

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

LETÍCIA MENDES RICARDO

**EVIDÊNCIA DE TRADICIONALIDADE DE USO DE PLANTAS
MEDICINAIS: PROPOSTA DE METODOLOGIA PARA O
DESENVOLVIMENTO DE FITOTERÁPICOS PARA TRATAMENTO DE
FERIDAS NO BRASIL**

**Belo Horizonte
2017**

LETÍCIA MENDES RICARDO

EVIDÊNCIA DE TRADICIONALIDADE DE USO DE PLANTAS
MEDICINAIS: proposta de metodologia para o desenvolvimento de
fitoterápicos para tratamento de feridas no Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal de Minas Gerais,
como requisito parcial a obtenção do Grau
de Doutora

Orientadora:
Prof^a. Dr^a. Maria das Graças Lins Brandão

Belo Horizonte
2017

R488e Ricardo, Letícia Mendes.
Evidência de tradicionalidade de uso de plantas medicinais: proposta de metodologia para o desenvolvimento de fitoterápicos para tratamento de feridas no Brasil / Letícia Mendes Ricardo. – 2017.

169 f.: il.

Orientadora: Maria das Graças Lins Brandão.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Plantas medicinais – Brasil – Teses. 2. Plantas medicinais – Uso tradicional – Teses. 3. Feridas – Tratamento – Teses. 4. *Stryphnodendron adstringens* – Teses. 5. Barbatimão – Teses. 6. *Copaifera* spp – Teses. 7. Copaíba – Teses. 8. Medicamentos fitoterápicos – Teses. I. Brandão, Maria das Graças Lins. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 615.321

À Camila, como inspiração para
suas escolhas futuras.

AGRADECIMENTOS

Concluir um doutorado é certamente uma tarefa apoiada por muitas mãos.

Agradeço à minha mãe, Ângela, e meu marido, Francisco, por embarcarem comigo nesse desafio que foi trabalhar e morar em uma cidade e estudar em outra. Agradeço especialmente pela incessante ajuda nos últimos meses, quando já na reta final de conclusão da pesquisa a nossa amada Camila nasceu. Sem vocês seria impossível chegar à defesa. Obrigada!

À professora Graça, pelo incentivo e ensinamentos. Agradeço também pelas contribuições à Fitoterapia e incansáveis pesquisas visando recuperar informações sobre espécies medicinais nativas do Brasil.

Agradeço aos professores do PPGMAF, pela iniciativa de lançar o curso e possibilitar o regresso de tantos farmacêuticos à Faculdade de Farmácia da UFMG. Aos colegas de mestrado e doutorado, por compartilharem essa caminhada.

Aos colegas que passaram (ou ainda estão) na equipe de Fitoterapia do Ministério da Saúde: Ana Claudia Silva, Benilson Barreto, Cassia Palos, Clarissa Heldwein, Daniel Nunes, Katia Torres, Leonardo Aguiar, Rosane Alves. Aos demais colegas da CGAFB e aos dirigentes Karen Costa, Noemia Tavares e José Miguel, que entre 2012 e 2016 sempre incentivaram e permitiram a realização do doutorado.

Ao Pedro, Tayná e Aretha Andrade pelo auxílio com as referências bibliográficas. À Fernanda e Marina pelas revisões do inglês, à Marcela, pela ajuda com os gráficos apresentados neste trabalho e à Isabella, pela disponibilidade e amizade de sempre.

RESUMO

O desenvolvimento de medicamentos, segundo a ciência moderna, passa por métodos de análise rigorosos, incluindo ensaios clínicos. Por outro lado, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece o potencial de plantas medicinais de uso tradicional no desenvolvimento dos medicamentos, e recomenda que novas fontes de evidência sejam usadas para avaliar sua eficácia e segurança. Segundo a OMS, o uso tradicional secular e seguro de uma planta medicinal pode subsidiar o seu emprego clínico, na atualidade. É notória a riqueza do Brasil em tradições no uso das plantas medicinais, inclusive provenientes da cultura Ameríndia, descrita desde a chegada dos primeiros europeus ao continente. O uso tradicional de uma planta é indicativo de efetividade e segurança, também para a ANVISA, que passou a aceitar o registro de produtos tradicionais fitoterápicos. O cuidado de feridas com plantas medicinais é um exemplo de prática tradicional. Ele se encontra registrado em documentos de civilizações muito antigas, e é objeto de análise para se definir a melhor estratégia de tratamento, também nos dias de hoje. O objetivo deste estudo foi buscar evidências de tradicionalidade de uso de plantas medicinais nativas do Brasil, especialmente as usadas no tratamento de feridas. Em uma primeira parte deste estudo, foi feita uma revisão das espécies de plantas brasileiras citadas em seis edições do livro “Formulário e Guia Médico” do médico Pedro Chernoviz, publicadas de 1864 a 1920. Em uma segunda parte, buscaram-se evidências de tradicionalidade do uso de cascas de barbatimão e óleo-resina de copaíba no tratamento de feridas, em bibliografia publicada entre 1576 e 2011. Para a definição dos usos tradicionais mais importantes, foi desenvolvida uma metodologia na qual os livros foram classificados por meio de pesos, tendo em vista a data de publicação e a fonte de dados. Foi possível, então, calcular o score de cada categoria de uso medicinal baseado no peso dos livros e frequência de citação das categorias. Um total de 238 espécies e 117 usos tradicionais foi citado no livro de Chernoviz, entre elas 36 usadas especificamente para o tratamento de feridas e problemas de pele. O uso secular e atual de preparações com as cascas do barbatimão e o óleo-resina de copaíba para o tratamento de feridas foi confirmado por meio da revisão bibliográfica. O uso mais frequente do barbatimão é como adstringente, enquanto a copaíba teve como principal uso tradicional a cicatrização de lesões da pele e mucosas. O uso contínuo de produtos preparados com as plantas, especialmente por profissionais da área da saúde, também é um indicativo de efetividade e segurança das plantas. O conjunto dos resultados confirma que espécies de plantas nativas do Brasil também contam com tradicionalidade, capazes de subsidiar seu uso clínico, conforme preconizado pela OMS. Preparações contendo cascas de

barbatimão e óleo-resina de copaíba podem ser consideradas efetivas para uso no tratamento de feridas. São necessários, no entanto, novas ações que contribuam com a melhoria da qualidade das fórmulas para aplicação dos produtos.

Palavras-chave: plantas medicinais; uso tradicional; feridas; *Stryphnodendron adstringens*; barbatimão; *Copaifera* spp.; copaíba

ABSTRACT

Drug development, according to modern science, uses rigorous testing methods, including clinical trials. On the other hand, the World Health Organization (WHO) recognizes the potential of traditional medicinal plants for drug development, and recommends that new sources of evidence should be used to assess their effectiveness and safety. According to WHO, the traditional secular and safe use of a medicinal plant can subsidize its clinical use, nowadays. The tradition use of medicinal plants is rich in Brazil, including those from the Amerindian culture described since the arrival of the first Europeans to the continent. The traditional use of a plant is an indicative of its effectiveness and safety, also for ANVISA, which has now accepted the registration of traditional herbal products. Wound care is an example of traditional practice with medicinal plants, as it is portrayed in documents on ancient civilizations and has been always an analysis theme to define the best treatment strategy. The objective of this study was to search for evidence of the traditional use of native medicinal plants in Brazil, especially those used in the treatment of wounds. In the first part of this study it was evaluated the traditional use of Brazilian species described in six editions of the book "Formulary and Medical Guide", by the physician Pedro Chernoviz and published between 1864 and 1920. A second part was directed to the search for evidences of traditionality use of barks of barbatimão and oil-resin of copaíba in the treatment of wounds, in bibliography published between 1576 and 2011. For the definition of the most important traditional uses, a methodology was developed in which the books were classified using weights, considering the publication date and the source of data. So, it was possible to calculate the score of each category of medicinal use based on the books weights and the frequency of citation. The book "Formulary and Medical Guide" cites 238 species and 117 traditional uses, comprising 36 used specifically to treat wounds and others general skin conditions. The secular and actual use of barks of barbatimão and oil-resin of copaiba to treat wounds was confirmed based on the historic bibliographic research. The most frequent use of barbatimão is like astringent, whereas copaíba had as main traditional use the healing of skin and mucosal lesions. The continuous use of products prepared with the plants, especially by health professionals, is also an indicative of the effectiveness and safety of the plants. The set of results confirm that Brazil's native plant species also have traditionality, capable of subsidizing their clinical use, as recommended by WHO. Preparations containing barbatimão barks and copaiba oil-resin can be considered effective for use in the treatment of wounds.

However, new actions are need to contribute to the improvement of the quality of the formulas for application of the products.

Key words: medicinal plants; traditional use; wounds; *Stryphnodendron adstringens*; barbatimão; *Copaifera* spp.; copaíba.

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	1
1.1. Tradicionalidade de uso das plantas medicinais.....	3
1.2. Registros de uso tradicional das plantas medicinais no Brasil: um breve histórico.....	5
1.3. Desenvolvimento da fitoterapia no Brasil.....	12
1.4. Feridas e seus tratamentos.....	16
1.5. Uso de fitoterápicos no tratamento de feridas no Brasil.....	19
1.5.1. <i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Covile.....	19
1.5.2. <i>Copaifera</i> spp.	22
2. OBJETIVOS.....	27
2.1. Objetivo geral.....	27
2.2. Objetivos específicos.....	27
3. MÉTODOS.....	28
RESULTADOS PARTE I.....	34
Artigo “Plants from the Brazilian Traditional Medicine: species from the books of the Polish physician Piotr Czerniewicz (Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, 1812-1881)”.....	36
Estudos adicionais.....	71
RESULTADOS PARTE II.....	76
Artigo “Evidence of traditionality of Brazilian medicinal plants: the case studies of <i>Stryphnodendron adstringens</i> (barbatimão) barks and <i>Copaifera</i> spp. (copaíba) oil-resin in wound healing”.....	77
Estudos adicionais.....	126
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	135
5. CONCLUSÃO.....	138
REFERÊNCIAS.....	139

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CEME – Central de Medicamentos

CEPLAMT – Centro Especializado em Plantas Aromáticas, Medicinais e Tóxicas da UFMG

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

DAF/SCTIE/MS – Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde

MF – Medicamento Fitoterápico

MS – Ministério da Saúde

MT&C – Medicina Tradicional e Complementar

OMS – Organização Mundial da Saúde

PNPIC – Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS

PNPMF – Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

PTF – Produto Tradicional Fitoterápico

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS

SUS – Sistema Único de Saúde

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Espécies medicinais citadas no livro “Formulário e Guia Médico”, de Pedro Chernoviz, e em estudos etnobotânicos publicados em 2016.....	72
TABELA 2 - Espécies medicinais citadas no livro “Formulário e Guia Médico” e em estudos farmacológicos recentes para o tratamento de feridas e lesões de pele em geral.....	74
TABELA 3a – Resumo das informações disponíveis sobre o tratamento de feridas com as cascas de <i>S. adstringens</i> (barbatimão).....	127
TABELA 3b – Resumo das informações disponíveis sobre estudos toxicológicos de <i>S. adstringens</i> (barbatimão).....	129
TABELA 4a – Resumo das informações disponíveis sobre o tratamento de feridas com o óleo-resina de <i>Copaifera</i> spp. (copaíba).....	130
TABELA 4b – Resumo das informações disponíveis sobre estudos toxicológicos de <i>Copaifera</i> spp. (copaíba).....	134

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

É um fato inquestionável que a biodiversidade e o conhecimento tradicional sobre as plantas representam importantes fontes para o desenvolvimento de produtos terapêuticos (BRANDÃO *et al.*, 2012; NEWMANN; CRAGG, 2012). Em um período recente, compreendido entre 1984 e 2014, por exemplo, produtos derivados de plantas foram aprovados para tratamento de diversas doenças, como malária, neuralgia pós-herpética, gota, dor neuropática crônica, demência associada à doença de Alzheimer e câncer (ATANASOV *et al.*, 2015). A partir do conhecimento tradicional Ameríndio também já foram descobertas diversas substâncias de importância medicinal, como a pilocarpina, obtida das folhas do *Pilocarpus* spp., e usada no tratamento do glaucoma; o quinino, obtido das cascas de espécies de *Cinchona*, e usado como antimalárico e os curares *Chondrodendron* spp. (NOGUEIRA; CERQUEIRA; SOARES, 2010).

Estima-se que apenas 15% das 350.000 espécies de plantas existentes tiveram seus constituintes químicos investigados (WURTZEL; KUTCHAN, 2016), o que mostra que o potencial das plantas é ainda pouco conhecido e utilizado. No entanto, essa riqueza está ameaçada pela marcante redução de espécies vegetais em face das mudanças climáticas e ação antropogênica (THOMAS *et al.*, 2004). O Brasil passa por intenso processo de perda da biodiversidade e consequente extinção de espécies medicinais (erosão genética) devido a sucessivos desmatamentos, queimadas, pecuária extensiva, expansão de monoculturas, mineração e construção de hidrelétricas (GIULIETTI, 2005; BRANDÃO *et al.*, 2012). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a Mata Atlântica já teve 88% de sua área desmatada, Caatinga e Pampa 54%, Cerrado 49%, Pantanal e Amazônia Legal 15% (IBGE, 2012). Como consequência, observa-se hoje uma acentuada substituição do uso de espécies nativas por exóticas, que podem ser cultivadas (BRANDÃO; DINIZ; MONTE-MÓR, 2004; BRANDÃO; MONTE-MÓR, 2008). O acelerado processo de urbanização também contribui para a perda do interesse no uso das plantas, especialmente as nativas. A instalação de farmácias e a diminuição do contato com o meio rural também favorecem o uso de medicamentos convencionais, em detrimento da utilização de espécies vegetais (BRANDÃO; DINIZ; MONTE-MÓR, 2004).

Estudo realizado em 2004 com a população dos municípios que integram a Estrada Real, em Minas Gerais, por exemplo, mostrou que, mesmo entre as pessoas nascidas antes da década de 1940, quando se iniciou o processo de urbanização e industrialização da região, o

conhecimento sobre espécies medicinais nativas encontra-se comprometido (BRANDÃO; MONTE-MÓR, 2008). Ficou demonstrado que espécies de plantas medicinais usadas na mesma área no século 19 não são mais conhecidas. Um exemplo é a tinguaciba (*Zanthoxylon tingoassuiba* A. St-Hil., Rutaceae), que devido à sua importância para a preparação de medicamentos, foi incluída na 1ª edição da Farmacopeia Brasileira, em 1926 (BRANDÃO *et al.*, 2006). Observa-se, portanto, que a erosão genética é acompanhada de intensa erosão cultural.

A popularização das espécies exóticas em detrimento das nativas evidencia a urgente necessidade de se recuperar as informações sobre o uso tradicional de plantas brasileiras, com o objetivo de gerar novas opções terapêuticas e promover o aproveitamento e conservação das espécies. A Organização Mundial da Saúde (OMS) vem, desde 2002, repassando orientações neste sentido aos países-membro com o objetivo de fortalecer e aprimorar as práticas da Medicina Tradicional (OMS, 2002). Segundo aquele órgão, o conhecimento sobre a Medicina Tradicional e Complementar (MT&C) e os seus produtos, é a base para integração ao sistema de saúde (OMS, 2013). Os países devem incorporar as práticas de MT&C comprovadamente seguras, eficazes/efetivas, de qualidade e custo-efetivas. Para tanto, pesquisas interdisciplinares e que utilizem diferentes métodos avaliativos e fontes de evidência (históricas, tradicionais e científicas) devem ser usados para possibilitar a ampliação do uso tradicional no desenvolvimento de produtos terapêuticos (ATANASOV, *et al.*, 2015; OMS, 2013). Com isso, espera-se que um sólido arcabouço de evidências sobre espécies de uso tradicional seja gerado e possa subsidiar políticas públicas e tomadas de decisão (OMS, 2013).

Algumas Medicinas Tradicionais, como a Ayurveda e a Medicina Tradicional Chinesa, são reconhecidas porque contam com registros históricos milenares (OMS, 2013). A Medicina Tradicional Chinesa sempre foi considerada como ciência e ensinada em faculdades médicas por mais de 2000 anos. Segundo Atanasov e cols. (2015), tal fato possibilitou que ela se tornasse uma valiosa fonte de informações sobre plantas usadas há séculos. Os registros sobre o uso de espécies medicinais nos séculos passados no Brasil, por outro lado, encontram-se dispersos e são relativamente recentes - apenas 500 anos. É possível, no entanto, que tais informações sejam tão valiosas quanto aquelas das medicinas anteriormente citadas, em termos de tradicionalidade.

O Centro Especializado em Plantas Aromáticas, Medicinais e Tóxicas da UFMG (Ceplamt) vem há mais de dez anos trabalhando na recuperação de dados, imagens e amostras das plantas medicinais e úteis nativas do Brasil registradas desde os primeiros tempos da chegada dos Europeus ao continente. Este trabalho é importante porque nos séculos passados a vegetação nativa era conservada e a população fazia uso, prioritariamente, das plantas da biodiversidade brasileira.

A década de 1950, no entanto, foi marcada pelas ideias de modernidade e de progresso acelerado (CARVALHO, 2005). A partir dessa perspectiva, foi promovida a abertura econômica do país, possibilitando a instalação do complexo médico-industrial. Este processo levou à introdução maciça dos medicamentos industrializados e o desenvolvimento de uma cultura baseada cada vez mais nos costumes urbanos, em detrimento do rural. Com isso, foi levada ao extremo a tendência que já estava presente desde o início do século 20, de que o ambiente rural representava o atraso e a ignorância (CARVALHO, 2005). Em consequência, iniciou-se uma forte tendência ao uso de medicamentos convencionais em detrimento de plantas medicinais. Essa situação influenciou inclusive o currículo dos cursos de graduação na área da saúde, que até os dias atuais carecem de disciplinas sobre Fitoterapia (BARRETO, 2015).

O cuidado com feridas a partir do uso de plantas medicinais é um exemplo de prática tradicional preconizada pela OMS. Além de estar registrada em documentos sobre civilizações antigas, é praticada nos dias de hoje. O objetivo deste estudo foi avaliar o uso tradicional secular e seguro das plantas brasileiras, especialmente as usadas no tratamento de feridas, que subsidiasse seu emprego clínico, conforme preconizado pela OMS.

1.1. Tradicionalidade de uso das plantas medicinais

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2011), o uso tradicional secular e seguro de uma planta medicinal pode subsidiar o seu emprego clínico, na atualidade. No âmbito da Medicina Tradicional, o uso de plantas medicinais é certamente a prática mais utilizada, e sua incorporação ao sistema de saúde deve estar baseada em evidências de que os produtos usados sejam seguros, efetivos e de qualidade (OMS, 2013). Nesse contexto, a OMS (2013) recomenda que as pesquisas sejam fortalecidas e a regulação sanitária aprimorada.

A ciência moderna preconiza a realização de ensaios não clínicos e clínicos no processo de desenvolvimento de novos medicamentos (DECIT, 2011). No campo da Fitoterapia, entretanto, o ensaio clínico muitas vezes se torna inviável devido ao elevado custo (ATANASOV *et al.*, 2015; OMS, 2011). Normalmente, os estudos são financiados por indústrias farmacêuticas e, no caso de fitoterápicos, o interesse das empresas é limitado devido, em parte, às controvérsias com relação à possibilidade de patenteamento (ATANASOV *et al.*, 2015).

Diante de tais dificuldades, a OMS passou a reconhecer, desde 2002, que as plantas usadas em Medicinas Tradicionais seculares são importantes recursos terapêuticos, e precisam ser aprimoradas. Segundo aquele órgão, os remédios que contam com histórico e evidências de tradicionalidade devem ser avaliados quanto à segurança, efetividade, controle de qualidade e acompanhados por meio de ações de farmacovigilância. As pesquisas sobre uso tradicional de plantas medicinais devem considerar outras formas de avaliação de efetividade, inclusive a partir de informações extraídas de referências bibliográficas, como documentos que retratam o longo histórico de uso (OMS, 2011).

A partir dessas orientações, a OMS recomenda que o conjunto de países membros, do qual o Brasil faz parte, elabore e atualize suas normas, considerando particularidades culturais, políticas, jurídicas, administrativas e técnico-científicas. Nesse sentido, a Comunidade Europeia, Austrália, Canadá e México desenvolveram normativas considerando a tradicionalidade de uso das plantas, para comprovação de segurança e efetividade de fitoterápicos. Essas normativas foram utilizadas como modelo para elaboração da norma brasileira (ANVISA, 2015).

É notória a riqueza do Brasil em tradições no uso das plantas medicinais, inclusive provenientes da cultura Ameríndia, descrita desde a chegada dos primeiros europeus ao continente (BRANDÃO *et al.* 2012; 2009; 2008; BREITBACH, 2013). No entanto, a diminuição do uso de plantas medicinais, tanto na medicina caseira quanto na oficial, é um fato incontestável. Atualmente, por exemplo, as espécies nativas são pouco conhecidas e usadas no país. Com o objetivo de contribuir com uma mudança nesse cenário, a Anvisa e o Ministério da Saúde, seguindo as orientações da OMS, vêm também ao longo das últimas décadas implantando e atualizando normativas para ampliar a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos, inclusive no SUS.

As diferenças entre o que se considera uso popular e uso tradicional de plantas medicinais no Brasil não são bem estabelecidas na literatura, muitas vezes sendo utilizados de forma indistinta. Mas, neste estudo, foram consideradas como espécies de uso tradicional aquelas nativas do Brasil, e com registros de uso em bibliografia histórica.

1.2. Registros de uso tradicional das plantas medicinais no Brasil: um breve histórico

Muitas informações estratégicas sobre os usos tradicionais das plantas da biodiversidade brasileira encontram-se registradas em bibliografia e outros documentos preparados nos séculos passados.

Primeiros séculos

A maior parte das informações disponíveis sobre o uso de plantas nativas, logo após a invasão do continente pelos Europeus, foi compilada pelos padres jesuítas, os primeiros a fazer um contato direto com os Ameríndios. O Padre José de Anchieta foi um dos primeiros jesuítas a chegar ao Brasil e em sua obra, ele já descreveu o valor medicinal do óleo-resina de copaíba, árvore que segundo ele é uma das que “parece digna de notícia”. Em sua carta ao Padre Geral, em 1560, afirmou que “este bálsamo que exala cheiro forte, porém suave, é ótimo para curar feridas em pouco tempo, sem deixar cicatrizes” (RIBEIRO, 1971). Os jesuítas incorporaram logo plantas americanas nos remédios originários da Europa, como é o caso da Triaga Brasília. Nesta preparação, original da Roma antiga, foram gradativamente incluídas plantas da cultura Ameríndia, entre elas as Menispermaceas *Chondrodendron* spp., *Cocculus* spp. e *Cissampelos* spp., *Aristolochia* spp. (Aristolochiaceae), *Piper umbellatum* L. (Piperaceae), *Solanum paniculatum* L. (Solanaceae), *Pilocarpus* spp. (Rutaceae), entre muitas outras. A Triaga Brasília, como ficou conhecida, era indicada para vários fins, principalmente para tratar febres e como antídoto contra venenos de serpentes (PEREIRA; JACCOUD; MORS, 1996). Os Jesuítas repetidamente atraíram a atenção dos portugueses para a potencialidade das plantas brasileiras. No entanto, no projeto colonial português não havia espaço para avaliar os produtos nativos. Pelo contrário, já no século XVI eles comemoravam o sucesso no cultivo no Brasil da canela do Ceilão (*Cinnamomum zeylanicum*), do gengibre da China (*Zingiber*

officinalis), da pimenta de Malagar, coco da Malásia, mangas do sudoeste da Ásia, jaca da Índia e o cacau da América Central (FERRÃO, 1992).

Outros Europeus que viajaram pelo Brasil no início da colonização também descreveram o uso das plantas pelos Ameríndios, entre eles os portugueses Pero de Magalhães Gândavo e Gabriel Soares de Souza. No século 17, o nordeste do Brasil foi invadido pelos holandeses. O médico Guillerme Piso viveu por oito anos naquela região, e em sua obra *Historiae Naturalis Brasiliae*, publicada em 1648, na Holanda, ele descreveu o uso de diversas plantas medicinais indígenas. Nesta obra também se encontra descrito os efeitos benéficos do óleo-resina de copaíba (*Copaifera* spp.) (PISONIS, 1648). Esse livro foi a principal fonte de informação sobre a biodiversidade brasileira até o final do século 18, quando surgiram novos trabalhos de autores brasileiros e portugueses. Entre os mais importantes está a Flora Fluminesis, preparada pelo naturalista brasileiro Frei Mariano da Conceição Vellozo (Frei Vellozo), na qual estão registradas dezenas de espécies da Mata Atlântica (VELLOZO, 1799). Luís Gomes Ferreira, cirurgião português, publicou o “Erário Mineral” em 1735 a partir de sua experiência com espécies medicinais em Minas Gerais (MENDES, 1770). Outro autor que descreveu o uso de plantas medicinais nativas foi o médico português Bernardino A. Gomes. Ele era um dos médicos mais conhecidos no Rio de Janeiro e descreveu o uso de várias espécies como a caroba (*Jacaranda caroba*) e o barbatimão (*Stryphnodendron* spp.) (GOMES, 1812). O interesse pelas virtudes terapêuticas da flora do Brasil fez com que, no século 18, aumentasse o número de alunos brasileiros matriculados no curso médico da Universidade de Coimbra (RIBEIRO, 1971).

Até o início do século 19, o Brasil vivia sob um controle rígido da coroa portuguesa. O objetivo dessa política era manter em segredo os recursos naturais e potencialidades de sua exploração. A não concessão da licença à expedição do cientista alemão Alexander von Humboldt para visitar a Amazônia Brasileira é um claro exemplo dessa política. Este naturalista alemão, acompanhado do botânico francês Aimé Bonpland, percorreu extensas regiões do norte da América do Sul e do Caribe, a serviço de vários reinos Europeus, e fez um pioneiro e importante trabalho sobre a biodiversidade americana. Em compensação, os portugueses enviaram para o campo o brasileiro Alexandre Rodrigues Ferreira. Ele percorreu durante dez anos a região Amazônica e o Pantanal, recolhendo informações e espécies de plantas e animais da região. Os portugueses, no entanto, não estavam realmente interessados nestes materiais e praticamente todo o esforço foi perdido.

Registros das plantas no século 19

Naturalistas Europeus

Em 1808, a família real portuguesa transferiu-se para o Rio de Janeiro, fugindo da invasão de Napoleão Bonaparte. Eles viveram no Brasil durante treze anos, um período caracterizado por um progresso notável na economia, na cultura e ciências locais. Neste mesmo ano, o Jardim Botânico do Rio de Janeiro era inaugurado, inicialmente como uma estação de aclimação de plantas exóticas comercialmente importantes. Entre as plantas foram cultivadas jaqueira (*Artocarpus heterophyllus* Lam, Moraceae), canela-do-Ceilão (*Cinnamomum verum* J.Presl, Lauraceae), cânfora (*Cinnamomum camphora* (L.) J.Presl (Lauraceae), cravo da Índia (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry, Myrtaceae) e o chá (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze, Theaceae), conhecido hoje como chá verde.

Estrangeiros tiveram finalmente permissão para entrar no Brasil, e vários naturalistas Europeus percorreram extensas áreas do vasto território brasileiro e, contraditoriamente, alguns chegaram com interesse específico na busca de espécies nativas de valor comercial. Os naturalistas registraram observações sobre os recursos naturais, os costumes dos habitantes, aspectos econômicos, ecológicos entre outras importantes atividades desenvolvidas na época. Além do interesse científico, os naturalistas se encantaram com a beleza das paisagens e suas possibilidades de utilização econômica. Entre os naturalistas que descreveram, com detalhes, os usos das plantas medicinais estão o inglês George Gardner (1836-1841) (FAGG *et al.*, 2015), o alemão Karl F.P. von Martius (1817-1820) (BREITBACH, 2013; VON MARTIUS, 1843), e o francês Auguste de Saint-Hilaire (1816-1822) (BRANDÃO *et al.*, 2012; SAINT-HILAIRE, 1830; SAINT-HILAIRE, 1824). Outros também registraram o uso das plantas medicinais como os ingleses John Mawe (1807-1811), Charles J.F. Bunbury (1833-1835) e Richard F. Burton (1866-1867), os alemães Georg W. Freireyss (1813-1815), Gregory I. Langsdorff (1821-1836) e Hermann Burmeister (1850–1852), além do austríaco Johann E. Pohl (1817-1821) e do francês Alcide D’Orbigny (1831-1834). O interesse pelas plantas medicinais brasileiras pode ser ilustrado pela passagem abaixo (SAINT-HILAIRE, 1848):

Eu já disse anteriormente que os habitantes do interior do Brasil, privados dos recursos da medicina, empregam diversas plantas para aliviar seus males, várias delas foram

apresentadas no meu livro intitulado Plantas Usuais dos Brasileiros. Em toda parte que eu parava, tinha sempre o cuidado de perguntar quais eram as plantas mais utilizadas na região.

*Auguste de Saint-Hilaire
Viagens à nascente do Rio São Francisco (1848)*

Um estudo realizado recentemente com o acervo desses naturalistas mostrou que a planta mais citada por eles foi a ipecacuanha ou poaia, *Carapichea ipecacuanha* (Brot.) Stokes (Rubiaceae). Esta planta, nativa da Floresta Atlântica, era usada há séculos pelos Ameríndios para tratar diarreias e como vomitório (emético). As raízes desta espécie tornaram-se um dos produtos mais importantes do Brasil naquela época, com cerca de quatro toneladas transportadas anualmente do Rio de Janeiro para a Europa. A exploração irracional da planta foi observada por todos os naturalistas que passaram por Minas Gerais no século 19, muitos dos quais já externavam a preocupação com a possível extinção da espécie. Hoje, infelizmente, a planta é considerada em perigo de extinção pelo IBAMA. Os usos tradicionais de *C. ipecacuanha* como antidiarreico e emético foram confirmados por vários estudos farmacológicos, e essa ação é atribuída à presença de alcaloides, especialmente emetina e cefelina. Essas substâncias agem especificamente sobre a *Entamoeba histolytica*, parasita causador de diarreias, doenças comuns e fatais naquela época. Atualmente, essas substâncias são usadas na clínica como eméticos e devido à sua importância, a raiz desta planta está listada nas Farmacopeias e Compêndios Oficiais de vários países, inclusive da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2007).

O botânico francês A. de Saint-Hilaire foi o responsável pela descrição de várias outras plantas medicinais, entre elas o mate, *Ilex paraguariensis* A. St.-Hil. (Aquifoliaceae). A infusão da planta já era usada pelos Ameríndios antes mesmo da chegada dos Europeus ao continente. O uso do mate foi registrado pelos naturalistas desde o Rio Grande do Sul até Minas Gerais. Atualmente a infusão da planta é muito apreciada na Argentina, Paraguai, Uruguai e sul do Brasil, sendo um dos principais produtos de exportação daquela região. *I. paraguariensis* é estimulante devido ao elevado teor de cafeína, e apresenta outras atividades biológicas.

Os naturalistas também apresentaram sugestões para fazer intervenções na natureza de forma produtiva. Saint-Hilaire, por exemplo, destaca constantemente em sua obra que “esta espécie pede a atenção dos brasileiros” ou “merece a atenção dos homens instruídos e das artes”, como para a *Xylopia sericea* A. St.-Hil.:

Na realidade, seus frutos, muito aromáticos, têm o odor da pimenta do reino; e se o sabor não é tão forte, eles são, no entanto, mais agradáveis. Se fossem mais conhecidos, esses frutos seriam certamente procurados como especiaria, e poderiam dar lugar a um novo ramo do comércio; mas, infelizmente, os brasileiros se acostumaram a desdenhar todas as vantagens que a natureza lhes prodigou, e na destruição das florestas, que progride tão rapidamente, a árvore que acabo de analisar não está sendo menos poupada do que tantas outras espécies preciosas, que acabarão talvez por desaparecer totalmente.

*Auguste de Saint-Hilaire
Plantas Usuais dos Brasileiros, 1824*

Os naturalistas europeus contribuíram enormemente para o conhecimento da biodiversidade vegetal do Brasil - centenas de novas espécies foram descobertas e diversos novos gêneros foram descritos. Os registros deixados por eles representam hoje importante fonte primária de informação sobre o uso das plantas nativas.

Piotr Czerniewicz (Pedro Luis Napoleão Chernoviz) e outros autores

O uso de muitas plantas nativas foi registrado também em outras obras, algumas publicadas por médicos e farmacêuticos. O médico Pedro L. N. Chernoviz (1812-1881) publicou uma extensa obra sobre as plantas medicinais. Ele era polonês, estudou medicina em Montpellier e veio para o Rio de Janeiro no início de 1840, onde viveu por 15 anos. Um ano após sua chegada, Chernoviz publicou o Formulário e Guia Médico, seguido do Dicionário de Medicina Popular. Ambas as obras contém informações sobre práticas de saúde da época, que auxiliavam os profissionais e a população do interior do Brasil. O seu interesse nas propriedades das plantas medicinais nativas era grande, e ele passou a incorporar várias delas

nas edições subsequentes. A primeira edição do Formulário e Guia Médico, publicado em 1841, por exemplo, traz a descrição e o uso de 37 espécies. Já a última edição, publicada por um de seus filhos em Paris em 1920, traz informações sobre 238 plantas (CHERNOVIZ, 1920). Devido à importância e excelência do trabalho, o uso do Chernoviz era obrigatório nas boticas do Brasil até a publicação da primeira edição da Farmacopeia Brasileira, em 1929. Um artigo sobre os usos tradicionais de plantas nativas do Brasil, citados em seis edições da obra “Formulário e Guia Médico”, é apresentado na Parte I desta Tese.

Theodor Peckolt (1822-1912) era farmacêutico alemão e veio para o Brasil em 1847 sob a influência do Von Martius. Ele passou grande parte de sua vida no Rio de Janeiro, onde construiu um laboratório de química, e desenvolvia experiências sobre as substâncias presentes nas plantas. Em sua obra História das Plantas Medicinais e Úteis do Brazil (1888-1902), dividida em oito fascículos, ele deixou referências importantes sobre o melhor aproveitamento das plantas brasileiras (PECKOLT; PECKOLT, 1888-1902).

