

O GÊNERO *Copaifera* L.

Valdir F. Veiga Junior e Angelo C. Pinto*

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CT, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, 21945-970 Rio de Janeiro - RJ

Recebido em 12/12/00; aceito em 4/7/01

THE *Copaifera* L. GENUS. This review details the history, chemistry and pharmacology of the *Copaifera* L. genus (Leguminosae - Caesalpinoideae), including copaiba oils.

Keywords: *Copaifera*; copaiba oil; diterpenes.

INTRODUÇÃO

Os trabalhos realizados sobre o gênero *Copaifera* L. estão, em sua maioria, relacionados com o óleo que é exudado do tronco destas árvores, o óleo de copaíba, facilmente encontrado na região tropical da América Latina. Desde os primeiros anos do descobrimento do Brasil, o óleo de copaíba vem sendo indicado para diversos fins, farmacológicos ou não.

Por sua ampla utilização, muitos estudos foram realizados sobre este gênero, abordando suas diversas aplicações. Apesar dos mais de 200 trabalhos publicados em diversas línguas, muitos dados sobre a composição química e atividade farmacológica do óleo de copaíba são contraditórios. Há equívocos desde a identificação botânica até a composição química dos óleos de copaíba, que são também frequentemente misturados a outros óleos e adulterados.

É, portanto, objetivo deste trabalho realizar uma revisão sobre o gênero *Copaifera* L., abordando sua história, química e farmacologia.

CLASSIFICAÇÃO BOTÂNICA, DISTRIBUIÇÃO DO GÊNERO *Copaifera* E O ÓLEO DE COPAÍBA

A nomenclatura botânica segue, como norma, os nomes mais antigos dados às plantas. Em alguns casos, entretanto, são feitas exceções frente à utilização corrente de outros nomes. Uma destas exceções está nas leguminosas, cujo nome mais antigo é *Faba*, mas *Fabaceae* Lindley dá lugar a *Leguminosae* Juss., na nomenclatura desta que é uma das mais importantes famílias botânicas. A classificação mais moderna da família *Leguminosae* a divide em três subfamílias: *Caesalpinoideae*, *Mimosoideae* e *Papilionoideae* (ou *Faboideae*)¹. Por esta classificação, que segue o sistema de Engler, o gênero *Copaifera* L. pertence à família *Leguminosae* Juss., subfamília *Caesalpinoideae* Kunth. Segundo outro sistema de classificação, o de Cronquist, o gênero *Copaifera* L. pertence à família *Caesalpiniaceae* R.Br. A classificação apenas como *Fabaceae* também é encontrada em alguns livros^{2,3}.

Muitos botânicos e cronistas que estiveram nas Índias Ocidentais e na América no início da colonização descreveram espécies do gênero *Copaifera*. Em 1628, MarcGrave e Piso descreveram os aspectos morfológicos da planta, empregando o termo "Copaiba" sem designar espécies⁴. Mais tarde verificou-se, através dos caracteres

descritos pelos dois cronistas, que a espécie estudada foi a *Copaifera martii*⁵. Em 1760, Jacquin⁶ descreveu em detalhes a primeira *Copaifera* como *Copaiva officinalis* Jacq. mas, como não possuía o fruto, baseou sua descrição nos aspectos do fruto da espécie estudada por MarcGrave e Piso. Somente dois anos depois, o cientista sueco Carl von Linné descreveu corretamente a *Copaifera officinalis*⁷, assumindo a descrição oficial do gênero *Copaifera* L.

Em 1825, Hayne⁸ publicou uma monografia com oito novas espécies de *Copaifera* que, apesar de um pouco confusa em vista do conhecimento atual, constituiu o mais importante tratado de descrição do gênero e serviu como base para estudos como o de Benthams, no *Flora Brasiliensis*, realizado durante a expedição com o naturalista von Martius⁹, em 1870.

Os trabalhos mais recentes de descrição de novas espécies foram os realizados por Harms e Ducke, este último com contribuições de extremo valor sobre as espécies da Região Amazônica^{10,11} e do estado do Ceará¹², e por Dwyer, que realizou um levantamento das espécies americanas^{13,14}.

As copaíbas são árvores nativas da região tropical da América Latina e também da África Ocidental. Na América Latina são encontradas espécies na região que se estende do México ao norte da Argentina^{5,9,14-16}.

Segundo a última edição do *Index Kewensis*¹⁷, o gênero *Copaifera* possui 72 espécies, sendo que dezesseis destas só são encontradas no Brasil⁵.

Popularmente conhecidas como copaibeiras ou pau d'óleo, as copaíbas são encontradas facilmente nas Regiões Amazônica e Centro-oeste do Brasil. Entre as espécies mais abundantes, destacam-se: *C. officinalis* L. (norte do Amazonas, Roraima, Colômbia, Venezuela e San Salvador)¹⁸, *C. guianensis* Desf. (Guianas), *C. reticulata* Ducke, *C. multijuga* Hayne (Amazônia), *C. confertiflora* Bth (Piauí), *C. langsdorffii* Desf. (Brasil, Argentina e Paraguai), *C. coriacea* Mart. (Bahia), *C. cearensis* Huber ex Ducke (Ceará)¹⁹⁻²³.

No Brasil, a espécie *C. langsdorffii* Desf. é particularmente importante por estar distribuída por todo o território (da Amazônia a Santa Catarina, no nordeste e centro-oeste) e por possuir quatro diferentes variedades: *C. langsdorffii* var. *grandifolia*, *grandiflora*, *laxa* e *glabra*²⁴.

Na África Ocidental são descritas 19 espécies na região que inclui Congo, Camarões, Guiné e Angola. Destas, as espécies *C. convertifolia*, *C. demeusii* (Copal do Congo)²⁵, *C. coleosperma* (Copal da Rodésia)²⁶, *C. conjugata*, *C. hymenaeifolia*, *C. chodatiana* e *C. fissicuspis*²⁷, descritas como pertencentes ao gênero *Copaifera*, têm sinonímia nos gêneros *Guibourtia*²⁸, *Gorakia* (*Gorakia conjugata*)²⁸

*e-mail: angelo@iq.ufrj.br

e *Cynometra* (*C. fissicuspis*)^{5,13,29}. Nesta região são comuns as citações de âmbar (óleo-resinas fossilizadas) provenientes de espécies do gênero *Copaifera*^{25,26}.

Há, ainda, a citação de uma espécie encontrada na Ilha de Bornéu, Malásia, chamada de *Copaifera palustris*, que apresenta caracteres bastante semelhantes aos das espécies africanas e ao gênero *Pseudosindora*³⁰.

A Figura 1 mostra o mapeamento das regiões onde espécies do gênero *Copaifera* foram encontradas.



Figura 1. ■ Regiões onde o gênero *Copaifera* é encontrado

As copaibeiras são árvores de crescimento lento, alcançam de 25 a 40 metros de altura, podendo viver até 400 anos. O tronco é áspero, de coloração escura, medindo de 0,4 a 4 metros de diâmetro. As folhas são alternadas, pecioladas e penuladas. Os frutos contêm uma semente ovóide envolvida por um arilo abundante e colorido. As flores são pequenas, apétalas, hermafroditas e arranjas em panículos axilares^{6,15,21,31,32,33}.

A floração e frutificação das copaibas ocorrem a partir dos 5 anos de idade, em plantios. A floração ocorre entre outubro e julho e a frutificação entre junho e outubro, com variações dentro destes intervalos, dependendo da região e clima, com ausência de florescimento anual, em algumas regiões^{34,35}.

Nectíferas, algumas espécies, como a *Copaifera langsdorfii*, são polinizadas no período diurno, de 8:00 às 16:00 horas, com grande participação de *Trigona* sp e *Apis mellifera*³⁶, tendo sido encontrados grãos de pólen provenientes de *Copaifera* em amostras de mel do estado do Ceará³⁷.

À época da frutificação, as copaibas são visitadas no período diurno por aves, as quais são as maiores responsáveis pela dispersão de suas sementes, como o tucanuçu (*Ramphastos toco*), a galha-do-campo (*Cyanocorax cristatellus*) e o sabiá, que engolem o arilo e regurgitam a semente³⁴. No período noturno, as copaibas são ponto de encontro de diversos mamíferos, como os macacos mono-carvoeiros (*Cebus apella nigritus*)³⁸, observados no Parque Nacional de Iguazu, na Argentina, e que utilizam sua copa como ponto de descanso noturno, como pequenos roedores que apreciam os frutos e são atraídos pelo cheiro de cumarina presente nas sementes maduras e, por último, os silvícolas, no norte do país, que apreciam a carne destes pequenos roedores e utilizam as copaibas como local de espera de caça.

A biologia das sementes de *C. langsdorfii* foi estudada por diversos pesquisadores que abordaram desde sua morfologia e anatomia³⁹, passando pela sua conservação⁴⁰ e maturação⁴¹, até a germinação⁴².

Sua identificação botânica é difícil, sendo realizada, na maioria das vezes, segundo características das flores, como: pubescência

das sépalas, comprimento dos anteros e a condição glabrosa ou não do pistilo⁵. As características dos frutos são igualmente importantes, mas estes são dificilmente encontrados em coleções botânicas.

A designação correta para o óleo da copaíba é a de óleo-resina, por ser um exudato constituído por ácidos resinosos e compostos voláteis⁴³. Também é chamado, erroneamente, de bálsamo de copaíba^{44,45}, apesar de não ser um bálsamo verdadeiro, por não conter derivados do ácido benzóico ou cinâmico^{5,21,46}.

O óleo de copaíba é encontrado em canais secretores localizados em todas as partes da árvore. Estes canais são formados pela dilatação de espaços intercelulares (meatos) que se intercomunicam no meristema, chamados de canais esquizógenos⁴⁷. O caráter mais saliente deste aparelho secretor está no tronco, onde os canais longitudinais, distribuídos em faixas concêntricas, nas camadas de crescimento demarcadas pelo parênquima terminal, reúnem-se com um traçado irregular, em camadas lenhosas, muitas vezes sem se comunicarem^{15,47}. Segundo alguns autores, o óleo é produto da desintoxicação do organismo vegetal e funciona como defesa da planta contra animais, fungos e bactérias¹⁵.

São vários os métodos relatados para a retirada do óleo de copaíba. Antigamente, obtinha-se o óleo através de cortes a machado no tronco, o que inutilizava a árvore⁴⁸. A incisão em V, colocando-se abaixo vasos apropriados para receber o óleo, à semelhança da extração de borracha^{47,49}, e o chamado método do arrocho, que consiste em selar o tronco, abaixo das incisões, com embiras e cipós e coletar o óleo da árvore até o seu esgotamento, provocando sua morte, são métodos há muito tempo abandonados⁴⁷. A retirada por meio de bomba de sucção também é descrita⁵⁰, porém pouco difundida.

A única prática de coleta não agressiva é aquela realizada através de uma incisão com trado a cerca de 1 metro de altura do tronco^{15,51}. Terminada a coleta, o orifício é vedado com argila para impedir a infestação da árvore por fungos ou cupins. A argila pode ser facilmente retirada, permitindo que se façam outras coletas no mesmo tronco⁵², obtendo-se quantidade de óleo igual ou mesmo superior a da primeira retirada¹⁵. Nesta primeira extração a quantidade de óleo obtido varia bastante. Alguns cronistas descreveram que uma única árvore pode gerar até 40 ou 50 litros de óleo por ano^{4,49,53}, apesar de nem todas as espécies serem capazes de produzir essa quantidade²¹.

O interesse na madeira de determinadas espécies de *Copaifera* também é grande. Sua superfície é lisa, lustrosa, durável, de alta resistência a ataque de xilófagos e baixa permeabilidade, própria para fabricação de peças torneadas e de marcenaria em geral⁵⁴. A árvore também é utilizada na fabricação de carvão⁵⁵ e pelas indústrias de construção civil e naval^{22,34}.

O interesse pela madeira e a utilidade do óleo de copaíba fez com que o governo imperial regulasse a derrubada das copaibeiras através de um ato expedido em 1818, segundo o qual as árvores só poderiam ser derrubadas por conta do estado, vendidas com 20% de lucro para a produção de mastros e vergas de navio⁵⁶.

Apesar deste ato, as árvores continuaram a ser derrubadas até os dias atuais, com a sua extração não racional. O interesse na madeira e os desmatamentos crescentes na Região Amazônica acabaram transformando o óleo de copaíba em subproduto da indústria madeireira. Sua fonte nos mercados municipais de Manaus e Belém, varia de acordo com a situação das estradas que levam os caminhões com madeira por toda parte. No estado de Rondônia é comum encontrar mulheres e filhos de madeireiros ao longo da estrada que liga Porto Velho a Ariquemes e Ji-Paraná, vendendo óleo de copaíba em baldes de plástico. Hoje em dia, a maior parte do óleo é obtido através do processo de extração total, com a derrubada da árvore.

O óleo de copaíba é um líquido transparente cuja coloração varia do amarelo ao marrom. Para a utilização farmacológica os óleos

mais escuros e viscosos⁵⁷ são os preferidos^{49,50,58-62}. Somente na espécie *C. langsdorffii* o óleo de copaíba apresenta-se vermelho, semelhante ao sangue de dragão (*Croton sp.*), recebendo a denominação popular de copaíba vermelha^{63,64}.

Segundo Lawrence⁶⁵, as espécies botânicas mais frequentemente utilizadas na produção de óleo são: *C. reticulata* (70%), *C. guianensis* (10%), *C. multijuga* (5%) e *C. officinalis* (5%).

