copaifera reticulata* *in natura* e manipulada artesanalmente tem efeito inibidor do desenvolvimento de tumores bucais DMBA (9,10 dimetil-1,2 benzoantraceno) induzidos em hamsters. Gomes (2008) testou o óleo de *Copaifera multijuga* e as frações hexânicas, clorofórmicas e metanólicas, compostos principalmente por hidrocarbonetos sesquiterpênicos, sesquiterpenos oxigenados e ácidos diterpênicos, respectivamente, para as propriedades antineoplásicas contra tumor ascístico de Ehrlich (EAT) e tumor sólido. A ação foi positiva para o óleo e

suas frações (hexânica e clorofórmica) e inibiu o aumento do volume de tumor inoculado em patas de camundongos.

Chicaro (2009) verificou uma possível atividade antitumoral do óleo de copaíba a partir de experimento em células de carcinoma epidermóide bucal. O óleo demonstrou uma potente ação inibitória de proliferação e indução de apoptose dessas células. É discutido que tal inibição e indução se deve a diminuição da expressão da proteína NFkB, responsável por regular os genes participantes do crescimento celular e supressão da apoptose.

Brito (2010), em pesquisa sobre o efeito do óleo de copaíba da espécie *Copaifera officinalis*, no carcinoma de Walker 256 inoculado em vagina e colo de útero de ratas, conferiu que o óleo, administrado por via oral, na dose de 4,8mL/Kg, apresentou um potencial inibitório negativo de 70%, estimulando o aumento do carcinoma. Esperava-se que com a grande dose de óleo aplicada, as atividades antitumorais e anti-inflamatórias aumentariam, atenuando o crescimento do tumor, porém a ação contrária do óleo foi interessante ao ser similar a glicocorticoides, por ser utilizado como anti-inflamatórios em doses baixas e imunossupressores em doses mais altas.

Ranieri (2015) verificou que o óleo de *Copaifera reticulata* Ducke promoveu efeito citotóxico sobre células neoplásicas advindas de carcinomas pulmonares humanos e linhagem neoplásica murina, no qual houve menor efeito citotóxico em célula murina normal. Segundo a autora, a atividade pode estar relacionada à indução de apoptose e também alteração no ciclo celular.

Goulart (2016) confirmou a ação citotóxica e antiproliferativa da óleorresina de *Copaifera duckei* sobre as células tumorais de câncer gástrico (ACP01) em ensaios XTT, BrdU e de sobrevivência clonogênica. Domingues (2017), por sua vez, na avaliação da atividade antitumoral do óleo *in natura* de *Copaifera reticulata* Ducke e sua fração resinosa em linhagens de células cancerosas e não cancerosas de pulmão de camundongos,

averiguou que o óleo *in natura* obteve efeito antiproliferativo, dependendo da dose, nas células cancerígenas mais que a resina.

Tais resultados podem ser explicados devido à complexidade da mistura terpênica que pode interferir com o componente ativo por um efeito sinérgico (Gilbert; Alves, 2003). Essa sinergia pode ocorrer por adição, no qual o efeito combinado de duas ou mais substâncias medicamentosas se iguala ao somatório dos efeitos isolados de cada um, ou por potenciação, em que os efeitos de duas ou mais substâncias é maior que a soma dos efeitos isolados de cada (Spinosa; Górnjak & Bernardi, 2011). Portanto, o efeito observado pode ser relacionado com o sinergismo das substâncias que compõem o óleo.

A potencial atividade citotóxica da óleoresina de *Copaifera paupera* e seus compostos ácido caurenóico e junenol também foi mostrada por Lemes et al. (2017) contra células normais e tumorais, em linhagens de adenocarcinoma gástrico (no qual a ação foi maior), pulmonar, endocervical e mamário.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sendo o câncer uma das doenças responsáveis pelos maiores índices de óbito no mundo, além dos tratamentos da doença possuírem limitações, causando muitas vezes complicações à saúde dos pacientes, a busca por novas alternativas terapêuticas se faz necessária.

Plantas medicinais têm sido utilizadas para essa proposta, por serem grande fonte de drogas e na árvore de copaíba é produzido um óleo com diversas propriedades terapêuticas, dentre elas a anticancerígena.