Joaquim Monteiro Caminhoá (1836-1896), brasileiro, formou-se em medicina na Faculdade de Medicina da Bahia e lecionou botânica e zoologia na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. Publicou, em 1877, o primeiro volume de Elementos de Botânica Geral e Médica. Essa obra apresentou 1500 estampas intercaladas no texto e três mapas de geografia botânica, tendo sido premiada pelo Governo Imperial. Participou da Academia Imperial de Medicina e, devido à sua atuação na área de botânica, foi um dos fundadores da Associação Brasileira de Aclimação. Participou também de comissão organizada pela Sociedade Velosiana de Ciências Naturais para revisão do Dicionário de Botânica Brasileira, preparado pelo farmacêutico Joaquim de Almeida Pinto a partir dos manuscritos do médico e botânico Manoel Arruda da Câmara.

Registros de plantas no século 20

A Farmacopeia Brasileira

Um dos marcos mais importante quando se delineia uma história das plantas medicinais do Brasil é a criação da Farmacopeia Brasileira. Até o início do século 20, a Farmacopeia Portuguesa era usada no Brasil. Havia, portanto, necessidade de um Compêndio Oficial que tratasse da realidade médica e farmacêutica do país, incluindo as plantas medicinais nativas.

Em São Paulo, um grupo de farmacêuticos iniciou um movimento para a elaboração da Farmacopeia Paulista (ARAÚJO; RANGEL, 1979). No entanto, era necessária a elaboração de um compêndio de abrangência nacional e que atendesse a todo o país. Coube ao farmacêutico baiano Rodolfo Albino Dias esta importante tarefa.

Rodolfo Albino nasceu em 1889 e se formou em Farmácia no Rio de Janeiro em 1909. Após um período no exército, ele passou a se dedicar à elaboração deste projeto gigantesco: a organização da Farmacopeia Brasileira. Enquanto nos outros países esta obra era preparada por comissões multidisciplinares, no Brasil apenas ele se dedicava a este trabalho (PEREIRA, 2005). Foram doze anos coletando informações sobre medicamentos, além de amostras de plantas medicinais para o desenvolvimento de monografias. Em 1926 a 1ª Edição da Farmacopeia Brasileira foi finalizada (SILVA, 1926).

Muitas espécies nativas, registradas nos séculos passados inclusive pelos naturalistas Europeus, foram incluídas na 1ª Edição da Farmacopeia Brasileira, atestando sua importância também na medicina convencional praticada na época (BRANDÃO *et al.*, 2009). Nove espécies descritas por Saint-Hilaire estão presentes, entre elas o mate (*Ilex paraguariensis* A. St-Hil.), quina-do-campo (*Strychnos pseudoquina* A. St.- Hil.), paineira (*Chorisia speciosa* A. St-Hil.), douradinha (*Waltheria communis* A. St.-Hil. e *W. douradinha* A. St.-Hil.), butua (*Chondrodendron platyphylum* (A. St.-Hil.) Miers), quina-mineira (*Remijia ferruginea* (A. St.-Hil.) DC. (*Cinchona ferruginea* A. St.-Hil.)), tinguaciba (*Zanthoxylum tingoassuiba* A. St.-Hil. ou *Fagara tingoassuiba* (A. St.-Hil.) Hoehne), chá-de-pedestre (*Lippia pseudothea* Schauer ou *Lantana pseudothea* A. St-Hil.) e o cipó-Suma (*Anchietea pyrifolia* (Mart.) G.Don. e *A. salutaris* A. St-Hil.).

A despeito da importância dessas e outras espécies medicinais nativas, o número de monografias para elas foi reduzido drasticamente nas edições seguintes da Farmacopeia Brasileira (BRANDÃO *et al.*, 2008). Entre as espécies descritas por Saint-Hilaire, por exemplo, apenas a monografia para a butua (*C. platyphylum* (A. St.-Hil.) Miers) foi mantida na segunda edição, publicada em 1959. Na 3ª edição da Farmacopeia, publicada em 1977, foram publicadas monografias para apenas quatro espécies nativas do Brasil: o guaraná (*Paullinia cupana* Kunth.), maracujá (*Passiflora alata* Sims), ipecacuanha (*C. ipecacuanha*) e jaborandi (*Pilocarpus jaborandi* Holmes). A redução do número de monografias para produtos nativos na Farmacopeia Brasileira, ao longo dos anos, foi uma consequência das intensas transformações sofridas pela sociedade brasileira no século 20, especialmente a partir

de 1950. Conforme relatado anteriormente, nessa época houve uma diversificação da economia no país, a instalação de um parque industrial brasileiro e uma grande reordenação cultural. Na década de 1970, por exemplo, as farmácias comerciais já haviam perdido a importância que tinham em períodos passados, porque a indústria farmacêutica passou a dominar completamente o mercado de medicamentos. Esta década também é caracterizada por um intenso combate e repressão ao misticismo, incluindo o uso tradicional de plantas. Todos esses processos contribuíram para um desinteresse no uso das plantas medicinais (MANHÃ *et al.*, 2008).

Atualmente, o número de monografias para plantas brasileiras vem sendo gradativamente incrementado na Farmacopeia Brasileira. Em 2011, foi publicado o Formulário de Fitoterápicos, um dos componentes da 5ª Edição da Farmacopeia Brasileira, direcionado à manipulação e dispensação de fitoterápicos (ANVISA, 2011). Existe hoje, também, um maior interesse em desenvolver produtos a partir da biodiversidade brasileira.

1.3. Desenvolvimento da Fitoterapia no Brasil

Uma das primeiras ações do Ministério da Saúde (MS) em relação ao desenvolvimento da Fitoterapia no Brasil foi a institucionalização do Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos (Ceme), em 1982 (BRASIL, 2006a). O programa objetivou o desenvolvimento de medicamentos a partir de plantas usadas pela população brasileira, com embasamento científico. Com a desativação da Ceme em 1997, suas atividades foram assumidas pelos órgãos integrantes do MS. O marco seguinte refere-se ao Relatório Final da 8ª Conferência Nacional de Saúde, em 1986, que indicou a importância de se introduzir as práticas alternativas de saúde ao serviço público. Com efeito, em 1988 a Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação regulamentou a implantação da prática de Fitoterapia nos serviços de saúde e na programação do então Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde, presente nas unidades federadas (BRASIL, 2006a; BRASIL, 2006b). Após a implantação do Sistema Único de Saúde (SUS), a 10ª Conferência Nacional de Saúde, em 1996, incentivou a inserção Fitoterapia na Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2006b).

A Política Nacional de Medicamentos, aprovada em 1998, previu a continuidade e expansão do apoio a pesquisas que visassem o aproveitamento do potencial terapêutico das plantas

medicinais da biodiversidade brasileira, transformando-as em medicamentos. Desde então, medidas administrativas vem sendo tomadas pelo MS com vistas a delinear ações governamentais para a área de plantas medicinais e fitoterápicos (BRASIL, 2006b). Entre essas medidas, encontram-se os fóruns para discussão da proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais, Fitoterápicos e Assistência Farmacêutica em 2001; Seminário Nacional de Plantas Medicinais, Fitoterápicos e Assistência Farmacêutica, 1ª Conferência Nacional de Assistência Farmacêutica e a 12ª Conferência Nacional de saúde, em 2003 (BRASIL, 2006b). Tais ações se concretizaram em algumas políticas, tais como a Política Nacional de Assistência Farmacêutica em 2004, Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC) (BRASIL, 2006c) e Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2006b).

A PNPIC aborda aspectos do serviço de Fitoterapia, Medicina Tradicional Chinesa, Medicina Antroposófica, Homeopatia e Crenoterapia em estabelecimentos da Atenção Básica, e é coordenada pelo Departamento de Atenção Básica do MS. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos está direcionada para a cadeia produtiva das plantas e produtos, e é coordenada pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, também do MS (DAF/MS). Visando desenvolver as diretrizes estabelecidas nessa última, foi criado o Programa e o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2008). O Programa Nacional estabelece responsabilidades para o MS e outros nove Ministérios, além da Anvisa e a Fiocruz. O Comitê Nacional monitora e avalia o Programa, e tem caráter consultivo e deliberativo, com composição paritária entre membros do governo, e da sociedade civil.

Em relação à pesquisa com plantas medicinais, entre as ações mais recentes do Ministério da Saúde, está a publicação da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Rennisus), em 2009 (BRASIL, 2009). Pesquisadores, profissionais de saúde e técnicos da Anvisa e do MS analisaram uma lista preliminar de 237 espécies vegetais, utilizadas nos serviços de saúde estaduais e municipais. Para a elaboração da lista foram considerados o conhecimento tradicional e popular, os estudos químicos e farmacológicos disponíveis, os estudos da CEME e a Lista de plantas do Projeto “Plantas do Futuro”, do Ministério do Meio Ambiente/Ibama (BRASIL, 2017). Após serem categorizadas de acordo com a CID-10, foram selecionadas 100 espécies que possuíam informações sobre toxicologia, farmacologia, uso tradicional, normas de cultivo e manejo, monografia na Farmacopeia Brasileira, na OMS e que houvesse integrado o grupo de plantas do antigo Projeto da Ceme (BRASIL, 2017). Foi

então construída uma nova lista de plantas medicinais, que atendesse a todos os biomas, e que cada indicação terapêutica tivesse uma ou duas espécies relacionadas. A Relação final das plantas selecionadas contempla 71 espécies vegetais, sendo 22 nativas do Brasil. As espécies desta lista são consideradas prioritárias para investigação científica pelo MS, pois têm potencial de utilização no Sistema Único de Saúde (SUS).

Em relação à regulação sanitária, os primeiros marcos para o registro de fitoterápicos no Brasil são anteriores a criação da Anvisa: as Portarias nº 22/1967, publicada pelo Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia e nº 6/1995, da Secretaria de Vigilância Sanitária do MS. Com a criação da Anvisa, em 1999, foi editada a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 17/2000 e depois a RDC nº 14/2010, a qual foi substituída pela então vigente RDC nº 26/2014 (CARVALHO *et al.*, 2014). Todas essas normativas passaram a exigir comprovação de eficácia, segurança e qualidade, semelhante aos demais medicamentos.

Em 2010, a Anvisa publicou a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 10/2010, que visava a regulamentação da produção e o uso de drogas vegetais (CARVALHO; SILVEIRA, 2010). Foram incluídas 66 espécies vegetais, das quais 19 são nativas do Brasil. Seguindo a *Renisus*, a definição de um elenco de espécies medicinais prioritárias baseou-se, principalmente, naquelas utilizadas em serviços de fitoterapia, especialmente dos estados do Rio de Janeiro, Ceará e Distrito Federal (CARVALHO; SILVEIRA, 2010). A RDC contém informações como posologia e indicação de uso com base no uso relatado em literatura da área, e também por serviços de fitoterapia instituídos no Brasil (CARVALHO; SILVEIRA, 2010). Segundo a Resolução, as espécies de plantas, por terem informações de alegação terapêutica baseadas em uso popular/ tradicional, poderiam ser usadas apenas de forma episódica, oral ou tópica, para alívio sintomático de doenças. Esta RDC foi uma primeira tentativa da Agência em contemplar produtos preparados com plantas brasileiras de uso tradicional, em seus registros.

A partir das discussões no âmbito do Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, foi solicitado que a Anvisa revisasse suas normativas em relação ao uso tradicional. A RDC 10/2010 foi revogada e passou a vigorar a RDC nº 26/2014 (ANVISA, 2014a). Esta estabelece que os fitoterápicos sejam divididos em duas categorias: Medicamento Fitoterápico (MF) e Produto Tradicional Fitoterápico (PTF). Enquanto que para o registro dos primeiros é necessária a confirmação de eficácia por meio de métodos convencionais de pesquisas, inclusive clínicas, para os segundos as evidências de segurança e efetividade podem ser

apresentadas por outros métodos, como a demonstração do tempo de uso efetivo e seguro descrito na literatura (ANVISA, 2015). Para a Anvisa, no caso do PTF, é necessário comprovar a continuidade de uso seguro por período mínimo de 30 anos. Além do tempo, devem ser avaliadas e evidenciadas informações sobre a parte da planta utilizada, indicações de uso, concentração da preparação, posologia, possíveis reações adversas, efeitos adversos e interações. A Agência recomenda que tais informações também sejam buscadas em bases de dados atuais.

Para busca de informações tradicionais, a Anvisa elencou uma série de referências bibliográficas consideradas prioritárias. Para registro dos PTF devem ser apresentadas, no mínimo, informações sobre as plantas presentes em três referências listadas na RDC 26/2014. Todas devem conter a nomenclatura botânica, a parte da planta utilizada, a droga ou o derivado vegetal utilizado, a(s) alegação(ões) de uso e a via de administração pretendida para o PTF. Deve ser apresentada no mínimo uma referência para comprovar as informações relativas a modo de preparo, concentração da droga vegetal ou relação droga:derivado vegetal. Considerando que as doses, concentrações e posologias utilizadas tradicionalmente podem variar entre regiões e grupos sociais, a posologia do PTF deve ser baseada em extensa revisão e selecionada a informação mais frequente entre os documentos técnico-científicos. Também deve ser feita a padronização de algumas informações, que no uso tradicional muitas vezes são referidas como “punhados” e gramas de plantas (ANVISA, 2015; CARVALHO *et al.*, 2014). No entanto, grande parte das referências citadas não contempla as plantas usadas na medicina tradicional brasileira. Elas foram publicadas nas últimas décadas e não representam, como necessário, o uso secular e tradicional de plantas. Alguns autores, como Gupta (2008) e Cáceres (2009), não trabalham com plantas do Brasil.

Além de registrados, os PTF podem ter registro simplificado ou serem notificados (ANVISA, 2014a). Podem ter registro simplificado as espécies que constam na Instrução Normativa nº 2/2014 (ANVISA, 2014b) e aquelas que possuem monografia de uso tradicional da Comunidade Europeia. Como consequência, observa-se que a lista das espécies contém diversas plantas exóticas, porém, já adaptadas ao Brasil, como *Matricaria recutita*, *Melissa officinalis*, *Hamamelis virginiana*, entre outras. Os PTF que podem ser notificados são aqueles cujo insumo farmacêutico ativo vegetal consta no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira e que possui monografia de controle de qualidade em farmacopeia reconhecida.

Segundo a Anvisa, o PTF deve contemplar, entre outros, os seguintes critérios: (i) ser utilizado para alívio de sintomas de doenças de baixa gravidade sem necessidade de profissional médico para fins de diagnóstico, prescrição ou monitorização; (ii) não se referir a doenças, distúrbios, condições ou ações consideradas graves; (iii) uso terapêutico ser restrito às vias oral e tópica, (iv) alegação terapêutica prescindir da análise de parâmetros clínicos; (v) alegação terapêutica não ser ampla/vaga, (vi) comprovar uso seguro contínuo por período igual ou superior a 30 anos para as alegações de uso propostas e (vii) coerência das informações de uso propostas com as relatadas na documentação técnico-científica (ANVISA, 2015; CARVALHO *et al.*, 2014).

Em sistemas médicos tradicionais bem estabelecidos, como a Medicina Tradicional Chinesa e a Ayurveda, o conhecimento etnofarmacológico é mais acessível, uma vez que se encontra escrito e possui arcabouço teórico que se manteve ao longo de séculos, e continua sendo utilizado atualmente (ATANASOV *et al.*, 2015). Em comparação, para conhecer as plantas de uso tradicional no Brasil, é necessário acessar a literatura histórica, pouco disponível. Essas referências descrevem o uso de plantas medicinais em uma época na qual a vegetação mantinha-se preservada e a população utilizava as espécies nativas.

Apesar das diferentes tentativas institucionais em abordar plantas medicinais de uso tradicional do Brasil, observa-se que as espécies nativas de outros países vêm sendo continuamente priorizadas nas legislações brasileiras. Essa situação é compreensível quando se considera que tais plantas foram submetidas a estudos e são reconhecidamente usadas em sistemas médicos milenares, como o Europeu. Por outro lado, infelizmente, as plantas da biodiversidade brasileira de uso tradicional continuam sendo negligenciadas. No presente estudo, foi feita extensa, mas não exaustiva busca de informações tradicionais de plantas medicinais nativas do Brasil, com ênfase em duas espécies usadas no tratamento de feridas: *S. adstringens* (Mart.) Coville e *Copaifera* spp.

1.4. Feridas e seus tratamentos

Entre os acometimentos para os quais os seres humanos utilizam plantas medicinais desde tempos imemoriais estão as feridas (BORGES, 2007a). Atualmente elas são responsáveis por significativas taxas de morbidade e mortalidade na população, podendo resultar em dor,

imobilidade, incapacidade e alterações psico-emocionais para os pacientes (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

A pele é constituída por duas camadas distintas: a epiderme e a derme. A primeira é composta por células vivas em constante divisão e está coberta por uma camada de células mortas, o estrato córneo. Tal estrato é preenchido por queratina, uma proteína insolúvel em água, e que representa uma barreira contra perda de líquidos e entrada de patógenos no corpo (ANDRADE, 2015; RUELA *et al.*, 2016). O estrato córneo também é considerado a principal barreira para a absorção de medicamentos (RUELA *et al.*, 2016). De acordo com esses autores, a epiderme não é vascularizada e, para manter sua viabilidade, os nutrientes são difundidos a partir da derme. Essa última está localizada sob a epiderme e é um tecido conjuntivo que contém fibras elásticas e reticulares, vasos sanguíneos, terminações nervosas, órgãos sensoriais e glândulas (ANDRADE, 2015).

A ruptura da pele ou membrana mucosa é considerada superficial quando afeta apenas estruturas da superfície (trauma leve) ou grave, quando envolve vasos sanguíneos mais calibrosos, músculos, nervos, fâscias, tendões, ligamentos ou ossos (BORGES, 2007b). Alguns casos, como úlceras venosas e arteriais, pé diabético, queimaduras e lesões por radiação, são particularmente desafiadores para profissionais de saúde porque cicatrizam com dificuldade (ANDRADE; SANTOS, 2016).

O rompimento da barreira cutânea afeta uma série de funções, uma vez que ela protege o corpo contra forças mecânicas, infecções, desbalanço de fluidos e instabilidade da temperatura corporal (SORG *et al.*, 2017, no prelo). Após a lesão tecidual, o organismo desencadeia a cicatrização, a qual envolve fenômenos bioquímicos e fisiológicos que buscam restaurar a integridade física interna e/ou externa das estruturas corporais. (SURIYAMOORTHY *et al.*, 2012; DE MASI *et al.*, 2016). Considerada um processo dinâmico com fases interdependentes, a cicatrização é influenciada por diferentes fatores, como localização anatômica, tipo da pele, etiologia, comorbidades, quadros infecciosos, estado nutricional e idade do paciente (ANDRADE, 2015; CASTRO, 2013). As fases principais são: (i) coagulação, que tem início imediato após o surgimento da ferida, possibilitando ingresso celular na lesão; (ii) inflamação, quando macrófagos liberados fagocitam bactérias, desbridam corpos estranhos e direcionam o desenvolvimento de tecido de granulação; (iii) proliferação, responsável pelo fechamento da lesão propriamente dita; (iv) contração da ferida, que é um movimento centrípeto das bordas da ferida, o que reduz a área

de superfície do defeito cutâneo e (v) remodelação, que dura meses e é responsável pelo aumento da força de tensão e pela diminuição do tamanho da cicatriz e do eritema (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003). Tais fases ocorrem de forma interdependente e sobreposta, sendo divididas apenas com a finalidade de favorecer a compreensão do processo cicatricial (CAPELLA *et al.*, 2016).

O primeiro objetivo do cuidado com feridas é o reestabelecimento das funções o mais rápido possível. Isso envolve a minimização do risco de infecções e a reparação tissular causando o mínimo de deformidade (NATSUI, 2003). Lidar com feridas pequenas, superficiais e agudas é um processo rotineiro no ambiente familiar e, em peles saudáveis, normalmente tais lesões curam sem outras consequências (WIGGER-ALBERTI *et al.*, 2009). Estes autores ressaltam que, apesar da frequência com que ocorrem, os estudos de efetividade de curativos em feridas agudas superficiais são escassos. A maior parte das pesquisas focaliza feridas crônicas.

As feridas agudas e superficiais têm espessura parcial e a lesão limita-se à epiderme. Elas cicatrizam-se por regeneração, com proliferação epitelial e migração, sem ocorrer perda de sua função. São as feridas de interesse na presente pesquisa, uma vez que são consideradas mais simples e tratadas em domicílio, sem a necessidade de intervenção de um profissional de saúde. As feridas crônicas complexas, por outro lado, têm longa duração e precisam ser submetidas ao procedimento de limpeza, desbridamento e cobertura (BORGES, 2007a).

O tratamento tópico das lesões cutâneas envolve limpeza e deve considerar a utilização de coberturas que as mantenham limpas, livres de contaminação e que promovam a cicatrização (PINHEIRO; BORGES; DONOSO, 2013). A escolha da cobertura é feita avaliando-se tanto o paciente quanto a ferida. Em relação ao primeiro, é importante analisar a queixa de dor, condições de higiene e aceitação do tratamento. Já sobre a ferida, deve-se atentar para a etiologia, presença, volume e aspecto do exsudato, característica do tecido necrótico, área e profundidade da ferida, além de sinais clínicos de infecção (BORGES; SAAR; LIMA, 2007). Devido à complexidade fisio-patológica do processo de cicatrização, a perfeita regeneração dos tecidos é difícil de ser alcançada. Nesse contexto, ganha força a avaliação de novos tratamentos (DE MASI *et al.*, 2016). O uso de produtos naturais, tanto por profissionais de saúde quanto por usuários, vem ganhando credibilidade porque são fáceis de manusear, têm baixo custo e apresentam resultados animadores (BORGES; RIBEIRO; DONOSO, 2011; YÜCEL *et al.*, 2017).

1.5. Uso de fitoterápicos no tratamento de feridas no Brasil

Muitas plantas medicinais são usadas no tratamento de feridas, mas duas espécies nativas do Brasil se destacam dentro deste universo: cascas de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) e óleo-resina de *Copaifera* spp. (copaíba). Essas espécies contam também com resultados de estudos químicos e farmacológicos que evidenciam a eficácia e a segurança de suas preparações para o tratamento de feridas.

1.5.1. *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão)



FIGURA 1 – *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville. Árvore (esq.) e droga vegetal (dir.)
Fonte: BRANDÃO, MGL. **Acervo pessoal**

A espécie é típica dos biomas Caatinga e Cerrado e pode ser encontrada em vários estados brasileiros, como Tocantins, Bahia, Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, São Paulo e Paraná (FLORA DO BRASIL 2020).

As cascas de *S. adstringens* são usadas na preparação dos remédios e elas contêm entre 25 e 30% de taninos, podendo chegar a 39% (COELHO *et al.*, 2010; CORRÊA *et al.*, 2012; PANIZZA *et al.*, 1988). Essa variação ocorre de acordo com a região geográfica e condições climáticas, por exemplo, umidade e temperatura, com tendência a apresentar maior concentração durante as estações quentes e úmidas (CORRÊA *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2006).

A precipitação de proteínas da pele e mucosas pelos taninos, causando adstringência, é, notadamente, fator importante no processo de cicatrização atribuído à planta. Alguns estudos observaram também que o barbatimão promove a proliferação de queratinócitos, migração celular e produção de colágeno em feridas (HERNANDES *et al.*, 2010; PINTO *et al.*, 2015). Um estudo clínico desenvolvido com *S. adstringens* analisou os efeitos da administração tópica de produto contendo 3% de extrato da espécie na cicatrização de úlceras de decúbito de 51 pacientes (MINATEL *et al.*, 2010). Após seis meses, verificou-se que 100% das lesões cicatrizaram, sendo que em 70% dos pacientes tal desfecho ocorreu após dois meses. O controle de edema também é fundamental no processo de cicatrização porque favorece a formação da crosta sobre a ferida e inibe a produção de exsudato (COUTINHO *et al.*, 2004). Esta ação foi atribuída ao barbatimão em estudo que comparou a aplicação tópica de solução preparada com a planta a 1% *versus* clorexidina a 0,12% em feridas de ratos. A ação anti-edematosa da espécie foi superior à de clorexidina, notadamente nos primeiros dias de aplicação (COUTINHO *et al.*, 2004).

Estudos *in vitro* realizados com cascas e folhas de *S. adstringens* (Mart.) Coville indicaram atividade contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mitis*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Trichophyton rubrum*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*, indicando potencial uso em dermatologia, odontologia e outras áreas (AUDI *et al.*, 2004; DE SOUZA *et al.*, 2007; SOUZA *et al.*, 2007; SOARES *et al.*, 2008; E SILVA; DE PAULA; ESPINDOLA, 2009; FERREIRA *et al.*, 2010; PINHO *et al.*, 2012; DE OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Estudos também estão sendo conduzidos com o objetivo de incorporar extratos de barbatimão na produção de bionanofibras com potencial de uso em diversas áreas, especialmente para reconstrução de tecidos (COSTA *et al.*, 2013; DE OLIVEIRA MORI *et al.*, 2014).

Uma atividade anti-úlceras gástrica do barbatimão foi observada e pode estar ligada ao efeito antissecretório observado com fração do extrato metanólico de cascas da espécie (MARTINS; LIMA; RAO, 2002). Outros pesquisadores apontam que *S. adstringens* tem efeito protetor direto da mucosa do estômago (AUDI *et al.*, 1999).

Em relação aos estudos toxicológicos, o extrato aquoso de folhas mostrou-se protetor contra genotoxicidade e com possível benefício anti-carcinogênico (SANTOS FILHO; FERREIRA; GOUVÊA, 2011). Já a solução liofilizada da casca apresentou atividade citotóxica e

potencialmente genotóxica, mas a metabolização pelo organismo reduziu tais efeitos (VILAR *et al.*, 2010). Estes autores verificaram que a solução liofilizada da casca não se apresentou mutagênica, mas afirmam que os resultados não são conclusivos, sendo necessários mais estudos *in vitro* e *in vivo* para elucidar os riscos para o uso humano (VILAR *et al.*, 2010). Outra pesquisa revelou que a DL 50 de *S. adstringens* é de 0,25 mg/mL, considerada moderada pelos autores, mas que pode causar danos aos usuários por via oral (ALMEIDA *et al.*, 2010).

Em camundongos, a administração diária de 800 e 1600 mg/ Kg de extrato da casca de barbatimão durante 30 dias também provocou aumento dos níveis de aspartato aminotransferase e de glicose, além de perda de peso nos animais (REBECCA *et al.*, 2002). A interferência na gestação de ratas, pela redução do peso do útero e do número de fetos vivos, foi observada após administração de 0,5 mL/ 100 g de peso do extrato hidroalcoólico da vagem de barbatimão (BÜRGER *et al.*, 1999). Outro aspecto observado refere-se à interferência da infusão de cascas de barbatimão na ligação de radiofármacos a células vermelhas sanguíneas de ratos, possivelmente devido a suas propriedades redutoras (COSTA *et al.*, 2002).

Além dos aspectos toxicológicos da espécie, é importante levar em consideração a qualidade da droga vegetal e extratos disponíveis no comércio. Conforme observado por alguns autores, amostras de barbatimão adquiridas de raizeiros de Campo Grande/MS em 1992 e 2002 apresentaram melhoria de qualidade em relação a adulteração de outra espécie vegetal, mas piora em relação à contaminação por fungos e presença de sujidades (NUNES *et al.*, 2003). A falta de qualidade de amostras comerciais da planta foi verificada também em análises físico-químicas e fitoquímicas de tinturas, revelando falta de padronização (FONSECA; LIBRANDI, 2008). Os autores observaram diferenças significativas em relação a resíduos secos, determinação de taninos e concentração dos componentes químicos das amostras. As cascas de barbatimão contam com Monografia na 5ª edição da Farmacopeia Brasileira, o que deveria facilitar a avaliação da sua qualidade (Brasil, 2010).

1.5.2 *Copaifera* spp. (copaíba)



FIGURA 2 – Exemplar de *Copaifera publiflora* em mata próxima a Boa Vista, Roraima (acima). Amostra do óleo-resina (abaixo à esq.). Detalhe do processo de extração do óleo-resina (abaixo à dir.). Fonte: BRANDÃO, MGL. **Acervo pessoal**

Espécies do gênero *Copaifera* podem ser encontradas nos biomas Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica. Sua distribuição geográfica está confirmada em todos os estados das regiões Norte, Centro-Oeste, Sudeste, Sul e em sete do Nordeste (FLORA DO BRASIL 2020).

Entre as mais de 20 espécies que ocorrem no Brasil, as mais abundantes são *Copaifera officinalis* L., *C. guianensis* Desf., *C. reticulata* Ducke, *C. multijuga* Hayne, *C. confertiflora* Bth., *C. langsdorffii* Desf., *C. coriacea* Mart. e *C. cearensis* Huber ex Ducke (LEANDRO *et*

al., 2012). No entanto, grande parte das pesquisas disponíveis na literatura não apresentam uma espécie específica (RIGAMONTE-AZEVEDO; WADT, P.; WADT, L., 2006). Quando a espécie é identificada taxonomicamente, a maior parte dos estudos refere-se à *C. reticulata*, *C. multijuga*, *C. officinalis*, e *C. langsdorffii*. Essa situação está relacionada ao fato dessas espécies serem as principais produtoras de óleo-resina (CUSTÓDIO; VEIGA-JUNIOR, 2012).

A produção de óleo-resina de copaíba é influenciada por diversos fatores, entre eles ambientais, geográficos, época do ano, características genéticas, tipo de manejo e período entre extrações consecutivas (HERRERO-JÁUREGUI *et al.*, 2011; RIGAMONTE-AZEVEDO; WADT; WADT, 2006). Em média, a produção é de 0,3 a 3 L de óleo-resina por árvore, podendo, excepcionalmente, alguns indivíduos apresentarem produção em torno de 30 L (RIGAMONTE-AZEVEDO; WADT; WADT, 2006).

O óleo-resina da copaíba é composto por sesqui e diterpenos, sendo o β -cariofileno um dos principais constituintes (LEANDRO *et al.*, 2012; SOUZA-BARBOSA *et al.*, 2013). No entanto, amostras de óleo-resinas de *C. piresii*, *C. paupera* e *C. martii*, coletadas nos estados de Rondônia, Acre e Pará evidenciaram que o α -copaeno é o constituinte majoritário (LEANDRO *et al.*, 2012). Alguns autores também observaram a alta variabilidade na composição e concentração de sesquiterpenos numa mesma população (HERRERO-JÁUREGUI *et al.*, 2011). Outros sesquiterpenos encontrados no óleo-resina de copaíba são: δ -cadineno, β -copaeno, α e β -cubebeno, β -farneseno, α e β -humuleno, longifoleno, α -multijugenol, α e β -selineno (CUSTÓDIO; VEIGA-JUNIOR, 2012).

A fração de diterpenos é a responsável pelos efeitos cicatrizante e anti-inflamatório, confirmados em estudos pré-clínicos (PAIVA *et al.*, 2002; GOMES *et al.*, 2010). A fração de sesquiterpenos confere o aroma do óleo-resina de copaíba, o qual é muito procurado pela indústria de cosméticos (LEANDRO *et al.*, 2012).

A maior parte das pesquisas referentes ao potencial cicatrizante e protetor cutâneo-mucoso do óleo-resina da copaíba avaliou sua aplicação tópica, apesar de algumas analisarem os efeitos a partir do seu uso oral (ARROYO *et al.*, 2009; DIAS-DA-SILVA *et al.*, 2013; YASOJIMA *et al.*, 2013). Foi verificado aumento do tamanho da crosta da ferida, tecido de granulação mais desenvolvido, formação de vasos sanguíneos em maior quantidade, favorecimento da reepitelização e processo inflamatório mais acentuado no grupo tratado com copaíba (BRITO

et al., 1998; BRITO, N. *et al.*, 1999; DE MOURA ESTEVÃO *et al.*, 2009; NOGUEIRA *et al.*, 2012; ESTEVÃO *et al.*, 2013a; MASSON-MEYERS *et al.*, 2013). Também foi observada uma aceleração da contração de feridas em lesões abertas e, quando aplicada por via vaginal em ratas ooforectomizadas, um contínuo espessamento do epitélio e aumento do número de células epiteliais com queratinização (BRITO, N. *et al.*, 2000; PAIVA *et al.*, 2002). Ratos tratados com enema de óleo-resina de copaíba desenvolveram lesões de menor intensidade, com menos complicações intracavitárias e menor perda ponderal (SOUZA-JUNIOR; LAMARÃO; DAMOUS, 2000). No entanto, estudos verificaram que a utilização de clorexidina foi superior à aplicação tópica de óleo-resina de copaíba na cicatrização de feridas em ratos (CAVALCANTI NETO *et al.*, 2005). O óleo-resina de *C. langsdorffii* debilitou o processo normal de reparação de feridas na presença de corpo estranho (VIEIRA *et al.*, 2008) e também não favoreceu a reparação óssea (SILVA *et al.*, 2015a).

A atividade anti-inflamatória do óleo-resina de copaíba foi verificada por diversos autores (GUIMARÃES-SANTOS *et al.*, 2012; DOMINGUES, 2013; BOTELHO *et al.*, 2015; DE LIMA SILVA *et al.*, 2015). Alguns observaram que a atividade anti-inflamatória de *C. multijuga* é superior à de *C. cearenses* e *C. reticulata* (VEIGA JR *et al.* 2007; YASOJIMA *et al.*, 2015). O β -cariofileno é também um importante agente antimicrobiano, justificando, em parte, a utilização do óleo-resina de copaíba contra diversas cepas bacterianas (PIERI *et al.*, 2012, 2014; ZIECH *et al.*, 2013; BONAN *et al.*, 2015; MORELLI *et al.*, 2015; SIMÕES *et al.*, 2016). Alguns autores avaliaram, além de bactérias, a atividade contra fungos, evidenciando efeitos moderados e redução da adesão do biofilme (DEUS; ALVES; ARRUDA, 2011; ZIMMERMAM-FRANCO *et al.*, 2013; TOUBOUTI *et al.*, 2014; ALENCAR *et al.*, 2015). Nesse sentido, considerando que a presença de infecção dificulta o processo normal de cicatrização de úlceras cutâneas, o óleo-resina de copaíba pode ser um importante componente de formulações para o tratamento de lesões infectadas, especialmente por bactérias Gram-positivas (MASSON *et al.*, 2013).