Dentro de determinada espécie produtora também ocorrem variações quali e quantitativas⁶⁶. Algumas árvores praticamente não exudam óleo ou o fazem em quantidades muito pequenas para coleta (o que os mateiros chamam de “árvores macho”)⁶⁷. A quantidade de resina pode ser influenciada (aumentada) por fatores como o aumento de luminosidade e a diminuição de nitrogênio no solo⁶⁸. Nos estudos realizados com *C. multijuga*, com retiradas periódicas de óleo de copaíba, foram obtidas maiores quantidades de óleo na estação chuvosa em árvores localizadas em terreno argiloso¹⁵.

Um dos aspectos interessantes da copaíba é o procedimento da retirada do óleo utilizado pelos indígenas e ainda observado no interior do Brasil. Muitos destes procedimentos são considerados místicos pela ciência de hoje, embora tenham sido adquiridos pelos indígenas através da experimentação empírica durante milhares de anos. Vários cronistas, que estiveram na América Latina em regiões tão diferentes como a bacia amazônica e do Prata e o nordeste brasileiro, relatam a utilização das mesmas técnicas por índios separados por milhares de quilômetros.

Segundo o Príncipe Maximiliano⁶⁹, que esteve na região do Espírito Santo no início do século XIX, “...é crença geral que a incisão deva ser feita em lua cheia e o óleo colhido no quarto minguante...”. João Ferreira Rosa, em seu Tratado Único da Constituição Pestilencial⁷⁰, de 1694, relatava: “Neste pau, nas noites de lua cheia, quando os frutos estão maduros, se faz golpe até a medula..., correr óleo em grande quantidade.”.

Ainda hoje os mesmos procedimentos são seguidos pelos silvicultores, alguns deles, com muito misticismo. Afirmam que quando o machado atinge o cerne, a árvore dá um longo suspiro e o óleo começa a correr⁵⁶. Para a retirada do óleo, segundo estes, a árvore não deve ser olhada diretamente (para a copa), sob pena da árvore secar e o óleo voltar para a terra. A ascendência do óleo da terra é comumente relatada por mateiros do norte do país, embora não encontrada na literatura. Segundo alguns deles, sob a influência da lua cheia de agosto, o óleo sobe da terra para a árvore e esta é a época mais indicada para a retirada do óleo. Vários relatos confirmam este período de coleta^{53,70,71}.

HISTÓRICO E APLICAÇÕES DO ÓLEO DE COPAÍBA

A origem do nome copaíba parece vir do tupi cupa-yba, a árvore de depósito, ou que tem jazida, em alusão clara ao óleo que guarda em seu interior⁷². Chamado de copaíva⁷³ ou copahu⁷⁴ pelos indígenas (do tupi: Kupa'iwa⁷⁴ e Kupa'ũ⁷⁵, respectivamente), e cupay, na Argentina e no Paraguai (guarani)⁷⁶, o óleo de copaíba e suas propriedades medicinais eram bastante difundidos entre os índios latino-americanos à época que aqui chegaram os primeiros exploradores europeus no século XVI. Este conhecimento, tudo indica, veio da observação do comportamento de certos animais que, quando feridos, esfregavam-se nos troncos das copaibeiras para cicatrizarem suas feridas^{77,78}, como observou o holandês Gaspar Barléu^{78,79}:

“...Vêem-se estas plantas esfoladas pelo atrito dos animais, que, procuram instintivamente este remédio da natureza...”

As propriedades do óleo tão apreciado pelos índios, que o usavam principalmente como cicatrizante e antiinflamatório, fizeram

com que a copaíba fosse uma das primeiras espécies a serem descritas pelos cronistas portugueses⁸⁰⁻⁸².

A primeira citação sobre o óleo talvez tenha sido em uma carta de Petrus Martius ao Papa Leão X, publicada em Estrasburgo em 1534, em que a droga utilizada pelos índios era chamada de “Copei”⁷⁵.

Uma publicação da mesma época do padre Jesuíta José Acosta, “De Natura Novi Orbis”, foi traduzida do latim para o francês em 1606. Na tradução portuguesa de José Maffeu, intitulada “História Natural e Moral das Índias”, encontra-se o seguinte trecho⁸³:

“... o bálsamo é celebrado com razão por seu excelente odor, e muito maior efeito para curar feridas, e outros diversos remédios para enfermidades, que nele se experimentam...
...nos tempos antigos os índios apreciavam em muito o bálsamo, com ele os índios curavam suas feridas e que delas aprenderão os espanhóis...”

O jesuíta José de Anchieta, em sua longa carta ao Padre Geral, datada de São Vicente, em fins de 1560, comenta as utilidades do óleo de copaíba⁸⁴:

“...exala um cheiro muito forte porém suavíssimo e é ótimo para curar feridas, de tal maneira que em pouco tempo nem mesmo sinal fica das cicatrizes.”

A descoberta da terapêutica indígena permitiu que os primeiros médicos que trabalharam no Brasil contornassem parcialmente a escassez dos remédios empregados na Europa, cujo suprimento à Colônia era intermitente. As práticas indígenas eram tão difundidas, que os viajantes sempre se abasteciam destes medicamentos, “comprovadamente eficientes”, antes de excursões por regiões pouco conhecidas⁸².

As utilidades farmacológicas do óleo de copaíba também foram citadas em 1576, por Pero Magalhães Gandavo, um dos primeiros cronistas da História Brasileira^{67,85}.

As citações mais remotas da aceitação desta farmacopéia indígena na América pelos europeus datam de 1587, quando Gabriel Soares de Sousa (c.1540-c.1592), no seu “Tratado Descritivo do Brasil”, registrou a utilização do óleo de copaíba e chamou os produtos medicinais utilizados pelos índios de “as árvores e ervas da virtude”⁸².

Todos os mais importantes cronistas que estiveram no Brasil relataram as propriedades dos óleos de copaíba. Ainda no século XVI, Jean de Lery⁷⁴, em 1578, e os padres Fernão Cardim⁷⁷, em 1584, Francisco Soares⁸⁶, em 1594 e Simão Travaços⁸⁷, em 1596, citam o óleo como um excelente cicatrizante.

No século XVII, vários outros viajantes relatam as propriedades deste óleo, como Rodrigues⁸⁸, em 1607, Silveira⁸⁹, em 1624, e Morão⁹⁰, em 1677, ano em que o óleo de copaíba foi inserido na farmacopéia britânica¹⁹.

São muitas as denominações que o óleo das copaibeiras recebe nas diversas regiões da América Latina onde é utilizado. Na Região Amazônica o uso do óleo de copaíba é tão extenso, que a copaíba destaca-se como a planta medicinal mais utilizada e conhecida pela população⁹¹. O óleo pode ser encontrado em mercados populares e é conhecido por diferentes denominações, como: Copahyba, Copaiarana⁶¹, Copaúba, Copaiço, Copal, Maram, Marimari e Bálsamo dos Jesuítas⁵⁷.

Fora da Região Amazônica a espécie mais comum é a *Copaifera langsdorffii*, conhecida por diversos nomes nas várias regiões onde é encontrada, a saber: óleo-de-copaíba (RJ, SP, ES), óleo-pardo, óleo-vermelho (BA, RJ, SP), bálsamo, caobi, capáiba, capáúba (MS), coopáiba (MG), copaiá, copaiqueira, copaiqueira-de-minas, copáúba (SP), copáiba-preta, copáiba-de-várzea, copáiba-vermelha, óleo-

amarelo, óleo-copaíba (BA, MG), copaúva, cupaúva, cupiúva, cupiuba, oleiro, óleo (MG, PR), pau-óleo (PR), pau-óleo-de-copaíba, pau-óleo-do-sertão (BA), pau-d'óleo, podoi (PI, CE), e copaibeira nos demais estados do sul do país⁹².

Na Venezuela o óleo de copaíba é o aceite de palo, cabimba, cabima, aceite de zaraza ou balsamo de copaiba e na França, o huile de copahu, baume de copahu ou huile rouge de copayer⁹³.

A confusão de nomes é bastante grande mesmo dentro de um só estado. A *Copaifera martii*, por exemplo, é conhecida no Pará como copaíba ou copaíba jutaí, em Óbidos, jutaí pororoca, em Montalegre e copaibarana, em Santarém⁹³. Jutaí e copaibarana também são nomes populares de outras duas leguminosas: *Hymenea courbaril* e *Macrolobium microcalix*³², respectivamente. Copaibuçu (ou, copaíba grande) é um nome atribuído a *Ficus gameleira* (Moraceae)⁹⁴, pela semelhança da copa das duas árvores quando encontradas em regiões abertas⁹⁵.

Não só os nomes mas também os óleos de copaibeiras são confundidos com óleos de árvores de outros gêneros da família Leguminosae. A confusão mais comum ocorre com os óleos do gênero *Eperua*. Apesar de mais resinosos e de coloração diferente, esverdeados, os óleos exudados das espécies *E. oleifera* e *E. purpurea* são conhecidos popularmente com nomes correlatos aos da copaíba, como copaíba-jacaré²⁰ e copaibarana, respectivamente¹¹. O óleo da espécie *E. falcata*⁹⁶ também é utilizado na medicina popular de modo análogo ao da copaíba⁹⁷, como cicatrizante, antifúngico e bactericida⁹⁶.

As utilizações da medicina popular para o óleo de copaíba são muitas^{15,21,44,98-102} e indicam uma grande variedade de propriedades farmacológicas. As principais atividades relatadas foram de antiinflamatório das vias superiores e inferiores e cicatrizante. A Tabela 1, abaixo, apresenta algumas das utilizações populares dos óleos de copaíba.

Devido ao grande número de indicações medicinais, o óleo de copaíba já foi considerado a verdadeira panacéia⁷⁰, mas a sua utilização e, principalmente, sua prescrição médica diminuíram muito nas últimas décadas. À época do seu descobrimento pela terapêutica ocidental, algumas de suas principais propriedades foram deixadas de lado em função de sua grande atividade contra alguns males para os quais não havia medicação eficiente, como a blenorragia e a gonorréia. No século XVIII, a experiência secular já então limitava as indicações e o produto fez-se quase um específico para as vias urinárias. Assim o empregaram F. Hoffmann (1660-1742), W. Cullen (1710-1790) e J. Hunter (1748-1793) e Trousseau (1801-1867)⁷⁰.

A descoberta neste século de agentes terapêuticos sintéticos mais eficientes, como a penicilina¹⁰⁶, diminuiu bastante sua utilização.

Para outras indicações, como as propriedades cicatrizantes, para o qual o óleo de copaíba foi muitas vezes descrito, é pequena a utilização nos dias de hoje. Nos últimos anos, entretanto, o retorno à terapêutica natural trouxe de volta os fitoterápicos para as farmácias de todo o país, mas o conhecimento de sua utilização e suas aplicações se perderam, ou aparecem bastante confusos nas centenas de publicações que não apresentam mais que duas ou três propriedades farmacológicas já bastante conhecidas.

Algumas das propriedades hoje esquecidas são descritas por pesquisadores que estudaram sua utilização junto aos silvícolas. Um exemplo é a descrição de Bertoni¹⁰⁵, que passou vários anos estudando os costumes dos índios guaranis no Paraguai:

“É evidente a ação do óleo de copaíba *C. langsdorfii*, no tratamento do reumatismo! Utiliza-se nas desinterias, em casos mais graves, onde a ipeca não resolvia. Em especial nos casos mais graves, com retite gangrenosa. (...) Era a essa resina que apelavam quando não queriam que as feridas deixassem nenhuma cicatriz.”

Convivendo com os tapuias, Rosa⁷⁰ foi um dos cronistas que melhor descreveu as utilizações do óleo de copaíba e a forma como deveria ser aplicado. As aplicações a quente e em compressas em partes externas só são encontradas em relatos mais antigos e hoje abandonadas da terapêutica. Rosa cita ainda a utilização do óleo em massagens na cabeça para curar paralisias, dores de cabeça e convulsões.

O chá das cascas e sementes da *Copaifera* também é indicado para diversos males, especialmente na Venezuela e Colômbia, onde são utilizados como anti-hemorroidal e purgativo^{115,116,122} e na Amazônia Brasileira é indicado no tratamento de moléstias pulmonares e asma³⁴.

Na África Ocidental (Camarões) encontra-se apenas uma utilização medicinal para um óleo de copaíba específico, *Copaifera religiosa*, indicado no tratamento da sífilis e blenorragia¹²³.

Tabela 1. Indicações etnofarmacológicas dos óleos de copaíba encontradas na literatura

Propriedade farmacológica	Referência
Vias urinárias	
Anti-blenorrágico	43, 47, 56, 73, 92, 93, 104, 114, 115
Anti-inflamatório	118, 119
Anti-gonorréico	47, 58, 106, 116
Antisséptico	43, 47, 106
Cistite	19, 43, 56, 109, 114
Estimulante	19, 53, 73, 104
Incontinência urinária	60, 103
Sífilis	3, 60
Vias respiratórias	
Anti-asmático	122
Bronquite	19, 43, 56, 60, 103, 114, 122
Espectorante	47
Inflamações de garganta (em embrocações)	118, 119, 121
Hemoptise	118
Pneumonia	120
Sinusite	118
Males da pele	
	103
Dermatite	3
Eczema	3
Psoríase	31, 56, 108, 109, 110
Cicatrizante de feridas e úlceras e intra-uterino	3, 19, 56, 58, 61, 92, 93, 111, 114, 116, 118, 119, 120
Outros	
Afrodisíaco	120
Anti-tetânico (principalmente em recém-nascidos)	56, 93, 114, 117
Anti-tetânico (contra o bacilo do tétano e nas convulsões)	58, 60, 119
Anti-reumático	92, 105, 115, 120
Anti-herpético	119
Anti-cancerígeno	61, 121
Anti-tumoral (tumores de próstata)	113
Leishmaniose	96
Leucorréia	56, 103
Contra paralisia	120
Dores de cabeça	120
Picada de cobra	70, 79

Em artigo recente, Fleury reviu as utilizações medicinais do óleo de copaíba na região da Guiana Francesa, onde é utilizado contra psoríase, leishmaniose e como cicatrizante e antiinflamatório⁹⁷.