Diante dos trabalhos expostos, o óleo de copaíba se mostra como um importante e potencial agente antitumoral. No entanto, são poucos os trabalhos relacionados à sua atividade tumoricida e ressalta-se a importância da realização de estudos para melhor conhecimento dos mecanismos de ação do efeito citotóxico em células cancerígenas, assim como a análise da composição do óleo e isolamento dos seus constituintes, tendo em vista

a possibilidade de produção de fármacos eficazes, com menos efeitos adversos e custo acessível.

REFERÊNCIAS

- ALBERTS, B. et al. **Biologia Molecular da Célula**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed. 1396 p.; il. 2010.
- ALFANO, A. C. C. **Padrão do uso de terapias alternativas/complementares por pacientes com câncer de mama metastático em quimioterapia e sua influência na qualidade de vida**. 2013. Dissertação de Mestrado (em Ciências da Saúde)- Programa de Pós- Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos. Barretos, São Paulo, 2013
- BARATA, Lauro E. S. A economia verde: Amazônia. **Cienc. Cult.**, São Paulo, v. 64, n. 3, p. 31-35, 2012. Disponível em <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000967252012000300011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 mai. 2019.
- BONASSA, E. M. A. **Enfermagem terapêutica oncológica**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000.
- BRITO, N. M. B. et al. The effect of copaiba balsam on Walker 256 carcinoma inoculated into the vagina and uterine cervix of female rats. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, v. 25, n. 2, p.176-180, abril 2010.
- BRITO, N. M., SILVA P. R., SILVA. G. C., CASELLA, S. F., SAMPAIO, A. R., CARVALHO, R. A. Avaliação macroscópica de feridas cutâneas abertas, em ratos, tratadas com o óleo de Andiroba. **Revista Paraense de Medicina**, 2001;15 (2):17-22
- CAVALCANTI, B.C., COSTA-LOTUFO, L.V., MORAES, M.O., BURBANO, R.R., SILVEIRA, E.R., CUNHA, K.M., RAO, V.S., MOURA, D.J., ROSA, R.M., HENRIQUES, J.A., PESSOA, C., 2006. Genotoxicity evaluation of kaurenoic acid, a bioactive diterpenoid present in Copaiba oil. **Food Chem. Toxicol.** 44, 388–392.

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.** 2009. 125f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

COSTA-LOTUFO, L. V.; MONTENEGRO, R. C.; ALVES, A. P. N. N.; MADEIRA, S. V. F.; PESSOA, C.; MORAES, M. E. A.; MORAES, M. O. A. Contribuição dos Produtos Naturais como Fonte de Novos Fármacos Anticâncer: Estudos no Laboratório Nacional de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará. **Revista Virtual de Química**, v. 2, n. 1, p. 47-58, 2010.

COSTA-LOTUFO, L.V. et al. The cytotoxic and embryotoxic effects of kaurenoic acid, a diterpene isolated from *Copaifera langsdorffii* oleo-resin. **Toxicon**, v.40, n.8, p.1231-4, 2002.

FRANCISCO, K. M. S. Fitoterapia: Uma Opção para o Tratamento Odontológico. **Revista Saúde da Universidade de Guarulhos**. Guarulhos-SP. Vol.4. n.1.

FRANCISCO, S. G. Uso do óleo de copaíba (*Copaifera officinalis* L) em inflamação ginecológica. **Femina**, v. 33, n. 2, p. 89-93, fev. 2005.

GILBERT, B.; ALVES, L.F. Synergy in plant medicines. **Current Medicinal Chemistry**, v.10, p. 13-20, 2003.

GOMES, N. M.; REZENDE, C. M.; FONTES, S.P.; HOVELL, A.M.C.; LANDGRAF, R.G.; PINTO, A.C.; FERNANDES, P.D. Antineoplastic activity of *Copaifera multijuga* oil and fractions against ascitic and solid Ehrlich tumor. **Journal of Ethnopharmacology**. 2008; 119(1): 179-84

GOULART M.O, PINTO, A. L. A.. Atividade antiproliferativa do oleoresina de *Copaifera duckei* em linhagem celular derivada de carcinoma gástrico. In: 16º CONGRESSO

NACIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 10., 2016, Guarulhos. **Anais...**Guarulhos: 2016. Disponível em < <http://conic-semesp.org.br/anais/files/2016/trabalho-1000022173.pdf>>. Acesso em 15 mar. 2019.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Coordenação de Prevenção e Vigilância. – 128 p.: il. color. ISBN 978-85-7318-361-0. Rio de Janeiro, 2018.