Atualmente estão sendo desenvolvidos, com resultados promissores, biomateriais que aumentam significativamente a superfície de contato e incorporam o óleo-resina de copaíba, com o objetivo de aprimorar o tratamento de feridas (MILLAS *et al.*, 2014). De forma semelhante, nanoemulsões contendo copaíba também estão sendo estudadas com o objetivo de favorecer a utilização clínica do óleo-resina, promovendo a estabilização do produto e favorecimento da penetração cutânea (DIAS *et al.*, 2014; VENTURINI *et al.*, 2015). Estudo comparativo entre o óleo-resina bruto e a preparação nanoemulsificada apontaram que essa

última propiciou a penetração de β -cariofileno na derme, camada mais profunda da pele (LUCCA *et al.*, 2015). Outras duas pesquisas evidenciaram, ainda, que a nanoemulsão melhorou o efeito antimicrobiano em relação ao óleo-resina puro de copaíba (ALENCAR *et al.*, 2015; SVETLICHNY *et al.*, 2015)

Duas pesquisas envolvendo seres humanos apresentam resultados positivos, mas com envolvimento de pequeno número de pacientes. Uma delas, realizada com 60 pacientes diagnosticados com úlcera péptica em 2011, avaliou a cicatrização desse tipo de úlcera após a administração oral de cápsulas de óleo-resina de *C. officinalis* de 80 mg e 120 mg e omeprazol de 20 mg (ARROYO-ACEVEDO *et al.*, 2011). Foi observado que a cicatrização ocorreu em 65%, 75% e 100% dos pacientes, respectivamente, sem ocorrência de efeitos adversos significativos nos grupos copaíba (ARROYO-ACEVEDO *et al.*, 2011). Outro ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo, buscou avaliar os efeitos de gel contendo óleo de *C. langsdorfii* sobre acne em 10 pacientes diagnosticados com lesões acneicas tipo 1. Os autores concluíram que o fitoterápico de copaíba pode ser útil no tratamento de acne moderada (DA SILVA *et al.*, 2012).

Em relação à toxicidade, autores apontam discreta ação irritante quando em contato com o tecido conjuntivo (COSTA *et al.*, 1996). A administração oral do óleo-resina de copaíba por gavagem em ratos durante 14 dias, na dose de 0,63 mL/Kg, mostrou ação irritante, observada pelo comportamento (BRITO, M. *et al.*, 1999a). Outros estudos avaliando a administração oral do óleo-resina na dose de 0,63 mL/Kg evidenciaram alterações na implantação embrionária, na densidade urinária, níveis séricos aumentados de ureia e creatinina, congestão vascular do fígado e possível interação hepática, uma vez que foram observadas alterações em aminotransferases, bilirrubinas e gama glutamil-transferase (BRITO; OLIVEIRA; REIS, 2000; BRITO, *et al.*, 2001; BRITO *et al.*, 2002; BRITO *et al.*, 2005; BOTELHO *et al.*, 2009; BALDISSERA *et al.*, 2014). No entanto, em outros estudos conduzidos de forma semelhante, não foram observadas alterações nos valores de aminotransferases nem na progressão da gestação e desempenho reprodutivo (BRITO *et al.*, 2004; DE ARAÚJO JÚNIOR *et al.*, 2005; BOTELHO *et al.*, 2010; LIMA *et al.*, 2011; GONÇALVES *et al.*, 2014). Doses elevadas (7,2 mL/Kg e 6,0 mL/Kg) administradas durante 14 dias provocaram, respectivamente, morte (BOTELHO *et al.*, 2010) e importantes alterações patológicas em rins e estômago de ratos (BOTELHO *et al.*, 2011).

São descritas também atividades mutagênica e citotóxica após administração de 2,11 mL/ Kg e 4,22 mL/ Kg do óleo-resina de *C. langsdorfii*, efeito irritativo no espaço pleural, no peritônio após administração de 0,5 mL/Kg do óleo-resina diretamente nessa cavidade e inibição de proliferação hepatocelular durante a regeneração hepática (CHEN-CHEN; SENA, 2002; SOUZA JÚNIOR *et al.*, 2002; CASTRO-E-SILVA *et al.*, 2004; WESTPHAL *et al.*, 2007). Alguns estudos não observaram genotoxicidade ou mutagenicidade após administração do óleo-resina de copaíba (ALMEIDA *et al.*, 2012; ALVES *et al.*, 2013). Também foi verificada a ausência de alterações histológicas na bexiga de ratos, inalteração de parâmetros bioquímicos sanguíneos, efeito protetor do fígado e contra carcinogênese do cólon (BRITO, M., 1999b; SENEDESE *et al.*, 2013, TEIXEIRA *et al.*, 2013; AMILIA DESTRYANA *et al.*, 2014; BRITO *et al.*, 2014). Alguns pesquisadores demonstraram que após administração única de 300 e 2000 mg/Kg de óleo-resina de *C. reticulata*, por via oral em ratos, não foram observados sinais clínicos de toxicidade ou neurotoxicidade (SACHETTI *et al.*, 2009).

Uma questão importante a ser destacada refere-se à adulteração de amostras comerciais de óleo-resina de copaíba, o que pode comprometer a eficácia e segurança de uso do fitoterápico. Alguns autores observaram que as cinco amostras de óleo-resina de copaíba comercializado em farmácias apresentavam propriedades físico-químicas diferentes (FONSECA *et al.*, 2015). Apesar de todas terem atividade bactericida, o halo de inibição observado diferiu entre cada uma delas.

É importante ressaltar que a copaíba não possui monografia na 5ª Edição da Farmacopeia Brasileira e este fato certamente contribui para a falta de qualidade das amostras comerciais disponíveis.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Buscar evidências de tradicionalidade de uso de plantas medicinais nativas do Brasil, especialmente as usadas no tratamento de feridas.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Elencar espécies de plantas nativas usadas na medicina tradicional brasileira a partir do estudo da obra do médico Pedro Luiz Napoleão Chernoviz.

2.2.2. Verificar o uso atual das espécies citadas por Pedro Chernoviz, especialmente para o tratamento de feridas e problemas de pele.

2.2.3. Buscar evidências de tradicionalidade de uso de cascas de *S. adstringens* (barbatimão) e óleo-resina de *Copaifera* spp. (copaíba) no tratamento de feridas, a partir de extensa revisão em bibliografia sobre o uso de plantas medicinais no Brasil.

3. MÉTODOS

Os estudos foram divididos em duas partes, executadas paralelamente, a saber:

Parte I. Deu-se prosseguimento aos estudos de recuperação de informações tradicionais sobre o uso das plantas nativas, já desenvolvidos pela equipe do CEPLAMT. Desta vez, foi feita uma revisão em seis edições do livro “Formulário e Guia Médico”, de Pedro Luiz Napoleão Chernoviz. A obra consiste de 19 edições, a primeira publicada em 1841 e a última em 1920.

Fontes de dados

Informações foram coletadas nas seguintes edições do Formulário e Guia Médico: 6^a (1864), 9^a (1874), 13^a (1888), 15^a (1892), 16^a (1897) e 19^a (1920). As edições de 1864, 1874 e 1892 foram estudadas nas bibliotecas das Escolas de Medicina e Farmácia da Universidade de Paris. A edição de 1888 foi consultada na biblioteca do Museu de História Natural, também em Paris. As demais edições (1897 e 1920) foram consultadas no Museu de História Natural e Jardim Botânico e na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte.

As informações presentes no livro foram então confrontadas com outras referências históricas, com o objetivo de verificar uma constância de uso das plantas nos séculos passados. Foram analisadas as seguintes bibliografias: *Triaga Brasílica* (PEREIRA *et al.*, 1996), *Historiae Naturalis & Medicae* de Guilherme Piso (1648), *Systema Materiae Medicae Vegetabilis Brasiliensis*, de Karl von Martius (MARTIUS, 1843), manuscritos de George Gardner (FAGG *et al.*, 2015) e Auguste de Saint-Hilaire (BRANDÃO *et al.*, 2012), além da 1^a edição da Farmacopeia Brasileira (BRANDÃO *et al.*, 2006).

Os usos tradicionais descritos para as plantas citadas foram então correlacionados a estudos farmacológicos disponíveis no PubMed e Lilacs.

Aspectos pesquisados

Informações sobre o uso de plantas medicinais nativas, parte utilizada, nomes científicos e populares foram cuidadosamente analisados nas seis edições acessadas do Formulário e Guia Médico. Apenas as espécies referidas como “plantas do Brasil” foram consideradas. O autor apresentou diferentes nomes populares nas edições subsequentes, mas neste estudo foram considerados apenas aqueles constantes na última edição (1920), por ser considerada a mais completa. Somente os nomes científicos atualizados, consultados no sítio eletrônico www.floradobrasil.jbrj.gov.br, foram apresentados nesta pesquisa.

A confirmação da origem geográfica das espécies foi verificada no mesmo endereço eletrônico. Algumas discrepâncias sobre a ocorrência das plantas foram observadas. Por exemplo, *Cestrum nocturnum* e *Cocus nucifera* atualmente não são consideradas nativas do Brasil. Em outros casos, houve a aplicação equivocada da nomenclatura pelo autor – *Drymis winteri* não ocorre no Brasil, sendo *Drymis granatensis* a identificação correta da espécie encontrada no país. Ainda, *Chiococca* spp. e *Senebiera pinnatifida*, citadas pelo autor como exóticas, são consideradas nativas.

Várias espécies, citadas apenas pelo nome popular não foram incluídas nesta pesquisa, como “amapá”, “muirapuama”, “pajurá”, “cabeça-de-negro”, “cabeça-de-moleque” e “tamaquaré”. Outros nomes científicos citados por Chernoviz foram excluídos porque não foi possível a confirmação como nomes válidos, como “cipó-guyra” (*Bignonia guyra*), “rabo-de-tatu” or “sumaré” (*Cypripedium brasiliensis*), “caámembeca” (*Polygala paraensis*), “cabacinho” or “bucha-dos-caçadores” (*Momordica bucha*) and “jaborandi” (*Monniera trifolia*). “Chique-chique” também não foi considerado neste estudo porque o nome científico apresentado por Chernoviz (*Cereus jamacaru*) não corresponde à espécie usualmente designada por esse nome popular (*Pilosocereus gounelleii*). A planta “caferana” ou “jacaré-açu” (*Tachia guianensis* Aubl.) não ocorre no Brasil, e apesar de ser provavelmente uma questão de identificação equivocada da espécie, ela foi excluída.

Todas as informações foram então inseridas no programa Excel[®] para que as análises pudessem ser realizadas.

Os resultados da revisão estão apresentados no artigo intitulado “*Plants from the Brazilian Traditional Medicine: species from the books of the Polish physician Piotr Czerniewicz*”

(*Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, 1812-1881*)”, aceito para publicação na Revista Brasileira de Farmacognosia (em anexo).

Estudos adicionais da Parte I

Com o objetivo de aprofundar no estudo da tradicionalidade das plantas e seu potencial de uso clínico, especialmente para o tratamento de feridas, foram feitos dois outros estudos adicionais.

O primeiro estudo adicional buscou verificar se as plantas citadas por Chernoviz são usadas para os mesmos fins na atualidade. Para isto, foi feito um cruzamento de informações entre as plantas citadas na sua obra e resultados de estudos etnobotânicos realizados no Brasil e publicados em periódicos técnico-científicos em 2016. As plantas foram pesquisadas por meio de seus nomes científicos e considerou-se estudos etnobotânicos como sendo aqueles que analisaram as inter-relações de grupos sociais com a natureza. Os resultados estão descritos na tabela 1. A existência das plantas citadas por Chernoviz no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, publicado em 2011, também foi verificada. Esse documento é direcionado para a manipulação e dispensação de fitoterápicos no Brasil.

No outro estudo adicional foram extraídas da obra Formulário e Guia Médico as informações específicas sobre plantas usadas no tratamento de feridas e lesões de pele em geral. A relação das espécies e dos estudos farmacológicos realizados com elas, estão na tabela 2.

Parte II. A segunda parte da pesquisa foi direcionada para a busca de evidências de tradicionalidade do uso de cascas de *S. adstringens* e óleo-resina de *Copaifera* spp. no tratamento de feridas. O estudo foi feito a partir de uma extensiva revisão, não exaustiva, das informações sobre as plantas em bibliografia publicada ao longo de toda a história do Brasil.

Seleção das espécies

Além de serem reconhecidamente benéficas no tratamento de feridas, as espécies foram selecionadas para este estudo porque:

- (i) foram incluídas na primeira edição da Farmacopeia Brasileira, indicando sua importância também para a medicina convencional;
- (ii) cascas de barbatimão e o óleo-resina de copaiba podem ser encontrados à venda em mercados populares de diferentes regiões do Brasil, mostrando seu uso corrente na medicina popular (BRANDÃO *et al.*, 2013);
- (iii) indústrias de pequeno porte e locais já produziram fitoterápicos a partir delas (BRANDÃO *et al.*, 2010);
- (iv) estão incluídas na lista de plantas medicinais prioritárias para pesquisa e com potencial de utilização no SUS – Rennisus; e
- (v) fitoterápicos preparados com barbatimão e copaiba são atualmente utilizados em serviços públicos de saúde para tratamento de feridas.

Fontes de dados

Foram acessados o acervo de livros do Museu de História Natural e Jardim Botânico da UFMG e o arquivo pessoal da orientadora desta tese em busca de informações sobre o uso medicinal de cascas de *S. adstringens* e óleo-resina de *Copaifera* spp. Cinquenta e um livros sobre o uso de plantas medicinais, publicados entre 1576 e 1949, redigidos por religiosos, exploradores, naturalistas, médicos e outros pesquisadores apresentam informações sobre os usos tradicionais das duas plantas. Informações de cinquenta livros de Fitoterapia publicados mais recentemente (entre 1950 e 2011) também foram incluídas nesta pesquisa (Figura 3).

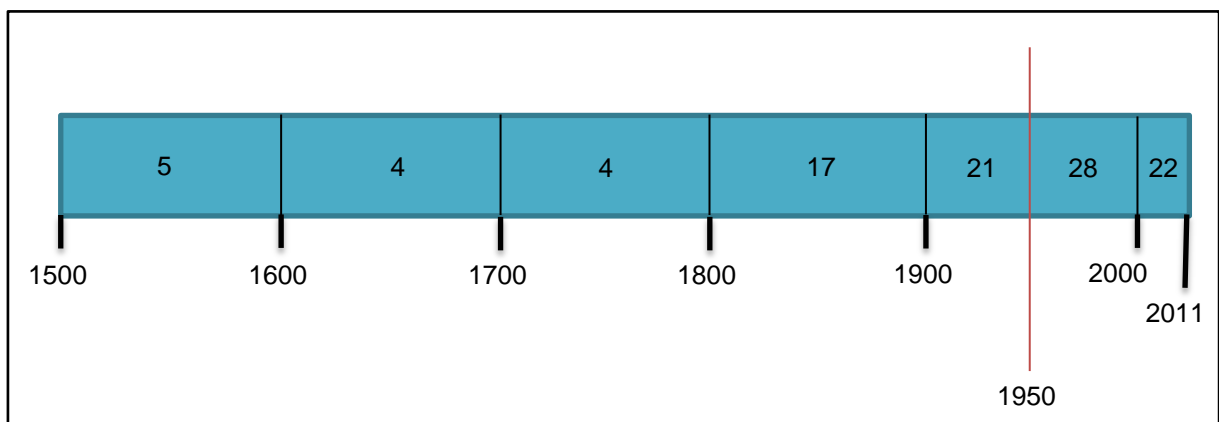


FIGURA 3 – número de livros estudados em cada século.

Crêterios de avalia o da qualidade da informa o

O universo de títulos usados foi muito variável em rela o   qualidade da informa o. Algumas obras, por exemplo, foram escritas em séculos passados por botânicos, médicos e outros cientistas. Eles descreveram cuidadosamente informa es primárias sobre o uso de plantas medicinais. Outras referências foram elaboradas por leigos, várias sem a descri o da origem da informa o. Livros publicados até 1950 apresentam a descri o de muitas espécies nativas, diferente daqueles publicados recentemente. Nesse sentido, com a finalidade de valorizar as informa es mais importantes, as obras selecionadas foram classificadas por meio de pesos, de acordo com o ano de publica o e a forma de coleta das informa es. Aqueles publicados antes de 1950, nos quais os autores apresentam informa es sobre o uso das plantas a partir de fonte primária, receberam peso 10. Este mesmo peso foi atribuído a livros publicados após 1950, que descrevem resultados de estudos etnobotânicos. Livros publicados antes de 1950, com informa es obtidas de fontes secundárias receberam peso 2. Livros que não se enquadraram nos cr terios acima receberam peso 0,4. Os pesos atribuídos foram definidos em outra pesquisa realizada pelo grupo, com referências bibliográficas que citavam o uso de plantas usadas contra malária (OLIVEIRA *et al.*, 2003).

Avalia o dos usos tradicionais das plantas pesquisadas

A bibliografia consultada citou dezenas de usos tradicionais diferentes para cascas de barbatimão e óleo-resina de copaíba. A organiza o e classifica o das indica es permitiram a redu o do número de categorias e a manuten o do foco da indica o. A classifica o foi feita da seguinte forma: (i) se foi indicada uma doença ou órgão, classificou-se conforme a doença ou o sistema correspondente. Ex.: “para tratar diarreia” foi classificada na categoria *Antidiarreico*. “Problema no pulmão” foi classificado em *Tratamento de doenças das vias aéreas inferiores*; (ii) se uma a o foi indicada, classificou-se conforme a a o. Ex.: “detergente em úlceras” foi classificado em *Tratamento e cicatriza o de lesões cutâneo-mucosas*; e (iii) se uma a o em um órgão específico foi indicada, classificou-se conforme a a o. Ex.: “dor no estômago” foi classificada em *Analgésico*. Indica es citadas menos de cinco vezes foram classificadas em “*outros*”.

Diante da grande quantidade de informa es sobre os usos tradicionais obtidas para as duas plantas, e as diferentes fontes de informa o, foi aplicada uma fórmula matemática, que

permitiu a definição de escores para cada categoria de uso definida anteriormente. A fórmula se baseia no somatório da frequência de citação de determinado uso tradicional e dos pesos dos livros nos quais foi apresentada:

$$E = \sum F \times P$$

em que “E” é o escore, “F” a frequência e “P” o peso do livro.

Gráficos foram então desenvolvidos para cada espécie, a partir da ferramenta Microstrategy[®], de *Business Intelligence*. Os anos de publicação dos livros foram dispostos ao longo do eixo x e as categorias de uso tradicional, em ordem decrescente do escore, ao longo do eixo y. Marcações coloridas foram feitas, em que vermelho identifica citações provenientes de livros com peso 10, azul apresenta aquelas provenientes de livros com peso 2 e lilás aquelas originadas de livros com peso 0,4. Os gráficos foram separados em dois períodos: antes e após 1950.

Por meio das representações gráficas é possível uma rápida visualização dos usos tradicionais mais importantes e frequentes, bem como transformações dos usos citados ao longo dos anos. Um artigo com os resultados deste estudo foi elaborado e será submetido ao *Journal of Ethnopharmacology* (em anexo).

RESULTADOS - PARTE I

Estudo de espécies de plantas brasileiras citadas na obra “Formulário e Guia Médico”, de Pedro Luiz Napoleão Chernoviz (1812-1881)

A obra de Chernoviz teve grande importância no desenvolvimento da Medicina e da Farmácia no Brasil, pois foi usada, pelos médicos e boticários, até a publicação da primeira edição da Farmacopeia Brasileira, em 1929. Um total de 238 espécies nativas foi registrado nesta obra, para as quais são atribuídos 117 usos tradicionais diferentes. Algumas espécies foram adicionadas nas edições subsequentes, mostrando um interesse do autor nesta temática.

← → Seguro | https://authors.elsevier.com/tracking/article/details.do?surname=Brandao&aid=343&jid=BJP

ELSEVIER Log In Register Help

Track Your Accepted Article

The easiest way to check the publication status of your accepted article

Plants from the Brazilian Traditional Medicine: species from the books of the Polish physician Piotr Czerniewicz (Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, 1812-1881)

Article reference	BJP343
Journal	Revista Brasileira de Farmacognosia
Corresponding author	Maria G.L. Brandao
First author	Leticia M Ricardo
Received at Editorial Office	1 Oct 2016
Article revised	26 Dec 2016
Article accepted for publication	10 Jan 2017
DOI	10.1016/j.bjp.2017.01.002

Last update: 5 Mar 2017 [Share via email](#)

Status comment

- Your uncorrected proof is now available online.

Bibliographic information

Volume/Issue

Manuscript Details

Manuscript number	BJP_2016_275
Title	Plants from the Brazilian Traditional Medicine: species from the books of the Polish physician Piotr Czerniewicz (Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, 1812-1881)
Short title	Useful plants from the books of Chernoviz
Article type	Full Length Article

Abstract

Ethnopharmacological relevance: The Brazilian flora is very rich in medicinal plants, and much information about the traditional use of the Brazilian plants is only available from early literature and we are facing a rapid process of loss of biodiversity. Aim of the study: To retrieve data about useful plants registered in the books of the Polish physician P.L.N. Chernoviz, who lived in Brazil for 15 years in the 19th century. The aim is to improve our knowledge about Brazilian plants, and to ensure the benefits of sharing it with potential users. Materials and methods: Data about Brazilian plants were obtained from six editions of the book Formulary and Medical Guide (Formulário e Guia Médico), published in 1864, 1874, 1888, 1892, 1897 and 1920. All this information was then organized in tables, and correlated with pharmacological studies from PubMed and Lilacs. Results: A total of 238 species were recorded and 117 different traditional uses were registered for the plants. The most common uses were to treat general skin diseases and intermittent fevers, as purgative, diuretics and andidiarrheal. From the total, only 61 species (25.6%) have been to date subject to pharmacological studies and had their activities confirmed. Conclusion: Chernoviz books represent an important source of data about plants used in traditional medicine of Brazil. Their records were collected at a time when Brazil's native vegetation was still largely intact, and traditional medicine was practiced based on native plants. We argue that these plants must be prioritized in development of medicines, submitting them to clinical studies or by considering their traditionality, as established by WHO. Strategies for the protection of the traditional knowledge are also necessary.

Keywords	historical records, useful plants, medicinal plants, 19 century
Corresponding Author	Maria Brandao
Corresponding Author's Institution	Universidade Federal de Minas Gerais
Order of Authors	Leticia M Ricardo, Juliana de Paula-Souza, Aretha Andrade, Maria Brandao
Suggested reviewers	Ana Maria Giullietti Harley, Eliana Rodrigues, Ulysses P. Albuquerque

Submission Files Included in this PDF

File Name [File Type]

LettertoEditor.doc [Cover Letter]
Conflict of interest.docx [Conflict of Interest]
Ethical.docx [Ethical Statement]
Answers and comments for the reviewers.docx [Response to Reviewers]
graphical abstract.docx [Graphical Abstract]
text revised clean copy.doc [Manuscript File]
Table 1 - final.doc [Table]
text revised final with red.doc [Editor-Annotated Manuscript]
tabela 2 - final appendix.doc [Supporting File]

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

Original article**Plants from the Brazilian Traditional Medicine: species from the books of the Polish physician Piotr Czerniewicz (Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, 1812-1881)**

Letícia M. Ricardo^{1,3}, Juliana de Paula-Souza⁴, Aretha Andrade^{2,3}, Maria G.L. Brandão^{2,3*}

¹Ministério da Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, Esplanada dos Ministérios, Brasília, Brazil;

²Centro Especializado em Plantas Aromáticas, Medicinais e Tóxicas, Museu de História Natural e Jardim Botânico, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

³Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

⁴Universidade Federal de São João del Rei, Campus Sete Lagoas, Sete Lagoas, MG, Brazil

*Corresponding author: Maria G.L. Brandão, e-mail: mbrandao@ufmg.br

Received 1 October 2016; Accepted 10 January 2017

Abstract: The Brazilian flora is very rich in medicinal plants, and much information about the traditional use of the Brazilian plants is only available from early literature and we are facing a rapid process of loss of biodiversity. To retrieve data about useful plants registered in the books of the Polish physician P.L.N. Chernoviz, who lived in Brazil for 15 years in the 19th century. The aim is to improve our knowledge about Brazilian plants, and to ensure the benefits of sharing it with potential users. Data about Brazilian plants were obtained from six editions of the book *Formulary and Medical Guide* (Formulário e Guia Médico), published in 1864, 1874, 1888, 1892, 1897 and 1920. All this information was then organized in boxes, and correlated with pharmacological studies from PubMed and Lilacs. A total of 238 species were recorded and 117 different traditional uses were registered for the plants. The most common uses were to treat general skin diseases and intermittent fevers, as purgative, diuretics and antidiarrheal. From the total, only 61 species (25.6%) have been to date subject to pharmacological studies and had their activities confirmed. Chernoviz books represent an important source of data about plants used in traditional medicine of Brazil. Their records were collected at a time when Brazil's native vegetation was still largely intact, and traditional medicine was practiced based on native plants. We argue that these plants must be prioritized in development of medicines, submitting them to clinical studies or by considering their traditionality, as established by WHO. Strategies for the protection of the traditional knowledge are also necessary.

Keywords: historical records, useful plants, medicinal plants, 19 century

Introduction

Since 2002, the World Health Organization (WHO) has been stimulating the rescue of data from plants used in ancient medical practice, since they are considered potentially useful in the development of new drugs (WHO, 2002). The American plants were widely used long before the arrival of the Europeans in the continent in the 15th century, and besides being one of the richest countries in biodiversity, Brazil is also one of the most diverse in terms of Amerindian culture (Neves, 2006; Forzza et al., 2012). However, both plants and traditional knowledge are under heavy threaten due to the continued destruction of the native ecosystems, as a consequence of the successive economic cycles along the five centuries of increasing human occupancy. In fact, today only 7% of the Atlantic Forest survives, and the Cerrado and Caatinga are also in a rapid process of destruction (Giulietti et al., 2005). This situation highlights the necessity to promote the appropriate use and conservation of useful species from the Brazilian biodiversity, as suggested by the WHO.

Historical research can play an important role in recovering valuable ethnopharmacological data regarding the use of plants (Heinrich et al., 2006; Medeiros, 2008). Over the last ten years, our research group has concentrated efforts to recover informations about useful Brazilian plants in books and other documents from the past centuries. Most registers about Brazilian plants have been recovered from works of Europeans that traveled or lived in the country in the 19th century. Hundreds of species of medicinal plants used in Brazil were registered by these scientists (Brandão et al., 2008; Brandão, 2010; Breitbach et al., 2013; Fagg et al., 2015). Among the Europeans that lived in Brazil in this period is the Polish physicist Piotr Czerniewicz (1812-1881) or Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, as he was known in Brazil.

Chernoviz was born in Lukov, but was forced to leave the country while still a medical student at the University of Warsaw in 1831, due to his involvement in an uprising against the Russians. In Montpellier, he continued his studies and in 1837 he was awarded by the French government with the medal of merit, due to his courageous participation in a cholera epidemy (Guimarães, 2005). Chernoviz arrived in Rio de Janeiro in the early 1840s to work as a medical doctor. He returned to France in 1855 and died in 1881.

A year after his arrived in Brazil, Chernoviz wrote the “Formulary and Medical Guide” (*Formulário e Guia Médico*) directed to physicians, a book that achieved 19 editions during his life, being published by his son afterwards. In 1842 he published the “Dictionary of Popular Medicine” (*Dicionário de Medicina Popular*), which had a more accessible language to be used by the population. Both books were a striking success in Brazil, especially the “Dictionary” that was widely used in the inner parts of the country, where professional medical assistance was virtually nonexistent. Both books present a good description about the medical techniques at the time but more importantly,

a rich register of the traditional uses of Brazilian plants. The aim of this study was to retrieve data about useful Brazilian plants in six editions of the book *Formulary and Medical Guide*, and discuss about the possibility of their current use.

Methods

Survey of Chernoviz books

Data on the use of native plants were carefully collected from the following editions of the book *Formulary and Medical Guide*: 6th edition (1864), 9th edition (1874), 13th (1888), 15th (1892), 16th (1897) and 19th (1920). The editions of 1864, 1874 and 1892 were studied in the Libraries of Medicine and Pharmacy School of University of Paris. The edition of 1888 was consulted in the Library of the Museum of Natural History, also in Paris. The others (1897 and 1920) were consulted in the Natural History Museum and Botanical Gardens and the Pharmacy Faculty of the Federal University of Minas Gerais, in Belo Horizonte, Brazil.

Only the species referred as “plant from Brazil” by the author were considered. Box 1 shows the species cited by Chernoviz that were submitted to pharmacological studies correlated with the traditional uses. In Box 2 are listed the other species. Different popular names were attributed by the author for the plants in the subsequent editions, but in this study we have considered only those names from the last edition, published in 1920, considering the most complete. Only the current scientific names, obtained by consulting the website www.floradobrasil.jbrj.gov.br, from the Rio de Janeiro Botanical Garden, were included in the Boxes.

The confirmation of the geographic origin of the plants was also observed in this same website. Some discrepancies about the occurrence of the plants cited by Chernoviz and our current knowledge of the Brazilian flora were observed. For instance, *Cestrum nocturnum* and *Cocus nucifera* are currently not considered natives in the country’s flora however common these plants might be. In other cases, this is just a matter of misapplied names – *Drymis winteri* does not occur in Brazil, the correct identification of the species found in this country being *Drimys granatensis* instead. Moreover, *Chiococca* spp. and *Senebiera pinnatifida*, cited by the author as exotic plants, are currently known to be natives.

Many species, that only the popular name were cited by the author, were not included in the Boxes as “amapá”, “muirapuama”, “pajurá”, “cabeça-de-negro”, “cabeça-de-moleque” and “tamaquaré”. Other scientific names cited by the author were also excluded from the Boxes since they were not confirmed as valid names, namely “cipó-guyra” (*Bignonia guyra*), “rabo-de-tatu” or

“sumaré” (*Cypripedium brasiliensis*), “caámembeca” (*Polygala paraensis*), “cabacinho” or “buchados-caçadores” (*Momordica bucha*) and “jaborandi” (*Monniera trifolia*). “Chique-chique” was also excluded from this survey, since the scientific name assigned to it by Chernoviz (*Cereus jamacaru*) does not match the species to which this popular name has always been assigned (*Pilosocereus gounelleii*), which could lead to ambiguous interpretations. Likewise, the species assigned to “caferana” or “jacaré-açu” (*Tachia guianensis* Aubl.) does not occur in Brazil, and although this is probably a case of misidentification, this plant was excluded.

Survey on other historical references about Brazilian plants

We performed searches for data about the plants cited by Chernoviz in other historical bibliographical sources. The oldest one was *Triaga Brasilica*, a recipe from the 16th century (Pereira et al., 1996). The book *Historiae Naturalis & Medicae* published by Piso in 1648 was also studied, but since only the popular names of the plants were cited. Data registered in the 1840’s manuscripts of George Gardner (Fagg et al., 2015), the field books (Brandão et al., 2012) and the book *Plantes usuelles des Brasiiliens* by Auguste de Saint-Hilaire (Saint-Hilaire, 1824), the book *Materia Medica* by the german Karl von Martius (Martius, 1843) and the 1st Edition of Brazilian official Pharmacopoeia were also obtained (Brandão et al., 2006).

Survey of laboratory studies correlated with traditional uses

Searches in PubMed and Lilacs for information about pharmacological studies correlated with the traditional use were also performed, and the results are listed in Box 1.

Results and Discussion

In the present study, we have recovered data about Brazilian useful plants from six editions of the *Formulary and Medical Guide*, published by Chernoviz (followed by his son) from 1864 to 1920. This book reached 19 different editions, being the first published already in 1841, just one year after the author arrived in Brazil. The number of Brazilian plants was dramatically increased along the new editions. As a physician, Chernoviz wrote detailed information about the efficacy and preparation of the remedies from each plant. As he describes in the introduction of each edition, the data were collected from literature available at that time and also from his medical experience during the 15 years he lived in Rio de Janeiro.

Data from 238 useful plants could be retrieved from the books (Boxes 1 and 2). The species are distributed among 83 families, Asteraceae and Fabaceae being the most represented with nineteen (8%) and seventeen (7%), respectively. The other most represented families were Rubiaceae twelve (5%), Euphorbiaceae, Lauraceae and Malvaceae (ten species, 4%), Apocynaceae (nine species, 4%), Solanaceae (eight species, 3%), Cucurbitaceae (seven species, 3%), Bignoniaceae and Rutaceae (six

species, 3%), Meliaceae and Verbenaceae (five species), Araceae, Lamiaceae, Lecythidaceae and Myrtaceae, (four species) and Boraginaceae, Gentianaceae, Hypericaceae, Loganiaceae, Menispermaceae, Moraceae, Phyllantaceae, Sapindaceae and Sapotaceae (three species). The remaining families are represented by one or two species.

A total of 117 different traditional uses were recorded for the plants in the six studied editions, and the two most common were as purgative and to treat intermittent fevers (30 and 26 species, respectively). Other well documented uses were as diuretic (21), antidiarrheal and tonic (18), stimulant (17), as astringent, febrifuge and to treat skin ulcers (13), to treat liver disorders, skin diseases and as vermifuge (11), to treat bronchitis, snake bites and as sudorific (10), as antisphyllitic, emmolient and to treat rheumatism (9), as bitter, to treat dropsy and wound healing (8), as emetic and to treat jaundice (7), and as emmenagogue and stomachic (6). Other 90 indications were attributed to five or less plants.