A disseminação da indústria de produtos naturais em todo mundo e no Brasil, nos últimos anos, levou à comercialização extensiva do óleo de copaíba pelos laboratórios farmacêuticos. Das pequenas cidades do interior da Amazônia, os óleos de copaíba são transportados para as cidades de Manaus e Belém, de onde são exportados para a Europa e América do Norte ou enviados para a região sudeste para serem vendidos pelas farmácias que comercializam produtos naturais. Os óleos podem ser encontrados nas farmácias de todo o país em diversas apresentações. As mais comuns são em cápsulas ou envasados em pequenos frascos de 30 ml.

No norte do Brasil, o caboclo faz amplo uso do óleo de copaíba. Ele o utiliza como produto medicinal e também como combustível na iluminação pública. As grandes distâncias, que devem ser vencidas na selva para encontrar as copaibas, em geral 0,2-0,3 árvores por hectare, fazem com que a mistura do óleo de copaíba com outros óleos torne-se prática comum. Os mateiros muitas vezes armazenam no mesmo recipiente os óleos de todas as copaibeiras que encontram, sem se preocuparem se provêm de árvores da mesma espécie botânica. Também os misturam com bálsamo de gurjum e com óleos de espécies de *Calophyllum*, que possuem densidade e aroma semelhantes⁹⁹.

É comum também a adulteração do óleo de copaíba com produtos de menor valor agregado, com o objetivo de diluir o óleo. Estas adulterações já eram descritas desde o começo do século tanto na Europa, onde o óleo, exportado, era misturado com óleo de madeira e colofane²¹, como no Brasil, onde publicações alemãs ensinavam como e onde comprar óleos de boa qualidade em cidades da Amazônia^{99,124}. Hoje em dia ainda é comum que intermediários na comercialização do óleo de copaíba o misturem com água, óleo diesel e banha animal¹²⁵. Essas adulterações devem ainda ser somadas àquelas praticadas pelos laboratórios farmacêuticos, que utilizam óleos vegetais comestíveis como a soja e o milho para a diluição. Só recentemente uma metodologia para detectar estas adulterações foi desenvolvida¹²⁶.

A exportação dos óleos de copaíba para a Europa foi registrada desde o final do século XVIII, ocupando o segundo lugar nas exportações brasileiras de drogas medicinais^{127,128}. Naquela época era comum que comunidades indígenas inteiras, da grande área que se estende desde a Região Amazônica até os estados de Maranhão e Mato Grosso, se ocupassem da extração do óleo⁸².

Os franceses foram os que mais se dedicaram ao estudo e exploração do óleo de copaíba no passado. No período que antecedeu a primeira grande guerra, Hamburgo, na Alemanha, era o principal centro de importação do óleo de copaíba do Brasil e o distribuía para a Europa (cerca de 50 ton./ano), sendo a França responsável pelo

consumo de mais de 6 ton./ano⁹². No período de pós-guerra, entretanto, foi quando se alcançou os maiores valores globais de exportação do óleo, obtendo-se o máximo de 225 toneladas, no ano de 1918⁹³.

Com os dados que dispomos, nos períodos de 1796 a 1807, de 1839 a 1870⁸², de 1901 a 1934⁹³ e de 1962 a 1996¹²⁹⁻¹³¹, podemos observar que as grandes oscilações na quantidade de óleo exportada continua até os nossos dias, com o volume variando de 101 a 59 toneladas de óleo nos anos de 1994 e 1996, respectivamente. Essa oscilação e a pequena quantidade de óleo de copaíba consumida no mercado interno dificultam a organização de cooperativas extrativistas nos estados do norte do país e, conseqüentemente, a sobrevivência das comunidades que têm na exploração do óleo sua fonte de subsistência.

Outros períodos de grande volume de exportação foram nos anos de 1925 e 1953⁸². A Figura 2 ilustra as variações no volume de exportações do Brasil de óleo de copaíba.

Nas últimas três décadas, o destino das exportações brasileiras de óleo de copaíba esteve dividido entre a França, a Alemanha, a Inglaterra e os Estados Unidos, este último o principal importador, alcançando 20,8 toneladas no ano de 1973¹²⁹. Os últimos dados disponíveis datam de 1996. A partir de 1997, o óleo de copaíba, por apresentar pequeno volume no montante de produtos exportados, deixou de possuir estatística própria e passou a constar no volume de produtos minoritários dos anuários do IBGE. Segundo estes últimos dados, a Alemanha foi o país que mais importou o óleo de copaíba, superando Estados Unidos e França. A Figura 3 ilustra os principais importadores de óleo de copaíba e sua participação no volume total exportado entre 1962 e 1988, e em 1996¹²⁹.

Na indústria de perfumes o óleo de copaíba é uma matéria-prima importante por ser um excelente fixador, com notas frescas e acres que combinam muito bem com as tradicionais notas florais¹³².

O óleo de copaíba é utilizado também nas indústrias de cosméticos⁹⁷, por suas propriedades emolientes, como bactericida e antiinflamatório, na manufatura de sabonetes, cremes e espumas de banho, xampus¹³³, cremes condicionadores¹³⁴ loções hidratantes¹³⁵ e capilares, para amaciar o cabelo²².

Na indústria de vernizes¹³², o óleo de copaíba é utilizado na formulação como secativo¹³⁶, substituindo o óleo de linhaça. Na pintura com porcelana, o óleo atua como solvente para as tintas em pó mas como seca rapidamente (2 a 3 dias) deve ser utilizado em conjunto com outros óleos para que a pintura demore mais para secar¹³⁶. Já na pintura em tela, o óleo é utilizado como "amolecedor" de vernizes de pinturas antigas, procedimento que pode gerar diluição também da camada de tinta, prejudicando a pintura^{56,137}. A utilização do óleo de copaíba na indústria de fotografia, como acelerador²¹, também é citada na literatura.

Os óleos de copaíba, por serem muito ricos em hidrocarbonetos isoprenóides, podem ser convertidos, na presença de zeólitas, em

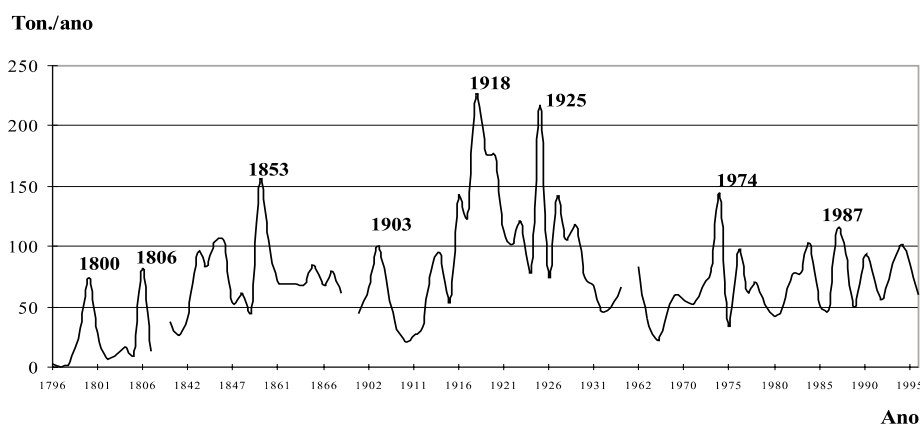


Figura 2. Evolução das exportações brasileiras de óleo de copaíba

% Exportações por país

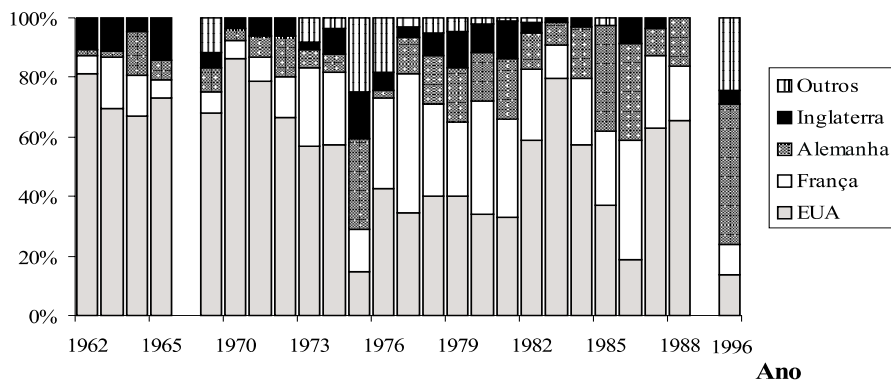


Figura 3. Participação dos principais países importadores de óleo de copaíba no volume total exportado pelo Brasil

misturas de substâncias poliaromáticas¹³⁸. Por ser uma fonte rica e renovável de hidrocarbonetos, o uso do óleo de copaíba como combustível ecologicamente limpo tem sido extensamente avaliado. Calvin¹³⁹⁻¹⁴² e Sierra¹⁴³ descreveram as potencialidades do óleo como combustível, utilizado diretamente em mistura com óleo diesel numa proporção de 9 litros de óleo diesel para 1 litro de copaíba. Há também indicações na literatura da utilização do óleo de copaíba como aditivo para butadieno na confecção de borracha sintética¹⁴⁴ e como inibidor de corrosão de aço em solução salina¹⁴⁵. O óleo tem sido utilizado também como fonte de substrato quiral na síntese de biomarcadores de sedimentos e resíduos de petróleo¹⁴⁶.

Devido à grande quantidade de aplicações, muitos estudos se detiveram na avaliação do potencial de produção dos óleos de copaíba. Alencar realizou estudos silviculturais de regeneração natural das árvores¹⁴⁷, germinação¹⁴⁸ e produção de óleos¹⁵. Em espécies de *C. multijuga*, observou que a espécie apresenta alta percentagem de germinação (87,5%) e que a produção de óleo-resina, a qual alcançou 7 litros por ano em uma das árvores, é ideal para a comercialização com fins medicinais. Para finalidades energéticas, entretanto, seria necessário o estabelecimento de plantações com sementes de árvores-mãe, ou seja, espécimes que apresentassem uma maior produção do óleo¹⁵. Estudos populacionais e de germinação também foram realizados em espécies de *C. langsdorfii*¹⁴⁹, *C. publiflora*¹⁵⁰.

A casca da copaíba também encontra aplicações na tintura caseira, de onde se retira um corante amarelo, mediante cocção, utilizado para colorir fios de algodão¹⁵¹.

COMPOSTOS DETECTADOS NO GÊNERO *Copaifera*

Os estudos mais antigos acerca do óleo de copaíba datam do início do século XIX. Schweitzer, em 1829, foi o primeiro a descrever a solidificação do óleo de copaíba em uma substância que cristalizava após longo tempo em repouso. A esta substância deu o nome de ácido copaívico¹⁵². Flückiger observou um depósito similar no óleo de *Copaifera officinalis*, em Trinidad¹⁹. Fehling, em 1841, obteve um depósito cristalino diferente de uma copaíba do Pará, a que ele deu o nome de ácido oxycopaívico, de fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_3$ ¹⁹. Strauss^{19,152}, em 1865, isolou outro ácido cristalino, de fórmula $C_{22}H_{34}O_4$, a que ele chamou de ácido meta-copaívico, com fusão entre 205 °C e 206 °C. Já no século XX, Tschirch encontrou os dois ácidos acima descritos, misturados a outros, não cristalizados¹⁹. Keto, seu colaborador, descobriu outros dois ácidos no óleo de copaíba do Pará, a que chamou de ácido paracopaívico, de fórmula $C_{20}H_{32}O_3$, de ponto de fusão entre 142 °C e 145 °C; e ácido homoparacopaívico, de fórmula $C_{18}H_{28}O_3$, fundindo entre 111 °C e 112 °C¹⁹.

O único destes ácidos que encontra similar nos diterpenos isolados e identificados após o advento das técnicas espectroscópicas parece ser o ácido paracopaívico. Delle Monache¹⁵³, 70 anos depois de Keto, isolou o ácido *ent*-11-hidróxi-labda-8(17), 13-dieno-15-óico (diterpeno D20, na Tabela 3) do óleo de *Copaifera multijuga*, endêmico na Região Amazônica, que possui a mesma fórmula molecular e a mesma faixa de ponto de fusão¹⁵⁴.

Após o trabalho realizado por Tschirch e Keto, em 1901¹⁵⁵, Deussen em 1912^{99,156}, Gildeheister, em 1931¹²⁴, Freise, em 1937⁹⁹ e Gottlieb e Iacham, em 1945¹⁵⁷, realizaram estudos de densidade, solubilidade, índices de acidez e saponificação de óleos de copaíba de diferentes espécies, assim como da essência, separada por arraste a vapor¹⁵⁷.

A composição química dos óleos de copaíba encontra-se definida em vários trabalhos, onde foram utilizadas técnicas mais antigas, bem como metodologias modernas de isolamento e de identificação, tais como cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)¹⁵⁸, cromatografia com fluido super-crítico com detector de infravermelho (SFC-FT-IR)¹⁵⁹ e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas com colunas cromatográficas de fase estacionária quiral (β -ciclodextrina permetilada)¹⁶⁰. Constatou-se serem os óleos constituídos por misturas de sesquiterpenos, predominantes na maioria deles, e de diterpenos¹⁶¹.