LEMES, D. et al. In vitro cytotoxic activity of *Copaifera paupera* oleoresin and its secondary metabolites.. In: PROCEEDINGS OF BRAZILIAN CONFERENCE ON NATURAL PRODUCTS AND ANNUAL MEETING ON MICROMOLECULAR EVOLUTION, SYSTEMATICS AND ECOLOGY, 2017. **Anais eletrônicos...** Campinas, GALOÁ, 2018. Disponível em: <<https://proceedings.science/bcnp/papers/n-vitro-cytotoxic-activity-of-copaifera-paupera-oleoresin-and-its-secondary-metabolites>> Acesso em: 19 jun. 2019.

LIMA, S.R.; JUNIOR, V.F.; CHRISTO, H.B.; PINTO, A.C.; FERNANDES, P.D. In vivo and in vitro studies on anticancer activity of *Copaifera multijuga* Hayne and its fractions. **Phytother Res.** 2003;17(9):1048-105 p.18-24.2010

LPWG - The Legume Phylogeny Working Group. A new subfamily classification of the *Leguminosae* based on a taxonomically comprehensive phylogeny. **Taxon**, v. 66, n. 1, p. 44-77, 2017

PEDREIRA, E. N. **Avaliação do efeito inibidor tumoral do óleo resina de copaíba in natura (*Copaifera reticulata*) e manipulado artesanalmente no modelo de carcinogênese bucal experimental DMBA induzida.** 2007. Tese (Doutorado em Patologia Bucal) - Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 2007. doi:10.11606/T.25.2007.tde-16102008-102023. Acesso em: 12 nov. 2018.

PIO CORREA, M. 1984. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas, vol. 2.** Imprensa Nacional: Rio de Janeiro.

PIERI, F. A.; MUSSI, M. C.; MOREIRA, M. A. S. Óleo de copaíba (*Copaifera* sp.): histórico, extração, aplicações industriais e propriedades medicinais. **Rev. Bras Plantas Med.**, Botucatu, v. 11, n. 4, p. 465-472, 2009

RIGAMONTE AZEVEDO, O.C. et al. **Copaíba: ecologia e produção de óleo-resina.** Rio Branco: EMBRAPA, MAPA, 2004. 28p.

RIGAMONTE AZEVEDO, O.C. et al. Potencial de produção de óleo-resina de copaíba (*Copaifera* sp.) de populações naturais do sudoeste da Amazônia. **Revista Árvore**, v.30, n.4, p.583-91, 2006.

RIGAMONTE AZEVEDO, O.C. et al. **Copaíba: ecologia e produção de óleo-resina.** Rio Branco: EMBRAPA, MAPA, 2004. 28p.

RIVA, D.; BARISON, A.; STEFANELLO, M. E. A.; POLIQUESI, C. B.; RUIZ, A. L. T. G.; CARVALHO, J. E.; SALVADOR, M. J. Estudo químico de *Sinningia allagophylla* guiado por testes de atividade antiproliferativa. **Química Nova**, v. 35, n. 5, p. 974-977, 2012.

ROMERO, A. L. **Contribuição ao conhecimento químico do óleo-resina de copaíba: configuração Absoluta de Terpenos.** 2007. 222f. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

SIEGEL R.L., MILLER K.D., JEMAL A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7-30

SOLOWEY, E., et al. Evaluating medicinal plants for anticancer activity. **The Scientific World Journal**, 1-13, 2014.

SOUZA JR. O. G., LAMARÃO L. G., DAMOUS S. H. Colite induzida por ácido acético e tratada com enema de óleo de Copaíba. **Anais eletrônicos...** Fac. Med. Universidade Federal do Pernambuco 2000;45 (2):131-135.

SOUZA, F. D. R.; HIGUCHI, N. O manejo da copaíba pelas etnias Arara e Gavião na Terra Indígena Igarapé Lourdes, Rondônia, Norte do Brasil. **Revista Ceres**, v. 61, p. 28–34, 2014.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. Hipnoanalgésicos e Neuroleptoanalgesia. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 5 ed., cap. 15, p.171 – 175, 2011.

SULTANA, S., et al. Medicinal plants combating against cancer- a green anticancer approach. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, 15: 4385-4394, 2014.

VEIGA JÚNIOR, V. F. & PINTO, A. C. O gênero *Copaifera* L. **Química Nova**, v. 25. n. 2, p. 273-286, 2002.