Most plants cited by Chernoviz have been already used in Brazil in the previous century, confirming their importance in traditional secular medicine. Informations on some species were already been compiled by the Portuguese priests in the early colonization of the continent. The *Triaga* (Teriac), for example, was a Roman ancient remedy used to treat fevers and poisoning, and had part of the components of the original European recipe gradually substituted with plants native to Brazil in 16th century (Pereira et al., 1996). Fourteen plants from the *Triaga Brasilica* were cited in his book: *Cissampelos* sp. and *Chondodendron platiphyllum*, Menispermaceae; *Aristolochia* sp., Aristolochiaceae; *Piper peltatum* and *Piper anisum*, Piperaceae; *Solanum paniculatum*, Solanaceae; *Senna occidentalis* and *Myroxylon balsamum*, Fabaceae; *Carapichea ipecacuanha*, Rubiaceae; *Dorstenia* sp., Moraceae; *Dicypellium caryophyllatum*, Lauraceae; *Pradosia lactescens*, Sapotaceae; and *Bixa orellana*, Bixaceae. In the 17th century, the Dutch G. Piso lived for eight years in the northeastern coast and recorded his observations in the book *Historiae Naturalis & Medicae*, published in 1648 (Pisonis, 1648). This work describes the plants used by the Amerindians at the time and was the only source of information on the biodiversity of South America until the late 18th century. Plants registered by Guilherme Piso in the 17th century were also identified in the Chernoviz books (by popular names): *Anacardium occidentale* and *Schinus terebinthifolius*, Anacardiaceae; *Hancornia speciosa*, Apocynaceae; *Bixa orellana*, Bixaceae; *Protium icariba*, Burseraceae; *Joannesia princeps*, Euphorbiaceae; *Andira fraxinifolia*, *Copaifera* spp. and *Hymenaea* spp., Fabaceae; *Sassafras albidum*, Lauraceae; *Eugenia ayacuchae* and *Psidium guajava*, Myrtaceae; *Piper* sp., Piperaceae; *Pilocarpus pennatifolius*, Rutaceae; *Solanum paniculatum*, Solanaceae; and *Cecropia palmate*, Urticaceae. In 19th century, Portuguese crown opened the borders to the scientific expeditions of naturalists from other European countries. The pioneer was the German Alexander von Humboldt, who explored the area now occupied by Venezuela, Guyana, and the Brazilian states of Amapá and Roraima, from 1799 to 1804. In the 19th century, dozens of other scientists from different parts of

Europe traveled to South America, especially Brazil, describing the flora, fauna, mineral wealth and local customs. The contribution of these naturalists to the knowledge of South American biodiversity is incalculable - thousands of plants were brought to the light of science and thousands of new genera and species have been described, based on the materials they collected. From the works of the 19th century's European naturalists, 192 species (80.1%) were also cited by von Martius, 59 species (24.8%) by A. de Saint-Hilaire, and 24 (10%) by G. Gardner. The same traditional was observed for 65% of the species cited by von Martius and 43% of the species cited by Saint-Hilaire. Eleven species cited by Chernoviz were cited by all the three European naturalists: *Gomphrena arborescens*, Amaranthaceae; *Schinus terebinthifolius*, Anacardiaceae; *Hancornia speciosa*, Apocynaceae; *Ilex paraguariensis*, Aquifoliaceae; *Hymenaea courbaril*, Fabaceae; *Deianira* sp., Gentianaceae; *Strychnos pseudoquina*, Loganiaceae; *Cissampelos ovalifolia*, Menispermaceae; *Chiococca alba*, *Palicourea rigida*, Rubiaceae; and *Simarouba versicolor*, Simaroubaceae. This result shows the relevance of the use of such species in the Brazilian traditional medicine on the past. In addition, 51 species were included in the 1st Edition of the Brazilian Official Pharmacopoeia showing their importance also in conventional medicine (Boxes 1 and 2).

It is interesting to note that, on the other side, 34 plants cited by Chernoviz in his work had not been published previously in the consulted bibliography, and these data were probably collected by his own experience as medical doctor in Rio de Janeiro. In fact, Chernoviz's interest in Brazilian medicinal plants was high, since he has incorporated several species along the subsequent editions. While sixty-four plant species (26.9% of the total) were referred as "plants from Brazil" in the 6th edition from 1864, higher numbers were observed in subsequent editions, reaching a total of 238 in the last edition, from 1920.

Among the traditional uses, purgative plants were the most cited by the author (30 species), being 21 new species included in the edition of 1874. Purgatives were widely used in the 19th century due to the belief that diseases were caused by a "dirty body" and it was necessary to "purge", for cleansing. Purgatives from plants are no longer used in the medical practice, and this fact can explain the existence of few data about them in the medical literature – only a report for *J. princeps* was found, describing episodes of diarrhoea after its use (Nishioka and Escalante, 1997), and two studies showing the laxative effect of *Operculina macrocarpa* in mice (Michelin and Salgado, 2004; Paganotte et al., 2016). On the other side, plants used to treat diarrhoea were also very important in the 19th century and the most known and used preparation was made of ipecacuanha root, *Carapichea ipecacuanha*, Rubiaceae. The beneficial effect of this plant described as early as the 16th century is due to the presence of the alkaloids emetine and cepheline. These substances act specifically on *Entamoeba* parasites that cause diarrhoea, which were prevalent and often fatal in Chernoviz's time. Although eighteen Brazilian plants were cited as antidiarrheal, besides *C. ipecacuanha*, only *Psidium*

guajava had this property evaluated (Ojewole et al., 2008; Birdi et al., 2010; 2014). *Cacalia mentrasto* and *Simarouba amara* were evaluated as antimicrobial (Caceres et al., 1990; Adetutu et al., 2012; Singh et al., 2013), which can be related to an antidiarrheal function.

A total of 55 species were cited as useful to treat general skin diseases in the six studied editions, including lupus, acne, eczema, psoriasis, leprosy, astringent, emollient, as wound healing, to treat skin ulcers, abscess, burns, dry skin, erysipela and impingem. From these, eighteen studies were performed to date in order to verify the efficacy of these plants (Box 1). Other 21 plants were registered as diuretics, nine being cited already in the first edition (*Tripogandra diuretica*, *Senna occidentalis*, *Boerhavia hirsuta*, *Phyllanthus* spp., *Andropogon bicornis* and *Polygonum* spp., *Acanthospermum australe*, *Chiococca alba* and *Vanilla planifolia*). Despite the higher number of species used and their old use, only *Phyllanthus niruri* has been submitted to pharmacological studies, in order to verify its diuretic activity (Micali et al., 2006; Giribabu et al., 2014). Fever was a very common health problem at that time, but the most feared was the intermittent fever, showing typical symptoms of malaria. The medical cure for malaria originated in the 17th century when the Spaniards learned, from the Native Americans living in Peru, the use of the bark from *Cinchona* spp., especially *Cinchona succirubra* Pav. ex Klotzch (Rubiaceae), known as “china” or “quina”. In the 19th century, the Portuguese stimulated the search for substitutes for *Cinchona* and many species were named “quina” (Cosenza et al., 2013). Among the 39 plants registered in the books to treat fevers, 26 species were pointed by Chernoviz as useful to treat intermittent fevers, among them seven species of Brazilian quinas (*Strychnos pseudoquina*, *Ladenbergia hexandra*, *Remijia ferruginea*, *Schizocalyx cuspidatus*, *Esenbeckia febrifuga*, *Galipea jasminiflora*, and *Solanum pseudoquina*). From these, only *Strychnos pseudoquina* and *R. ferruginea* were evaluated to date as antimalarial and they showed a moderated activity (Andrade-Neto et al., 2003).

Until the first years of the 20th century, the Pharmacopoeia General from Portugal published in 1794, was the official medical reference used in Brazil. In this Pharmacopoeia, few Brazilian species were officialized, among them abutua (*Chondrodendron platiphyllum*, Menispermaceae), copahyba balsam (*Copaifera* spp., Fabaceae), contraherva (*Dorstenia* spp., Moraceae), Elemi or Almacega from Brazil (*Protium icicariba*, Proteaceae), ipecacuanha (*Carapichea ipecacuanha*, Rubiaceae), ipecacuanha branca (*Pombalia calceolaria*, Violaceae) and *Smilax salsaparilha*, Smilacaceae. The Portuguese Pharmacopoeia was replaced by the Chernoviz’s *Formulary and Medical Guide* and this book was then required in all Pharmacies in Brazil. This occurred until the publication of the first edition of the Brazilian Pharmacopoeia (FBRAS), in 1926. Fifty-one native plant species previously described by Chernoviz were then formalized in the conventional medicine by their inclusion in the first edition of FBRAS (Brandão et al., 2006). The Brazilian plants, cited by Chernoviz, and included

in the 1st edition of FBRAS, are examples of American medicinal plants used both in traditional and conventional medicine.

It is unquestionable that the rational use of medicinal plants should be supported by proper laboratorial investigations and clinical trials (Cravotto et al., 2010; Atanasov et al., 2015). Sixty-one species cited by Chernoviz (25.6%) have been submitted to *in vitro* and pre-clinical studies and their traditional uses were confirmed. We argue that these plants must be prioritized in development of medicines, submitting them to clinical studies or by considering their traditionality, as established by WHO. It is also very important to define strategies for the protection of the biodiversity and the Native American traditional heritage.

Acknowledgements

We thank CNPq (563563/2010 REFLORA) for financial support and all the Libraries for making their collections available to our studies. We are also grateful to Dr. Maria Fernanda Calió (Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, Brazil), Dr. Rubens Queiroz (Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brazil), Dr. Pedro Luís Rodrigues de Moraes (Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, Brazil), Dr. Alexandre Zuntini (Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil), Dr. Camila Dellanese Inácio and Dr. Lilian Eggers (Universidade Federal do Rio Grande do Sul), and Dr. Juliana Gastaldello Rando (Universidade do Oeste da Bahia) for their valuable nomenclatural aid. We are also greatfull to Tamara Castro for the help in revision of the books.

Author Contributions

All authors contibuted to the revision and writing of the manuscript. JPS reviewed and updated the botanical names. The results presented here are part of the PhD thesis or LMR.

References

- Ademola, I.O., Fagbemi, B.O., Idowu, S.O., 2007. Anthelmintic activity of *Spigelia anthelmia* extract against gastrointestinal nematodes of sheep. *Parasitol. Res.* 101, 63-69.
- Adetutu, A., Morgan, W.A., Corcoran, O., Chimezie, F., 2012. Antibacterial activity and *in vitro* cytotoxicity of extracts and fractions of *Parkia biglobosa* (Jacq.) Benth. stem bark and *Ageratum conyzoides* Linn. leaves. *Environ. Toxicol. Phar.* 34, 478-483.

- Agra, I.K., Pires, L. L., Carvalho, O.S., Silva-Filho, E.A., Smaniotto, S., Barreto, E., 2013. Evaluation of wound healing and antimicrobial properties of aqueous extract from *Bowdichia virgilioides* stem barks in mice. *An. Acad. Bras. Cienc.* 85, 945-954.
- Andrade-Neto, V.F., Brandão, M.G., Stehmann, J.R., Oliveira, L.A., Krettli, A.U., 2003. Antimalarial activity of Cinchona-like plants used to treat fever and malaria in Brazil. *J. Ethnopharmacol.* 87, 253-256.
- Annan, K., Houghton, P.J., 2008. Antibacterial, antioxidant and fibroblast growth stimulation of aqueous extracts of *Ficus asperifolia* Miq. and *Gossypium arboreum* L., wound-healing plants of Ghana. *J. Ethnopharmacol.* 119, 141-144.
- Araújo, A.A., Soares, L.A., Assunção Ferreira, M.R., Souza Neto, M.A., Silva, G.R., Araújo Jr, R.F., Guerra, G.C., Melo, M.C., 2014. Quantification of polyphenols and evaluation of antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous and acetone-water extracts of *Libidibia ferrea*, *Parapiptadenia rigida* and *Psidium guajava*. *J. Ethnopharmacol.*, 156, 88-96.
- Atanasov, A.G., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E.M., Linder, T., Wawrosch, C., Uhrin, P., Temml, V., Wang, L., Schwaiger, S., Heiss, E.H., Rollinger, J.M., Schuster, D., Breuss, J.M., Bochkov, V., Mihovilovic, M.D., Kopp, B., Bauer, R., Dirsch, V.M., Stuppner, H., 2015. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural product: a review. *Biotechnol. Adv.* 33, 1582-1614.
- Avila-Blanco, M.E., Rodríguez, M.G., Moreno, D.J.L., Muñoz-Ortega, M., Ventura-Juárez, J., 2014. Amoebicidal activity of essential oil of *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants in an amoebic liver abscess hamster model. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* doi: 10.1155/2014/930208.
- Badilla, B., Mora, G., Poveda, L.J., 1999. Anti-inflammatory activity of aqueous extracts of five Costa Rican medicinal plants in Sprague-Dawley rats. *Rev. Biol. Tropical.* 47, 723-727.
- Barros, W.M., Rao, V.S., Silva, R.M., Lima, J.C., Martins, D.T., 2010. Anti-inflammatory effect of the ethanolic extract from *Bowdichia virgilioides* H.B.K stem bark. *An. Acad. Bras. Cienc.* 82, 609-616.
- Bastos, G.N., Santos, A.R., Ferreira, V.M., Costa, A.M., Bispo, C.I., Silveira, A.J., Nascimento, J.L., 2006. Antinociceptive effect of the aqueous extract obtained from roots of *Physalis angulata* L. on mice. *J. Ethnopharmacol.* 103, 241-245.

- Birdi, T.J., Daswani, P., Brijesh, S., Tetali, P., Natu, A., Antia, N., 2010. Newer insights into the mechanism of action of *Psidium guajava* L. leaves in infectious diarrhoea. BMC Complement. Altern. M. doi: 10.1186/1472-6882-10-33.
- Birdi, T.J., Brijesh, S., Daswani, P.G., 2014. Bactericidal effect of selected antidiarrhoeal medicinal plants on intracellular heat-stable enterotoxin-producing *Escherichia coli*. Indian J. Pharm. Sci. 76, 229-235.
- Brandão, M.G.L., Cosenza, G.P., Moreira, R.A., Monte-Mor, R.L.M., 2006. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. Rev. Bras. Farmacogn., 16, 408-420.
- Brandão, M.G.L., Zanetti, N.N., Oliveira, P., Graef, C.F., Santos, A.C., Monte-Mór, R.L., 2008. Brazilian medicinal plants described by 19th century European naturalists and in the Official Pharmacopoeia. J. Ethnopharmacol. 120, 141-148.
- Brandão, M.G.L., 2010. Plantas úteis de Minas Gerais, na obra dos naturalistas. Belo Horizonte: Código.
- Brandão, M.G.L., Pignal, M., Romaniuc, S., Graef, C.F.F., Fagg, C.W., 2012. Useful Brazilian plants listed in the field books of the French naturalist Auguste de Saint-Hilaire (1779-1853). J. Ethnopharmacol. 143, 488-500.
- Breitbart, U.B., Niehues, M., Lopes, N.P., Faria, J.Q., Brandão, M.G.L., 2013. Amazonian Brazilian medicinal plants described by C.F.P. von Martius in the 19th century. J. Ethnopharmacol. 147, 180-189.
- Caceres, A., Cano, O., Samayoa, B., Aguilar, L., 1990. Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 1. Screening of 84 plants against enterobacteria. J. Ethnopharmacol. 30, 55-73.
- Camporese, A., Balick, M.J., Arvigo, R., Esposito, R.G., Morsellino, N., Simone, F., Tubaro, A., 2003. Screening of anti-bacterial activity of medicinal plants from Belize (Central America). J. Ethnopharmacol. 87, 103-107.
- Carlini, E.A., Oliveira A.B., Oliveira, G.G., 1983. Psychopharmacological effects of the essential oil fraction and of the hydrolate obtained from the seeds of *Licaria puchury-major*. J. Ethnopharmacol. 8, 225-236.
- Carvalho, L. H., Krettli, A. U., 1991. Antimalarial chemotherapy with natural products and chemically defined molecules. Mem. I. Oswaldo Cruz, 86, 181-184.

- Carvalho, L. H., Brandão, M.G.L., Santos-Filho, D., Lopes, J.L., Krettli, A.U., 1991. Antimalarial activity of crude extracts from Brazilian plants studied in vivo in *Plasmodium berghei*-infected mice and *in vitro* against *Plasmodium falciparum* in culture. Braz. J. Med. Biol. Res. 24, 1113-1123.
- Castello, M. C., Phatak, A., Chandra, N., Sharon, M., 2002. Antimicrobial activity of crude extracts from plant parts and corresponding calli of *Bixa orellana* L. Indian J Exp Biol. 40, 1378-1381.
- Castro, O., Barrios, M., Chinchilla, M., Guerrero, O., 1996. Biological and chemical evaluation of the effect of plant extracts on *Plasmodium berghei*. Rev. Biol. Trop. 44,361-367.
- Chernoviz, P.L.N., 1864. Formulário e Guia Médica. 6th Ed. Pariz: Em casa do Autor.
- Chernoviz, P.L.N. 1874. Formulário e Guia Médico. 9th Ed. Pariz: Em casa do Autor.
- Chernoviz, P.L.N. 1888. Formulário e Guia Médico. 13th Ed. Pariz: Livraria de A. Roger e F. Chernoviz.
- Chernoviz, P.L.N. 1892. Formulário e Guia Médico. 14th Ed. Pariz: Livraria de A. Roger e F. Chernoviz.
- Chernoviz, P.L.N. 1897. Formulário e Guia Médico. 16th Ed. Pariz: Livraria de A. Roger e F. Chernoviz.
- Chernoviz, P.L.N. 1996 [1920]. A Grande Farmacopeia Brasileira. Formulário e Guia Médico. 19th Ed. Belo Horizonte. Rio de Janeiro: Itatiaia. 2vols.
- Choi, E.M., Hwang, J.K., 2003. Investigations of anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Piper cubeba*, *Physalis angulata* and *Rosa hybrida*. J. Ethnopharmacol. 89, 171-175.
- Coelho, J.M., Antonioli, A.B., Nunes e Silva, D., Carvalho, T.M., Pontes, E.R., Odashiro, A.N., 2010. Effects of silver sulfadiazine, ipê roxo (*Tabebuia avellanadae*) extract and barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) extract on cutaneous wound healing in rats. Rev. Col. Bras. Cir. 37, 45-51.
- Cook, D., Lee S.T., Taylor, C.M., Bassüner, B., Riet-Correa, F., Pfister, J.A., Gardner, D.R., 2014. Detection of toxic monofluoroacetate in *Palicourea* species. Toxicon 80, 9-16.
- Cosenza, G.P., Somavilla, N.S., Fagg, C.W., Brandão, M.G.L., 2013. Bitter plants used as substitute of *Cinchona* spp. (quina) in Brazilian traditional medicine. J. Ethnopharmacol. 149, 790-796.

- Costa, S.S., Souza, M.L., Ibrahim, T., Melo, G.O., Almeida, A.P., Guette, C., Férézou, J.P., Koatz, V.L., 2006. Kalanchosine dimalate, an anti-inflammatory salt from *Kalanchoe brasiliensis*. J. Nat. Prod. 69, 815-818.
- Cravotto, G., Boffa, L., Genzini, L., Garella, D., 2010. Phytotherapeutics: an evaluation of the potential of 1000 plants. J. Clin. Pharm. Ther. 35, 11-48.
- Dal Belo, C. A., Lucho, A.P., Vinadé, L., Rocha, L., Seibert França, H., Marangoni, S., Rodrigues-Simioni, L., 2013. *In vitro* antiophidian mechanisms of *Hypericum brasiliense* choisy standardized extract: quercetin-dependent neuroprotection. Biomed. Res. Int. doi: 10.1155/2013/943520.
- Dash, G.K., Murthy, P.N., 2011. Studies on wound healing activity of *Heliotropium indicum* Linn.leaves on rats. ISRN Pharmacol.doi: 10.5402/2011/847980.
- Della Loggia, R., Tubaro, A., Redaelli, C., 1981. Evaluation of the activity on the mouse CNS of several plant extracts and a combination of them. Rev. Neurologia 51, 297-310.
- Devi Ramaiya S., Bujang, J.S., Zakaria, M.H., King, W.S., Shaffiq Sahrir, M.A., 2013. Sugars, ascorbic acid, total phenolic content and total antioxidant activity in passion fruit (*Passiflora*) cultivars. J. Sci. Food Agr. 93, 1198-205.
- Estevão, L.R., Mendonça, F.S., Baratella-Evêncio, L., Simões, R.S., Barros, M.E., Arantes, R.M., Rachid, M.A., Evêncio-Neto, J., 2013. Effects of aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. Acta Cir. Bras. 28, 202-209.
- Fagg, C.W., Lughadha, E.N., Milliken, W., Hind, D.N., Brandão, M.G.L., 2015. Useful Brazilian plants listed in the manuscripts and publications of the Scottish medic and naturalist George Gardner (1810-1849). J. Ethnopharmacol. 161, 18-29
- Figueredo, S. M., Nascimento, F.P., Freitas, C.S., Baggio, C.H., Soldi, C., Pizzolatti, M.G., Ibarrola Mdel, C., Arrua, R.L., Santos, A.R., 2011. Antinociceptive and gastroprotective actions of ethanolic extract from *Pluchea sagittalis* (Lam.) Cabrera. J. Ethnopharmacol. 135, 603-609.
- Fischer, D.C., Amorim Gualda, N.C., Bachiega, D., Carvalho, C.S., Lupo, F.N., Bonotto, S.V., Alves, M.O., Yogi, A., Santi, S.M., Avila, P.E., Kirchgatter, K., Moreno, P.R., 2004. *In vitro* screening for antiplasmodial activity of isoquinoline alkaloids from Brazilian plant species. Acta Trop. 92, 261-266.
- Fleischer, T.C., Ameade, E.P., Mensah, M.L., Sawyer, I.K., 2003. Antimicrobial activity of the leaves and seeds of *Bixa orellana*. Fitoterapia 74, 136-138.

- Forzza, R.C., Baumgratz, J.F., Bicudo, C.E.M., Canhos, D.A.L.C., Anibal, A.C., Marcus, A. N., Costa, A.F.C., Hopkins, D.P., Leitman, M.G., Lohmann, L.G., Lughadha, E.N., Maia, L. C.M., Menezes, G., Morim, M., Peixoto, M.P., Pirani, A.L., Prado, J.R., Queiroz, J., Souza, L.P., Souza, S., Castro, V., Stehmann, J.R., Sylvestre, L., Walter, S., Bruno, M. T., Zappi, D. C., 2012. New Brazilian floristic list highlights conservation challenges. *Bioscience* 62, 39-45.
- Franssen, F.F., Smeijsters, L.J., Berger, I., Medinilla Aldana, B.E., 1997. *In vivo* and *in vitro* antiplasmodial activities of some plants traditionally used in Guatemala against malaria. *Antimicrob. Agents Ch.* 41, 1500-1503.
- Fратиanni, F., Nazzaro, F., Marandino, A., Fusco, M.R., Coppola, R., Feo, V., Martino, L., 2013. Biochemical composition, antimicrobial activities, and anti-quorum-sensing activities of ethanol and ethyl acetate extracts from *Hypericum connatum* Lam. (Guttiferae). *J. Med. Food.* 16, 454-459.
- Fritz, D., Venturi, C.R., Cargnin, S., Schripsema, J., Roehe, P.M., Montanha, J.A., Poser, G.L., 2007. Herpes virus inhibitory substances from *Hypericum connatum* Lam., a plant used in southern Brazil to treat oral lesions. *J. Ethnopharmacol.* 113, 517-520.
- Gelmini, F., Beretta, G., Anselmi, C., Centini, M., Magni, P., Ruscica, M., Cavalchini, A., Maffei Facino, R., 2013. GC-MS profiling of the phytochemical constituents of the oleoresin from *Copaifera langsdorffii* Desf. and a preliminary *in vivo* evaluation of its antipsoriatic effect. *Int. J. Pharm.* 440, 170-178.
- Ghosh, S., Sarma, M., Patra, A., Hazra, B., 2010. Anti-inflammatory and anticancer compounds isolated from *Ventilago madraspatana* Gaertn., *Rubia cordifolia* Linn. And *Lantana camara* Linn. *J. Pharm. Pharmacol.* 62, 1158-1166.
- Giribabu, N., Rao, P.V., Kumar, K.P., Muniandy, S., Swapna Rekha, S., Salleh, N., 2014. Aqueous extract of *Phyllanthus niruri* leaves displays *in vitro* antioxidant activity and prevents the elevation of oxidative stress in the kidney of streptozotocin-induced diabetic male rats. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* doi: 10.1155/2014/834815.
- Giulietti, A.M., Raymond, M.H., Queiroz, L.P., Wanderley, M.G.L., Berg, V., 2005. Biodiversity and conservation of plants in Brazil. *Conserv. Biol.* 19, 632-639.
- Gomes, P.B., Oliveira, M.M., Nogueira, C.R., Noronha, E.C., Carneiro, L.M., Bezerra, J.N., Neto, M.A., Vasconcelos, S.M., Fonteles, M.M., Viana, G.S., Sousa, F.C., 2005. Study of antinociceptive effect of isolated fractions from *Petiveria alliacea* L. (tipi) in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 28, 42-46.

- Guenka, L.C., Gomes, R.C., Melo, V.L., Kitanishi, C.R., Pereira, P.S., França, S.C., Couto, L.B., Belebani, R.O., 2008. Anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of *Zeyheria montana* (Bignoniaceae) ethanol extract. Mem. I. Oswaldo Cruz, 103, 768-772.
- Guimarães, M.R.C., 2005. Chernoviz e os manuais de medicina popular no Império. Hist. Cienc. Saude Man. 12, 501-514.
- Gupta, M., Mazumder, U.K., Chaudhuri, I., Chaudhuri, R.K., Bose, P., Bhattacharya, S., Manikandan, L., Patra, S., 2002. Antimicrobial activity of *Eupatorium ayapana*. Fitoterapia 73, 168-170.
- Heinrich, M., Kufer, J., Leonti, M., Pardo-de-Santayanna, M., 2006. Ethnobotany and Ethnopharmacology – interdisciplinary links with the historical sciences. J. Ethnopharmacol. 107, 157-160.
- Henriques, M., Penido, C., 2014. The therapeutic properties of *Carapa guianensis*. Curr. Pharm. Design 20, 850-856.
- Hiruma-Lima, C.A., Rodrigues, C.M., Kushima, H., Moraes, T.M., Lolis, S.F., Feitosa, S.B., Magri, L.P., Soares, F.R., Cola, M.M., Andrade, F.D., Vilegas, W., Souza Brito, A.R., 2009. The anti-ulcerogenic effects of *Curatella americana* L. J. Ethnopharmacol. 121, 425-432.
- Ibrahim, T., Cunha, J.M., Madi, K., Fonseca, L.M., Costa, S.S., Gonçalves Koatz, V.L., 2002. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of *Kalanchoe brasiliensis*. Int. Immunopharmacol. 2, 875-883.
- Ishida, K., Mello, J.C., Cortez, D.A., Filho, B.P., Ueda-Nakamura, T., Nakamura, C.V., 2006. Influence of tannins from *Stryphnodendron adstringens* on growth and virulence factors of *Candida albicans*. J. Antimicrob. Chemoth. 58, 942-949.
- Iwamoto, L.H., Vendramini-Costa, D.B., Monteiro, P.A., Ruiz, A.L., Sousa, I.M., Foglio, M.A., Carvalho, J.E., Rodrigues, R.A., 2015. Anticancer and anti-Inflammatory activities of a standardized dichloromethane extract from *Piper umbellatum* L. leaves. Evid. Based. Complement. Alternat. Med. doi [10.1155/2015/948737](https://doi.org/10.1155/2015/948737).
- Jang, M., Jeong, S.W., Cho, S.K., Ahn, K.S., Lee, J.H., Yang, D.C., Kim, J.C., 2014. Anti-inflammatory effects of an ethanolic extract of guava (*Psidium guajava* L.) leaves *in vitro* and *in vivo*. J. Med. Food 17, 678-685.
- Jegede, O.C., Ajanusi, J.O., Adaudi, A.O., Agbede, R.I., 2006. Anthelmintic efficacy of extracts of *Spigelia anthelmia* Linn on experimental *Nippostrongylus braziliensis* in rats. Jpn. J. Vet. Sci. 7, 229-232.

- Kamel, E. G., El-Emam, M.A., Mahmoud, S.S., Fouda, F.M., Bayaomy, F.E., 2011. Parasitological and biochemical parameters in *Schistosoma mansoni*-infected mice treated with methanol extract from the plants *Chenopodium ambrosioides*, *Conyza dioscorides* and *Sesbania sesban*. *Parasitol. Int.*, 60, 388-392.
- Kouam, M. K., Payne, V.K., Miégoué, E., Tendonkeng, F., Lemoufouet, J., Kana, J.R., Boukila, B., Pamo, E.T., Mnm, B., 2015. Evaluation of *in vivo* acaricidal effect of soap containing essential oil of *Chenopodium ambrosioides* leaves on *Rhipicephalus lunulatus* in the western highland of Cameroon. *J. Pathog.* doi: 10.1155/2015/516869.
- Kviecinski, M.R., Felipe, K.B., Correia, J.F., Ferreira, E.A., Rossi, M.H., Moura Gatti, F., Filho, D.W., Pedrosa, R.C., 2011. Brazilian *Bidens pilosa* Linné yields fraction containing quercetin-derived flavonoid with free radical scavenger activity and hepatoprotective effects. *Libyan J. Med.* 6, 1-8.
- Leitão, F., Leitão, S.G., Almeida, M.Z., Cantos, J., Coelho, T., Silva, P.E., 2013. Medicinal plants from open-air markets in the State of Rio de Janeiro, Brazil as a potential source of new antimycobacterial agents. *J. Ethnopharmacol.* 149, 513-521.
- Lopes-Martins, R.A., Pegoraro, D.H., Woisky, R., Penna, S.C., Sertié, J.A., 2002. The anti-inflammatory and analgesic effects of a crude extract of *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae). *Phytomedicine* 9, 245-248.
- Luiz, R.L., Vila, T.V., Mello, J.C., Nakamura, C.V., Rozental, S., Ishida, K., 2015. Proanthocyanidins polymeric tannin from *Stryphnodendron adstringens* are active against *Candida albicans* biofilms. *BMC Complem. Altern. Med.* doi: 10.1186/s12906-015-0597-4.
- Magrini, F.E., Specht, A., Gaio, J., Girelli, C.P., Miguez, I., Heinzen, H., Sartori, V.C., Cesio, V., 2014. Viability of *Cabrlea canjerana* extracts to control the South American fruit fly, *Anastrepha fraterculus*. *J. Insect Sci.* doi: 10.1093/jis/14.1.47.
- Maranhão, H.M., Vasconcelos, C.F., Rolim, L.A., Neto, P.J., Neto, J.C., Filho, R.C., Fernandes, M.P., Costa-Silva, J.H., Araújo, A.V., Wanderley, A.G., 2014. Hepatoprotective effect of the aqueous extract of *Simarouba amara* Aublet (Simaroubaceae) stem bark against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatic damage in rats. *Molecules* 19, 17735-17746.
- Martius, C.F.P., 1843. *Systema Materiae Medicae Vegetabilis Brasiliensis*, Lipsiae.
- Mbeunkui, F., Grace, M.H., Lategan, C., Smith, P.J., Raskin, I., Lila, M.A., 2012. *In vitro* antiplasmodial activity of indole alkaloids from the stem bark of *Geissospermum vellosii*. *J. Ethnopharmacol.* 139, 471-477.

- Meccia, G., Quintero, P., Rojas, L.B., Usubillaga, A., Velasco, J., Diaz, T., Diaz, C., Velásquez, J., Toro, M., 2013. Chemical composition of the essential oil from the leaves of *Carapa guianensis* collected from Venezuelan Guayana and the antimicrobial activity of the oil and crude extracts. *Nat. Prod. Commun.* 8, 1641-1642.
- Medeiros, M.F.T., 2008. Historical Ethnobotany: an approach through historical documents and their implications now days. In Albuquerque, U.P., Hanzaki, N. (ed.) *Recent Development and Case Studies in Ethnobotany*. Recife: Brazilian Society of Ethnobiology and Ethnoecology, p. 127-142.
- Mesia-Vela, S., Santos, M. T., Souccar, C., Lima-Landman, M. T., Lapa, A. J., 2002. *Solanum paniculatum* L. (Jurubeba): potent inhibitor of gastric acid secretion in mice. *Phytomedicine* 9, 508-514.
- Micali, S., Sighinolfi, M.C., Celia, A., Stefani, S., Grande, M., Cicero, A.F., Bianchi, G., 2006. Can *Phyllanthus niruri* affect the efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones? A randomized, prospective, long-term study. *J. Urology* 176, 1020-1022.
- Michelin, D.C., Salgado, H.R.N., 2004. Evaluation of the laxative activity of *Operculina macrocarpa* L. Urban (Convolvulaceae). *Rev. Bras. Farmacogn.*, 14,105-109.
- Miot, H.A., Batistella, R.F., Batista, K.A., Volpato, D.E., Augusto, L.S., Madeira, N.G., Haddad, V. Jr., Miot, L.D., 2004. Comparative study of the topical effectiveness of the andiroba oil (*Carapa guianensis*) and DEET 50% as repellent for *Aedes* sp. *Rev. I. Med. Trop.*, 46, 253-256.
- Miranda Júnior, R.N., Dolabela, M.F., Silva, M.N., Póvoa, M.M., Maia, J.G., 2012. Antiplasmodial activity of the andiroba (*Carapa guianensis* Aubl., Meliaceae) oil and its limonoid-rich fraction. *J. Ethnopharmacol.* 142, 679-683.
- Morey, A.T., Souza, F.C., Santos, J.P., Pereira, C.A., Cardoso, J.D., Almeida, R.S., Costa, M.A., Mello, J.C., Nakamura, C.V., Pinge-Filho, P., Yamauchi, L.M., Yamada-Ogatta, S.F., 2015. Antifungal activity of condensed tannins from *Stryphnodendron adstringens*: effect on *Candida tropicalis* growth and adhesion properties. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 17, 365-375.
- Nayak, B.S., Kanhai, J., Milne, D.M., Swanston, W.H., Mayers, S., Eversley, M., Rao, A.V., 2010. Investigation of the wound healing activity of *Carapa guianensis* L. (Meliaceae) bark extract in rats using excision, incision, and dead space wound models. *J. Med. Food* 13, 1141-1146.
- Nayak, B.S., Kanhai, J., Milne, D.M., Pinto Pereira, L., Swanston, W.H., 2011. Experimental evaluation of ethanolic extract of *Carapa guianensis* L. leaf for its wound healing activity using three wound models. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* doi: [10.1093/ecam/nep160](https://doi.org/10.1093/ecam/nep160).