A Figura 4 ilustra um cromatograma típico de óleo de copaíba, obtido através de cromatografia gasosa de alta resolução, com coluna de baixa polaridade. Neste cromatograma, sesquiterpenos (eluídos entre 8 e 13 minutos) e diterpenos (eluídos entre 20 e 26 minutos) são observados nas duas regiões de eluição.

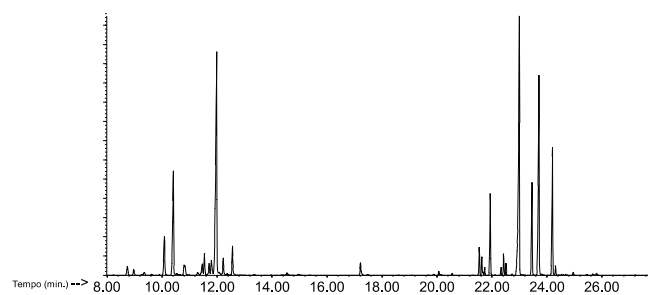


Figura 4. Cromatograma típico de óleos de copaíba

Pinto e colaboradores¹⁶² adaptaram a metodologia originalmente desenvolvida por McCarthy e Duthie¹⁶³, utilizando coluna cromatográfica de sílica impregnada com KOH para a separação de ácidos carboxílicos em biolipídios (que foi depois modificada por Ramijak e Arpino para a separação de ácidos de alftos¹⁶⁴). Esta adaptação foi

utilizada na separação dos componentes do óleo de copaíba por classes de substâncias em: hidrocarbonetos, álcoois e ácidos carboxílicos, de acordo com o solvente utilizado para eluição da coluna¹⁶⁵.

A maioria dos estudos realizados com óleos de copaíba visaram sua aplicação comercial na indústria de perfumes e cosméticos. A fração responsável pelo aroma do óleo de copaíba corresponde à dos sesquiterpenos. Estes compostos foram exaustivamente estudados e, hoje, o valor de concentrados de sesquiterpenos de *Copaifera* chega a ser 600 vezes maior do que o do óleo bruto¹⁶⁶. Os sesquiterpenos são geralmente identificados por cromatografia gasosa de alta resolução (CGAR), através da comparação de seus índices de kóvats¹²⁶. Óleos comerciais, obtidos de várias regiões do Brasil, foram analisados por CGAR, espectrometria de massas, mostrando uma grande quantidade de sesquiterpenos (mais de 40) e diterpenos, provavelmente fruto de misturas de óleos de diversas espécies do gênero¹²⁶. Alguns estudos citam o óleo essencial, obtido através da destilação direta, à pressão reduzida ou por arraste de vapor do óleo-resina, como o verdadeiro óleo de copaíba. Veiga Jr. e Pinto¹⁶⁷ estudaram os óleos obtidos por diversas técnicas de destilação dos óleos de *Copaifera multijuga* e analisaram a composição da resina e da fração sesquiterpênica, verificando degradações provenientes do processo de destilação.

A Tabela 2 descreve os sesquiterpenos já encontrados nos óleos de *Copaifera*. Os compostos são citados como encontrados na literatura. Muitas das citações não diferenciam isômeros e apenas descrevem os compostos com nomes genéricos, como é o caso do cadineno, descrito somente como cadineno e também como α -cadineno, δ -cadineno e γ -cadineno. No óleo de *C. cearensis* um novo sesquiterpeno foi identificado: a avaliação olfatométrica através de cromatografia gasosa e análise de diluição do aroma no extrato (CG-Sniffing port-AEDA) levaram à identificação do álcool 1,5-dimetil-8-isopropilciclodeca-1,4-dieno-8-ol (S29) como sendo o principal constituinte do aroma, juntamente com o ledol e óxido de cariofileno, com contribuição secundária ao aroma total¹⁶⁸.

Alguns compostos encontrados em óleos de copaíba apresentam aromas marcantes, sendo utilizados pela indústria de perfumes, como o α -humuleno¹⁶⁹, cariofileno¹⁷⁰, α - e β -selineno e β -bisaboleno¹⁷¹. Entre os sesquiterpenos que foram encontrados em óleos de copaíba, α -copaeno, β -cariofileno, β -bisaboleno, α e β -selineno, α -humuleno e δ e γ -cadineno foram descritos em grande parte dos óleos estudados.

Alguns autores¹⁷² relacionam a variação na composição dos óleos em função de fatores bióticos externos, tais como a injúria provocada por insetos ou fungos⁶⁸. Um exemplo seria a produção de β -cariofileno, que é particularmente efetivo contra lepidópteros, e de seu óxido, que atua diretamente na inibição de fungos. As variações na composição sesquiterpênica dos óleos, porém, são muito grandes, descritas durante a maturação, ocorrendo sazonalmente em uma árvore, numa mesma espécie e entre espécies¹⁷². A presença de α -copaeno ou α -ilangeno nos óleos de copaíba, usualmente detectada através de cromatografia gasosa de alta resolução (CGAR), só pode ser confirmada utilizando-se a injeção realizada diretamente na coluna (On-Column), nas análises por CGAR, uma vez que os dois compostos sofrem isomerização durante a vaporização no injetor. A presença das duas séries de estereoisômeros entre os sesquiterpenos de óleos de copaíba é relatada na literatura¹⁶⁰ para o α -copaeno, como 99% dextrógiro (+) e 1% levógiro (-). A presença majoritária do isômero (+) é importante pois somente o (+)- α -copaeno é efetivo na atração da mosca de fruta do Mediterrâneo, uma praga que ataca frutas e flores na Europa¹⁶⁰.

Apesar da extensa literatura sobre óleos de copaíba, poucas referências discriminam a espécie de *Copaifera* que está sendo estudada. Somente 5 espécies têm sua composição química descrita na literatura. Muitos artigos não definem o local da coleta do óleo e outros citam locais onde a espécie não é endêmica. As espécies de *Copaifera*

estudadas com identificação botânica, de acordo com sua localização, são: *C. multijuga* Hayne, abundante na região Amazônica, *C. langsdorfii* Desf., encontrada na região do cerrado, no nordeste, centro-oeste e sudeste brasileiro, *C. cearensis* Huber ex Ducke, nordeste brasileiro e *C. officinalis* L. e *C. reticulata* Ducke encontradas ao norte da Amazônia ocidental na região que se estende até a Venezuela⁵.

Os 28 diterpenos, descritos nos óleos de copaíba estudados, pertencem aos esqueletos caurano, labdano e clerodano (Figura 5). Em estudo realizado com diversos óleos de copaíba provenientes de várias regiões do Brasil, o ácido copálico foi o único encontrado em todos os óleos analisados¹²⁶. Por esta razão, este diterpeno ácido pode ser usado como biomarcador de óleos de copaíba¹²⁶.

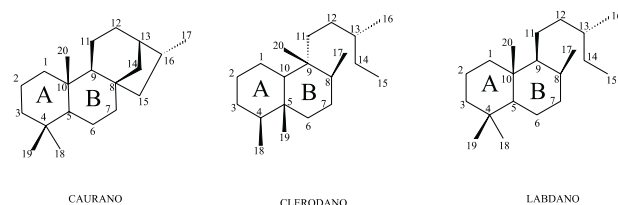


Figura 5. Numeração e estereoquímica normal dos esqueletos diterpênicos: caurano, clerodano e labdano. Sistema decalínico representado pelos anéis A e B

As estruturas dos cauranos, clerodanos e labdanos já detectados nos óleos de copaíba são apresentadas nas Figuras 6, 7 e 8, respectivamente. Somente dois cauranos foram descritos: os ácidos 19-ent-cauranóico (D1) e 19-ent-caurenóico (D2). O número de clerodanos e labdanos descritos de *Copaifera* é bastante próximo (12 e 13, respectivamente). Um dos aspectos estruturais mais marcantes nestes diterpenos é a presença das duas séries de enantiômeros entre labdanos e clerodanos. É descrito também o clerodano D14, com diferente estereoquímica da junção dos anéis A e B da decalina, apresentando o carbono 19 na posição β (vide Figura 7). A presença de anel furano ou lactona na cadeia lateral é bastante comum, aparecendo em metade dos clerodanos detectados, nos labdanos, e também no ácido patagônico, D25.

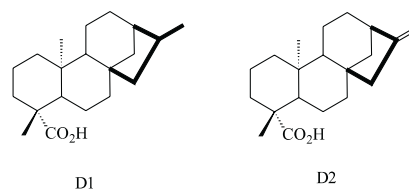


Figura 6. Estruturas dos cauranos encontrados em óleos de copaíba

Nos esqueletos clerodano e labdano foram encontrados compostos da série normal (D3 a D6 e D15 a D19, Figuras 7 e 8, respectivamente) e da série enantio (D7 a D14 e D20 a D27, respectivamente). Hidroxilas e carboxilas são encontradas nas posições 3, 11, 15 e 18 e em 15, 18 e 19, respectivamente, com insaturações mais comuns em 3-4, 7-8, 8-17 e 13-14.

Norlabdanos e carbonilas cetônicas são descritos em somente uma publicação¹⁸⁵ (o dinorlabdano D18), isolados de um óleo de copaíba comercial. Nesta mesma publicação, um clerodano acetilado pouco comum nos óleos de copaíba, também foi descrito (D9).

Não só os óleos exudados do tronco das copaibeiras foram estudados quimicamente. Langenheim⁶⁸ e colaboradores realizaram estudos quimiosistemáticos, buscando relacionar os padrões de variação da composição dos sesquiterpenos dos óleos de *C. multijuga*, *C. langsdorfii*, *C. officinalis* e *C. pubiflora* e a encontrada na resina extraída de suas folhas, obtida por técnicas de arraste a vapor. A

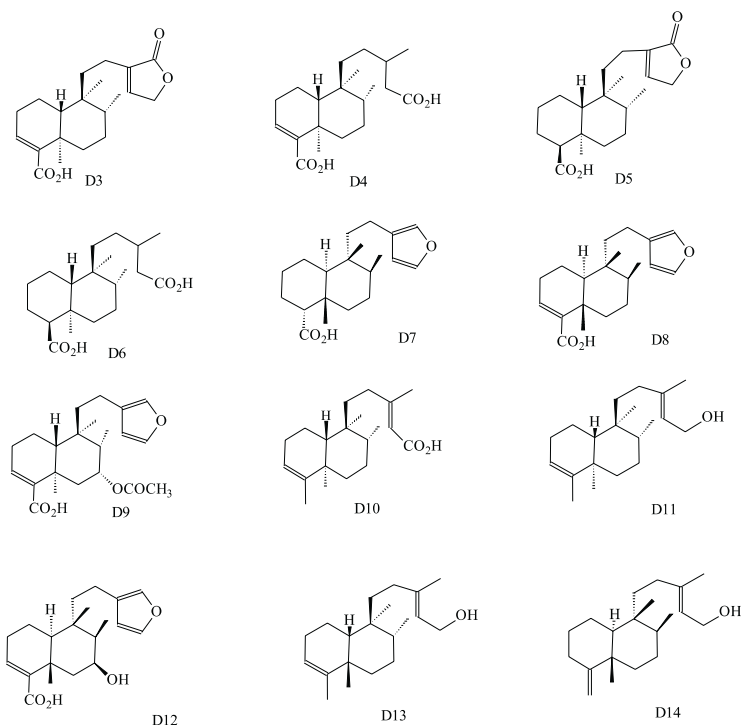
Tabela 2. Sesquiterpenos já detectados em óleos de copaíba

Nº	Sesquiterpeno	Referência
S1	Alo-Aromadendreno	66, 138, 140, 168, 174
S2	Ar-Curcumeno	66, 140, 168, 174
S3	α -Bergamoteno	66, 140, 159, 168, 174
S4	β -Bergamoteno	138, 175
S5	Biciclogermacreno	66
S6	β -Bisaboleno	66, 138, 140, 159, 168, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 184
S7	β -Bisabolol	66, 138
S8	α -Bourbouneno	176
S9	Cadaleno	138
S10	Cadineno	143, 173
S11	α -Cadineno	66
S12	δ -Cadineno	66, 135, 138, 140, 168, 174, 175, 178, 179, 180, 181
S13	γ -Cadineno	66, 135, 138, 140, 174, 176, 179, 180, 181, 182
S14	α -Cadinol	66
S15	Calameneno	66, 138, 174
S16	Calareno	66
S17	Cariofileno	135, 140, 143, 168, 174, 176, 179, 180, 181, 182, 183
S18	β -Cariofileno	66, 138, 159, 173, 175, 177, 178, 184
S19	α -Cariofilenol	66
S20	Cedrol	66, 138
S21	α -Cedreno	66, 168
S22	Cipereno	135, 140, 174, 176, 179, 180, 181, 182
S23	Copaeno	174, 176
S24	α -Copaeno	66, 135, 138, 140, 159, 160, 168, 173, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 184
S25	β -Copaeno	135, 138, 179, 180, 181
S26	Cubebeno	173
S27	α -Cubebeno	66, 135, 138, 140, 168, 174, 175, 177, 180, 181, 182, 184
S28	β -Cubebeno	66, 140, 168, 174
S29	1,5-Dimetil-8-isopropilciclodeca-1,4-dien-8-ol	168
S30	α -Elemeno	66
S31	β -Elemeno	66, 138, 140, 168, 173, 174, 184
S32	δ -Elemeno	138, 140, 174, 178
S33	γ -Elemeno	140, 174
S34	β -Farneseno	140, 174
S35	<i>trans</i> - β -Farneseno	175
S36	Fonenol	168
S37	Germacreno B	66
S38	Germacreno D	66, 138
S39	α -Guaieno	66, 138
S40	β -Guaieno	138
S50	γ -Guaieno	138
S51	Guaiol	66
S52	α -Gurjuneno	178
S53	Himacheleno	138
S54	Humuleno	159, 176, 184
S55	α -Humuleno	66, 138, 140, 168, 173, 174, 175
S56	β -Humuleno	131, 135, 140, 179, 180, 181, 182, 183
S57	γ -Humuleno	177
S58	Ledol	66, 168
S59	Longiciclono	66
S60	Longifoleno	66
S61	Longipineno	66
S62	α -Multijugenol	66, 173, 177
S63	t-Muurolol	168
S64	α -Muuroleno	138, 175
S65	γ -Muuroleno	135, 138, 179, 180, 181, 182
S66	Óxido de cariofileno	66, 168, 173, 177, 179, 180
S67	α -Selineno	66, 135, 138, 140, 168, 174, 179, 180, 181
S68	β -Selineno	135, 138, 140, 168, 174, 177, 180, 181, 182
S69	β -Sesquifelandreno	66
S70	Veridiflorol	168
S71	β -Vetiveneno	66
S72	α -Ylangene	138, 173, 177