VEIGA JUNIOR, V. F. et al. Chemical composition and anti-inflammatory activity of copaiba oils from *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke, *Copaifera reticulata* Ducke and *Copaifera multijuga* Hayne - A comparative study. **J. Ethnopharmacol.**, v. 112, n. 2, p. 248-254, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cancer**. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Acesso em: 15 mar. 2019

ANEXOS

REVISTA BRASILEIRA DE PLANTAS MEDICINAIS

Forma e preparação de manuscritos

REVISÕES BIBLIOGRÁFICAS E NOTAS PRÉVIAS

Revisões e Notas prévias deverão ser organizadas basicamente em: Título, Autores, Resumo, Palavras-chave, Abstract, Key words, Texto, Agradecimento (se houver) e Referência Bibliográfica.

Atenção especial deve ser dada aos artigos de Revisão evitando a citação Ipsi-litteris de textos, que configura plágio por lei.

ARTIGO CIENTÍFICO

Os artigos deverão ser organizados em:

TÍTULO: Deverá ser claro e conciso, escrito apenas com a inicial maiúscula, negrito, centralizado, na parte superior da página. Se houver subtítulo, deverá ser em seguida ao título, em minúscula, podendo ser precedido de um número de ordem em algarismo romano. Os nomes comuns das plantas medicinais devem ser seguidos pelo nome científico (binômio latino e autor) entre parênteses.

AUTORES: Começar pelo último sobrenome dos autores por extenso (nomes intermediários somente iniciais, sem espaço entre elas) em letras maiúsculas, 2 linhas abaixo do título. Após o nome de cada autor deverá ser colocado um número sobrescrito que deverá corresponder ao endereço: instituição, endereço da instituição (rua e número ou Caixa Postal, cidade, sigla do estado, CEP, e-mail). Indicar o autor que deverá receber a correspondência. Os autores devem ser separados com ponto e vírgula.

RESUMO: Deverá constar da mesma página onde estão o título e os autores, duas linhas abaixo dos autores. O resumo deverá ser escrito em um único parágrafo, contendo objetivo, resumo do material e método, principais resultados e conclusão. Não deverá apresentar citação bibliográfica.

Palavras-chave: Deverão ser colocadas uma linha abaixo do resumo, na margem esquerda, podendo constar até cinco palavras.

ABSTRACT: Apresentar o título e resumo em inglês, no mesmo formato do redigido em português, com exceção do título, apenas com a inicial em maiúscula, que virá após a palavra ABSTRACT.

Key words: Abaixo do Abstract deverão ser colocadas as palavras-chave em inglês, podendo constar até cinco palavras.

INTRODUÇÃO: Na introdução deverá constar breve revisão de literatura e os objetivos do trabalho. As citações de autores no texto deverão ser feitas de acordo com os seguintes exemplos: Silva (1996); Pereira & Antunes (1985); (Souza & Silva, 1986) ou quando houver mais de dois autores Santos et al. (1996).

MATERIAL E MÉTODO (CASUÍSTICA): Deverá ser feita apresentação completa das técnicas originais empregadas ou com referências de trabalhos anteriores que as descrevam. As análises estatísticas deverão ser igualmente referenciadas. Na metodologia deverão constar os seguintes dados da espécie estudada: nome popular; nome científico com autor e indicação da família botânica; nome do botânico responsável pela identificação taxonômica; nome do herbário onde a exsicata está depositada, e o respectivo número (Voucher Number); época e local de coleta, bem como, a parte da planta utilizada.

RESULTADO E DISCUSSÃO: Poderão ser apresentados separados, ou como um só capítulo, contendo a conclusão sumarizada no final.

AGRADECIMENTO: deverá ser colocado neste capítulo (quando houver).

REFERÊNCIA: As referências devem seguir as normas da ABNT 6023 e de acordo com os exemplos:

Periódicos:

AUTOR(ES) separados por ponto e vírgula, sem espaço entre as iniciais. Título do artigo. **Nome da Revista, por extenso**, volume, número, página inicial-página final, ano.
KAWAGISHI, H. et al. Fractionation and antitumor activity of the water-insoluble residue of *Agaricus blazei* fruiting bodies. **Carbohydrate Research**, v.186, n.2, p.267-73, 1989.

Livros:

AUTOR. **Título do livro**. Edição. Local de publicação: Editora, Ano. Total de páginas.
MURRIA, R.D.H.; MÉNDEZ, J.; BROWN, S.A. **The natural coumarins**: occurrence, chemistry and biochemistry. 3.ed. Chinchester: John Wiley & Sons, 1982. 702p.