- Neves, E.G., 2006. *Arqueologia da Amazônia*. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Editor.
- Nishioka, S.E.A., Escalante, R.D., 1997. Poisoning by the ingestion of seeds of the fruit of the "cotieira" (*Joannesia princeps*). *Sao Paulo Med. J.* 115, 1366-1367.
- Nogueira, N.P., Reis, P.A., Laranja, G.A., Pinto, A.C., Aiub, C.A., Felzenszwalb, I., Paes, M.C., Bastos, F.F., Bastos, V.L., Sabino, K.C., Coelho, M.G., 2011. *In vitro* and *in vivo* toxicological evaluation of extract and fractions from *Baccharis trimera* with anti-inflammatory activity. *J. Ethnopharmacol.* 138, 513-522.
- Noldin, V.F., Oliveira Martins, D.T., Marcello, C.M., Silva Lima, J.C., Delle Monache, F., Cechinel Filho, V., 2005. Phytochemical and antiulcerogenic properties of rhizomes from *Simaba ferruginea* St. Hill. (Simaroubaceae). *Z. Naturforsch.* 60, 701-706.
- Ojewole, J.A., Awe, E.O., Chiwororo, W.D., 2008. Antidiarrhoeal activity of *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract in rodents. *J. Smooth. Muscle Res.* 44, 195-207.
- Olajide, O. A., Aderogba, M.A., Adedapo, A.D., Makinde, J.M., 2004. Effects of *Anacardium occidentale* stem bark extract on *in vivo* inflammatory models. *J Ethnopharmacol.* 95, 139-42.
- Oliveira Campos, M.P., Riechelmann, R., Martins, L.C., Hassan, B.J., Casa, F.B., Del Giglio, A., 2011. Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *J. Altern. Complem. Med.* 17, 505-512.
- Oliveira, D.R., Krettli, A.U., Aguiar, A.C., Leitão, G.G., Vieira, M.N., Martins, K.S., Leitão, S.G., 2015. Ethnopharmacological evaluation of medicinal plants used against malaria by Quilombola Communities from Oriximiná, Brazil. *J. Ethnopharmacol.* 173, 424-434.
- Paganotte, D.M., Sannomiya, M., Rinaldo, D., Vilegas, W., Salgado, H.R.N., 2016. *Operculina macrocarpa*: chemical and intestinal motility effect in mice. *Rev. Bras. Farmacogn.* 26, 427-432.
- Paiva, L.A., Alencar Cunha, K.M., Santos, F.A., Gramosa, N.V., Silveira, E.R., Rao, V.S., 2002. Investigation on the wound healing activity of oleo-resin from *Copaifera langsdorffi* in rats. *Phytother. Res.* 16, 737-739.
- Paul, E. L., Lunardelli, A., Caberlon, E., Oliveira, C.B., Santos, R.C., Biolchi, V., Bastos, C.M., Moreira, K.B., Nunes, F.B., Gosmann, G., Oliveira, J.R., 2009. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Baccharis trimera* aqueous extract on induced pleurisy in rats and lymphoproliferation *in vitro*. *Inflammation* 32, 419-425.

- Pawar, S. P., Sathwane, P.N., Metkar, B.R., Pal, S.C., Kasture, V.S., Kasture, S.B., 2000. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Anacardium occidentale* leaf extracts. *Anc. Sci. Life*, 19, 169-73.
- Pereira, N.A., Jaccoud, R.J.S., Mors, W.B., 1996. Triaga Brasilica: renewed interest in a seventeenth-century panacea. *Toxicon* 34, 511-516.
- Pereira, T.B., Rocha e Silva, L.F., Amorim, R.C., Melo, M.R., Zacardi de Souza, R.C., Eberlin, M.N., Lima, E.S., Vasconcellos, M.C., Pohlit, A.M., 2014. *In vitro* and *in vivo* anti-malarial activity of limonoids isolated from the residual seed biomass from *Carapa guianensis* (andiroba) oil production. *Malaria J.* 13, 317.
- Pinto, S.C., Bueno, F.G., Panizzon, G.P., Morais, G., Santos, P.V., Baesso, M.L., Leite-Mello, E.V., Mello, J.C., 2015. *Stryphnodendron adstringens*: clarifying wound healing in Streptozotocin-Induced diabetic rats. *Planta Med.* 81, 1090-1096.
- Pisonis, G. 1648. *Historiae Naturalis & Medicae. De Arboribus, Fruticibus & Herbis Medicinalibus, ac Alimentosis in Brasilia.* Amsterdam: Elsevier.
- Raupp, I.M., Sereniki, A., Virtuoso, S., Ghislandi, C., Cavalcanti e Silva, E.L., Trebien, H.A., Miguel, O.G., Andreatini, R., 2008. Anxiolytic-like effect of chronic treatment with *Erythrina velutina* extract in the elevated plus-maze test. *J. Ethnopharmacol.* 118, 295-299.
- Reddy, J.S., Rao, P.R., Reddy, M.S., 2002. Wound healing effects of *Heliotropium indicum*, *Plumbago zeylanicum* and *Acalypha indica* in rats. *J. Ethnopharmacol.* 79, 249-251.
- Reis, G.O., Vicente, G., Carvalho, F.K., Heller, M., Micke, G.A., Pizzolatti, M.G., Fröde, T.S., 2014. *Croton antispyhiliticus* Mart. attenuates the inflammatory response to carrageenan-induced pleurisy in mice. *Inflammopharmacology* 22, 115-126.
- Rivera-Arce, E., Chávez-Soto, M.A., Herrera-Arellano, A., Arzate, S., Agüero, J., Feria-Romero, I. A., Cruz-Guzmán, A., Lozoya, X., 2007. Therapeutic effectiveness of a *Mimosa tenuiflora* cortex extract in venous leg ulceration treatment. *J. Ethnopharmacol.* 109, 523-528.
- Rocha e Silva, L.F., Nogueira, K.L., Pinto, A.C., Katzin, A.M., Sussmann, R.A., Muniz, M.P., Andrade Neto, V.F., Chaves, F.C., Coutinho, J.P., Lima, E.S., Krettli, A.U., Tadei, W.P., Pohlit, A.M., 2015. *In vivo* antimalarial activity and mechanisms of action of 4-nerolidylcatechol derivatives. *Antimicrob. Agents. Ch.* 59, 3271-3280.
- Roersch, C.M., 2010. *Piper umbellatum* L.: a comparative cross-cultural analysis of its medicinal uses and an ethnopharmacological evaluation. *J. Ethnopharmacol.* 131, 522-537.

- Santos, A.O., Ueda-Nakamura, T., Dias Filho, B.P., Veiga Junior, V.F., Pinto, A.C., Nakamura, C.V., 2008. Antimicrobial activity of Brazilian copaiba oils obtained from different species of the *Copaifera* genus. Mem. I. Oswaldo Cruz, 103, 277-281.
- Santos, O.J., Malafaia, O., Ribas-Filho, J.M., Czeczko, N.G., Santos, R.H., Santos, R.A., 2013. Influence of *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira) and *Carapa guianensis* Aublet (andiroba) in the healing process of gastrorrhaphies. Arq. Bras. Cir. Dig. 26, 84-91.
- Santos, J.L., Dantas, R.E., Lima, C.A., Araújo, S.S., Almeida, E.C., Marçal, A.C., Estevam, C.S., 2014. Protective effect of a hydroethanolic extract from *Bowdichia virgilioides* on muscular damage and oxidative stress caused by strenuous resistance training in rats. J. Int. Soc. Sports Nutr. 11, 58.
- Santos, E.C., Bicca, M.A., Blum-Silva, C.H., Costa, A.P., Dos Santos, A.A., Schenkel, E.P., Farina, M., Reginatto, F.H., de Lima, T.C., 2015. Anxiolytic-like, stimulant and neuroprotective effects of *Ilex paraguariensis* extracts in mice. Neuroscience 292, 13-21.
- Santos Rosa, D., Faggion, S.A., Gavin, A.S., Anderson de Souza, M., Fachim, H.A., Ferreira dos Santos, W., Soares Pereira, A.M., Cunha, A.O., Belebony, R.O., 2012. Erysothrine, an alkaloid extracted from flowers of *Erythrina mulungu* Mart. ex Benth: evaluating its anticonvulsant and anxiolytic potential. Epilepsy Behav. 23, 205-212.
- Sarria, A.L., Soares, M.S., Matos, A.P., Fernandes, J.B., Vieira, P.C., Silva, M.F., 2011. Effect of triterpenoids and limonoids isolated from *Cabralea canjerana* and *Carapa guianensis* (Meliaceae) against *Spodoptera frugiperda* (J. E. Smith). Z. Naturforsch. 66, 245-250.
- Seito, L.N., Ruiz, A.L., Vendramini-Costa, D., Tinti, S.V., Carvalho, J.E., Bastos, J.K., Di Stasi, L.C., 2011. Antiproliferative activity of three methoxylated flavonoids isolated from *Zeyheria montana* Mart. (Bignoniaceae) leaves. Phytother. Res. 25, 1447-1450.
- Singh, B.R., Singh, V., Ebibeni, N., Singh, R.K., 2013. Antimicrobial and herbal drug resistance in enteric bacteria isolated from faecal droppings of common house Lizard/Gecko (*Hemidactylus frenatus*). Int. J. Microbiol. doi: [10.1155/2013/340848](https://doi.org/10.1155/2013/340848).
- Siskind, D., Robert, C., Crawford, S., 2014. Cestrum parqui and psychosis. Australas Psychiatry, 22, 305-306.
- Sosa, S., Balick, M.J., Arvigo, R., Esposito, R.G., Pizza, C., Altinier, G., Tubaro, A., 2002. Screening of the topical anti-inflammatory activity of some Central American plants. J. Ethnopharmacol. 81, 211-215.

- Souza-Almeida, E.S., Filho, V.C., Niero, R., Clasen, B.K., Balogun, S.O., Oliveira Martins, D.T., 2011. Pharmacological mechanisms underlying the anti-ulcer activity of methanol extract and canthin-6-one of *Simaba ferruginea* A. St-Hil.in animal models. *J. Ethnopharmacol.* 134, 630-636.
- Souza, A.B., Martins, C.H., Souza, M.G., Furtado, N.A., Heleno, V.C., de Sousa, J.P., Rocha, E.M., Bastos, J.K., Cunha, W.R., Veneziani, R.C., Ambrósio, S.R., 2011. Antimicrobial activity of terpenoids from *Copaifera langsdorffii* Desf. against cariogenic bacteria. *Phytother. Res.* 25, 215-220.
- Suzigan, M.I., Battochio, A.P., Coelho, K.L., Coelho, C.A., 2009. An aqueous extract of *Bidens pilosa* L. protects liver from cholestatic disease: experimental study in young rats. *Acta Cir. Bras.* 24, 347-352.
- Thomazzi, S.M., Silva, C.B., Silveira, D.C., Vasconcellos, C.L., Lira, A.F., Cambui, E.V., Estevam, C.S., Antonioli, A.R., 2010. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Bowdichia virgilioides* (sucupira). *J. Ethnopharmacol.* 127, 451-456.
- Truiti, M.C., Sarragiotto, M.H., Abreu Filho, B.A., Nakamura, C.V., Dias Filho, B.P., 2003. *In vitro* antibacterial activity of a 7-*O*-beta-D-glucopyranosyl-nutanocoumarin from *Chaptalia nutans* (Asteraceae). *Mem. I. Oswaldo Cruz* 98, 283-286.
- Tsai, J.C., Peng, W.H., Chiu, T.H., Lai, S.C., Lee, C.Y., 2011. Anti-inflammatory effects of *Scoparia dulcis* L. and betulinic acid. *Am. J. Chin. Med.* 39, 943-956.
- Vargas, F.S., Almeida, D.O.P., Aranha, E.S., Boleti, A.P.A., Newton, P., Vasconcellos M.C., Junior, V.F., Lima, E.S., 2015. Biological activities and cytotoxicity of diterpenes from *Copaifera* spp. Oleoresins. *Molecules* 20, 6194-6210.
- Villalba, M.A., Carmo, M.I., Leite, M.N., Sousa, O.V., 2007. Atividades farmacológicas dos extratos de *Zanthoxylum chiloperone* (Rutaceae). *Rev. Bras. Farmacogn.*, 17, 236-241.
- Vilela, F.C., Bitencourt, A.D., Cabral, L.D., Franqui, L.S., Soncini, R., Giusti-Paiva, A., 2010. Anti-inflammatory and antipyretic effects of *Sonchus*. *J. Ethnopharmacol.* 127, 737-741.
- Weniger, B., Robledo, S., Arango, G.J., Deharo, E., Aragón, R., Muñoz, V., Callapa, J., Lobstein, A., Anton, R., 2001. Antiprotozoal activities of Colombian plants. *J. Ethnopharmacol.* 78, 193-200.
- WHO, 2002. Traditional Medicine Strategy 2002-2005, World Health Organization, Geneva.

- Yamaguchi, M.U., Garcia, F.P., Cortez, D.A., Ueda-Nakamura, T., Filho, B.P., Nakamura, C.V., 2011. Antifungal effects of ellagitannin isolated from leaves of *Ocotea odorifera* (Lauraceae). *Antonie Van Leeuwenhoek* 99, 507-514.
- Yong, Y.K., Zakaria, Z.A., Kadir, A.A., Somchit, M.N., Ee Cheng Lian, G., Ahmad, Z., 2013. Chemical constituents and antihistamine activity of *Bixa orellana* leaf extract. *BMC Complem. Altern. Med.* doi: 10.1186/1472-6882-13-32.
- Zippel, J., Deters, A., Hensel, A., 2009. Arabinogalactans from *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poiret bark as active principles for wound-healing properties: specific enhancement of dermal fibroblast activity and minor influence on HaCaT keratinocytes. *J. Ethnopharmacol.* 124, 391-396.

Box 1. Plants from the Formulary and Medical Guide, their uses, first edition of publication and recent studies correlated with the traditional uses

FAMILY/SCIENTIFIC NAME	POPULAR NAME	PART/ INDICATION	EDITION	RECENT STUDIES CORRELATED WITH USE
AMARANTHACEAE <i>Chenopodium ambrosioides</i> L. 5, 6	herva de santa maria	Vermifuge	1864	Amoebicidal (Avila-Blanco et al., 2014), acaricidal (Kouam et al., 2015), antischistosomal (Kamel et al., 2011)
ANACARDIACEAE <i>Anacardium occidentale</i> L. 1, 5, 6	cajueiro, acaju	Lupus, acne, eczema, ulcers, psoriasis, leprosy	1874	Anti-inflammatory, wound healing (Olajide et al., 2004; Pawar et al., 2000)
<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi 1, 3, 4, 5, 6	aroeira, corneiba	Leaves to treat ulcers, bark astringent, to treat leg oedemas	1864	Wound healing (Estevão et al., 2013), gastric ulcer (Santos et al., 2013)
APOCYNACEAE <i>Geissospermum vellosii</i> Allemão	camará-de-bilro, camará-do-mato, pao pereira, forquilha, pau de pente	Bark to treat intermittent fevers and tonic	1864	Antiplasmodial (Mbeunkui et al., 2012)
AQUIFOLIACEAE <i>Ilex paraguariensis</i> A. St.-Hil. 3, 4, 5, 6	mate, congonha	Stimulant, sudorific, digestive ¹	1874	Stimulant (Santos et al., 2015)
ARISTOLOCHIACEAE <i>Aristolochia trilobata</i> L. ²	milhomens, jarrinha	Lack of appetite, fevers, skin ulcers	1864	Topical antiinflammatory (Sosa et al., 2002); antibacterial (Camporese et al., 2003)
ASTERACEAE <i>Acanthospermum australe</i> (Loefl.) Kuntze ⁵	picão da praia	Tonic, diuretic, intermittent fevers	1864	Antimalarial (Carvalho et al., 1991; Carvalho and Krettli, 1991)
<i>Ageratum conyzoides</i> L. ^{4, 5}	herva de são joão, mentrasto	Stimulant, antidiarrheal, baths	1864	Antimicrobial (Singh et al., 2013; Adetutu et al., 2012)
<i>Ayapana triplinervis</i> (Vahl) R.M.King & H.Rob. ^{5, 6}	japana, ayapana	Sudorific, wound healing	1864	Antibacterial (Gupta et al., 2002)
<i>Baccharis genistelloides</i> (Lam.) Pers.; <i>Baccharis crispa</i> Spreng. ^{3, 5, 6}	carqueja amargosa	Tonic, febrifuge	1864	Anti-inflammatory (Nogueira et al., 2011; Paul et al., 2009)
<i>Bidens pilosa</i> L. ⁵	picão, cuambú, guambú	Jaundice, ulcers	1874	Hepatoprotective (Kwiecinski et al., 2011; Suzigan et al., 2009)
<i>Chaptalia nutans</i> (L.) Pol.	língua de vaca	Tonic, bronchitis, skin ulcers	1874	Antibacterial (Truiti et al., 2003); Antiinflammatory (Badilla et al., 1999)
<i>P. sagittalis</i> (Lam.) Cabrera ⁵	quitoco, caculucage	Excitant, digestive	1864	Gastroprotective (Figueredo et al., 2011)

Box 1. continuation

<i>Sonchus oleraceus</i> L.	serralhinha	Aperient, diuretic, jaundice, nephritis	1874	Anti-inflammatory (Vilela et al., 2010)
BIGNONIACEAE <i>Zeyheria montana</i> Mart.	mandioquinha do campo, bolsa de pastor	Roots skin disease	1874	Antiproliferative (Seito et al., 2011), antiinflammatory, antinociceptive (Guenka et al., 2008)
BIXACEAE <i>Bixa orellana</i> L. ^{1, 2, 5}	urucu, orucu	Expectorant, bronchitis	1864	Antimicrobial (Fleischer et al., 2003; Castello et al., 2002), antihistamine (Yong et al., 2013)
BORAGINACEAE <i>Heliotropium indicum</i> L. ⁵	aguará-ciunhá-açú, jacuá-acanga	Skin ulcers and burns	1874	Wound healing (Dash and Murthy, 2011; Reddy et al., 2002)
CONVOLVULACEAE <i>Operculina</i> sp. ^{5, 6}	batata de purga, ipú, jalapa, purga de amaro leite, de cayapó, gentio, de João Paes	Roots and seeds purgative	1874	Laxative (Paganotte et al., 2016; Michelin and Salgado, 2004)
CRASSULACEAE <i>Kalanchoe crenata</i> (Andrews) Haw. ³	sayão	Leaves as wound healing	1864	Antiinflammatory (Costa et al., 2006; Ibrahim et al., 2002)
DILLENIACEAE <i>Curatella americana</i> L. ^{3, 4, 5}	sambaiba	Barks astringent, skin ulcers	1874	Anti-ulcerogenic (Hiruma-Lima et al., 2009)
EUPHORBIACEAE <i>Joannesia princeps</i> Vell. ^{1, 5}	anda-açu, purga de gentio, paulistas, coco de purga, fruta-de-arara	Purgative	1864	Episodes of diarrhea (Nishioka and Escalante, 1997)
<i>Croton antisyphiliticus</i> Mart. ^{3, 5}	herva mular, alcanphoreira, curraleira, pé de perdiz	Leaves sudorific, skin ulcers, stimulant	1874	Antiinflammatory (Reis et al., 2014)
FABACEAE <i>Bowdichia virgilioides</i> Kunth ^{5, 6}	sebipira, sucopira	Bark tonic and diaphoretic, to treat skin diseases	1874	Sport resistance (Santos et al., 2014), skin disease (Agra et al., 2013); antiinflammatory (Barros et al., 2010; Thomazzi et al., 2010)
<i>Copaifera</i> spp. ^{1, 4, 5, 6}	copahiba	Astringent, blennorrhagy and other venereal diseases	1864	Wound healing (Paiva et al., 2002); Antiinflammatory (Vargas et al., 2015; Gelmini et al., 2013); Antimicrobial (Souza et al., 2011; Santos et al., 2008)
<i>Dahlstedtia pinnata</i> (Benth.) Malme	timbó boticário	Narcotic, liver disorders	1888	Sedative effect (Della Loggia et al., 1981)

Box 1. continuation

<i>Erythrina</i> spp. ⁶	mulungú, crista de galo	Bark sedative, seeds are poison	1874	Anxiolytic (Santos Rosa et al., 2012; Raupp et al., 2008)
<i>Mimosa tenuiflora</i> (Willd.) Poir. ⁵	jurema	Narcotic, skin ulcers	1874	Wound healing (Zippel et al., 2009; Rivera-Arce et al., 2007)
<i>Parapiptadenia rigida</i> (Benth.) Brenan ⁵	angico	Bronchitis, liver disorders	1874	Antimicrobial, analgesic, anti-inflammatory (Araújo et al., 2014)
<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville ^{3, 5, 6}	barbatimão	Barks astringent, venereal disease, wound healing	1874	Wound healing (Pinto et al., 2015; Coelho et al., 2010), candidiasis (Morey et al., 2015; Luiz et al., 2015; Ishida et al., 2006)
HYPERICACEAE <i>Hypericum brasiliense</i> Choisy ^{5, 6}	alecrim bravo	Snake bites, aromatic baths	1920	Snake bites (Dal Belo et al., 2013)
<i>Hypericum connatum</i> Lam. ⁵	orelha de gato	Astringent, throat inflammation	1874	Oral lesions (Fritz et al., 2007), antibacterial (Fратиanni et al., 2013)
LAURACEAE <i>Licaria puchury-major</i> (Mart.) Kosterm. ⁵	puchury, pichurim	Seeds stimulant, tonic, dyspepsy, leucorrhea	1874	Psychopharmacological (Carlini et al., 1983)
<i>Ocotea odorifera</i> (Vell.) Rohwer ⁵	Pereiorá, casca preciosa	Nervous system, leucorrhea, oedema, antidiarrheal	1874	Antifungal (Yamaguchi et al., 2011)
LECYTHIDACEAE <i>Bertholletia excelsa</i> Bonpl. ⁵	castanha do maranhão, do pará	Barks jaundice, intermittent fever, renal calculi	1892	Antiplasmodial (Oliveira et al., 2015)
LOGANIACEAE <i>Spigelia laurina</i> Cham. & Schltld. ⁵	espigelia, arapabaca	Vermifuge	1892	Anthelmintic (Ademola et al., 2007; Jegedeet al., 2006)
<i>Strychnos pseudoquina</i> A.St.-Hil. ^{3, 4, 5, 6}	quina do campo	Bark intermittent fevers	1874	Antimalarial (Andrade-Neto et al., 2003)
LORANTHACEAE <i>Struthanthus marginatus</i> (Desr.) Blume ⁶	herva de passarinho, enxerto de passarinho	Leaves to treat lung diseases	1888	Antimicobacterial (Leitão et al., 2013)
MALVACEAE <i>Gossypium</i> spp. ^{5, 6}	algodoeiro	Wounds, erysipelas	1864	Wound healing (Annan and Houghton, 2008)
MELIACEAE <i>Cabralea canjerana</i> (Vell.) Mart. ^{5, 6}	canjerana	Oil prevent insect bites, bark purgative and vomitive	1874	Insect repellent (Magrini et al., 2014)

Box 1. continuation

<i>Carapa guanensis</i> Aubl. ⁵	andiroba, carapa	Bark febrifuge and vermifuge, skin ulcers, insect repellent	1874	Antiplasmodial (Pereira et al., 2014; Miranda Júnior et al., 2012); vermifuge (Sarria et al., 2011); wound healing (Nayak et al., 2011; 2010); antimicrobial (Meccia et al., 2013); antiinflammatory (Henriques and Penido, 2014); insect repellent (Miot et al., 2004).
<i>Guarea guidonia</i> (L.) Sleumer ⁵	marinheiro, gitó	Bark purgative and vermifuge	1874	Antiprotozoal (Weniger et al., 2001)
<i>Trichilia</i> sp. ⁵	marinheiro de folha miúda	Roots to treat intermittent fevers	1874	Antimalarial (Castro et al., 1996)
MENISPERMACEAE <i>Cissampelos ovalifolia</i> DC. ^{2,3,4,5}	orelha de onça	Roots to treat snake bites and intermittent fevers	1874	Antimalarial (Fischer et al., 2004)
MYRTACEAE <i>Psidium pomiferum</i> L., <i>P. guajava</i> L. ^{1,5,6}	goiabeira	Leaves and barks antidiarrheal, leg oedema	1874	Antidiarrheal (Birdi et al., 2014; 2010; Ojewole et al., 2008); anti-inflammatory (Araujo et al., 2014; Jang et al., 2014)
PASSIFLORACE <i>Passiflora maliformis</i> L. ^{3,5}	maracujá	Convalescences	1920	Nutritive (Devi et al., 2013)
PHYLLANTHACEAE <i>Phyllanthus microphyllus</i> Kunth, <i>P. niruri</i> L. ⁵	herva pombinha	Diuretic	1864	Kidney troubles (Giribabu et al., 2014; Micali et al., 2006)
PHYTOLACCAEAE <i>Petiveria alliacea</i> L., <i>Seguiera floribunda</i> Benth. ⁵	pau de alho, cipó, guararema, ybirarema	Baths for rheumatic pain, hemorrhoid and dropsy	1874	Antinociceptive (Gomes et al., 2005), anti-inflammatory (Lopez-Martins et al., 2002)
PIPERACEAE <i>Piper mikanianum</i> (Kunth) Steud., <i>P. peltatum</i> L., <i>P. umbellatum</i> L. ^{1,2,3,5}	periparoba, aguaxima, caapeba	Leaves rheumatism and to treat ulcers; roots as stomachic, sudorific, intermittent fevers	1864	Anti-inflammatory (Iwamoto et al., 2015; Roersch, 2010). Antimalarial (Rocha e Silva et al., 2015)
PLANTAGINACEAE <i>Scoparia dulcis</i> L. ³	vassorinha, tupeçava	Bronchitis	1874	Antiinflammatory (Tsai et al., 2011)
RUBIACEAE <i>Carapichea ipecacuanha</i> (Brot.) L. Andersson ^{1,2,3,4,5}	ipecacuanha, poaya, ipéca	Roots vomitive, tonic, expectorant, antidiarrheal	1864	Several studies
<i>Palicourea rigida</i> Kunth ^{3,4,5}	herva de rato, don bernardo, douradinha de campo, gritadeira	Poison	1874	Toxic (Cook et al., 2014)
<i>Remijia ferruginea</i> (A.St.-Hil.) DC. ^{3,5,6}	quina da serra, remijio, do campo	Barks bitter, to treat intermittent fevers	1864	Antimalarial (Andrade-Neto et al., 2003)

Box 1. continuation

RUTACEAE <i>Zanthoxylum fagara</i> (L.) Sarg. 3,5	Coentrilho	Ear ache	1920	Antinociceptive, antiinflammatory (Villalba et al., 2007)
SAPINDACEAE <i>Paulinia cupana</i> Kunth ^{5,6}	Guaraná	Tonic, antidiarrheal	1864	Improves fatigue (Oliveira Campos et al., 2011)
SMILACACEAE <i>Smilax salsaparrilha</i> L., <i>S. syphilitica</i> Humb. & Bonpl. ex Willd. ^{5,6}	salsaparrilha, japecanga, salsaparrilha do brasil	Antisymphilitic, skin disease, rheumatism and gout	1864	Several studies with <i>Smilax</i> spp.
SIMAROUBACEAE <i>Simaba ferruginea</i> A.St.-Hil. ⁵	calunga	Dyspepsy, intermittent fevers	1874	Antiulcer (Souza-Almeida et al., 2011; Noldin et al., 2005)
<i>Simarouba amara</i> Aubl. ^{5,6}	Simaruba	Bitter, febrifuge, antidiarrheal	1864	Hepatoprotective (Maranhão et al., 2014); malaria (Franssen et al., 1997); gastrointestinal disorders (Caceres et al., 1990)
SOLANACEAE <i>Cestrum parqui</i> L'Hér. ⁵	coerana	Leaves stimulant, carminative	1874	Psychosis (Siskind et al., 2014)
<i>Physalis angulata</i> L. ^{3,5}	camapú, juápóca	Ear ache, tonic, liver disorders	1874	Antinociceptive (Bastos et al., 2006; Choi and Hwang, 2003)
<i>Solanum paniculatum</i> L. ^{1,2,3,5,6}	jurubeba, juripeba, jupeba	Roots liver disorders, leaves as wound healing	1874	Digestive (Mesia-Vela et al., 2002)
VERBENACEAE <i>Lantana camara</i> L. ^{5,6}	camará, cambará	Baths for rheumatism	1874	Anti-inflammatory (Ghoshet al., 2010)

Other historical references¹Cited by Piso (1648) (based in popular name)² Cited in Triaga Brasilica (Pereira et al., 1996)³Cited by Saint-Hilaire in his field book (Brandão et al., 2012)⁴ Cited by Gardner in his manuscripts (Fagg et al., 2015)⁵ Cited by Von Martius in *Materiae Medicae* (Martius, 1843)⁶ Cited in 1st edition of Brazilian Official Pharmacopoeia (Brandão et al., 2006)

Box 2. Plants from the Formulary and Medical Guide, their uses and first editions of publication

FAMILY/SCIENTIFIC NAME	POPULAR NAME	PART/ INDICATION	EDITION
ADOXACEAE <i>Sambucus australis</i> Cham. & Schltldl. ^{5,6}	sabugueiro do brasil	Flowers sudorific, roots purgative	1874
AMARANTHACEAE <i>Gomphrena arborescens</i> L.f. ^{3, 4, 5}	paratudo	Bitter, aromatic, debility, diarrhea, intermittent fevers, snake bites	1874
APIACEAE <i>Eryngium pristis</i> Cham. &Schltldl. ⁵	língua de tucano	Diuretic, throat inflammation	1874
APOCYNACEAE <i>Allamanda cathartica</i> L. ⁵	allamanda cathartica	Cathartic	1920
<i>Hancornia speciosa</i> Gomes ^{1, 3, 4, 5}	mangabeira	Antituberculosis	1888
<i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel ^{3, 5}	tiborna, raivosa	Juice drastic, intermittent fevers, jaundice	1874
<i>Himatanthus phagedaenicus</i> (Mart.) Woodson ⁵	sucuúba, sebuu-uva	Juice vermifuge, skin ulcers	1874
<i>Mandevilla alexicaca</i> (Mart. ex Stadelm.) M.F.Sales ⁵	purga do campo	Roots purgative, jaundice, oedema of abdominal viscera	1874
<i>Mandevilla longiflora</i> (Desf.) Pichon ⁵	flor de babado, flor de babeiro	Roots purgative, used in veterinary	1874
<i>Mandevilla tenuifolia</i> (J.C.Mikan) Woodson ^{4, 5}	purga de pastor	Roots purgative	1874
<i>Odontadenia puncticulosa</i> (Rich.) Pulle ⁵	cipó cururú	Purgative	1874
ARACEAE <i>Caladium bicolor</i> (Aiton) Vent. ⁵	tinhorão, papagaio,bezerro	Leaves for treat tonsilitis	1864
<i>Monstera adansonii</i> Schott ⁵	pau de cobra	Stimulant, narcotic, diuretic, purgative, emmenagogue	1897
<i>Philodendron imbe</i> Schott ex Kunth ⁵	imbé, tracuans	Skin ulcers, roots purgative	1874
<i>Pistia stratiotes</i> L. ⁵	flor d'água, lentilha d'água	Leaves to treat abcess and other skin diseases	1874
ARALIACEAE <i>Hydrocotyle bonariensis</i> Lam. ⁵	erva capitão, erva do capitão, acariçoba	Diuretic, liver disorders	1874
ARECACEAE <i>Copernicia prunifera</i> (Mill.) H.E.Moore ^{4, 6}	carnaúba	Roots diuretic, syphilis, rheumatism	1892
ASPARAGACEAE <i>Herreria salsaparrilha</i> Mart. ⁵	salsaparrilha, japecanga	Syphilis	1864