Tabela 3. Diterpenos encontrados nos óleos de copaíba

Nº	Constituintes	Referências
Cauranos		
D1	Ácido <i>ent</i> -16- β -caurano-19-óico	176 ^c , 186 ^c
D2	Ácido <i>ent</i> -caura-16-eno-19-óico	176 ^c ,
Clerodanos		
D3	Ácido 3,13-clerodadieno-15,16-olídeo-18-óico (Ácido patagônico)	162 ^b , 165 ^b
D4	Ácido 3-clerodeno-15,18-dióico	162 ^b , 165 ^b
D5	Ácido 13-clerodeno-15,16-olídeo-18-óico	162 ^b , 165 ^b
D6	Ácido clerodano-15,18-dióico	165 ^b
D7	Ácido <i>ent</i> -15,16-epóxi-13(16),14-clerodadieno-18-óico (Ácido clorechínico)	162 ^b , 165 ^b , 186 ^c
D8	Ácido <i>ent</i> -15,16-epóxi-3,13(16),14-clerodatrieno-18-óico (Ácido hardwíckiico)	119 ^b , 186 ^c , 187 ^c , 188 ^c , 189 ^d
D9	Ácido 15,16-epóxi-7 β -acetóxi-3,13(16),14-clerodatrieno-18-óico (Ácido 7-acetóxi-hardwíckiico; 7a-acetoxibacchotriconeatina D)	185 ^a , 190 ^a
D10	Ácido 3,13-clerodadieno-15-óico (Ácido colavênico)	162 ^b , 165 ^b , 186 ^c
D11	3,13-clerodadieno-15-ol (Colavenol)	187 ^c
D12	Ácido <i>ent</i> -15,16-epóxi-7 β -hidróxi-3,13(16),14-clerodatrieno-18-óico (Ácido 7-hidróxi-hardwíckiico)	189 ^d
D13	<i>ent</i> -(19a)-3,13-clerodadieno-15-ol (cis-colavenol)	187 ^c
D14	<i>ent</i> -neo-4(18), 13-clerodadien-15-ol	187 ^c
Labdanos		
D15	Ácido 18-hidróxi-8(17), 13-labdadieno-15-óico (Ácido copaiferólico)	177 ^d
D16	Ácido 8(17), 13E-labdadieno-15-óico (Ácido copaiférico)	189 ^d
D17	Ácido (13S)-7-labdeno-15-óico (Ácido catívico)	162 ^b , 165 ^b , 186 ^c
D18	3 β -hidróxi-15,16-dinorlabda-8(17)-eno-13-ona	185 ^a
D19	8(17), 13-labdadieno-15-ol	187 ^c
D20	Ácido <i>ent</i> -11-hidróxi-labda-8(17), 13-dieno-15-óico (Ácido 11-hidróxi-copálico)	66 ^d , 177 ^d
D21	Ácido <i>ent</i> -3-hidróxi-labda-8(17),13-dieno-15-óico	191 ^a
D22	Ácido <i>ent</i> -8(17),13-labdadieno-15,19-dióico (Ácido <i>ent</i> -agático)	66 ^d , 186 ^c ,191 ^a ,
D23	Ácido <i>ent</i> -8(17)-labdeno-15-óico (Ácido eperúico)	162 ^b , 165 ^b , 186 ^c
D24	Ácido <i>ent</i> -8(17)-labdeno-15,18-dióico (Ácido eperu-8 (20)-15, 18-dióico)	176 ^c
D25	Ácido <i>ent</i> -15,16-epóxi-8(17), 13(16),14-labdatrieno-18-óico (Ácido poliáltico)	176 ^c
D26	Ácido <i>ent</i> -8(17)-13E-labdadieno-15-óico (Ácido copálico)	66 ^d , 162 ^b , 165 ^b , 184 ^a , 186 ^c , 187 ^c , 191 ^a , 192 ^b
D27	Ácido <i>ent</i> -11-acetóxi-8(17)-13E-labdadieno-15-óico (Ácido 11-acetóxi-copálico)	66 ^d , 186 ^c

a - Sem identificação da espécie; b - Isolado de *C. cearensis*; c - Isolado de *C. langsdorfii*; d - Isolado de *C. multijuga*; e - Isolado de *C. officinalis*

**Figura 7.** Estruturas dos clerodanos encontrados em óleos de copaíba

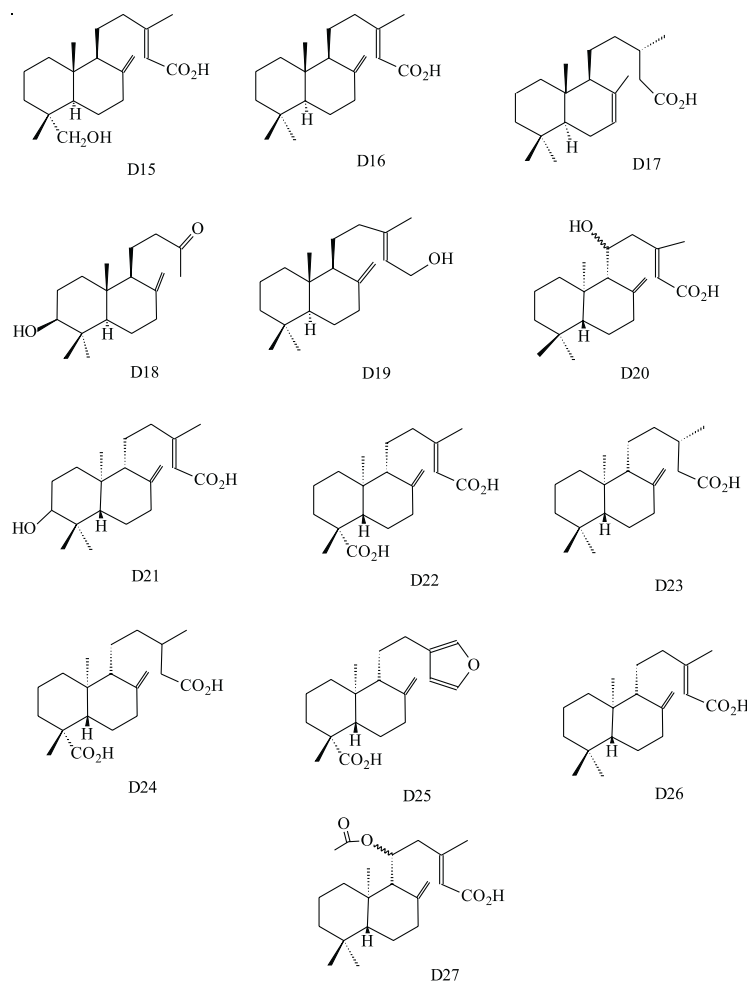


Figura 8. Estruturas dos labdanos encontrados em óleos de copaiba

composição e produção dos óleos em relação a variações diurnas¹⁷², sazonais^{179,180}, de intensidade de luz¹⁸¹ e nutrientes do solo e em comparação com gêneros correlatos como *Hymenaea*, foram extensamente relatados por estes autores, que descrevem a presença de hidrocarbonetos e álcoois sesquiterpênicos e fenóis¹⁹³.

Estudos fitoquímicos foram também realizados com as sementes de *Copaifera salikounda* Heck., uma espécie do sul da África Ocidental¹⁹⁴, sendo detectadas cumarinas. Em estudos mais recentes realizados com o óleo das sementes de uma espécie de *Copaifera* brasileira foram encontrados cumarinas (0,15 %) e os ácidos palmítico (24,9 %), oléico (35,3%), linoléico (35,7 %), araquidínico (1,1%) e beênico (3,0%)¹⁷³. Estudos realizados com óleos de sementes de *C. langsdorfii* mostraram a presença da cumarina umbeliferona¹⁷³ e de oligossacarídeos xiloglucânicos^{195,196} com rendimento de 40 % do peso seco da semente e alto peso molecular (2.000.000)¹⁹⁷.

Aminoácidos não proteicos, como o N-metil-*trans*-4-hidroxi-L prolina, foram encontrados como cerca de 2-3% do peso seco das folhas das espécies *C. langsdorfii*, *C. multijuga*, *C. pubiflora*, *C. venezuelana* e *C. officinalis*¹⁹⁸.

PROPRIEDADES MEDICINAIS

O Food and Drug Administration (FDA), órgão de regulamentação de drogas e alimentos do governo americano, aprovou o óleo de copaiba em 1972¹⁹⁹. Testes de irritação e sensibilização do óleo de

copaiba foram realizados com 25 voluntários, não se observando estes tipos de reação²⁰⁰.

Entre as propriedades medicinais dos óleos de copaiba a mais estudada foi a antiinflamatória. Zanini e colaboradores¹⁸⁴ estudaram a atividade antiinflamatória do óleo em ratos utilizando diversos modelos, como inibição de edema induzido por carragenina, inibição de formação de granuloma "Cotton-pellet" e aumento de permeabilidade vascular. Seus resultados indicam que o óleo possui atividade antiinflamatória e baixa toxicidade (DL₅₀ 3.79 ml/kg). Apesar dos efeitos adversos por altas doses do óleo (irritação gastro-intestinal, diarreia, sialorréia e depressão do sistema nervoso central), seu uso é plenamente justificado na medicina popular. O estudo feito por Zanini e colaboradores¹⁸⁴ foi realizado com óleo comercial, sem identificação botânica da espécie que o produziu.

Fernandes e colaboradores¹⁹² estudaram o efeito analgésico e antiinflamatório dos óleos de *Copaifera cearensis*, comparado-os com os da indometacina e com o de alguns derivados isolados de óleos de copaiba como o ácido copálico, o éster metílico do ácido solidago e bisabolol. Os resultados do estudo indicam que o óleo possui atividades antiinflamatória e analgésica maiores que aquela dos três compostos estudados isoladamente, porém menores que as da indometacina¹⁹².

Estudos recentes realizados com diversos óleos de copaiba comerciais²⁰¹ e de *Copaifera multijuga* mostram que a fração que contém hidrocarbonetos tem maior atividade antiinflamatória do que as frações de álcoois sesquiterpênicos e ácidos diterpênicos.

Óleos de copaíba comerciais mostraram atividades de proteção contra a penetração de cercárias de *Schistosoma mansoni*²⁰², e como cercaricida^{191,203}, piscicida¹⁹¹ e repelente de insetos^{204,205}. Atividades antimicrobiana e antibacteriana^{206,207,208,209,210,211} também são relatadas na literatura.

Estudos de absorção na pele de camundongos, entretanto, mostraram que a absorção percutânea do óleo de copaíba é muito lenta, por volta de noventa e dois minutos²¹².

A atividade anti-tumoral de óleos de *Copaifera langsdorfii* foi observada contra carcinoma IMC, em camundongos¹⁸⁷. O fracionamento guiado por bioensaio mostrou que os diterpenos colavenol (D11) e o ácido hardwíckico (D8) apresentam potente atividade anti-tumoral, sem, contudo, apresentarem citotoxicidade contra as mesmas células¹⁸⁷. Para os óleos de *C. multijuga* a atividade anti-tumoral vem sendo estudada *in vivo* e *in vitro*, sendo observada esta atividade também para o óleo desta espécie. Nestes estudos, o óleo de *C. multijuga* tem inibido o crescimento tumoral (melanoma murino B16F10) através da redução da formação dos nódulos de metástase no tecido pulmonar²¹³. Experimentos de viabilidade celular, realizados *in vitro* com este mesmo óleo, mostram uma significativa redução no número de células de melanoma viáveis²¹³. O óleo de *Copaifera multijuga* mostrou-se também tóxico e com potente atividade antitumoral tempo e dose dependente em ensaios contra células de mastocitoma murino P815²¹⁴.

Óleos das espécies *Copaifera multijuga*, *Copaifera cearensis* e *Copaifera reticulata* foram avaliados também quanto às atividades antiinflamatória no modelo de pleurisia em camundongos, antineoplásica *in vitro* e tripanossomicida²¹⁵.