Capítulos de livros:

AUTOR(ES) DO CAPÍTULO. Título do Capítulo. In: AUTOR (ES) do LIVRO. **Título do livro**: subtítulo. Edição. Local de Publicação: Editora, ano, página inicial-página final.
HUFFAKER, R.C. Protein metabolism. In: STEWARD, F.C. (Ed.). **Plant physiology**: a treatise. Orlando: Academic Press, 1983. p.267-33.

Tese **ou** **Dissertação:**
 AUTOR. **Título em destaque:** subtítulo. Ano. Total de páginas. Categoria (grau e área de concentração) - Instituição, Universidade, Local.

OLIVEIRA, A.F.M. **Caracterização de Acanthaceae medicinais conhecidas como anador no nordeste do Brasil.** 1995. 125p. Dissertação (Mestrado - Área de Concentração em Botânica) - Departamento de Botânica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

Trabalho **de** **Evento:**
 AUTOR(ES). Título do trabalho. In: Nome do evento em caixa alta, número, ano, local. **Tipo de publicação em destaque...** Local: Editora, ano. página inicial-página final.
 VIEIRA, R.F.; MARTINS, M.V.M. Estudos etnobotânicos de espécies medicinais de uso popular no Cerrado. In: INTERNATIONAL SAVANNA SYMPOSIUM, 3., 1996, Brasília. **Proceedings...** Brasília: Embrapa, 1996. p.169-71.

Publicação **Eletrônica:**
 AUTOR(ES). Título do artigo. **Título do periódico em destaque**, volume, número, página inicial-página final, ano. Local: editora, ano. Páginas. Disponível em: <<http://www.....>>. Acesso em: dia mês (abreviado) ano.

PEREIRA, R.S. et al. Atividade antibacteriana de óleos essenciais em cepas isoladas de infecção urinária. **Revista de Saúde Pública**, v.38, n.2, p.326-8, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 18 abr. 2005.

Não citar resumos e relatórios de pesquisa, a não ser que a informação seja muito importante e não tenha sido publicada de outra forma. Comunicações pessoais devem ser colocadas no rodapé da página onde aparecem no texto e evitadas se possível. Devem ser também evitadas citações do tipo: Almeida (1994) citado por Souza (1997).

TABELAS: Devem ser inseridas no texto, com letra do tipo Arial 10, espaço simples. A palavra TABELA (Arial 12) deve ser em letras maiúsculas, seguidas por algarismo arábico; já quando citadas no texto devem ser em letras minúsculas (Tabela).

FIGURAS: As ilustrações (gráficos, fotográficas, desenhos, mapas) devem ser em letras maiúsculas seguidas por algarismo arábico, Arial 12, e inseridas no texto. Quando citadas no texto devem ser em letras minúsculas (Figura). As legendas e eixos devem ser em Arial 10, enviadas em arquivos separados, com resolução 300 DPI, 800x600, com extensão JPG ou TIFF, para impressão de publicação.

Processo de avaliação: Os manuscritos são analisados por, pelo menos, dois pareceristas, segundo um roteiro de análise baseado principalmente no conteúdo

científico. Os pareceristas recomendarão a aceitação com ou sem necessidade de retornar; recusa, ou sugerir reformulações, e que, neste caso, o artigo reformulado retornará ao parecerista até que a avaliação seja concluída. Quando no mínimo 2 pareceristas aprovarem, sem necessidade de retornar, o artigo estará pronto para ser publicado e o autor receberá a carta de aceite bem como as instruções para pagamento dos custos de tramite (R\$300 reais)*. Os nomes dos pareceristas permanecerão em sigilo, omitindo-se também perante estes os nomes dos autores.

* Somente os artigos aprovados que foram submetidos a partir de 1º de abril de 2013 terão custo para publicação.

Direitos autorais: Ao encaminhar um manuscrito para a RBPM os autores devem estar cientes de que, se aprovado para publicação, o copyright do artigo, incluindo os direitos de reprodução em todas as mídias e formatos, deverá ser concedido exclusivamente para as Memórias.

ATENÇÃO: Artigos que não estiverem de acordo com essas normas serão devolvidos.

Observação: São de exclusiva responsabilidade dos autores as opiniões e conceitos emitidos nos trabalhos. Contudo, reserva-se ao Conselho Editorial, o direito de sugerir ou solicitar modificações que julgarem necessárias.