Box 2. continuation

ASTERACEAE <i>Acmella oleracea</i> (L.) R.K.Jansen ⁵	agrião do pará, jambú, nhambú, jambú-açú	Excitant, antiescorbutic	1864
<i>Baccharis articulata</i> (Lam.) Pers. ⁵	carqueja doce	Tonic, febrifuge and for aromatic baths	1874
<i>Baccharis ochracea</i> Spreng. ⁵	erva santa	Stomachic	1874
<i>Baccharis</i> spp.	alecrim selvagem, alecrim do mato	Stimulant, aromatic baths	1864
<i>Conoclinium prasiifolia</i> (DC.) R.M.King & H.Rob. ⁵	maria preta	Stimulant	1874
<i>Eclipta erecta</i> L. ⁵	tangaracá	Antidiarrheal	1874
<i>Elephantopus mollis</i> Kunth ^{3,5}	erva collegio, fumo bravo, erva grossa, suçuáya	Leaves emollient, roots to treat bronchitis and fevers	1864
<i>Mikania cordifolia</i> (L.f.) Willd. ⁵	erva de cobra	Snake bites	1874
<i>Mikania guaco</i> Kunth	guaco	Snake bites, cholera, respiratory diseases	1874
<i>Mikania officinalis</i> Mart. ⁵	coração de jesú	Tonic, stimulant and intermittent fevers	1874
<i>Sonchus levis</i> Vell.	serralha	Desobstruent and depurative	1874
BEGONIACE <i>Begonia hirtela</i> Link ⁵	surucura	Astringent, antidiarrheal	1864
<i>Begonia</i> spp. ⁵	azedinha do brejo, do sapo	Astringent, antidiarrheal	1874
BIGNONIACEAE <i>Anemopaegma arvense</i> (Vell.) Stellfeld ex de Souza	catuaba	Aphrodisiac	1920
<i>Crescentia cujete</i> L. ⁵	cabacinha	Barks antidiarrheal, fruits laxative and expectorant	1897
<i>Handroanthus serratifolius</i> (Vahl) S.Grose ⁵	ipeuva, cinco folhas	Diuretic, depurative, to treat syphilis and rheumatism	1897
<i>Jacaranda caroba</i> (Vell.) DC. ^{3,6}	caroba	Leaves against syphilis	1874
<i>Jacaranda procera</i> (Willd.) Spreng. ³	caroba	Antisymphilitic	1864
BORAGINACEAE <i>Echium plantagineum</i> L. ⁵	borracha chimarona	Leaves emollient	1874
<i>Heliotropium elongatum</i> (Lehm.) I.M.Johnst. ⁵	crista de galo	Respiratory disease	1874
BRASSICACEAE <i>Coronopus didymus</i> (L.) Sm. ⁵	mastruço	Antiescorbutic	1864
BROMELIACEAE <i>Tillandsia usneoides</i> (L.) L. ⁴	barba de velho	Antihemorrhoidal	1888
BURSERACEAE <i>Protium icicariba</i> (DC.) Marchand ^{1,5,6}	elemi	Skin diseases	1864
CACTACEAE <i>Hylocereus setaceus</i> (Salm-Dyck) R.Bauer ⁵	jamacurú, cumbéba, mandacarú, urumbéba	Fruits antiescorbutic, fevers, gastritis, pulmonar and skin disease	1874

Box 2. continuation

CALOPHYLLACEAE <i>Kielmeyera speciosa</i> A.St.-Hil. ^{3,5}	malva do campo, folha santa, pinhão	Leaves emollient	1874
CANNACEAE <i>Canna glauca</i> L. ⁵	imberi, albará, erva dos feridos	Rheumatic pain, wound healing and skin ulcers	1874
CARICACEAE <i>Jacaratia spinosa</i> (Aubl.) A.DC.	jaracatiá	Juice of fruit is vermifuge	1874
CELASTRACEAE <i>Hippocratea volubilis</i> L.	amendoeira do mato	Febrifuge, snake bites, expectorant	1920
CLUSIACEAE <i>Clusia insignis</i> Mart. ⁵	quapoy, aqui	Flowers for dry skin	1888
COMBRETACEAE <i>Terminalia argentea</i> Mart. ⁵	caxaporra do gentio	Resin purgative	1874
COMMELINACEAE <i>Commelina erecta</i> L. ^{3,5}	trapoeraba-rana, marianinha	Diuretics, dropsy, baths for rheumatism	1874
<i>Tripogandra diuretica</i> (Mart.) Handlos ^{5,6}	trapoeraba	Diuretics, dropsy	1864
CONVOLVULACEAE <i>Cuscuta umbellata</i> Kunth ^{3,5,6}	cipó de chumbo	Juice as wound healing	1864
COSTACEAE <i>Costus spiralis</i> (Jacq.) Roscoe	canna do brejo, macaco, matto, pacocaatinga, uacayá	Leucorrhoea	1874
CUCURBITACEAE <i>Cayaponia espelina</i> (Silva Manso) Cogn. ⁶	cerejeira de purga, espelina, tomba	Tonic, stomachic, purgative, emetic, liver disorders	1874
<i>Cayaponia pilosa</i> (Vell.) Cogn. ⁵	cayapó, anna pinta	Seeds purgative, depurative, skin disease, emmenagogue	1874
<i>Cayaponia martiana</i> (Cogn.) Cogn. ⁵	tayuyá, abóbora do mato,	Fruits dropsy, purgative, amenorrhoea, leaves to treat ulcers	1864
<i>Fevillea cordifolia</i> L. ⁵	nhandiroba	stomachic, purgative, emetic, liver disorders	1874
<i>Luffa operculata</i> (L.) Cogn. ⁵	bucha dos paulistas, purga de João Paes, buchinha	Purgative	1874
CYATHEACEAE <i>Cyathea microdonta</i> (Desv.) Domin ⁵	rabo de bugio	Bronchitis	1874
CYPERACEAE <i>Kyllinga odorata</i> Vahl ⁵	capim cheiroso, cidreira, marinho, acapé, jarapé	Carminative, antispasmodic, sudorific, diuretic	1874
DILLENIACEAE <i>Davilla rugosa</i> Poir. ^{3,5,6}	sambaibinha, cipó de carijó, cipó de caboclo	Leaves to treat oedema of legs and testicles	1874
DROSERACEAE <i>Drosera</i> spp. ³	drosera	Antitussigen	1920

Box 2. continuation

EUPHORBIACEAE			
<i>Cnidocolus urens</i> (L.) Arthur var. <i>urens</i> ⁵	queimadeira, pinha	Impingen	1888
<i>Croton campestris</i> A.St.-Hil., <i>C. fulvus</i> Mart. ^{3,5}	velame do campo	Roots purgative	1874
<i>Euphorbia hyssopifolia</i> L. ^{3,5}	erva de santa luzia	Eyes disorders, skin ulcers	1864
<i>Euphorbia papillosa</i> A.St.-Hil. ⁵	maleiteira, leiteira	Purgative	1874
<i>Euphorbia potentilloides</i> Boiss. ⁵	andorinha, erva de passarinho	Skin and eyes ulcers	1874
<i>Hevea guianensis</i> Aubl. ⁵	borracha, cautchuc, goma elástica, seringa	Tuberculosis	1874
<i>Hura crepitans</i> L. ⁵	assacú	Leprosy	1864
<i>Jatropha elliptica</i> (Pohl) Oken ^{3,5}	jalapão, tiú, raiz de lagarto	Roots purgative, jaundice, dropsy	1874
FABACEAE			
<i>Andira fraxinifolia</i> Benth. ^{1,3,5}	angelim	Vermifuge	1864
<i>Andira inermis</i> (W.Wright) DC.	andira inermis	Bark vermifuge and purgative	1897
<i>Arachis hypogaea</i> L. ^{5,6}	mandobi, amendoim	Aphrodisiac	1874
<i>Dipteryx odorata</i> (Aubl.) Willd. ⁵	cumarú, fava tonka	Tonic	1874
<i>Hymenaea stigonocarpa</i> Mart., <i>Hymenaea martiana</i> Hayne, <i>Hymenaea courbaril</i> L. ^{1,3,4,5}	jatahy, jatahyba, jetehy, jatobá	Resin hemoptysis	1874
<i>Leptolobium elegans</i> Vogel	perobinha do campo	To treat epilepsy, antisymphilitic	1920
<i>Myroxylon balsamum</i> (L.) Harms ^{2,6}	bálsamo de tolú	Bronchitis	1864
<i>Pachyrrhizus erosus</i> (L.) Urb.	jacatupé	Antidiarrheal, antihemorrhoidal	1888
<i>Senna occidentalis</i> (L.) Link ^{2,5,6}	fedegoso, pajámariobá, pájomarioba	Roots diuretic, tonic, dropsy	1864
<i>Senna rugosa</i> (G.Don) H.S.Irwin & Barneby ⁵	amendoirana, alcaçuz bravo, bico de corvo, boi gordo, paratudo	Vermifuge	1874
GENTIANACEAE			
<i>Calolisianthus pendulus</i> (Mart.) Gilg, <i>Calolisianthus amplissimus</i> (Mart.) Gilg ⁵	genciana brasileira	Roots febrifuge	1874
<i>Deianira</i> sp. ^{3,4,5}	centáurea menor do brasil	Bitter flowers sell as centaurea in Europe	1892
<i>Potalia resinifera</i> Mart. ⁵	anabi	Leaves astringent, to treat ophtalmia	1874
HUMIRIACEAE			
<i>Endopleura uchi</i> (Huber) Cuatrec.	uxi	Seeds hemostatic	1874
HYPERICACEAE			
<i>Vismia guianensis</i> (Aubl.) Choisy ⁵	caaopiá, pau de lacre	Purgative	1874
IRIDACEAE			
<i>Trimezia galaxioides</i> (Gomes) Ravenna ⁵	baririçó, maririçó	Roots purgative	1864
<i>Trimezia juncifolia</i> (Klatt) Benth. & Hook.f. ^{4,5}	ruibarbo do campo, pireto	Roots purgative	1920

Box 2. continuation

KRAMERIACEAE <i>Krameria argentea</i> Mart. ex Spreng. ^{5,6}	ratânia do brasil, da terra	Astringent	1888
LAMIACEAE <i>Hyptis radicans</i> (Pohl) Harley & J.F.B.Pastore ^{5,6}	paracary, hortelã brava, mentrasto, meladinha	Asthma and snake bites	1874
<i>Leonotis nepetifolia</i> (L.) R.Br. ^{5,6}	cordão de frade, cordão de são francisco, leonuro	Excitant, baths for children	1864
<i>Ocimum americanum</i> L. ⁵	alfavaca do campo, remedio do vaqueiro	Excitant, sudorific, constipation	1864
<i>Vitex megapotamica</i> (Spreng.) Moldenke ⁵	tarumá	Baths for rheumatism	1874
LAURACEAE <i>Aniba puchury-minor</i> (Mart.) Mez ⁵	puchury-miri	Same as Puchury	1874
<i>Cinnamomum verum</i> J.Presl ⁵	canela	Dyspepsy, antidiarrheal	1920
<i>Dicypellium caryophyllaceum</i> (Mart.) Nees ^{2,5,6}	pau de cravo, cravo maranhão, imyráquiynhá	Aromatic	1874
<i>Ocotea cujumary</i> Mart. ⁵	cujumary	Seeds for dyspepsy	1874
<i>Ocotea cymbarum</i> Kunth ⁵	sassafrás do brasil, pau sassafrás	Barks tonic	1874
<i>Ocotea longifolia</i> Kunth ⁵	canela de cheiro	Oil for rheumatic pain and spasm of muscle	1874
<i>Nectandra reticulata</i> (Ruiz & Pav.) Mez ⁵	canela preta	Aromatic, emmenagogue and stomachic	1874
<i>Sassafras albidum</i> (Nutt.) Nees ¹	sassafrás	Syphylis, wound healing, rheumatism	1864
LECYTHIDACEAE <i>Cariniana legalis</i> (Mart.) Kuntze	jequitibá	Astringent, antidiarrheal	1864
<i>Eschweilera grandiflora</i> (Aubl.) Sandwith ⁵	sapucaieira	Diuretic, jaundice, hepatitis, intermittent fevers	1874
<i>Gustavia hexapetala</i> (Aubl.) Sm. ⁵	janiparindiba	Leaves for liver disorders	1874
LINDERNIACEAE <i>Lindernia difusa</i> (L.) Wettst. ⁵	caa-ataya, erva de ferro, mata cana, orelha de rato, purga de joão paes	Emetic	1874
LOGANIACEAE <i>Strychnos toxifera</i> R.H.Schomb. ex Benth. ⁵	curare, ervadura, uiráry, ticúna, woorara	Muscle relaxant	1874
MALVACEAE <i>Guazuma ulmifolia</i> Lam. ^{3,5}	mutamba, guazuma	Astringent, skin/scalp disease	1897
<i>Helicteres sacarolha</i> A. St.-Hil. ^{3,5}	sacarolha, rosea para mulas	Venereal disease, emollient	1874
<i>Pavonia sidifolia</i> Kunth ⁵	malva diurética	Emollient, diuretic, dysuria	1888
<i>Sida planicaulis</i> Cav. ⁵	vassoura	Emollient	1864
<i>Sphanalcea bonariensis</i> (Cav.) Griseb. ⁵	malvaisco	Emollient against cough	1888

Box 2. continuation

<i>Triumfetta eriocarpa</i> A.St.-Hil., <i>T. semitriloba</i> Jacq., <i>T. sepium</i> A.St.-Hil., Juss. & Cambess. ⁵	carrapicho de calçada	Blennorrhoea	1874
<i>Urena lobata</i> L. ^{3,5,6}	guaxima, malvaisco	Emollient	1864
<i>Urena sinuata</i> L. ⁵	carrapicho	Flowers emollient against cough	1874
<i>Waltheria communis</i> A.St.-Hil. ^{3,5,6}	douradinha	Emollient against cough	1874
MELASTOMACEAE <i>Miconia cinnamomifolia</i> (DC.) Naudin	erva dutra	Leaves antidiarrheal	1874
MELIACEAE <i>Guarea macrophylla</i> ssp. <i>spicaeflora</i> (A.Juss.) T.D.Penn. ⁵	marinheiro de folha larga, tuaiussú, utuapoca	Bark and roots purgative	1874
MENISPERMACEAE <i>Chondrodendron platyphyllum</i> (A.St.-Hil.) Miers * ^{††}	abutua, butua, parreira brava	Roots for intermittent fevers	1864
<i>Cissampelos glaberrima</i> A.St.-Hil. ^{2,5}	cipó de cobra, caapeba, erva de nossa senhora	Snake bites	1874
MORACEAE <i>Dorstenia arifolia</i> Lam., <i>D. brasiliensis</i> Lam. ^{2,3,5,6}	contraerva, caapiá, carapiá, caxapiá, cayapiá	Roots excitant, fevers, emmenagogue	1874
<i>Ficus adhatodifolia</i> Schott ex Spreng. ⁵	coajinguva, cuáxinguba	Vermifuge	1874
<i>Ficus gomelleira</i> Kunth & C.D.Bouché ⁵	gameleira, figueira branca	Vermifuge, purgative	1888
MYRISTICACEAE <i>Virola bicuhyba</i> (Schott ex Spreng.) Warb. ⁵	bicuiba, bucuúba, moscadeira do brasil	Seeds to treat rheumatic pain	1874
<i>Virola sebifera</i> Aubl. ⁵	ucuuba	Rheumatism	1874
MYRTACEAE <i>Blepharocalyx salicifolius</i> (Kunth) O.Berg, <i>Campomanesia pubescens</i> (Mart. ex DC.) O.Berg ^{3,5}	guabiroba	Leaves antidiarrheal, leucorrhoea	1874
<i>Eugenia ayacuchae</i> Steyerm. ^{1,4,6}	jaboticaba	Astringent, fruit for treat tonsillitis	1864
<i>Eugenia pyriformis</i> Cambess. ⁵	uvalheira	Refreshing	1874
NYCTAGINACEAE <i>Boerhavia coccinea</i> Mill. ^{3,6}	erva tostão, tangaraca	Diuretic, liver disorders	1864
OCHNACEAE <i>Ouratea</i> sp. ³	batiputá	Oil from seeds to treat rheumatism	1888
ORCHIDACEAE <i>Vanilla planifolia</i> Jacq. ex Andrews ^{5,6}	baunilha	Stimulant, aphrodisiac, emmenagogue, diuretic	1864
PHYLLANTHACEAE <i>Phyllanthus brasiliensis</i> (Aubl.) Poir. ⁵	conabi	Leaves emetic	1874

Box 2. continuation

PHYTOLACCACEAE <i>Petiveria alliacea</i> L. ^{5,6}	pipi, raiz de guiné	Stimulant	1864
PIPERACEAE <i>Piper anisum</i> (Spreng.) Angely ^{2,3,5}	jaborandi	Aromatic, sialagogue, odontalgic	1874
PLUMBAGINACEAE <i>Limonium brasiliense</i> (Boiss.) Kuntze ⁶	guaycuru, baycuru	Roots astringent	1897
<i>Plumbago scandens</i> L. ^{4,5}	queimadeira, loco, caa-pomonga	Vesicant, ear ache	1888
POLYGALACEAE <i>Acantocladus brasiliensis</i> Klotzsch ex Hassk.	laranjeirinha do mato	Cholics	1874
POACEAE <i>Andropogon bicornis</i> L. ⁵	sapé	Diuretic	1864
<i>Stenotaphrum secundatum</i> (Walter) Kuntze ⁵	grama da praia	Roots emollient, diuretic, to treat inflammation	1874
POLYGONACEAE <i>Polygonum punctatum</i> Elliott, <i>Muehlenbeckia sagittifolia</i> (Ortega) Meisn. ^{3,5}	erva de bicho, acataya, capeticova, cataya, persicaria, pimenta d'agua	Stimulant, diuretic, emmenagogue, antihemorrhoidal	1864
ROSACEAE <i>Prunus myrtifolia</i> (L.) Urb. ⁵	cerejeira, gingeira brava	Stimulant, neuralgia, liver disorders, antiemetic	1874
RUBIACEAE <i>Chiococca alba</i> (L.) Hitchc. ^{3,4,5}	cainca, cainana, cipó cruz, cruzeirinha, fedorenta, raiz de frade, preta	Roots diuretic, purgative, dropsy, snake bites	1864
<i>Coutarea hexandra</i> (Jacq.) K.Schum. ^{4,5}	quina do brasil, quina-de-pernambuco	Bark intermittent fevers	1864
<i>Ladenbergia cujabensis</i> Klotzsch	quina de cuiabá	Barks bitter, to treat intermittent fevers	1864
<i>Ladenbergia hexandra</i> (Pohl) Klotzsch	quina do rio de janeiro	Bark intermittent fevers	1874
<i>Ladenbergia lambertiana</i> (Mart.) Klotzsch ⁵	quina do brasil	Barks bitter, to treat intermittent fevers	1864
<i>Remijia firmula</i> (Mart.) Wedd. ⁵	quina do brasil	Barks bitter, to treat intermittent fevers	1864
<i>Remijia macrocnemia</i> (Mart.) Wedd. ⁵	quina do brasil	Barks bitter, to treat intermittent fevers	1864
<i>Rustia formosa</i> (Cham. & Schltdl. ex DC.) Klotzsch ⁵	quina do brasil	Bark intermittent fevers	1864
<i>Schizocalyx cuspidatus</i> (A.St.-Hil.) Kainul. & B.Bremer ⁵	quina do brasil, quina do mato	Bark intermittent fevers	1864
RUTACEAE <i>Angostura trifoliata</i> (Willd.) T.S.Elias	angustura	Tonic, antidiarrheal, diaphoretic, sudorific, bronchitis	1874
<i>Esenbeckia febrifuga</i> (A.St.-Hil.) A.Juss. ex Mart. ^{3,5}	três folhas vermelhas, laranjeira do mato, quina	Barks as febrifuge	1874
<i>Galipea jasminiflora</i> (A.St.-Hil.) Engl. ^{3,5}	três folhas brancas, quina falsa	Barks for treat intermittent fevers	1874
<i>Pilocarpus pennatifolius</i> Lem. ¹	Jaborandi	Sudorific, sialagogue, bronchitis, hydropsy, fevers	1874
<i>Zanthoxylum tingoassuiba</i> A.St.-Hil. ^{3,6}	Tinguaciba	Intermittent fevers	1888

Box 2. continuation

SAPINDACEAE <i>Cupania vernalis</i> A.St.-Hil.	caboatan de capoeira	Barks for asthma and cough	1888
<i>Paullinia pinnata</i> L. ⁵	timbó, cururu-apé	Narcotic, sedative	1864
SAPOTACEAE <i>Manilkara excelsa</i> (Ducke) Standl.	Massaranduba	Respiratory disorders	1874
<i>Pouteria caimito</i> (Ruiz & Pav.) Radlk. ⁵	Abiaba	Antidiarrheal, intermittent fevers	1897
<i>Pradosia lactescens</i> (Vell.) Radlk. ^{2,6}	monésia, buranhém, guaranhém	Baths to treat erysipela	1864
SCROPHULARIACEAE <i>Buddleja stachyoides</i> Cham. & Schltl. ^{3,5,6}	barbasco, verbasco, calção de velho	Leaves and flowers emollient	1874
SIMAROUBACEAE <i>Simarouba versicolor</i> A.St.-Hil. ^{3,4,5}	Parahyba	Bark against head lice	1874
SIPARUNACEAE <i>Siparuna brasiliensis</i> (Spreng.) A.DC.	limoeiro bravo	Leaves for contusion, respiratory disease	1874
SOLANACEAE <i>Brunfelsia uniflora</i> (Pohl) D.Don ^{4,5}	manacá, camgabá, geratacaca, jeretaca	Roots purgative, antisyphilitic	1874
<i>Solanum aculeatissimum</i> Jacq.	arrebenta cavallo	Digestive disorders, skin diseases	1888
<i>Solanum americanum</i> Mill. ^{3,5}	giquirioba, jiquirioba	Skin disease	1892
<i>Solanum cernuum</i> Vell. ^{3,5}	velame-do-mato, braço de preguiça	Leaves liver disorders	1874
<i>Solanum pseudoquina</i> A. St.-Hil. ^{3,5}	quina de são paulo	Bark intermittent fevers	1874
STYRACACEAE <i>Styrax maninul</i> B.Walln., <i>S. ferrugineus</i> Nees & Mart. ⁵	estoraque do brasil	Stimulant	1897
URTICACEAE <i>Bohemeria caudata</i> Sw. ⁵	asa peixe	Baths antihemorrhoidal and diuretic	1874
<i>Cecropia palmata</i> Willd. ^{1,3,5}	ambayba, imbayba, umbauba, árvore da preguiça	Skin disease, venereal disease	1864
VERBENACEAE <i>Glandularia microphylla</i> (Kunth) Cabrera ⁵	alecrim do campo	Aromatic baths	1892
<i>Lippia brasiliensis</i> (Link) T.R.S.Silva ⁵	camará, erva sagrada	Febrifuge	1897
<i>Lippia pseudothea</i> (A.St.-Hil.) Schauer ^{3,5,6}	chá de pedestre, chá de frade	Stimulant	1874
<i>Stachytarpheta jamaicensis</i> (L.) Vahl ⁵	gervao, orgibão, urgevão	Leaves sudorific and stimulant	1864
VIOLACEAE <i>Anchietea pyrifolia</i> (Mart.) G.Don ^{3,5,6}	cipó sumá, piragaia	Roots purgative	1874
WINTERACEAE <i>Drimys brasiliensis</i> Miers ^{3,5}	casca de anta, paratudo	Antispasmodic	1874
ZINGIBERACEAE <i>Renealmia aromatica</i> (Aubl.) Griseb., <i>Renealmia</i>	pacová, cuité-açú, paco-seroca	Roots stomachic, to treat skin ulcers	1874

<i>alpinia</i> (Rottb.) Maas ⁵			
---	--	--	--

¹ Cited by Piso (1648) (based in popular name)

² Cited in *Triaga Brasilica* (Pereira et al., 1996)

³ Cited by Saint-Hilaire in his field book (Brandão et al., 2012)

⁴ Cited by Gardner in his manuscripts (Fagg et al., 2015)

⁵ Cited by Von Martius in *Materiae Medicae* (Martius, 1843)

⁶ Cited in 1st edition of *Brazilian Official Pharmacopoeia* (Brandão et al., 2006)

Estudos adicionais:

A continuidade do uso de espécies relatadas em registros históricos, até os dias atuais, é um componente importante para se atestar a tradicionalidade de uma planta. O uso corrente ao longo dos séculos sinaliza se tratar de um remédio efetivo, condição necessária para se pautar o seu uso clínico. Com o objetivo de verificar o uso atual das plantas descritas por Chernoviz, foram feitas duas revisões adicionais, não incluídas no artigo. Na primeira revisão, os usos citados para as plantas nativas presentes na edição publicada em 1920, foram confrontados com estudos etnobotânicos realizados no Brasil e publicados em revistas científicas em 2016. Treze espécies de plantas nativas são descritas como úteis, para os mesmos fins, nos dois períodos, inclusive o barbatimão e a copaíba (tabela 1). São elas: *Anacardium occidentale* L., *Bidens pilosa* L., *Chenopodium ambrosioides* L., *Copaifera* spp., *Croton antisiphiliticus* Mart., *Gossypium* spp., *Gossypium arboreum* L., *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir., *Petiveria alliacea* L., *Psidium guajava* L., *Schinus terebinthifolius* Raddi, *Solanum paniculatum* L., *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville.

O Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira é o documento direcionado para a manipulação e dispensação de fitoterápicos no Brasil. Oito espécies citadas na obra de Chernoviz constam no Formulário: *Baccharis trimera*, *Cinnamomum verum*, *Mikania* sp., *Phyllanthus niruri*, *Polygonum punctatum*, *Schinus terebinthifolius*, *Copaifera* spp. e *S. adstringens*. Dessas, seis apresentam as mesmas indicações nos dois períodos: *Cinnamomum verum*, *Mikania* sp., *Polygonum punctatum*, *Schinus terebinthifolius*, *Copaifera* spp. e *S. adstringens*. A presença de espécies citadas pelo Chernoviz neste formulário indica o interesse dos órgãos governamentais para que essas plantas passem a ser utilizadas por profissionais de saúde.

Do total de 238 espécies citadas por Chernoviz, somente 61 (25,6%) foram submetidas a estudos farmacológicos visando verificar suas eficácias, e em todos eles as atividades foram confirmadas. A tabela 2 traz a relação das 18 espécies de plantas citadas especificamente como úteis no tratamento de feridas e doenças de pele e os estudos realizados com elas (marcados em amarelo). Observa-se que as atividades cicatrizante, antimicrobiana e antiinflamatória foram confirmadas em estudos farmacológicos para várias plantas. As ações cicatrizante e antimicrobiana são fundamentais para a recuperação da área lesionada. Espécies que apresentam atividade anti-inflamatória favorecem, especialmente, o controle da dor.

Tabela 1. Espécies medicinais citadas no livro “Formulário e Guia Médico”, de Pedro Chernoviz, e em estudos etnobotânicos publicados em 2016.

Nome científico	Indicação Tradicional	Indicações observadas em estudos etnobotânicos	Local de realização do estudo
<i>Anacardium occidentale</i> L.	Lupus, acne, eczema, úlceras, psoríase, lepra	Cicatrizante, inflamação (PENIDO <i>et al.</i> , 2016)	Imperatriz/ MA
		Ferimento (SANTOS <i>et al.</i> , 2016)	Cajueiro da Praia/ PI
		Úlcera gástrica e nervosa (SOUZA <i>et al.</i> , 2016)	Jataí/ GO
<i>Bidens pilosa</i> L.	Icterícia, úlceras	Hepatite, malária (PENIDO <i>et al.</i> , 2016)	Imperatriz/ MA
<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	Vermífuga	Febre, tosse, gripe, dor de cabeça, verme, cansaço, dor de barriga, infecção intestinal, ânsia de vômito, fraqueza, pneumonia, inflamação vaginal, hemorroida (LIMA; NASCIMENTO; SILVA, 2016)	Arapiraca/ AL
<i>Copaifera</i> spp.	Adstringente, blenorragia e outras doenças venéreas	Antidiabético, problemas na próstata, antibiótico, cicatrizante, curar umbigo de recém nascido, alto valor medicinal (SOUZA <i>et al.</i> , 2016)	Jataí/ GO
<i>Croton antisiphiliticus</i> Mart.	Sudorífico, úlceras de pele, estimulante	Depurativo, úlceras no estômago, erupções da pele, doenças sexualmente transmissíveis/ sífilis (SOUZA <i>et al.</i> , 2016)	Jataí/ GO
<i>Gossypium arboreum</i> L.	Feridas, erisipela	Inflamação, tosse, osso quebrado, asma (PENIDO <i>et al.</i> , 2016)	Imperatriz/ MA
<i>Gossypium</i> spp.	Feridas, erisipela	Acne, infecção de pele, dores no útero e ovários, inflamações em geral (SOUZA <i>et al.</i> , 2016)	Jataí/ GO
<i>Mimosa tenuiflora</i> (Willd.) Poir.	Narcótico, úlceras de pele	Ferimento (COSTA; MARINHO, 2016)	Picuí/ PB
<i>Operculina</i> sp.	Purgativo	Depurativo (SOUZA <i>et al.</i> , 2016)	Jataí/ GO
<i>Petiveria alliacea</i> L.	Dor reumática, hemorroida e hidropsia	Febre, dor nas articulações, memória (PENIDO <i>et al.</i> , 2016)	Imperatriz/ MA
<i>Psidium guajava</i> L.	Antidiarreico, edema de pernas	Diarréia (SANTOS <i>et al.</i> , 2016)	Cajueiro da Praia/ PI
		Diarréia (PENIDO <i>et al.</i> , 2016)	Imperatriz/ MA
		Afta, disenteria (SOUZA <i>et al.</i> , 2016)	Jataí/ GO

Tabela 1. *continuação*

<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi	Úlceras, adstringente, edema de pernas	Inflamação, gastrite, infecção, mioma, cicatrização, inflamação no útero, descontrolo na menstruação (LIMA; NASCIMENTO; SILVA, 2016)	Arapiraca/ AL
<i>Scoparia dulcis</i> L.	Bronquite	Inflamação, diurético e infecção do trato urinário (PENIDO <i>et al.</i> , 2016)	Imperatriz/ MA
<i>Solanum paniculatum</i> L.	Problemas no fígado, cicatrizante	Tuberculose, hepatite, anti-inflamatório (PENIDO <i>et al.</i> , 2016)	Imperatriz/ MA
		Problemas no fígado, antidiabético, infecções em geral, reumatismo(SOUZA <i>et al.</i> , 2016)	Jataí/ GO
<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville	Adstringente, doenças venéreas, cicatrizante	Infecções em geral, cicatrizante, infecção uterina, leucorreia, problemas vaginais (SOUZA <i>et al.</i> , 2016)	Jataí/ GO

Tabela 2. Espécies medicinais citadas no livro “Formulário e Guia Médico” e em estudos farmacológicos recentes para o tratamento de feridas e lesões da pele em geral

Nº	Nome científico	Nome popular	Parte/ indicação	Estudos recentes relacionados ao uso tradicional
1	<i>Anacardium occidentale</i> L.	cajeueiro, acaju	Lupus, acne, eczema, úlceras, psoríase, lepra	Antiproliferativo (SEITO <i>et al.</i> , 2011), Antiinflamatório, cicatrizante (OLAJIDE <i>et al.</i> , 2004; PAWAR <i>et al.</i> , 2000)
2	<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi	aroeira, corneiba	Folhas para tratar úlceras, casca adstringente e para tratar edema de pernas	Cicatrizante (ESTEVIÃO <i>et al.</i> , 2013b), úlcera gástrica (SANTOS <i>et al.</i> , 2013)
3	<i>Aristolochia trilobata</i> L.	milhomens, jarrinha	Perda de apetite, febre, úlceras cutâneas	Antiinflamatório tópico (SOSA <i>et al.</i> , 2002); antibacteriano (CAMPORESE <i>et al.</i> , 2003)
4	<i>Ayapana triplinervis</i> (Vahl) R.M.King & H.Rob.	japana, ayapana	Sudorífico, cicatrizante	Antibacteriano (GUPTA <i>et al.</i> , 2002)
5	<i>Chaptalia nutans</i> (L.) Pol.	língua de vaca	Tônico, bronquite, úlcera cutânea	Antibacteriano (TRUITI <i>et al.</i> , 2003); Antiinflamatório (BADILLA <i>et al.</i> , 1999)
6	<i>Zeyheria montana</i> Mart.	mandioquinha do campo, bolsa de pastor	Raízes, doença de pele	Antiinflamatório, antinociceptivo (GUENKA <i>et al.</i> , 2008)
7	<i>Heliotropium indicum</i> L.	aguará-ciunhá-açú, jacuá-acanga	Úlceras de pele e queimadura	Cicatrizante (DASH; MURTHY, 2011; REDDY; RAO; REDDY, 2002)
8	<i>Kalanchoe crenata</i> (Andrews) Haw.	sayão	Folhas como cicatrizante	Antiinflamatório (COSTA <i>et al.</i> , 2006; IBRAHIM <i>et al.</i> , 2002)
9	<i>Curatella americana</i> L.	sambaiba	Casca adstringente, úlceras de pele	Anti-ulcerogênico (HIRUMA-LIMA <i>et al.</i> , 2009)
10	<i>Croton antisiphiliticus</i> Mart.	herva mular, alcanphoreira, curraleira, pé de perdiz	Folhas sudorífico, úlcera de pele, estimulante	Antiinflamatório (REIS <i>et al.</i> , 2014)
11	<i>Bowdichia virgilioides</i> Kunth	sebipira, sucopira	Casca tônico e diaforético, para tratar problemas de pele	Sport resistance (SANTOS <i>et al.</i> , 2014), Doença de pele (AGRA <i>et al.</i> , 2013); antiinflamatório (BARROS <i>et al.</i> , 2010; THOMAZZI <i>et al.</i> , 2010)
12	<i>Copaifera</i> spp.	copahiba	Adstringente, blenorragia e outras doenças venéreas	Cicatrizante (PAIVA <i>et al.</i> , 2002); Antiinflamatório (VARGAS <i>et al.</i> , 2015; GELMINI <i>et al.</i> , 2013); Antimicrobiano (SOUZA <i>et al.</i> , 2011; SANTOS <i>et al.</i> , 2008)
13	<i>Mimosa tenuiflora</i> (Willd.) Poir.	jurema	Narcótico, úlcera de pele	Cicatrizante (ZIPPEL; DETERS; HENSEL, 2009; RIVERA-ARCE <i>et al.</i> , 2007)

Tabela 2. *continuação*

14	<i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville	barbatimão	Casca adstringente , doenças venéreas, cicatrizante	Cicatrizante (PINTO <i>et al.</i> , 2015; COELHO <i>et al.</i> , 2010), candidíase (MOREY <i>et al.</i> , 2016; LUIZ <i>et al.</i> , 2015; ISHIDA <i>et al.</i> , 2006)
15	<i>Gossypium</i> spp.	algodoeiro	Feridas, erisipela	Cicatrizante (ANNAN; HOUGHTON, 2008)
16	<i>Carapa guanensis</i> Aubl.	andiroba, carapa	Casca febrífuga e vermífuga, úlceras de pele , repelente de inseto	Anti-plasmódio (PEREIRA <i>et al.</i> , 2014; MIRANDA JÚNIOR <i>et al.</i> , 2012); vermífugo (SARRIA <i>et al.</i> , 2011); Cicatrizante (NAYAK <i>et al.</i> , 2011; 2010); antimicrobiano (MECCIA <i>et al.</i> , 2013); anti-inflamatório (HENRIQUES; PENIDO, 2014), repelente de insetos (MIOT <i>et al.</i> , 2004).
17	<i>Piper mikanianum</i> (Kunth) Steud., <i>P. peltatum</i> L., <i>P. umbellatum</i> L.	periparoba, aguaxima, caapeba	Folhas para tratar reumatismo e úlceras ; raízes como estomáquico, sudorífico e para febre intermitente	Anti-inflamatório (IWAMOTO <i>et al.</i> , 2015; ROERSCH, 2010), antimalárico (ROCHA E SILVA <i>et al.</i> , 2015)
18	<i>Smilax salsaparrilha</i> L., <i>S. syphilitica</i> Humb. & Bonpl. ex Willd.	salsaparrilha, japecanga, salsaparrilha do brasil	Antisifilítico, problemas de pele , reumatismo e gota	Vários estudos com <i>Smilax</i> spp.