No ensaio de atividade antiinflamatória a pleurisia é induzida por carragenina, LPS (lipopolissacarídeo extraído da parede de *E.coli*) ou reação alérgica. Na reação inflamatória induzida por carragenina, nenhum dos óleos testados foi capaz de inibir o extravasamento de proteínas plasmáticas ou a migração de células que ocorre 4 horas após o estímulo inflamatório. Na reação inflamatória induzida 24h após a injeção de LPS ou estímulo alérgico (ovoalbumina em animais previamente sensibilizados), o óleo de *Copaifera reticulata* foi capaz de inibir significativamente a migração de eosinófilos, enquanto os outros dois óleos não apresentaram efeito na dose testada (100mg/kg)²¹⁵.

Na avaliação da atividade antineoplásica *in vitro* dos óleos destas três espécies, foi verificada a capacidade de inibição da proliferação da linhagem Sp2/0 (mieloma de camundongo). Os três óleos testados (250 mg/poço) foram capazes de inibir significativamente a proliferação celular (medida através de incorporação de timidina [metil-3H])²¹⁵.

No ensaio de atividade tripanossomicida, estes três óleos foram colocados em contato (250 mg/poço) com cultura de formas tripomastigotas de *T. cruzi* durante 48h. Observou-se que o óleo de *Copaifera multijuga* foi capaz de matar 100% dos parasitas, enquanto que os óleos de *Copaifera cearensis* e *Copaifera reticulata* mataram 87% dos *T. cruzi*, indicando uma potente atividade²¹⁵.

A atividade gastroprotetora do óleo de *Copaifera langsdorfii* foi avaliada em lesões gástricas induzidas por etanol e indometacina. Ratos pré-tratados com o óleo desta copaíba foram protegidos em doses a partir de 400 mg/kg. Os resultados obtidos sugerem que a ação deste óleo se deve à diminuição de acidez gástrica, provavelmente através da promoção da secreção de muco gástrico e bicarbonato²¹⁶. Estudos realizados com óleo de copaíba comercial em ratos mostraram a ocorrência de diarreia, perda de peso e ação irritante no comportamento de ratos em doses de 0,63 ml/kg²¹⁷.

As propriedades cicatrizantes de feridas e úlceras, uma das principais indicações dos óleos de copaíba, foram estudadas em óleos comerciais por Brito^{218,219} e nos óleos de *Copaifera langsdorfii*, por Rao²²⁰.

Nos estudos de Brito, realizados em modelo de ferida aberta, os ratos que receberam óleo de copaíba na região dorsal apresentaram aumento de tecido de granulação e do número de vasos sanguíneos, porém, diminuição da quantidade de fibras colágenas^{218,219}.

Nos experimentos realizados por Rao, o óleo mostrou-se bastante ativo nos ratos em modelos de ferida aberta, resistência à tensão e úlcera crônica de estômago, produzida por ácido acético²²⁰.

Uma das áreas em que se vem pesquisando intensamente a utilização do óleo de copaíba atualmente é a odontológica²²¹⁻²²³. Bandeira estudou a composição do óleo essencial, separado da resina do óleo de *Copaifera multijuga* e sua compatibilidade biológica em molares de rato, associados ao hidróxido de cálcio como veículo^{224,225} e as atividades bactericida e bacteriostática das duas frações frente ao óleo bruto²²⁶. Os resultados de biocompatibilidade, obtidos com hidróxido de cálcio misturado ao óleo essencial do óleo de *Copaifera multijuga*, mostraram um melhor desempenho histopatológico que aquele com o hidróxido de cálcio misturado ao óleo de copaíba e ao polietilenoglicol, utilizado tradicionalmente²²⁵. Os estudos de atividade antibacteriana mostraram maiores atividades bactericida e bacteriostática do óleo de *Copaifera multijuga*, frente a *Streptococcus mutans*, enquanto o óleo essencial apresentou melhor ação bactericida e a resina apresentou-se apenas bacteriostática²²⁶.

Propriedades anti-oxidantes são descritas para o extrato metanólico das cascas de *C. reticulata*. Testado quanto à redução de radicais livres indutores de dano ao DNA, o extrato metanólico mostrou-se bastante ativo, apresentando CI₅₀ 3 µg/ml, menor que o padrão utilizado, catequina (CI₅₀ 5 µg/ml)²²⁷. O potencial anti-oxidante reativo total deste extrato também foi analisado quanto à redução de radicais livres em ensaios de quimioluminescência, mostrando uma atividade de 7500 µM, em valores relativos ao padrão, Trolox²²⁸.

Extratos das sementes de *C. multijuga* foram analisadas quanto às atividades hemolítica e aglutinante, sendo que somente a primeira foi comprovada²¹⁵.

Vários dos compostos já isolados ou detectados nos óleos de copaíba já tiveram propriedades farmacológicas, descritas na literatura. Entre os sesquiterpenos, alguns propriedades como anti-úlceras²³⁰, anti-viral²³¹ e anti-rinovírus²³¹ são descritas para o ar-curcumen e o β-bisaboleno, este último também descrito como abortivo²³². O bisabolol é conhecido por conferir as propriedades antiinflamatória e analgésica à camomila (*Matricaria chamomilla*)²³³, o β-elemento é descrito como anticâncer (cervico)²³⁴ e cariofileno e δ-cadineno como anti-cariogênicos²³⁵, sendo este último também bactericida (CMI 800ug/ml)²³⁵.

Entre estes, entretanto, os que foram mais estudados e se mostraram ativos num maior número de ensaios foram o cariofileno e seu óxido. O cariofileno é descrito na literatura como: anti-edêmico²³⁶, fagorrepelente²³⁷, antiinflamatório (CI₅₀=100uM)²³⁶, antitumoral²³⁸, bactericida²³⁹, insetífugo²⁴⁰ e anti-alérgico²⁴¹. Algumas destas atividades são também conferidas ao óxido^{236,237,238}, além de inseticida²⁴².

O ácido caurenóico (D2) é descrito na literatura como tripanossomicida²⁴³, atividade conferida também a óleos de copaíba que não contêm este diterpeno²³⁰. Estudos realizados com ácido caurenóico isolado de *Copaifera langsdorfii* mostram também atividade relaxante do músculo liso, sobre contrações uterinas induzidas²⁴⁴.

CONCLUSÃO

Apesar da extensa literatura que trata dos óleos de copaíba, poucos são os artigos onde é encontrada a identificação botânica da espécie estudada. Os estudos de atividade biológica confirmam a sabedoria popular e o conhecimento adquirido dos índios pelos portugueses já no início da colonização. Poucos deles, porém, conseguem identificar os princípios ativos apesar de sugerirem que compostos fortemente ativos estão presentes.

Tudo isso indica que apesar de toda a pesquisa já realizada, os óleos de copaíba são potencialmente importantes como fonte de princípios ativos em farmacologia.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao professor Dr. R. B. de Alencastro, do Instituto de Química da UFRJ, ao doutor H. C. de Lima, do Jardim Botânico do Rio de Janeiro, à doutora M. A. Maciel e ao antropólogo D. Carrara pelas valiosas sugestões e pelo apoio financeiro concedido pelo CNPq, CAPES e PRONEX-FINEP 41.96.00911.00-4002-96.

REFERÊNCIAS

- Judd, S. W.; Campbell, S. C.; Kellogg, E. A.; Stevens, P. S.; *Plant Systematics, A Phylogenetic Approach*; Ed. Sinauer: Sunderland, 1999, p. 283.
- Harborne, J. B.; Boulter, D.; Turner, B. L.; *Chemotaxonomy of the Leguminosae*; Academic Press: London, 1971, p. 1.
- Lewis, W. H.; Elvin-Lewis, M. P. F.; *Medical Botany*; John Wiley and Sons: New York, 1977, p. 293.
- Piso, G.; Marcegrave, J.; *Hist. Pl.* **1625**, 3, 130.
- Dwyer, J. D.; *Brittonia* **1951**, 7, 143.
- Jacquin; *Enum. Pl. Carib.* **1760**, 65.
- Linnaeus; *Sp. Pl.* **1762**, 557.
- Hayne; *Arzneig* **1825**, 10, 16.
- von Martius, F.; Benthams; *Flora Brasiliensis* **1870**, 15, 240.
- Ducke, A.; *Boletim Técnico do Instituto Agrônomo do Norte* **1949**, 18, 81.
- Ducke, A.; *Revue Bot. Appl.* **1932**, 12, 30.
- Ducke, A.; *An. Acad. Brasil. Ciências* **1967**, 30, 327.
- Dwyer, J. D.; *Bull. Torrey Bot. Club* **1954**, 81, 179.
- Dwyer, J. D.; *Tropical Woods* **1945**, 83, 15.
- Alencar, J. C.; *Acta Amazonica.*, **1982**, 12, 75.
- Burkart, A.; *Las leguminosas Argentinas*; Acme Agency: Buenos Aires, 1943, p. 15.
- Index Kewensis*, suppl. XX; Clarendon Press: Oxford, 1996.
- Andrade Jr., M. A.; Ferraz, I. D. K.; Veiga Jr., V. F.; *51º Congresso Nacional de Botânica da Sociedade Botânica do Brasil*, Brasília, Brasil, 2000.
- Wood, H. C.; LaWall, C. H.; Youngken, H. W.; Osol, A.; Griffith, I.; Gershenfeld, L.; *The dispensatory of the United States of America*, J. B. Lippincott Company: London, 22ª ed., 1940, p. 369.
- Mors, W.; Rizzini, C. T.; *Useful Plants of Brazil*; Holden-Day Inc.: San Francisco, 1966, p. 45.
- Pio Corrêa, M.; *Dicionário das Plantas Úteis do Brasil*; Ministério da Agricultura; Rio de Janeiro, 1931, p. 370.
- Souza, A. F. R. D.; Abreu, C. L. B.; *Arq. Jard. Bot. Rio de Janeiro* **1977**, 20, 93.
- Perrot, E.; *Matières premières usuelles du Règne végétal*; Tomo II, Masson et Cie. Éditeurs: Paris, 1994, p. 2344.
- Leite, A. M. C.; Lleras, E.; *Acta Bot. Bras.* **1993**, 7, 61.
- Rowaan, P. A.; *Verfkroniek* **1943**, 16, 60, (C.A. 38: 6115⁵).
- Roux, D. G.; *Nature* **1953**, 183, 890.
- Léonard, J.; *Mem. Acad. R. Belg., Cl. Sci.* **1957**, 30, 1.
- Milne-Redhead, E.; *Kew Bull.* **1934**, 9, 400.
- Léonard, J.; *Bull. Jard. Bot. Brux.* **1949**, 19, 384.
- Hou, D.; *Blumea* **1994**, 38, 313.
- Van den Berg, M. E.; *Plantas Medicinais da Amazônia. Contribuição ao seu conhecimento sistemático*; CNPq-MPEG: Brasília, 1982, p. 145.
- Silva, M. F.; Lisbôa, P. L. B.; Lisbôa, R. C. L.; *Nomes vulgares de Plantas da Amazônia*; INPA: Belém, 1977, p. 72.
- Baillon, H.; *Dictionnaire de botanique*, Tomo II; Hachette et Cie.: Paris, 1886.
- Carvalho, P. E. R.; *Espécies florestais brasileiras: recomendações silviculturais, potencialidades e uso de madeira*; EMBRAPA/CNPF: Brasília, 1994, p. 640.
- Santos, N.; *Rodriguesia* **1979**, 31, 223.
- Crestana, C. S. M.; Kageyama, P. Y.; *Rev. Inst. Flor.* **1989**, 1, 201.
- Barth, O. M.; *Rev. Brasil. Biol.* **1971**, 31, 431.
- Di Biretti, M. S.; Vidal, E. M.; Baldovino, M. C.; Benesovsky, V.; *Am. J. Primatol.* **2000**, 50, 257.
- Crestana, C. M.; Beltrati, C. M.; *Naturalia* **1988**, 13, 45.
- Eira, M. T. S.; Salomão, A. N.; Cunha, R.; Mello, C. M. C.; Tanaka, D. M.; *2º Congresso Nacional sobre Essências Nativas*, Brasília, Brasil, 1992.
- Barbosa, J. M.; Aguiar, I. B.; Santos, S. R. G.; *2º Congresso Nacional sobre Essências Nativas*, Brasília, Brasil, 1992.
- Borges, E. E. L.; Borges, C. G.; *Rev. Bras. Sem.* **1979**, 1, 45.
- Bruneton, J.; *Éléments de Phytochimie et de Pharmacognosie*; Lavoisier: Paris, 1987, p. 585.
- Figueiredo, E. R.; *Chácaras e Quintaes* **1935**, 52, 82.
- Bruneton, J.; *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales*; Lavoisier: Paris, 1993, p. 915.
- Robbers, J. E.; Speedie, M. K.; Tyler, V. E.; *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology*; Williams & Wilkins: Baltimore, 1996, p. 100.
- Oliveira, F. M. M.; *Estudos de Matéria Médica Vegetal*; Escola Typographica Salesiana: São Paulo, 1905, p. 114.
- Le Conte, P.; *Apontamentos sobre as sementes oleaginosas*; Museu Comercial do Pará, 3a. ed., Belém, 1927, p. 47.
- Matta, A. A.; *Flora Medica Brasileira*; Imprensa Oficial: Manaus, 1913, p. 318.
- Silva, J. R. M.; *Plantas Medicinais e Industriaes*; Rio de Janeiro, 1923, p. 164.
- Le Cointe, P.; *Notes sur les Graines Oléagineuses, les Baumes et les Résines de la Forêt Amazonienne*; Paris, 1927, p. 28.
- Perrot, E.; *Matières premières usuelles de régime végétal*; vol. 2; Masson & Cia: Paris, 1943, p. 1458.
- Grieve, M.; *A modern herbal*; Tiger Books International: London, 1994, p. 221.
- Carvalho, J. B. M.; *O Norte e a indústria de óleos vegetais sob o aspecto técnico-econômico*; Ministério da Agricultura; Rio de Janeiro, 1942, p. 135.
- Loureiro, A. A.; *Essências madeiras da Amazônia*, vol. 1; INPA/CNPq: Manaus, 1979, p. 125.
- Cesar, G.; *Curiosidades da Nossa Flora*; Imprensa Oficial: Recife, 1956, p. 374.
- Ducke, A.; *As Leguminosas da Amazônia Brasileira*; Ministério da Agricultura: Rio de Janeiro, 1939, p. 56.
- Silva, J. R. M.; *Contribuição para o estudo da flora brasileira*; Rio de Janeiro, 1911, p. 81.
- Silva, J. R. M.; *O Brasil e suas possibilidades*; Rio de Janeiro, 1951, p. 174.
- Rodrigues, J. B.; *Hortus Fluminensis*; Rio de Janeiro, 1894, p. 307.
- Rodrigues, R. M.; *A flora da Amazônia*, Ed. Cejup: Belém, 1989, p. 463.
- Penna, M.; *Dicionário Brasileiro de Plantas Medicinais*, 3ª ed.; Liv. Kosmos: Rio de Janeiro, 1946, p. 409.
- Medeiros, D. F.; Xavier Filho, L.; Barbosa Filho, J. M.; *Bol. Soc. Brot.* **1985**; Sér. 2, 58, 43.
- Mattos Filho, A.; Rizzini, C. T.; Mautone, L.; Guimaraes, E. F.; *Árvores do Jardim Botânico*; Ed. Lidador: Rio de Janeiro, 1993, p. 67.
- Lawrence, B. M.; *Progress in essential oil. Natural Flavor and Fragrance Materials* **1980**, 5, 32.
- Veiga Jr., V. F.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1997.
- Gândavo, P. M.; *História da Província de Santa Cruz a que vulgarmente Chamamos Brasil*; Oficina Antônio Gonsalves: Lisboa, 1576, p. 18.
- Langenheim, J. H.; *Am. Sci.* **1990**, 78, 16.
- Maximiliano; *Viagem ao Brasil*; Companhia Editora Nacional; 2ª ed., São Paulo, 1958, p. 536.
- Rosa, J. F.; *Tratado Único da Constituição Pestilencial de Pernambuco*; Lisboa, 1694, p. 37.
- Langgaard, T. J. H.; *Novo Formulário Médico e Farmacêutico*; Ed. Laemmert: Rio de Janeiro, 1872, p. 1220.
- O Tupi na Geografia Nacional*; 3ª ed., Bahia, 1928, p. 190.
- Peckolt, G.; *Revista Flora Medicinal* **1942**, 9, 453.
- Léry, J.; *Histoire d'un voyage fait en la terre du Brésil-1557*; Lestringant, F., ed.; Max Chaleil: Paris, 1578, re-ed. 1992; p. 263.
- Grande Enciclopédia Larousse Cultural*, 1998, p. 1608.
- Von Martius, C. F. P.; *Systema de Materia Medica Vegetal*; Eduardo & Henrique Laemmert: Rio de Janeiro, 1854, p. 206.
- Cardim, F.; *Do clima e Terra do Brasil*, 1584, p. 21, apud Cunha, A. G.; *Dicionário Histórico das Palavras Portuguesas de Origem Tupi*, 4ª ed.; Companhia Melhoramentos: Brasília, 1998, p. 112.
- Salvador, V.; *História do Brasil: 1500-1627*, 6ª. ed.; Melhoramentos: São Paulo, 1975, p. 65.
- Barléu, G.; *História dos feitos recentemente praticados durante oito anos no Brasil*, vol. 15; Coleção Reconquista do Brasil; Ed. Itatiaia: Belo Horizonte, 1974, p. 141.
- Marcegrave, J.; *Historia Natural do Brasil*, Imprensa Oficial do Estado; São Paulo, 1942, p. 130.
- Piso, G.; *Historia Natural e Médica da Índia Ocidental*; MEC: Rio de Janeiro, 1957, p. 270.
- Carrara Jr., E.; Meirelles, H.; *A Indústria Química e o Desenvolvimento do Brasil - 1500-1889*; Metalivros: São Paulo, 1996, p. 115.