RESULTADOS – PARTE II

Busca de evidências de tradicionalidade de uso de cascas de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville e óleo-resina de *Copaifera* spp. no tratamento de feridas.

Nesta parte dos estudos, buscou-se avaliar a tradicionalidade de duas plantas usadas no tratamento de feridas, a partir de uma extensa revisão bibliográfica. Foram selecionadas duas espécies que apresentam histórico de uso tradicional e também uso na atualidade: *S. adstringens* e *Copaifera* spp. Os resultados do estudo estão no manuscrito preparado para publicação no Journal of Ethnopharmacology.

Evidence of traditionality of Brazilian medicinal plants: the case studies of *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) barks and *Copaifera* spp. (copaíba) oil-resin in wound healing

Letícia M. Ricardo^{1,2,3}, Bianca M. Dias¹, Fernanda L.B. Mügge¹, Maria G.L. Brandão*^{1,2}

¹*Centro Especializado em Plantas Aromáticas, Medicinais e Tóxicas (CEPLAMT), Museu de História Natural e Jardim Botânico, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil;* ²*Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brazil;*

³*Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brazil*

* corresponding author

1. Introduction

It is an historic fact that a high number of useful drugs have originated from plant products. The Amerindian flora has provided many important substances that solved health challenges. One of the most important examples is quinine, an alkaloid obtained from the bark of Peruvian *Cinchona* species. This plant was used to treat fevers in the 16th century, and inspired the synthesis of chloroquine and mefloquine, which widely replaced quinine in the mid of the 20th century. Quinine is also a very bitter substance and has today a strong commercial value due to its use in beverages (Cosenza et al., 2013). Another example is the anticancer drug taxol, obtained from *Taxus brevifolia*. Although its pharmacological properties were discovered through random screenings, it was later determined that the medicinal use of this plant was also employed by North American indigenous populations. In past centuries, many plants exported from Brazil were included in the European Pharmacopoeia and widely used in medical practice. Among those was *Carapichea ipecacuanha* (ipecacuanha), which produces the emetic and amoebicide alkaloid emetine. Other clinically important substances copied from the Brazilian Amerindian knowledge are pilocarpine from *Pilocarpus* spp., used in the treatment of glaucoma, and tubocurarine from *Chondrodendron* spp., used as adjuvant in surgeries (Nogueira et al., 2010; Li and Vederas, 2009).

It is estimated that although structures for 200,000 natural products are known, only 15% of the 350,000 plant species have been investigated for their chemical constituents (Wurtzel and Kutchan, 2016). Brazil has still one of the most interesting and important flora diversities in the world, which is spread through six phytogeographic bioma domains: the Amazonia, Cerrado, Caatinga, Mata Atlântica, Pampa and Pantanal, being some of them recognized as global biodiversity hotspots. Different ecosystems can produce structurally different chemical substances, and the potential of discovery of new substances is therefore higher. Indeed, the increased amount of scientific documentation, as well as ethnomedical reports about Brazilian plants, indicate that the abundant plant resources are far from being exhausted and have great potential for the development of innovative medicines. Despite its known potential, the native vegetation of Brazil has been undergoing intense destruction processes due to a sequence of economic cycles that began in the 16th century. The first cycle occurred with the exploitation of Brazil-wood (*Caesalpinea echinata* Lam.) by the Portuguese, which led to the disappearance of this species along the Brazilian coast. *C. echinata* contains a red pigment (brasilina and brasilidina) that had high commercial value at the time of non-dyeing of fabrics.

In the second half of that same century, extensive cultivation of sugar cane began and this activity was responsible for the entire economy of the colony for more than 150 years. By the middle of the seventeenth century, Brazil was the largest sugar producer in the world, but it was later surpassed by the growing production of Central America and the Caribbean. The third economic cycle started almost simultaneously to the previous one, and was characterized by cattle raising. This practice caused a destruction of vast regions of native vegetation, which were used for pasture preparation. Gold mining was the fourth economic cycle, which was initiated after the discovery of the metal in the state of Minas Gerais. For some authors, the discovery of diamonds in 1729 also in Minas Gerais was responsible for the fifth economic cycle. This cycle lasted 140 years, until South Africa emerged as the largest producer of diamonds. It is considered that during the 17th and 18th centuries Brazil has contributed with about 50% of all the gold and diamonds of the world, bringing prosperity and luxury for the Portuguese crown. This situation was lost after the gold reservoirs were exhausted in the late eighteenth century. The cultivation of coffee was responsible for the sixth economic cycle, with the first plantations being started soon after the independence of Brazil from Portugal in 1822. Finally, in the late nineteenth century, rubber production emerged in the Amazon, starting the seventh Economic cycle. After this cycle, the country's economy became much diversified due to industrialization, and could no longer be defined by specific cycles. Intense process of urbanization and industrialization began in the southeastern region of the country in 1940, with São Paulo being the destination of many people. In 1950 a massive introduction of industrialized medicines produced by pharmaceutical and newly installed industries began. It is important to highlight that, with the exception of rubber, whose exploitation is done by forest management, all other economic cycles have led to an intense genetic erosion of native vegetation in Brazil. Today, only 7% of the Atlantic Forest remains, whilst other ecosystems such as the savannas (cerrado) and caatinga are rapidly being replaced by monocultures of eucalyptus, sugarcane, soybeans and livestock (Giulietti et al., 2005).

In a study carried out in 2004 with the population of the former mining region in Minas Gerais, known as Estrada Real, the consequences of deforestation on the knowledge of native medicinal plants were evaluated. A total of 152 men and 54 women, aged 65-95 years, were asked if they knew and used medicinal species that had been collected and described by European naturalists in the same region in the 19th century. These people were born before the 1940s, that is, before the beginning of the process of urbanization and industrialization of the region. The research has shown that even among the elderly and rural population,

knowledge about native medicinal plants and their applications is compromised. Respondents reported that they learned about plants from their families and in rural areas, but today those plants no longer exist. An example is tinguaciba (*Zanthoxylon tingoassuiba* A. St-Hil., Rutaceae), collected and described in the 19th century by the French botanist Auguste de Saint-Hilaire. This plant had great importance in the past and was included in the first edition of the Brazilian Pharmacopoeia in 1926. Informants also reported that their descendants are not interested in learning about medicinal plants. This research revealed that the process of genetic erosion of medicinal plants is accompanied by intense cultural erosion. Thus, historical research represents an important tool for the retrieval of information on native medicinal plants in Brazil.

Many efforts have been done by the Brazilian Government in order to encourage the development of herbal medicines from native species. Regulations for registration have been established since 1995, which were based in rigorous clinical trials for the approval of the products. The Ministry of Health also established the National Policy of Medicinal Plants and Herbal Medicines (PNPMF), in 2006. This Policy gives support for the development of products based on plants from the Brazilian biodiversity, to be used in public health programmes. A list of 71 plants of governmental interest (RENISUS) was created as a result from this policy. However, clinical trials are often feasible only with industrial support, due to the high costs (Atanasov et al., 2015), what makes this policy a huge challenge. As a consequence, only few examples of success can be cited, being the topical anti-inflammatory Acheflan® from *Cordia verbenaceae*, one of them (Dutra et al., 2016).

On the other hand, since 2002, the World Health Organization (WHO) recognizes the importance of the traditional medicine as part of health services. Traditional medicine has a long history of use in health maintenance and in disease prevention and treatment, particularly for chronic diseases (WHO, 2013). For the Organization, comprehensive historical data about the use of medicinal plants, for example, can provide important data that could support its clinical use, even at the present time. These informations must refer to documented data from an extensive literature review, in which must be demonstrated that a species has been used for a specific health condition, demonstrating pharmacological evidence. The most well-know example to date of a drug discovering using Traditional Chinese Medicine (TCM) was the isolation and identification of the antimalarial artemisinin. It was isolated from the TCM herb *Artemisia annua* L. in 1971 and led to the development of derivatives, such as sodium

artensunate or artemether, that are nowadays widely used to treat malaria. In fact, in well-established traditional medical systems, such as TCM, Ayurveda or European Traditional Medicine, ethnopharmacological knowledge is comparably easier accessible, as these systems possess an established body of written knowledge and theory that has often been revised throughout the centuries, and is still in use today (Atanasov et al., 2015; Heinrich et al., 2006). In other cultures, as the Amerindian, however, no written documents exist or those are escasse, and the knowledge is fragmented, making the informations more difficult to access (Bussmann and Sharon, 2006). The use of native plants in the Americas has been described through archeological records that show that the native populations in the United States have used some species for more than ten thousand years. Examples of plants are avocado (*Persea americana* Mill.), a sweet potato (*Ipomoea batatas* (L.) Lam.), Mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.), Cacao (*Theobroma cacao* L.) and corn (*Zea mays* L.). In Brazil, the Portuguese began to register the use of plants by the native population when they arrived in the continent in 1500. However, archeological findings have shown that the Amerindians have inhabited the region for more then 10.000 years, what makes the contact of these people with the native species as old as that of Asian populations.

Today, plants are used as remedies in both rural and urban areas of the country, but established phytotherapy and home remedies have become strongly based on exotic plants such as chamomile (*Chamomilla recutita*), mint (*Mentha* spp.) and Aloe (*Aloe vera*), to name just a few (Brandão et al., 2004; Begossi et al., 2002;). The popularity of non-native plant remedies is a consequence of the intense miscegenation of cultures in Brazil: many plants are used according to folk tradition brought to the country by Europeans and Africans, popularising exotic rather than Amerindian medicines. So, native species are scarcely known and used today, especially in the southern parts of the country. These phenomena are correlated with the introduction of different plants in other cultures and the consequent transformation of traditional knowledge, observed in many parts of the world (Brandão and Montemor, 2008; Ceuterick et al., 2008; Pirker et al., 2012).

Despite the gradual loss of traditional knowledge that occurred in the last centuries, the informations about the traditional use of plants have been registered. On the other hand, the documents containing these informations are dispersed and fragmented and were written without interpretation. Therefore, this situation led to a question: is it possible to access solid and coherent informations about the native species used in Brazilian traditional medicine?

In this study, we have done extensive, but not exhaustive, studies on historical and current data about two Brazilian plant products used in the treatment of wounds: *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) barks and *Copaifera* spp. (copaiba) oil-resin. Our goals were to verify if the use of these plants in wound healing has persisted throughout the five centuries of Brazil's written history, what could indicate its traditionality, and characterize pharmacological evidence and signalize the possibility of their clinical use, as recommended by WHO. We also aimed to establish a research method that could be used in the recovery of data about other plants.

2. Materials and methods

2.1. Selection of species for the study

For this study, we selected plants used in the treatment of wounds and skin diseases since they are medical conditions with easy diagnosis. Two species currently used in Brazil for these purpose were selected: *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão barks) and *Copaifera* spp. (Copaiba oil-resin). These species were selected for the study because (1) they account with wide historical records of traditional uses, already observed in previous studies performed with authors from the 19th century (Fagg et al., 2015; Breitbach et al., 2013; Brandão et al., 2012); (2) the species were included in Brazilian Official Pharmacopoeia, showing their importance also in conventional medicine; (3) barbatimão barks and copaiba oil-resin can be found in popular markets of different parts of Brazil, showing their current use in popular medicine (Brandão et al., 2013); (4) remedies containing these plants were prepared for decades by small and local industries in Brazil (Brandão et al., 2010); (5) they were included in the list of medicinal plants considered as priority by the Ministry of Health of Brazil for research and development of herbal products, the RENISUS (Brasil, 2009); and (6) remedies prepared with them are currently used in the medical practice in public hospitals to treat wounds (Betim, 2016).

2.2. Data search about traditional uses of the plants

2.2.1. Books

We have performed searches and found informations of traditional uses of barbatimão barks and copaiba oil-resin in 101 books written in Portuguese, which describe the uses of

medicinal plants in Brazil. The consulted books spanned the period from 1576 to 2011. The searches included currently and past accepted popular and scientific names, as well as their synonyms. The correspondence of the scientific names and species were checked in the website Flora do Brasil (www.floradobrasil.jbrj.gov.br).

Different types of books were studied and it was impossible to give the same level of importance to the informations described in each one. Some of them, for example, were written in past centuries, by botanists, medical doctors and other scientists. They carefully describe primary data about the use of the plants. Other references were prepared by common people, many of them without descriptions about the origin of the informations. Books published until the first half of the 20th century describe a larger number of Brazilian plants, which are different from the most recent titles. In order to give more value to the most important informations, “weights” were assigned to each book, considering the author and the year of publication (Oliveira et al., 2003). The weights were given according to the following criteria: (i) books published before the year 1950, describing the use of the plants based on primary data, received weight 10. The same weight was given to books published after 1950, if they involved ethnobotanical studies in well defined traditional communities. (ii) Books published before 1950, with secondary sources of information about the plants, received the weight 2. (iii) Other books without defined source of information scored 0.4. Table 1 shows the studied books, their weight and the presence or not of informations about the traditional uses of barbatimão barks and copaiba oil-resin.

2.2. Obtention and systematization of the traditional uses from the books

The consulted bibliography cited several traditional uses for barbatimão barks and copaiba oil-resin, which were then organized and categorized, as showed in Table 2. Initially, the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) was used to classify the indications. This approach was unsuccessful due to the difficulties to understand some traditional terms. The indications and actions found in the literature were then grouped by another method, making it possible to reduce the number of categories and maintain the focus of the traditional indication. The groups were made according to the following rule: (i) if a disease or organ is indicated, it was classified according to the disease or the corresponding system. Ex.: “to treat diarrhea” was classified in

the *Antidiarrheal* category; “lung problem” was classified in the *Treatment of lower airway conditions* category; (ii) if a traditional action is indicated, it was classified according to the action. Ex.: “detersive in ulcers” was classified in the *Treatment of skin and mucosal lesions and healing* category; and (iii) if a traditional action in a specific organ is indicated, it was classified according to the action. Ex.: “stomach pain” was classified in the *Analgesic* category (Table 2).

Traditional indications that appeared less than five times in the books were not included in the Table, for example anti-influenza / to treat coryza / sinusitis / tonsillitis; as antitumor / to treat tumor / cancer / for cancer control / as anti-cancer; as diuretic; to treat hemorrhoids (cited 5 times each); to stimulate appetite, as oil-resinic, cleanser, to treat diabetes / as hypoglycemic, diseases that come from coldness, as emollient, as laxative / purgative (cited 4 times each); against baldness, as emetic-cathartic, to treat fever, snake bite (cited 3 times each); to treat anemia, as antiphlogistic, for contraception, to treat seizures, as detergent, for soul sickness, for lymphatic engorgement, to treat scrofula, as hypotensive, to treat leishmania, for poor circulation, prolapse of the mucronoda cartilage, to succour the nerves, to treat worms (cited 2 times each); antitoxic, cholera morbus, diaphoretic, yellow fever, hydrophobia, convalescence, hemiplegia and sequels, hypothenisant, incitant, antiemetic and resolute (cited one time each).

After the categorization of the traditional uses, a score was calculated for each of them, based in the frequency of citation *versus* the weight of the book where the information was obtained (10, 2 or 0.4). The following formula was used for the calculations:

$$S = \sum f W$$

where “S” is the score, “f” is the frequency in which the information is cited in a book and “W” is the weight of the book.

Graphics were created for each plant allowing a prompt visualization of the most frequent traditional use along the centuries. The graphical representations were constructed using Business Intelligence tools and present the Dispersion Sheet for each species studied. The year of publication of the books were arranged along the *x* axis, while the categories of traditional uses were arranged in descending order of score along the *y* axis. Markings are displayed in color, in which brown marks identify citations that come from books with higher weight (10), followed by blue markers (2). The lilac marks (0.4) identify citations that come from the least significant bibliographies. The results are shown separated in two periods: barbatimão barks before and after 1950 in Figures 1a and 1b, respectively, and copaiba oil-resin before and after 1950 in Figures 2a and 2b, respectively.

The limitations of this analysis were: (i) the universe of available books was not exhaustively analyzed, even though the main references until the 20th century were included; (ii) the interval of book publications is heterogeneous, so the time scale used in the Dispersion Sheets limits the identification of the continuity of the historical use of the species.

3. Data search about traditional uses from ethnobotanical studies in scientific journals

The study in journals was performed to complement the data gathered from books. Data about the plants were searched in articles about ethnobotanical studies published in 55 journals (Table 3). Most journals are published in Brazil (43, 78.2%), and covered different areas as agronomic, pharmacological or health sciences. The journals that have articles about ethnobotanical studies that cited the plants were marked with (*). Table 4 shows the traditional uses extracted from these searches and the references. Some traditional uses, like to treat anemia, hemorrhoids, intermittent fever, insect bites, anxiety, cold and as antitumor, diuretic and laxative, were not considered because they don't correspond to the defined categories.

3. Results

3.1. Studied authors

A total of 101 books were used to search data about traditional uses of barbatimão barks and copaiba oil-resin (Table 1). The data were organized in two different periods, the

first from 1500 to 1949 (51 books), and the second from 1950 to 2011 (50 books). The available books from the first period were written by religious, explorers, naturalists, physicians and other researchers that lived or travelled in Brazil. There is a predominance of books with weight 10 and 2, since they have primary informations about the plants. In the second period, most titles were written by common people, and the predominant weight is 0.4.

3.1.1. First centuries

Most of the available information on the use of native plants during the period of Brazilian colonization was compiled by the Jesuit priests, the first to make direct contact with Amerindians. The Jesuits soon incorporated American plants into the medicines originating in Europe, as is the case of the Triaga Brasilica. In this preparation, firstly originated in the ancient Rome, native species from Amerindian culture were gradually included, like the Menispermaceas *Chondrodendron* spp., *Cocculus* spp. and *Cissampelos* spp., *Aristolochia* spp. (Aristolochiaceae), *Piper umbellatum* L. (Piperaceae), *Solanum paniculatum* L. (Solanaceae) and *Pilocarpus* spp. (Rutaceae), among many others. The Brazilian Triaga, as it was known, was indicated for several medical purposes, mainly to treat fevers and as an antidote against snake bites.

Other Europeans also described the use of plants by the Amerindians in 16th century, among them the French André Thevet and Jean de Lery, and the Portuguese Gabriel Soares de Souza. In the 17th century, the clinical use of the plants started to be described by physicians. The first was the Dutch Guillermo Piso (1611-1678), who lived in northeastern Brazil for eight years. In 1648 he published in the Netherlands the *Historiae Naturalis Brasiliae*, in which the uses of various indigenous medicinal plants are carefully described. In the 18th century some Portuguese physicians have also described the use of plants, like Jacob de Castro Sarmiento (1691-1762), Luis Gomes Ferreira (1686-1764) and Bernardino A. Gomes (1768-1823). All of them described the clinical efficacy of barbatimão barks in wound healing and Sarmiento took barks to England, where they were used in hospitals (Furtado, 2005).

3.1.2. Authors from the 19th century

3.1.2.1. European naturalists

In 1808, the Portuguese royal family moved to Rio de Janeiro, fleeing the invasion of Portugal by Napoleon Bonaparte. They lived in Brazil for thirteen years, a period marked by remarkable advances in the economy, culture and local science. That same year, the Botanical Garden of Rio de Janeiro was inaugurated, initially as a place of acclimatization of commercially important exotic plants, as Ceylon's cinnamon (*Cinnamomum verum* J.Presl, Lauraceae), Indian clove (*Syzygium aromaticum* L. Merr. and LMPerry, Myrtaceae) and tea (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze, Theaceae). Foreigners were finally allowed to enter Brazil, and several European naturalists traveled through vast areas of the vast Brazilian territory and registered their interest in the search for native species of commercial value. Among the naturalists who have described, in detail, the uses of medicinal plants are the German Karl F.P. Von Martius (1817-1820) (Breitbach et al, 2013), the French Auguste de Saint-Hilaire (1779-1853) (Brandão et al., 2012) and the English George Gardner (1836-1841) (Fagg et al., 2015).

Others also recorded the use of medicinal plants such as the English John Mawe (1807-1811), Charles JF Bunburry (1833-1835) and Richard F. Burton (1866-1867), the Germans Georg W. Freireyss (1813-1815) Gregory I. Langsdorff (1821-1836) and Hermann Burmeister (1850-1852), as well as the Austrian Johann Pohl (1817-1821) and the French Alcide D'Orbigny (1831-1834). Interest in Brazilian medicinal plants can be illustrated by the following passage:

"I have already said that the inhabitants of the interior of Brazil, deprived of the resources of medicine, employ several plants to alleviate their ills, several of them were presented in my book titled" Usual Plants of Brazilians. "

Auguste de Saint-Hilaire (1824)

European Naturalists also made several comparisons between Brazilian plants and those commonly used in Europe. They have contributed enormously to the knowledge of Brazilian plant biodiversity - hundreds of new species were discovered and several new genera were described. The records left by them today represent an important primary source of information on the use of native plants.

3.1.2.2. *Other authors*

The use of many native plants was also recorded in other works from the 19th century, some of them published by European medical doctors or pharmacists. Examples are the Polish Pedro Chernoviz (1812-1881) and Theodor Peckolt (1822-1912). Chernoviz came to Rio de Janeiro (by influence of A. de Saint-Hilaire) in the early 1840s, where he lived for 15 years. His interest in the properties of native medicinal plants was great, and he incorporated several of them in the subsequent editions of his work. The first edition of the *Formulary and Medical Guide*, published in 1841, for example, brings the description and use of 37 species. The last edition, published by one of his children in Paris in 1920, provides information on 238 plants (Ricardo et al., 2017). Due to the importance of the work, the use of Chernoviz as a reference was mandatory in Brazilian pharmacies until the publication of the 1st edition of the *Official Brazilian Pharmacopoeia*, in 1929.

Theodor Peckolt was a German pharmacist that came to Brazil in 1847 by influence of Von Martius. He spent part of his life in Rio de Janeiro, where he built a chemistry laboratory for chemical analysis of plants, being the responsible for the identification of active substances of many plants of the Atlantic Forest. In his book *History of Medicinal and Useful Plants of Brazil* he left important references on the use of Brazilian plants.

3.1.3. *Authors from 20th and 21st centuries*

3.1.3.1. *Books published until 1949*

A high number of consulted books about plants were published in this period: 51 (50.5%), all of them receiving weight 10 or 2, according to our classification. Among the most important authors are the botanics Manoel Pio Corrêa, Hoehne and Le Cointe. Pio Corrêa (1844-1934) was Portuguese and wrote an important book about plants, in six volumes, with descriptions of more than five thousand native and exotic plants. Frederico Carlos Hoehne (1882-1959) lived in São Paulo and wrote important works about useful plants from Brazil. Paul le Cointe (1870-1943) was French and a Professor in the University of Nancy. He came to Brazil to be the director of the Chemical Industrial School created in 1920, in Belém, Amazonia. He published many works about the Amazonian flora and on this study we have revised the “Brazilian Amazonia” published in 1947 (*Amazonia Brasileira*) (Le Cointe, 1947).

3.1.3.2. *More recently published books*

Table 1 shows that, despite the availability of 50 books published after 1950, their weights were predominantly 2 and 0.4. Only Neves (1980), Siqueira (1981 and 1988), and Prance (1986) describe field works, with primary informations about the use of plants.

3.2. *Traditional uses for barbatimão barks and copaiba oil-resin in books*

A total of 219 traditional uses were recovered for the plants in the consulted books, rearranged into 20 categories of therapeutic indications (Table 2). Nine categories of therapeutic indications were observed for both plants: antidiarrhoeal, antiinflammatory, antiseptic, fortifier, treatment of genitourinary system conditions, treatment of skin and mucosal lesions and healing, treatment of lower airway conditions, treatment or prevention of Sexually Transmitted Diseases (STD) and treatment of skin general conditions.

3.2.1. *Barbatimão barks*

“...from the observations of all these physicians, barbatimão barks are a great remedy in bleeding, leucorrhoea and in the great evacuations, in which astringents are indicated...”

Bernardino A. Gomes, 1812

S. adstringens (Mart.) Coville (Fabaceae) is an endemic species of Brazil, found especially in areas of caatinga and cerrado (savanna) (Flora do Brasil 2020; Correia et al., 2012). The crude drug is constituted by the dried barks with a minimum of 8% of tannins, as described in the Brazilian Official Pharmacopoeia (Brasil, 2010). The tannins are considered its bioactive substances (Correia et al., 2012; Coelho et al., 2010).

From the total of 101 studied book, sixty-three books (62.4%) cited the use of this plant, being 28 before the year 1950 and 35 after. Figures 1a and 1b show the categories of traditional uses cited in the studied book. The most important is as astringent (score 153.2), followed by antihemorrhagic (138.8), to treat lesions and healing (127.6), scurvy (88), as

fortifier (86.4), to treat genitourinary disorders (86), as antidiarrhoeal (84) and to treat lower airways conditions (74.8). Other traditional uses cited for the plant are to treat or prevent STDs (46.4), as antiseptic (31.2), as antiinflammatory (30.4), to treat hernia (24.8) and to treat other general skin disorders (15.2). The books with informations about the traditional uses with highest score, i.e, those that describe primary informations were published before 1950 (marked as brown). Many different uses, without past correlation, were included in the books published after 1950.

Many studies have been performed with barbatimão barks in order to verify its efficacy in the treatment of wounds. In vivo essays with extracts and fractions show activity as wound healing (Panizza et al., 1988). In one study with ethanolic extract, epithelization was observed after 14 days of treatment (Coelho et al., 2010), while in other using a product with 1% of extract prepared with acetone, epithelization was observed after 4, 7 and 10 days (Hernandes et al. 2010). Anti-inflammatory activity in models of oedema in mice was observed, but the activity was not equivalent to indomethacin and dexametasone used as control (Lima et al., 1998). The effect of topical application of a product containing 3% of extract from *S. adstringens* in cicatrization of decubit ulcers was observed in another study. After six months 100% of the lesions were cicatrized, being 70% of the patients cured after two months (Minatel et al., 2010). These results gave the basis for the registration of an ointment for topical use that is indicated to heal wounds in several types of lesions. It contains 60 mg of dry extract/g of ointment, corresponding to 27 mg of total tannins. Extracts from barks of the plant also show activity as gastroprotective (Martins, Lima and Rao, 2002), nociceptive (Melo et al., 2007) and antifungal (Glehn et al., 2012; Melo-Silva, 2009; Ishida et al., 2006).

3.2.2. *Copaiba oil-resin*

“[the copaiba oil-resin] ... is not only gifted with admirable purifying and consolidating virtues, to heal wounds of first intention, to cure serpent bites, and to remove scar”

Guilherme Piso, 1648 (p. 65)

Copaiba oil-resin is obtained as an exudate from the trunks of trees of the genus *Copaifera* (Leguminosae), and is a plant-derived remedy that has a long tradition of use in

tropical countries. Species from *Copaifera* can be found in four phytogeographic domains of bioma: Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica (Flora do Brasil 2020). More than 20 species occur in Brazil and the most abundant are *Copaifera officinalis* L., *C. guianensis* Desf., *C. reticulata* Ducke, *C. multijuga* Hayne, *C. confertiflora* Bth., *C. langsdorffii* Desf., *C. coriacea* Mart. e *C. cearensis* Huber ex Ducke (Leandro et al., 2012). The oil-resin from all species is constituted by a mixture of sesqui and diterpenes (Souza-Barbosa et al., 2013), from which the biological activities are derived (Leandro et al., 2012). However, there are huge variations in sesquiterpenes composition and concentration between species and inside a population (Herrero-Jáuregui et al., 2011).

Figure 2a and 2b show the results obtained in the study of copaiba oil-resin. A total of 70 books (70% of the consulted references) describe the use of the oil-resin, being 40 references before 1950 and 30 after this year. The main categories of traditional uses were to treat lesions and healing (365.5), STD (189.6), lower airway conditions (136), genitourinary conditions (89.6), as analgesic (86.4), to treat skin general conditions (74), to treat osteoarticular conditions (65.6), tetanus (63.2), digestive disorders (60.4), as anti-inflammatory (59.2), antidiarrhoeal (52.8), antiseptic (50), fortifier (24), antimicrobial (18.4) and to treat urinary incontinence (8). The category medicinal has reached the score 130.4.

The antimicrobial activity of the copaiba oil-resin is described in researches with different bacterial strains, indicating potential application for the treatment of infected wounds, mainly by Gram-positive bacterias (Bonan et al., 2015; Morelli et al., 2015; Ziech et al., 2013, Masson et al., 2013). Other studies have evidenced the healing potential (Nogueira et al., 2012), increase in wound crust size (Brito et al., 1998), higher development of granulation tissue, increased angiogenesis (Estevão et al., 2013; Moura-Estevão et al., 2009), reepithelization (Masson-Meyers et al., 2013) and an acceleration of wound contraction in open lesions (Paiva et al., 2002). Currently, biomaterials that increase the contact surface and incorporate copaiba in order to improve the treatment of wounds are being developed with promising results (Millas et al., 2014), and nanoemulsions containing copaiba are also being studied with the aim to increase the cutaneous penetration (Venturini et al., 2015; Dias et al., 2014; Lucca et al., 2015). Two other studies also showed that a nanoemulsion improved the antimicrobial effect, compared to pure copaiba oil (Alencar et al., 2015; Svetlichny et al., 2015).

Research involving humans show that 65% and 75% of 60 patients had peptic ulcers healed with the treatment with capsules of 80 mg and 120 mg of copaiba oil-resin,

respectively, without significant adverse effects (Arroyo-Acevedo et al., 2011). Another study has shown the activity of gel containing copaiba oil-resin in 10 patients diagnosed with acne type 1 (Silva et al., 2012).

3.3. *Traditional uses for barbatimão barks and copaiba oil-resin in articles*

From the total of 55 journals with ethnobotanical studies in Brazil, 19 published studies citing barbatimão barks or copaiba oil-resin (Table 3). The oldest was published in 1942. The traditional uses described for the plants in these studies are in Table 4. For barbatimão, most uses were as anti-inflammatory (9) and for treatment of skin and mucosal lesions and healing (8). For copaiba these were also the most traditional uses, 11 studies citing anti-inflammatory activity and 13 for wound healing.

4. Discussion

Traditional medicine includes procedures and practices, as well as products, used in many countries, and have been promoting human health for millennia. Traditional Chinese Medicine, for instance, was the mainstay of health care in China, and has been used successfully to diagnose, treat and prevent illness for over than 2500 years. It is a completely defined medical system running parallel to allopathic medicine. Traditional medicine is often underestimated by part of health services and professionals, but it is recognized and incentivized today by WHO (WHO, 2013). Despite having a wide vegetal biodiversity, Traditional Medicine in Brazil is not well defined as a consequence of a set of situations that occurred in the country since the arrival of the first European. In southern and more populous parts of Brazil, plant species from other continents, as mint, chamomile or *Aloes* are more popular than native species (Brandão et al., 2006). In this study, however, we have shown that, for some native medicinal species, traditionality in their use exists, and they should be considered as important in public health programs, as encouraged by WHO.

Following WHO's recommendations and guidelines from other countries, the Brazilian National Health Surveillance Agency (Anvisa) proposed a regulation that defines two categories of herbal drugs for registration: "herbal medicines" and "traditional herbal product" (THP) (ANVISA, 2014). A product fits into the latter category when its long-term (traditional) safe and effective use in humans is proved, what can be valid for species with

well documented traditional use to treat smaller disorders (Carvalho et al., 2014). Once the traditional use is recognized, safety and efficacy data from pre-clinical and/or clinical studies are no longer essential requirements to obtain approval for commercialization. These rules established, however, that use in humans for 30 years is enough to attest the efficacy of a plant. Another fault is that 67 books were established to be used as official reference to search traditional data from the plants. In the present study, we clearly showed that in the last decades, the use of medicinal plants in Brazil has strongly changed and it is not possible to achieve a long-term traditional use in only 30 years. The bibliography published in the last decades does not represent the traditional and secular use of the plants, which is necessary to demonstrate traditionality. Some authors as Cáceres (2009) and Gupta (2008) do not work with plants from Brazil. In another previous tentative to create rules for registration of products from traditional medicine, a table with 66 plants considered important in traditional medicine of Brazil was prepared (ANVISA, 2010; Carvalho and Silveira, 2010). From that total, only 19 species were native from Brazil. This situation confirms that the traditional medicine in Brazil remains unknown and neglected.