83. Acosta, J.; *História Natural e Moral das Índias*; Madrid, 1792, p. 253.
84. Rodrigues, L.; *Anchieta e a medicina*; Edições Apollo: Belo Horizonte, 1934, p. 361.
85. Vogt, C.; Lemos, J. A. G.; *Cronistas e Viajantes*; vol. I, Ed. Abril: São Paulo, 1982, p. 30.
86. Soares, F.; *Coisas Notáveis do Brasil*, 1590, *apud* Cunha, A. G.; *Dicionário Histórico das Palavras Portuguesas de Origem Tupi*, 4ª ed., Companhia Melhoramentos: Brasília, 1998, p. 112.
87. Travaços, S.; *Declaração do Brasil*, 1596, p. 37, *apud* Cunha, A. G.; *Dicionário Histórico das Palavras Portuguesas de Origem Tupi*, 4ª ed., Companhia Melhoramentos: Brasília, 1998, p. 112.
88. Rodrigues, J.; *Relação = A Missão Carijó*, *apud* Leite, S.; *Novas Cartas Jesuíticas*, 1607, *apud* Cunha, A. G.; *Dicionário Histórico das Palavras Portuguesas de Origem Tupi*, 4ª ed., Companhia Melhoramentos: Brasília, 1998, p. 112.
89. Silveira, S. E.; *Relação do Maranhão*, 1624, p. 12, *apud* Cunha, A. G.; *Dicionário Histórico das Palavras Portuguesas de Origem Tupi*, 4ª ed., Companhia Melhoramentos: Brasília, 1998, p. 112.
90. Morão, S. P.; *Queixas de Pernambuco*, 1677, em: Cunha, A. G.; *Dicionário Histórico das Palavras Portuguesas de Origem Tupi*, 4ª ed., Companhia Melhoramentos: Brasília, 1998, p. 113.
91. Ming, L. C.; *Dissertação de Doutorado*; Universidade Estadual Paulista, Brasil, 1995.
92. Braga, R.; *Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará*; 3ª ed., Fortaleza, 1960, p. 401.
93. Fonseca, E. T.; *Óleos vegetais brasileiros*; 2ª ed., Ministério da Agricultura: Rio de Janeiro, 1927, p. 152.
94. Cunha, A. G.; *Dicionário Histórico das Palavras Portuguesas de Origem Tupi*, 4ª ed., Companhia Melhoramentos: Brasília, 1998, p. 113.
95. Hoene, F. C.; Kuhlmann, M.; Handro, O.; *O Jardim Botânico de São Paulo*; Secretaria de Agricultura, Indústria e Comércio do Estado de São Paulo, São Paulo, 1941, p. 643.
96. Grenand, P.; Moretti, C.; *Pharmacopées traditionnelles en Guyane. Créoles, Palikur, Wayãpi.*; Orstom: Paris, 1987, p. 569.
97. Fleury, M.; *Acta Bot. Gallica* **1997**, *144*, 473.
98. Deussen, E.; *Scientia Pharm.* **1939**, *10*, 69.
99. Freise, F. W.; *Süddeut. Apot-Ztg.* **1937**, *77*, 11.
100. Rossells, B.; *Simposio Internazionale Salla Medicina Indigena e Popolari Dell America Latina*; Roma, Itália, 1977.
101. Rodrigues, P.; Machado, G.; *Simposio Internazionale Salla Medicina Indigena e Popolari Dell America Latina*; Roma, Itália, 1977.
102. Guillen, J. L.; *Simposio Internazionale Salla Medicina Indigena e Popolari Dell America Latina*; Roma, Itália, 1977.
103. Cruz, G. L.; *Livro Verde das Plantas Mediciniais e Industriais do Brasil*, Belo Horizonte, 1965, p. 394.
104. Duchesne, E. A.; *Répertoire des Plantes Utiles et des Plantes Vénéneuses du Globe*; J. Renouard ed.: Paris, 1836, p. 572.
105. Bertoni, M. S.; *La Civilizacion Guarani*, Parte III, Imprenta Y Edicion "Ex-Sylvis"; Puerto Bertoni, 1927, p. 299.
106. Goodman, L.; Gilman, A.; *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*; vol. 2, Ed. Guanabara: Rio de Janeiro, 1945, p. 1461.
107. Ferreira, M. C.; *Mémoire de D. E. S. U.*; Paris VI, 1992, p. 79.
108. Schultes, R. E.; Raffauf, R. F.; *The Healing forest. Medicinal and toxic plants of the North West Amazonia*; vol. 2; New York, 1990, p. 484.
109. Bompard, P.; *Los Grandes Remedios Vegetales*; Editora Caymi: Buenos Aires, 1964, p. 171.
110. Manfred, L.; *Seiscentas Plantas Medicinales Argentinas y Sudamericanas*; 2ª ed.; Rosario, 1940, p. 503.
111. Le Cointe, P.; *L'Amazonie brésilien. Le pays, ses habitants, ses ressources*; vol.2; Paris, 1922, p. 493.
112. Barriga, H. G.; *Flora Medicinal de Colombia. Botanica Medica*; vol.3, Tercer Mundo Editores: Bogotá, 1992, p. 559.
113. Hartwell, J.L.; *Lloydia* **1967**, *30*.
114. Freise, W.; *Boletim de Agricultura* **1933**, *34*, 326.
115. Matos, F. J. A.; *O Formulário Fitoterápico do Professor Dias da Rocha*, 2ª ed.; Edições UFC: Fortaleza, 1997, p. 113.
116. Fonseca, E. T.; *Revista da Flora Medicinal* **1939**, *6*, 161.
117. Teixeira, E.; *Óleo de Copaíba*; Imprensa Nacional: Rio de Janeiro, 1923.
118. Ferreira, M. B.; *Informe Agropecuário*, **1980**, *61*, 19.
119. Vieira, L. S.; *Fitoterapia da Amazônia*; 2ª ed.; Editora Agronômica Ceres: São Paulo, 1992, p. 347.
120. Ribeiro, L.; *Medicina no Brasil colonial*; Rio de Janeiro, 1971, p. 211.
121. Figueiredo, N.; *Rezadores, Pajés e Puçangas*; Ed. Boitempo: Belém, 1979, p. 96.
122. Barros, M. A. G.; *Brasil Florestal* **1982**, *12*, 35.
123. Mallart-Guimera, L.; *Le thème de l'arbre dans les contes africains*; Selaif 16, Paris, 1969.
124. Gildeheister, E.; Hoffman, F.; *Die Atherische Öle* **1935**, *V*, 305.
125. Leite, A. C. P.; *Dissertação de Mestrado*; Universidade Federal do Acre, Brasil, 1997.
126. Veiga Jr., V. F.; Pinto, A. C.; Patitucci, M. L.; *Quim. Nova* **1997**, *20*, 612
127. Simonsen, R. C.; *História Econômica do Brasil: 1500:1820*; Metalivros: São Paulo, 1944, p. 325.
128. Arruda, F. F. A.; *O Brasil Colonial*; São Paulo, 1980.
129. *Comércio Exterior do Brasil*, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 1962-1996, Rio de Janeiro, 1962-1996.
130. Gilbert, B.; *Chemistry of the Amazon*, American Chemical Society: New York, 1995, cap III.
131. *Anuário Estatístico do Brasil*, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; Rio de Janeiro, 1996.
132. Simonetti, G.; *MacDonald Encyclopedia of Herbs and Spices*; MacDonald & CO.; Verona, 1991.
133. Del Nunzio, M. J.; *Aerosol Cosmet.* **1985**, *7*, 7.
134. Del Castilho, M. I. C.; *Bras. PI BR 93 01/950*, **1993**.
135. Del Castilho, M. I. C.; *Bras. PI BR 93 02/002*, **1993**.
136. Wakao, Y.; *Bras. PI BR 78 03/792*, **1978**.
137. Masschelein-Kleiner, L.; *Ancient binding media, varnishes and adhesives*; ICCROM: Rome, 1995, p. 75.
138. Stashenko, E.; Wiame, H.; Dassy, S.; Martinez, R. J.; *J. High Resol. Chromatogr.* **1995**, *18*, 54.
139. Calvin, M.; *Science* **1982**, *219*, 24.
140. Calvin, M.; *Naturwissenschaften* **1980**, *67*, 525.
141. Calvin, M.; *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 235.
142. Maugh, T.H.; *Science* **1979**, *206*, 436.
143. Sierra, G. G.; *Rev. Ion* **1983**, *7*, 141.
144. Tillotson, N. E.; *U.S. pat 2.379.389*, **1945**.
145. Franceshini, C. A.; comunicação pessoal.
146. Imamura, P. M. Em *Organic Synthesis in Brazil: A Overview*, Ed. USP: São Paulo, 1992, p. 62.
147. Alencar, J. C.; *Acta Amazonica* **1984**, *14*, 255.
148. Alencar, J. C.; *Acta Amazonica* **1981**, *11*, 3.
149. Oliveira, L. M. Q.; *Reunião Especial da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência*; Cuiabá, Brasil, 1995.
150. Ramirez, N.; Arroyo, M. K.; *Biotropica* **1990**, *22*, 124.
151. Miranda Filho, A.; Miranda, N. S. A.; *Vegetais Tintoriais do Brasil Central*; Ed. Líder: Goiânia, 1991, p. 143.
152. <http://www.ibiblio.org/herbmed/eclectic/kings/copaiba.html>, acessada em Dezembro 2000.
153. Delle Monache, F.; Marini-Bettólo, G. B. M.; D'Albuquerque, I. L.; Delle Monache, M.; *Ann. Chim.* **1970**, *60*, 235.
154. Veiga Jr., V. F., trabalho não publicado.
155. Tschirch, A.; Keto, E.; *Arch. Pharm.* **1901**, 548.
156. Deussen, E.; *Chem. Ztg.* **1912**, *36*, 561
157. Gottlieb, O. R.; Iachan, A.; *Rev. Quim. Ind.* **1945**, *14*, 420.
158. Braga, W.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1995.
159. Morin, Ph.; Pichard, H.; Richard, H.; Caude, M.; Rosset.; *J. Chromatogr.* **1989**, *464*, 125.
160. Takeoka, G.; Flath, R. A.; Mon, T. R.; Buttery, R. G.; Teranishi, R.; Güntert, M.; Lautamo, R.; Szejtli, J.; *J. High Resol. Chromatogr.* **1990**, *13*, 202.
161. Veiga Jr., V. F.; Patitucci, M. L.; Pinto, A. C.; Zoghbi, M. G. B.; Silva, J. R. A.; *Quim. Nova* **1995**, *18*, 262.
162. Pinto, A. C.; Antunes, O. A.; Rezende, C. M.; Correia, C. R. D.; *Phytochem. Anal.* **1997**, *8*, 14.
163. McCarthy, R. D.; Duthie, A. H.; *J. Lip. Res.* **1962**, *3*, 117.
164. Ramijak, Z.; Solc, A.; Arpino, P.; Schmitter, J. M.; Guiochon, G.; *Anal. Chem.* **1977**, *49*, 1222.
165. Braga, W. F.; Veiga Jr., V. F.; Patitucci, M. L.; Garrido, F. M. S.; Bergter, L.; Antunes, O. A. C.; Pinto, A. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 355.
166. <http://www.mre.gov.br/ndsg/textos/indama-p.htm>, acessada em Dezembro 2000.
167. Veiga Jr., V. F.; Pinto, A. C.; trabalho não publicado.
168. Rezende, C. M.; Braga, W. F., Antunes, O. A. C.; Pinto, A. C., trabalho não publicado.
169. Harborne, J. B.; Baxter, H.; *Phytochemical Dictionary. A Handbook of Bioactive Compounds from Plants*; Taylor & Frost: London, 1983, p. 791.
170. *Merk Index*; 11ª ed.
171. Duke, J. A.; Aloe Research Council, em USDA; *Phytochemical Database*.
172. Langenheim, J. H.; Wang, J.; *Younaah Zhivu Yanjiu* **1990**, *12*, 85.
173. Craveiro, A. A.; Maia, J. G. S.; Varezão, M. J. C.; Filho, W. W.; Mourão, A. P.; Alencar, J. W.; *Acta Amazonica* **1978**, *8*, 705.
174. Wenninger, J. A.; Yates, R. L.; Dolinsky, M.; *J. Am. Org. Anal. Chem.* **1967**, *50*, 1304.

175. Craveiro, A. A.; Alencar, J. W.; Machado, M. J. W.; *Óleos Essenciais de Plantas do Nordeste*, Ed. UFC, Fortaleza, 1981, p. 79.
176. Ferrari, M.; Pagnoni, U.M.; Pelizzoni, F.; Lukes, V.; Ferrari, G.; *Phytochemistry* **1971**, *10*, 905.
177. Delle Monache, G.; D'Albuquerque, I. L.; Delle Monache, F.; Marini-Bettólo, G. B. M.; Nano, G. M.; *Tetrahedron Lett.* **1971**, *8*, 659.
178. Ramaswami, S. K.; *Proceedings of the 10th. Intern. Congr. of Essential Oils*, Washington, USA, 1986, p. 951.
179. Langenheim, J. H.; Macedo, C. A.; *Biochem. Syst. Ecol.* **1989**, *17*, 207.
180. Langenheim, J. H.; Macedo, C. A.; *Biochem. Syst. Ecol.* **1989**, *17*, 551.
181. Langenheim, J. H.; Arrhenius, S. P.; Nascimento, J. C.; *Biochem. Syst. Ecol.* **1981**, *9*, 27.
182. Arrhenius, S. P.; Langenheim, J. H.; *Phytochemistry* **1983**, *22*, 471.
183. Nigan, I.; Levi, L.; *J. Chromatogr.* **1966**, *23*, 217.
184. Basile, A. C.; Sertié, J. A.; Freitas, P. C. D.; Zanini, A. C.; *J. Ethnopharmacol.* **1988**, *22*, 101.
185. Montí, H.; Tiliacos, N.; Faure, R.; *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1653.
186. Veiga Jr., V. F.; Pinto, A. C.; trabalho não publicado.
187. Ohsaki, A.; Yan, L. T.; Ito, S.; Edatsugi, H.; Iwata, D.; Komoda, Y.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2889.
188. Cocker, W.; Moore, A. L.; Prait, A. C.; *Tetrahedron Lett.* **1965**, *24*, 1983.
189. Delle Monache, F.; D'Albuquerque, I. L.; Corio, E.; *Ann. Chim.* **1969**, *59*, 539.
190. Spanevelo, R. A.; Vila, A. J.; *Phytochemistry* **1994**, *35*, 537.
191. Mahajan, J. R.; Ferreira, G. A. L.; Pellegrino, J.; *An. Acad. Brasil. Ciências* **1972**, *44*, 429.
192. Fernandes, R. M.; Pereira, N. A.; Paulo, L. G.; *Rev. Bras. Farm.* **1992**, *73*, 53.
193. Langenheim, J. H.; Nascimento, J. C.; *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, *14*, 615.
194. Ficalho, *Apoth. Ztg.* **1904**, *86*, *apud* Die Pflanzenstoffe, G. Fisher, J.; vol I, 1929, p. 499.
195. Mors, W. B.; Monteiro, H. J.; *An. Assoc. Bras. Quím.* **1959**, *18*, 181.
196. Buckeridge, M. S.; Rocha, D. C.; Reid, J. S. G.; Dietrich, S. M. C.; *Physiol. Plant.* **1992**, *86*, 145.
197. Franco, T. T.; Rodrigues, N. R.; Serra, G. E.; Panegassi, V. R.; Buckeridge, M. S.; *J. Chromatogr., B* **1996**, *680*, 255.
198. Langenheim, J. H.; Figliuolo, R.; Naylor, S.; Wang, J.; *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3255.
199. *Food Chemical Codex*, 2nd ed., Washington: DC, 1972, p. 218.
200. Kligman, A. M.; *J. Invest. Derm.* **1966**, *47*, 393.
201. Veiga Jr., V. F.; Zunino, L.; Calixto, J. B.; Patitucci, M. L.; Pinto, A. C.; *Phytot. Res.* **2001**, *15*, 476.
202. Gilbert, B.; Mors, W. B.; Baker, P. M.; Tomassini, T. C.; Pellegrino, J.; *An. Acad. Bras. Ciências* **1972**, *44*, 423.
203. Mahajan, J. R.; Ferreira, G. A. L.; *An. Acad. Brasil. Ciências* **1971**, *43*, 611.
204. Lacey, L. A.; Schreck, C. E.; McGovern, T. P.; *Mosquito News* **1981**, *41*, 376.
205. Jones, S. C.; Carter, F. L.; Mauldin, J. K.; *Env. Entomol.* **1983**, *12*, 458.
206. Lima, L. S.; Torkasky, R. M.; Psciottano, N. C.; Santos, A. M.; Schumacker, I. E.; *Cosmet. Toil.* **1995**, *7*, 39.
207. Opdyke, D. L.; *Food Cosmet. Toxicol.* **1976**, *14*, 687.
208. Marussella, J. C.; Sicurella, N. A.; *J. Am. Pharm. Assoc.* **1960**, *49*, 692.
209. Abdullim, K. H.; *Uchen. Zap. Kazanski Vet.* **1962**, *48*, 75.
210. Miranda, R. C. M.; Wanderley, T. K. V.; Moura, W.; Araújo, J.; *16^o Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil*, Recife, Brasil, 2000.
211. Cascon, V.; Gilbert, B.; Araújo, G. L.; Rocha, L. M.; Teixeira, L. A.; Carvalho, E.S.; *16^o Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil*, Recife, Brasil, 2000.
212. Meyer, F.; Meyer, E.; *Arzneimittel-Forsch* **1959**, *9*, 516.
213. Lima, S. R. M.; Veiga Jr., V. F.; Pinto, A. C.; trabalho não publicado.
214. Lima, S. R. M.; Veiga Jr., V. F.; Pinto, A. C.; Henriques, M. G. M. O.; *16^o Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil*, Recife, Brasil, 2000.
215. Henriques, M. G. M. O.; Rosas, E. C.; Carvalho, M. V.; Veiga Jr., V. F.; Pinto, A. C.; trabalho não publicado.
216. Paiva, L. A. F.; Rao, V. S. N.; Gramosa, N. V.; Silveira, E. R.; *J. Ethnopharmacol.* **1998**, *62*, 73.
217. Brito, M. V. H.; Oliveira, R. V. B.; Morais, M. R.; Lameira, O. A.; *Rev. Paraense Med.* **1999**, *13*, 34.
218. Brito, N. M. B.; Simões, M. J.; Pessoa, A. F.; Melo, M. C. F.; *Rev. Paraense Med.* **1998**, *12*, 28.
219. Brito, N. M. B.; Simões, M. J.; Gomes, P. O.; Pessoa, A. F.; Melo, M. C. F.; *Rev. Paraense Med.* **1999**, *13*, 12.
220. Paiva, L. A. F.; Silveira, E. R.; Rao, V. S.; *16^o Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil*, Recife, Brasil, 2000.
221. Pinheiro, J. T.; *Dissertação de Doutorado*, FUP, Camarajibe, Brasil, 1993.
222. Bombonatti, P. E.; Scaranelo, R. M.; *Rev. Odontol. UNESP* **1996**, *25*, 27.
223. Costa, C. A. S.; Hebling, J.; Lia, R. C. C.; Gonzaga, H. F. S.; Vargas, P. A.; *Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre* **1996**, *37*, 24.
224. Bandeira, M. F. C. L.; Oliveira, M. R. B.; Pizzolitto, A. C.; Benatti Neto, C.; Jorge Neto, J.; *J. Bras. Clin. Estet. Odont.* **1998**, *3*, 39.
225. Bandeira, M. F. C. L.; Oliveira, M. R. B.; Benatti Neto, C.; Lia, R. C. C.; *J. Bras. Clin. Estet. Odont.* **1998**, *3*, 42.
226. Bandeira, M. F. C. L.; Oliveira, M. R. B.; Pizzolitto, A. C.; Benatti Neto, C.; *J. Bras. Clin. Estet. Odont.* **1998**, *3*, 47.
227. Desmarchelier, C.; Coussio, J.; Ciccica, G.; *Phytot. Res.* **1997**, *11*, 460.
228. Desmarchelier, C.; Repetto, M.; Coussio, J.; Llesuy, S.; Ciccica, G.; *Intern. J. Pharmacog.* **1997**, *35*, 288.
229. Cavalcante, P. B.; Salzano, F. M.; Barros, R. M.; Ayres, M.; *Bol. Mus. E. Goeldi* **1970**, Nova série, *36*, 1.
230. Yamahara, J.; *Yakugaku Zasshi* **1992**, *112*, 645.
231. Denyer, C. V.; Jackson, P.; Loakes, D. M.; Ellis, M. R.; Yound, D. A. B.; *J. Nat. Prod.* **1992**, *57*, 658.
232. Pei-Gen, X.; Nai-Gong, W.; *J. Ethnopharmacol.* **1991**, *32*, 167.
233. Zekovic, Z.; Pekie, B.; Lepojevic, Z.; Petrovic, L.; *Chromatogr.* **1994**, *39*, 587.
234. Leewenberg, A. J. M.; *Medicinal and Poisonous Plants of the Tropics*, Ed. Pudoc: Wageningen, 1987.
235. Kubo, I.; Muroi, H.; *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 1102.
236. Shimizu, M.; Shogawa, H.; Matsuzawa, T.; Yonezawas, S.; Hayashi, T.; Arisawa, M.; Suzuki, S.; Yoshizaki, M.; Morita, N.; *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2283.
237. Keeler, R. F.; Tu, A. T.; *Toxicological of Plant and Fungal Compounds; Handbook of Natural Toxins*, vol. 6, Marcel, Dekker, ed.; Nova York, 1991, p. 665.
238. Zheng, G.Q.; Kenney, P. M.; Lam, L. K. T.; *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 999.
239. Kang, R.; Helms, R.; Stout, M. J.; Jaber, H.; Nakatsu, T.; *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 2328.
240. Jacobson, M.; *Glossary of Plant-Derived Insect Deterrents*; CRC Press: Boca Raton, 1990, p. 213.
241. Tanaka, S.; Akimoto, M.; Tambe, Y.; Tabata, M.; *Phytot. Res.* **1996**, *10*, 238.
242. Bettarini, F.; Borgonovi, G. E.; *Insect Sci. Applic.* **1991**, *14*, 93.
243. Alves, T. M. A.; Chaves, P. P. G.; Santos, L. M. S. T.; Nagem, T. J.; Murta, S. M. F.; Ceravolo, I. P.; Romanha, A. J.; Zani, C. L.; *Planta Med.* **1995**, *61*, 85.
244. Cunha, K. M. A.; Silveira, E. R.; Rao, V. S.; *16^o Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil*, Recife, Brasil, 2000.