We have shown that strategic informations on traditional use of Brazilian plants were recorded in bibliography and other documents from past centuries, more specifically until 1950. The references published before this date are more important because they are primary, i.e., collected at a time when native vegetation was still conserved and the population used almost exclusively medicinal plants from Brazilian biodiversity. This situation is very different today and most of the plants used as home remedies correspond to exotic or imported species. The year 1950 is an important landmark since until that year the use of native medicinal species in both traditional and conventional medicine was intense. After that, the rapid decline of the use of native plants was remarkable, due to the entry of foreign pharmaceutical industries and their products in Brazil. This was caused by a process of economy opening to multinational capital which included the installation of the medical-industrial complex (Carvalho, 2005). This period is also characterized by the introduction and popularization of plant species native to other continents in the Brazilian phytotherapy (Begossi et al., 2002; Brandão et al., 2004). This phenomenon was also observed in other parts of the world, with the advent of so-called “modern medicines”, starting with the commercial production of penicillin in 1943 (WHO, 2011). Few consulted books published after 1950 have received weight 10, because these are constituted basically of texts wrote by

common people with no technical, academic or scientific backgrounds, living in urban areas and that have some interest in the use of plants.

The changes in Brazil's traditional medicine are clearly reflected in the history of the Official Pharmacopeia. Until the beginning of the 20th century, the Portuguese Pharmacopoeia was used in Brazil and the absence of native species led to the preparation of a Brazilian Official Pharmacopoeia, published in 1929. This work has 713 Monographs for plants, from which 196 (27.5%) refer to medicinal plants or botanical products native from Brasil, including barbatimão barks and copaiba oil-resin, attesting its importance also in conventional medicine at the time (Brandão et al., 2009). Those species were included in the Pharmacopoeia likely due to their successful use by physicians and pharmacists at that time. The 2nd edition, published in 1959, included 205 Monographs for medicinal plants and products, 32 (15.6%) of them referring to Brazilian native plants and products. Among the 23 Monographs for vegetal products included in the 3rd edition, only 4 (17.4%) refer to Brazilian native species. In the 1970s, an intense combat and repression of mysticism was observed, in which the traditional use of plants was included. All these processes changed considerably the use of Brazilian medicinal plants and native products. In the more recent editions the numbers of Monographs for native species are increasing, and in the 5th edition, published in 2010, barbatimão barks are present again.

Over the last ten years our research group has concentrated efforts to recover data, images and samples of plants used in traditional medicine in the past, mainly from data recorded by naturalists who travelled in Brazil (Brandão et al, 2012, 2009, 2008; Breitbach et al., 2013; Cosenza et al., 2013). Our interest in the present study was to retrieve traditional historic data about two plant remedies, still currently used in wound healing: barbatimão barks (species belonging to *Stryphnodendron*) and Copaiba oil-resin (several species of *Copaifera* that are generally known as “copaíba” and yield the medicinal exsudate known as Copaiba oil-resin). Wounds are ruptures in the skin, mucous membrane or any other structure of the body caused by a physical, chemical or biological agent (Borges, 2007). They are considered superficial when few structures of the skin are affected and serious when involve higher caliber blood vessels, muscles, nerves, fascia, tendons, ligaments or bones (Borges, 2007). The topical treatment of skin lesions requires cleaning and should consider the use of coatings that keep them clean, free of contamination and promote healing (Pinheiro et al., 2013). Currently, there is a great variety of products for handling skin lesions and the use of natural products by both health professionals and users gains strength due to the ease of

handling, innocuity, low cost and positive results (Borges et al., 2011). Partial thickness wounds are those in which the lesion is limited to the epidermis, heal by regeneration, epithelial proliferation and migration, without loss of function. These superficial and acute wounds are considered simpler and can be treated without a professional monitoring. In this case, traditional medicinal plants and its derived herbal products can play an important role, assisting and reducing the time of healing process. Antiinflammatories, cicatrizants, antiseptics and analgesics are important substances for the treatment of wounds.

For barbatimão barks, the traditional use that reached highest score in our methodology was as astringent. The french naturalist Auguste de Saint-Hilaire, as well as other European naturalists that have travelled by extensive regions of inner Brazil in 19th century, described the use of the barks as tanning (Saint-Hilaire, 1830). These citations showed that barbatimão barks were used prioritary for obtention of leather from animals, and this effect occur due to the high content of tannins in the barks, which promotes astringency. Among the studied books, the specific use in humans was described by Bernardino Gomes (1812) and by Chernoviz (1874). This last author specifies the beneficial use of the barks to treat lesions and healing, as well as to treat STD (Chernoviz, 1874). The study of other references showed that the use to the treatment and healing of skin and mucousal lesions were described by many other authors, reaching the score 127.6. On the other hand, the effects of the plant in treatment of STDs reached score 46.4. Recent studies have shown the efficacy of the barks in wound healing (Pinto et al., 2015; Coelho et al., 2010) and to treat candidiasis (Morey et al., 2016; Luiz et al., 2015; Ishida et al., 2006), confirming the traditional uses registered by the authors. These effects are also attributed to the high content of tannins in the barks. Figures 1a and 1b clearly show that the citations of barbatimão bark as astringent have declined along the centuries, but the other indications correlated to treatment of skin diseases have increased. Preclinical studies have demonstrated the activity of extracts from the plant as anti-inflammatory, antimicrobial and as wound healing, confirming the traditional uses.

The use of copaiba oil-resin is registered in older books. The first data were published soon after the arrival of Portuguese in Brazil's coast, by Gândavo (1576) and Cardim (1584). In 1587, the Portuguese Gabriel Soares de Sousa described the use of copaiba oil-resin for healing wounds caused by arrows (Sousa, 1587). This use to treat lesions and healing reached a high score (365.6), and was constant in the 435 years period of study, including the period after 1950. As observed for barbatimão, after 1950 the indications turned more specific and more frequent, like the use as anti-inflammatory and antiseptic, activities correlated with

treatment of wounds. Several pre-clinical studies have also been done in the last years with copaiba and they have confirmed the beneficial activities in wound healing.

Processes of medicinal plant selection can change over time due the flaws in knowledge transmission. Studies have shown that the use of species that may not serve as a treatment, but that are included in a medical system, is frequent, promoting treatment redundance (Santoro et al., 2015; Ferreira-Júnior et al., 2011). This fact can be observed in figures 1 and 2, where different traditional uses have been included for the plants along the centuries. However, only a few numbers of these new traditional indications have reached high score and are presented in the Figures. This is important when we consider that a total of 219 different traditional uses were described for both plants, most of them in the books published after 1950. This result signalizes that the methodology created in this study can work as a filter, i.e., only the more consistent traditional indications reached a high score. This study clearly shows that remedies with barbatimão barks and copaíba oil-resin for use in treatment of skin lesions are resilient. Resilience is related to the ability of a system to adjust to disturbances. The existence of a resilient remedy, especially when we consider the strong changes occurring in Brazil in the uses of medicinal plants, can signify effectiveness, as established by WHO. For example, in contrast to other traditional medical systems, TCM has always been regarded as a science, and it has been taught at medical schools for more than 2000 years. The fact that TCM always possessed a scientific status makes it an extremely valuable source for acquisition of ethnopharmacological data, as the development of the use of medicinal plants can be readily traced back in history by studying the ancient textbooks (Atanasov et al., 2015). The methodology used in this work can also define the importance of the information available in a wide range of bibliographic references. With it is possible to attribute more impact to information described by scientists, botanists, physicians or pharmacists.

Whereas the assessment of the oldest books is the main contribution of this work, we have also done a review about the uses of barbatimão barks and copaiba oil-resin in ethnobotanical studies performed in Brazil. The results show that the most frequent uses are as anti-inflammatory and to treat and heal skin and mucosal lesions. Most articles mentioning the use of barbatimão and/or copaiba were published after the 2000s (86.7%), what may indicate that the interest and resumption of the use of remedies from both species persists, evidencing their actual use and traditionality.

In the document on strategies for traditional medicine 2014-2023 (WHO, 2013), WHO proposes the following strategy: (i) build a knowledge base that will allow Traditional and Complementary Medicine (T&CM) to be managed actively through appropriate national policies that understand and recognize their role and potential; (ii) strengthen the quality assurance, safety, proper use and effectiveness of T&CM by regulating products, practices and practitioners; and (iii) promote universal health coverage by integrating T&CM services into health service. The results of this study contribute with the item (i) since a base of informations about uses of barbatimão barks and copaiba oil-resin was constructed. This perception of the secular use of this medicinal species as therapeutic agent to treat and heal skin lesions provides an important tool for assessing their efficacy, and to subsidize their utilization in public health, as established by WHO. It is necessary to attempt for the quality of the products (ii), since both barbatimão and copaiba remedies are prepared as a phytocomplex (crude extract and oil-resin). Chemical studies, as well as evaluation of the efficacy in vitro and in pre-clinical studies have already been done, as well as the chemical markers have been determined. We argue that products prepared with barbatimão barks and copaiba oil-resin could be considered for registration as a THP in Brazil.

5. Conclusion

The development of products from Brazilian native species is necessary. The results show that barbatimão barks and copaiba oil-resin have been used in traditional medicine in treatment of wounds for centuries and their clinical use should be considered. The method developed can also be useful to identify pharmacological indications based in the traditionality.

References

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Brasil. Resolução de Diretoria Colegiada nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF: 14.05.2014. Seção 1, 52-61.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Brasil. Resolução de Diretoria Colegiada nº 10, de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF: 10.03.10. Seção 1, 52-59.

- Agra, M.F., Silva, K N., Basílio, I.J.L.D., Freitas, P.F., Barbosa- Filho, J.M., 2008. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 18 (3), 472-508.
- Alencar, E. N., Xavier-Junior, F.H., Morais, A.R., Dantas, T.R., Dantas-Santos, N., Verissimo, L.M., Rehder, V.L., Chaves, G.M., Oliveira, A.G., Egitol, E.S., 2015. Chemical Characterization and Antimicrobial Activity Evaluation of Natural Oil Nanostructured Emulsions. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 15(1), 880-8.
- Almeida, E.R., 1993. *Plantas medicinais brasileiras: conhecimentos populares e científicos*. Hemus, São Paulo.
- Almeida, M.Z., 2003. *Plantas Mediciniais*, second ed. EDUFBA, Salvador.
- Andrade, A.A.B., Araújo, A.L., Mendonça, D.D., 1996. *Plantas Mediciniais e a saúde da mulher*. UFPB, João Pessoa.
- Anesi, J. A., 1919. *Resumo de botânica médica*. Bolívar Machado Editor, Rio de Janeiro.
- Arroyo-Acevedo, J., Quino-Florentini, M., Martínez-Heredia, J., Almora-Pinedo, Y., Alba-González, A., Condorhuamán-Figueroa, M., 2011. Efecto cicatrizante del aceite de *Copaifera officinalis* (copaiba), en pacientes con úlcera péptica. *Anales de la Facultad de Medicina (Perú)*, 72(2), 113-117.
- Atanasov, A.G., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E.M., Linder, T., Wawrosch, C., Uhrin, P., Temml, V., Wang, L., Schwaiger, S., Heiss, E.H., Rollinger, J.M., Schuster, D., Breuss, J.M., Bochkov, V., Mihovilovic, M.D., Kopp, B., Bauer, R., Dirsch, V.M., Stuppner, H., 2015. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural product: a review. *Biotechnology advanced* 33(8), 1582-1614.
- Badini, J., 1940. *Arquiclamídeas medicinais de Ouro Preto*. Livraria Mineira, Ouro Preto.
- Balbach, A., 1984. *A flora nacional na medicina doméstica*, 17th ed. “A Edificação do lar”, São Paulo.
- Balbachas, A., 1956. *As plantas curam*, 3rd ed. Editora Vida Plena, São Paulo.
- Begossi, A., Hanazaki, N., Tamashiro, J.Y., 2002. Medicinal plants in the Atlantic forest (Brazil): knowledge, use and conservation. *Human Ecology* 30(3), 281–299.
- Betim. Decreto n. 40.548, de 9 de dezembro de 2016. Publica a relação municipal de medicamentos essenciais – Remume – da Secretaria Municipal de Saúde. *Diário Oficial do Município, Betim/MG*, 9(1350), 15.12.16.
- Bolson, M., Hefler, S. R., Dall, E.I., Chaves, O., Junior, A.G., Junior, E.L C., 2015. Ethno-medicinal study of plants used for treatment of human ailments, with residents of the surrounding region of forest fragments of Paraná, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 161, 1-10.

- Bonan, R. F., Bonan, P.R., Batista, A.U., Sampaio, F.C., Albuquerque, A.J., Moraes, M.C., Mattoso, L.H., Glenn, G.M., Medeiros, E.S., Oliveira, J.E., 2015. In vitro antimicrobial activity of solution blow spun poly (lactic acid)/polyvinylpyrrolidone nanofibers loaded with Copaiba (*Copaifera* sp.) oil. *Material Science & Engineering. C, Materials for Biological Application*, 48, 372-7.
- Bontempo, M., 1994. *Medicina Natural*. Nova Cultural, São Paulo.
- Borges, E.L. 2007. Evolução da cicatrização, in: Borges, E.L., Saar, S.R.C., Lima, V.L.A.N., Gomes, F.S.L., Magalhães, M.B.B. (Eds.), *Feridas: como tratar*, second ed., Coopmed, Belo Horizonte, pp.31-43.
- Borges, E.L.; Ribeiro, M.S.; Donoso, M.T.V., 2011. Revisão integrativa da ação da própolis em lesões cutâneas. *Revista Estima*, 9(4), 28-35.
- Botsaris, A.S., 1998. *As fórmulas mágicas das plantas*, second ed. Editora Record-Nova Era, Rio de Janeiro.
- Brandão, A.F., 1942 [1618]. *Diálogo das grandezas do Brasil*. Editora Dois Mundos, Rio de Janeiro
apud Cunha, A.G., 1999. *Dicionário histórico das palavras portuguesas de origem tupi*, 5th ed. Companhia Melhoramentos, São Paulo; UNB, Brasília.
- Brandão, M., 1993. Plantas medicamentosas de uso popular dos cerrados mineiros. *Daphne*, 3 (4), 11-20.
- Brandão, M.G.L.; Diniz, B.C.; Monte-Mór, R.L.M., 2004. Plantas medicinais: um saber ameaçado. *Revista Ciência Hoje*, 35(206), 64-66.
- Brandão, M.G.L., Acúrcio, F.A., Montemor, R.L.M., Marlière, L.D.P., 2006. Complementary/Alternative Medicine in Latin America: Use of Herbal Remedies among a Brazilian Metropolitan Area Population. *Journal of Complementary and Integrative Medicine* 3(1), 5-10.
- Brandão, M.G.L.; Monte-Mór, R.L.M., 2008. Sabedoria antiga em risco. *Revista Ciência Hoje*, 42(250), 77-79.
- Brandão, M.G.L., Zanetti, N.N.S., Oliveira, P., Graef, C.F.F., Santos, A.C.P., Monte-Mor, R.L.M., 2008. Brazilian medicinal plants described by 19th century European naturalists and in the Official Pharmacopeia. *Journal of Ethnopharmacology* 120 (2), 141-148.
- Brandão, M.G.L.B., Cosenza, G.P., Graef, C.F.F., Netto, N.L., Monte-Mór, R.L.M., 2009. Traditional uses of American plant species from the 1st edition of Brazilian Official Pharmacopoeia. *Revista Brasileira Farmacognosia* 19 (2A), 478-487.
- Brandão, M.G.L., Cosenza, G.P., Stanislau, A.M., Fernandes, G.W. 2010. Influence of Brazilian herbal regulations on the use and conservation of native medicinal plants. *Environmental Monitoring and Assessment*, 164(1), 369-377.

- Brandão, M.G.L., Pignal, M., Romaniuc, S., Graef, C.F.F., Fagg, C.W., 2012. Useful Brazilian plants listed in the field books of the French naturalist Auguste de Saint-Hilaire (1779-1853). *Journal Ethnopharmacology*, 143 (2), 488-500.
- Brandão, M.G.L., Cosenza, G.P., Pereira, F.L., Vasconcelos, A.S., Fagg, C.W., 2013. Changes in the trade in native medicinal plants in Brazilian public markets. *Environmental Monitoring and Assessment*, 185(2), 7013-23.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Renuis)*. Fev. 2009. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf> (accessed 20.01.17).
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. *Farmacopeia Brasileira*, v.2. Brasília, Anvisa.
- Breitbach, U.B., Niehues, M., Lopes, N.P., Faria, J.E.Q., Brandão, M.G.L., 2013. Amazonian Brazilian medicinal plants described by C. F. P. von Martius in the 19th century. *Journal of Ethnopharmacology* 147 (2), 180 - 189.
- Brito, N.M.B., Simões, M.J., Pessoa, A.F., Melo, M.C.F., 1998. Efeitos do óleo de copaíba na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos. *Revista Paraense de Medicina*, 12(1), 28-32.
- Burton, R.F., 1977 [1869]. *Viagem de Canoa de Sabará ao Oceano Atlântico*. Itatiaia, Belo Horizonte; USP, São Paulo.
- Bussmann, R.W., Sharon, D., 2006. Traditional medicinal plant use in Loja province, Southern Ecuador. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 2(44), 1-11.
- Cáceres, A. *Vademécum nacional de plantas medicinales*, 2009, Editorial Universitaria USAC, MSPAS, Guatemala.
- Calábria, L., Cuba, G.T., Hwang, S.M., Marra, J.C.F., Mendonça, M.F., Nascimento, R.C., Oliveira, M.R., Porto, J.P.M., Santos, D.F., Silva, B. L., Soares, T.F., Xavier, E.M., Damasceno, A.A., Milani, J. F., Rezende, C. H. A., Barbosa, A. A. A., Canabrava, H. A. N., 2008. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais em Indianópolis, Minas Gerais, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais* 10 (1), 49-63.
- Caldclough, A., 2000[1825]. *Viagens na América do Sul: extrato da obra contendo relato sobre o Brasil*. Fundação João Pinheiro - Centro de estudos históricos e culturais, Belo Horizonte.
- Camargo, M.T.L.A., 1985. *Medicina Popular: aspectos metodológicos para pesquisa, garrafada, objeto de pesquisa, componentes medicinais de origem vegetal, animal e mineral*. ALMED, São Paulo.
- Camargo, M.T.L.A., 1998. *Plantas medicinais e de rituais afro-brasileiros II: estudo etnofarmacobotânico*. Ícone, São Paulo.

- Caminhoá, J.M., 1877. Elementos de botânica geral e médica. Typographia Nacional, Rio de Janeiro.
- Campos, L., 2000. A Flora da Mantiqueira e outros recursos naturais. Itajubá.
- Cardim, F., 1584. Do clima e terra do Brasil e de algumas coisas notáveis que se achão assi na terra como no mar *apud* Cunha, A.G., 1999. Dicionário histórico das palavras portuguesas de origem tupi, 5th ed. Companhia Melhoramentos, São Paulo; UNB, Brasília.
- Carvalho, A.C.B.; Silveira, D., 2010. Drogas vegetais: uma antiga nova forma de utilização de plantas medicinais. *Brasilia Medica*, 48(2), 219-237.
- Carvalho, A.C.B., Perfeito, J.P.S., Silva, L.V.C., Ramalho, L.S., Marques, R.F.O., Silveira, D., 2014. Regulation of herbal medicines in Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 158, 503-506.
- Carvalho, A.C.D., 2005. Feiticeiros, burlões e mistificadores: criminalidade e mudança das práticas populares de saúde em São Paulo, 1950-1980. UNESP, São Paulo.
- Castellucci, S., Lima, M. I. S., Nordi, N., Marques, J. G. W., 2000. Plantas medicinais relatadas pela comunidade residente na estação ecológica de jataí, município de Luís Antônio/ SP: uma abordagem etnobotânica. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*, 3 (1), 51- 60.
- Castelnau, F. 2000 [1850]. Expedição às regiões centrais da América do Sul. Itatiaia, Belo Horizonte.
- Cemig, 1992. Guia ilustrado de plantas do cerrado de Minas Gerais. Cemig/Superintendência de Comunicação Social e Representação, Belo Horizonte.
- Cemig, 2001. Guia ilustrado de plantas do Cerrado. Superintendência de Comunicação Social e Representação/Cemig, Minas Gerais.
- Ceuterick, M., Vandebroek, I., Torry, B., Pieroni, A. Cross-cultural adaptation in urban ethnobotany: the Colombian folk pharmacopoeia in London., 2008. *Journal of Ethnopharmacology*. 120(3), 342-59.
- Chernoviz, P.L.N., 1874. Formulário e Guia Médico. 9 th Ed, Em casa do autor, Pariz.
- Chernoviz, P. L. N., 1890. Dicionário de Medicina Popular. Paris: Roger & F. Chernoviz.
- Chiang, S., 1989. Cura com yoga e plantas medicinais. 3rd ed. Freitas Bastos, Rio de Janeiro.
- Coelho, J.M., Antonioli, A.B., Nunes e Silva, D., Carvalho, T.M.M.B., Pontes, E.R.J.C., Odashiro, A.N., 2010. Effects of silver sulfadiazine, ipê roxo (*Tabebuia avellanedae*) extract and barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) extract on cutaneous wound healing in rats. *Revista Colégio Brasileiro Cirurgiões* 37(1), 45-51.
- Coelho-Ferreira, M., 2009. Medicinal knowledge and plant utilization in an Amazonian coastal community of Marudá, Pará State (Brazil). *Journal of Ethnopharmacology*, 126, 159–175.

- Correa, A.D., Batista, R.S., Quintas, L.E., 1998. Plantas Medicinais: do cultivo à terapêutica, third ed. Editora Vozes, Petrópolis.
- Correa, M.P., 1909. Flora do Brasil - algumas plantas úteis, suas aplicações e distribuição geográfica. Typographia da estatística, Rio de Janeiro.
- Correa, M.P., 1926. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas, 1st v. Imprensa Nacional, Rio de Janeiro.
- Correa, M.P., 1931. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas, 2 nd v. Serviço de Informação Agrícola, Rio de Janeiro.
- Corria, V.S., Cerdeira, A.L., Fachin, A.L., Bertoni, B.W., Pereira, P.S., França, S.C., Momm, H.G., Moraes, R.M., Pereira, A.M.S., 2012. Geographical variation and quality assessment of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville within Brazil. Genetic Resources and Crop Evolution, 59(7), 1349-1356.
- Cosenza, G.P., Somavilla, N.S., Fagg, C.W., Brandão, M.G.L., 2013. Bitter plants used as substitute of *Cinchona* spp. (quina) in Brazilian traditional medicine. Journal Ethnopharmacology 149(3), 790-6.
- Cruis, G., 2003[1944]. Hileia Amazonica. Itatiaia, Belo Horizonte.
- Cruz, G.L., 1965. Livro verde das plantas medicinais e industriais do Brasil: descrição das plantas medicinais, industriais, comestíveis, tóxicas e venenosas. Laboratório Rodomonte, Belo Horizonte.
- Cruz, G.L., 1982. Dicionário das plantas úteis do Brasil. Editora Bertrand, Rio de Janeiro.
- Cunha, N. S. Dr. Raiz: Um símbolo da Herboristeria baiana. Revista Brasileira de Farmácia, 23 (1), 333-339, 1942.
- David, M., Pasa, M. C., 2014. As plantas medicinais e a etnobotânica em Várzea Grande, MT, Brasil. Interações, 16 (1), 97-108.
- Dias, D. O., Colombo, M., Kelmann, R.G., Kaiser, S., Lucca, L.G., Teixeira, H.F., Limberger, R.P., Veiga Jr, V.F., Koester, L.S. 2014. Optimization of Copaiba oil-based nanoemulsions obtained by different preparation methods. Industrial Crops and Products, 59, 154-162.
- Durão, J. D. S. R. 1781. Caramuru. Nabu Press *apud* Cunha, A.G., 1999. Dicionário histórico das palavras portuguesas de origem tupi, 5th ed. Companhia Melhoramentos, São Paulo; UNB, Brasília.
- Dutra, R.C., Campos, M.M., Santos, A.R.S, Calixto, J.B. Medicinal plants in Brazil: pharmacological studies, drug Discovery challenges and perspectives., 2016. Pharmacological research, 112 (2016), 4-29.

- Elisabetsky, E., Nunes, D.S., Van Den Berg, M.E., 1981. Flora medicinal e estudo etnofarmacológico da Aldeia Olho D'Água (MA) Guajajara. *Oréades* 8 (14/15), 164- 175.
- Empereire, L., 1981/1982. Plantas medicinales de La region sud-est Du Piaui. *Oréades*, 8 (14/15), 61-71.
- Estevão, L.R.M., Medeiros, J.P., Baratella-Evêncio, L., Simões, R.S., Mendonça, F.S., Evêncio-Neto, J., 2013. Effects of the topical administration of copaiba oil ointment (*Copaifera langsdorffii*) in skin flaps viability of rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 28(12), 863-9.
- Fagg, C.W., Lughadha, E.N., Milliken, W., Hind, D.J.N., Brandão, M.G.L., 2015. Useful Brazilian plants listed in the manuscripts and publications of the Scottish medicand naturalista George Gardner (1812-1849). *Journal of Ethnopharmacology*, 161, 18-29.
- Ferrão, B.H., Oliveira, H.B., Molinari, R.F., Teixeira, M., Fontes, G.G., Amaros, M.O.F., Rosa, M.B., Carvalho, C.A., 2014. Importância do conhecimento tradicional no uso de plantas medicinais em Buritis, MG, Brasil. *Ciência e Natura*, 36, Ed. Especial, 321-334.
- Ferreira, A.R., 2007[1885]. *Viagem filosófica ao Rio Negro*, 2nd ed. Inpa, Manaus.
- Ferreira-Junior, W. S., Ladio, A. H., Albuquerque, U.P., 2011. Resilience and Adaptation in the Use of Medicinal Plants with Suspected Anti-Inflammatory Activity in the Brazilian Northeast. *Journal of Ethnopharmacology*, 138, 238-252.
- Ferreira, L.G., 2002 [1735]. *Erário Mineral*, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.
- Ferreira, M.C., 2000. O mercado de plantas medicinais em Manaus, in Empereire, L. (Eds.). *A floresta em jogo – extrativismo na Amazônia central*. Unesp – Imprensa Oficial do Estado, São Paulo, pp. 177-181.
- Flora do Brasil 2020 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/> (accessed 27.01.17).
- Fonseca, E.T., 1922. *Indicador de madeiras e plantas úteis do Brasil*. Villas-Boas e C., Rio de Janeiro.
- Franco, L.L., 2001. *As sensacionais 50 plantas medicinais campeãs de poder curativo*. Lobo Franco, Curitiba.
- Freise, F.W., 1934. *Plantas Medicinaes Brasileiras*. Secretaria da Agricultura Indústria e Comercio do Estado de São Paulo/Diretoria de publicidade agrícola, São Paulo.
- Furtado, J.F. Barbeiros, cirurgiões e médicos na Minas colonial. 2005. *Revista do Arquivo Público Mineiro*, Belo Horizonte, 41, 88-105.
- Gândavo, P.M., 1576. *Historia da provincia Santa Cruz a que vulgarmente chamamos Brasil*. Oficina de Antônio Gonsalvez, Lisboa, *apud* Cunha, A.G., 1999. *Dicionário histórico das palavras portuguesas de origem tupi*, 5th ed. Companhia Melhoramentos, São Paulo; UNB, Brasília.

- Gardner, G., 1975 [1846]. Viagem ao interior do Brasil, principalmente nas províncias do Norte e nos distritos do ouro e do diamante durante os anos de 1836-1841. Itatiaia, Belo Horizonte.
- Gilbert, B., Ferreira, J.L.P., Alves, L.F., 2005. Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. Abifito, Curitiba.
- Giulietti, A.M., Raymond, M.H., Queiroz, L.P., Wanderley, M.G.L., van den Berg, V., 2005. Biodiversity and conservation of plants in Brazil. *Conservation Biology*, 19(3), 632–639.
- Glehn, E. A. V., Rodrigues, G. P. S., 2012. Etest to confirm the action potential of plant hydroglycol extracts on *Candida* sp. (Berkhout). *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, 14(3), 435-438.
- Gomes, B.A., 1812. Plantas Medicinais do Brasil. *Brasiliensia Documenta*, São Paulo.
- Gonçalves, M. I. A., Martins, D. T. O., 1998. Plantas medicinais usadas pela população do município de Santo Antônio do Leverger, Mato Grosso, Brasil. *Revista Brasileira de Farmácia* 79 (3/4), 56-71.
- Gupta, M.P. Plantas medicinales ibero-americanas, 2008, Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología, Cyted, Convenio Andrés Bello, Bogotá.
- Heinrich, M., Kufer, J., Leonti, M., Pardo-de-Santayanna, M., 2006. Ethnobotany and Ethnopharmacology – interdisciplinary links with the historical sciences. *Journal of Ethnopharmacology*, 107, 157-160.
- Hernandes, L., Pereira, L.M.S., Palazzo, F., Mello, J.C.P., 2010. Wound-healing evaluation of ointment from *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) in rat skin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(3), p. 431-436.
- Herrero-Jáuregui, C., Casado, M.A., Zoghbi, M.G.B., Martins-da-Silva, R.C., 2011. Chemical variability of *Copaifera reticulata* Ducke oleoresin. *Chemistry & Biodiversity*, 8(4), 674-85.
- Hirschmann, G. S., Arias, A. R., 1990. A survey of medicinal plants of Minas Gerais. Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 29, 159- 172.
- Hoehne, F.C., 1939. Plantas e substâncias vegetais tóxicas e medicinais. Novos Horizontes, São Paulo.
- Ishida, L., De Mello, J.C., Cortez, D.A., Filho, B.P., Ueda-Nakamura, T., Nakamura, C.V., 2006. Influence of tannins from *Stryphnodendron adstringens* on growth and virulence factors of *Candida albicans*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 58, 942-949.
- Índice Terapêutico Fitoterápico (ITF). 2008. Ervas medicinais. Petrópolis: EPUB, 328 p.
- Ipatinga/ MG, 2000. Memento Terapêutico Fitoterápico - Farmácia verde.

- Laboratórios Catedral, 1954. Dicionário de Sinônimos das Plantas Medicinais Brasileiras Industrializadas pelo Laboratório Vegetal Catedral. Catedral, São Paulo, 42.
- Laboratório Silva Araújo, 1930. Catálogo de extratos fluidos. Laboratório Silva Araújo & Cia. Ltda.
- Laboratório Silva Araújo, 1942. Notas de Fitoterapia - Catálogo dos dados principais sobre plantas utilizadas em Medicina e Farmácia. Laboratório clínico Silva Araújo, Rio de Janeiro.
- Langgaard, T.J.H., 1865. Diccionario de medicina domestica e popular, tomo primeiro. Casa de Eduardo & Henrique Laemmert, Rio de Janeiro.
- Leandro, L.M., Vargas, F.S., Barbosa, P.C.S., Neves, J.K.O., Silva, J.A., Veiga-Junior, V.F., 2012. Chemistry and biological activities of terpenoids from copaiba (*Copaifera* spp.) oleoresins. *Molecules*, 17(4), 3866-89.
- Le Cointe, P., 1947. Amazônia brasileira III. Árvores e plantas úteis (indígenas e aclimatadas), 2nd ed. Companhia Editora Nacional, São Paulo.
- Li, J.W.H., Vederas, J.C., 2009. Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? *Science*, 325(5937), 161-165.
- Lima, J.C.S., Martins, D.T.O., De Souza Jr, P.T., 1998. Experimental evaluation of stem bark of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville for antiinflammatory activity. *Phytotherapy Research*, 12(3), 218-220.
- Lima, S. C. S., Arruda, G. O., Renovato, R. D., Alvarenga, M. R. M., 2012. Representations and uses of medicinal plants in elderly men. *Revista Latino-Americana Enfermagem* 20 (4), 778-786.
- Lorenzi, H., Matos, F.J.A., 2002. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. Instituto Plantarum, Nova Odessa.
- Lucca, L. G., de Matos, S.P., Borille, B.T., Dias, D.O., Teixeira, H.F., Veiga Jr, V.F., Limberger, R.P., Koester, L.S. 2015. Determination of β -caryophyllene skin permeation/retention from crude copaiba oil (*Copaifera multijuga* Hayne) and respective oil-based nanoemulsion using a novel HS-GC/MS method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical analysis*, 104, 144-8.
- Luiz, R.L., Vila, T.V., de Mello, J.C., Nakamura, C.V., Rozental, S., Ishida, K., 2015. Proanthocyanidins polymeric tannin from *Stryphnodendron adstringens* are active against *Candida albicans* biofilms., 2015. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15:68.
- Maciel, M. R. A., Guarim Neto, G., 2006. Um olhar sobre as benzedadeiras de Juruena (Mato Grosso, Brasil) e as plantas usadas para benzer e curar. *Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas*, 1 (3), 61-77.
- Madaleno, I. M., 2011. Plantas da medicina popular de São Luís, Brasil. *Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi*, 6 (2), 273-286.

- Mariluz, A. G.; Barros., 1981. Plantas Mediciniais - Usos e tradições em Brasília - DF. *Oréades* 8 (14/15), 140-151.
- Maroni, B. C., Di Stasi, L. C., Machado, S. R., 2006. Plantas medicinais em Botucatu: guia ilustrado. Editora UNESP, São Paulo.
- Martins, D.T., Lima, J.C., Rao, V.S., 2002. The acetone soluble fraction from bark extract of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) coville inhibits gastric acid secretion and experimental gastric ulceration in rats. *Phytotherapy Research*, 16(5), 427-31.
- Martins, E.R., Figueiredo, L.S., Guião, M.J.M., Souza, M.F., Mendes, A.D.R., 2011. Plantas medicinais: em comunidades do norte de Minas e Vale do Jequitinhonha. UFMG, Montes Claros.
- Martins, J.E.C., 1989. Plantas Mediciniais de uso na Amazônia. second ed. Cultural CEJUP, Belém.
- Martius, C.F.P.V., 1843. *Systema Materiae Medicae Vegetabilis Brasiliensis*. Lipsiae.
- Masson, D. S., Salvador, S.L., Polizello, A.C.M., Frade, M.A.C. 2013. Antimicrobial activity of copaiba (*Copaifera langsdorffii*) oleoresin on bacteria of clinical significance in cutaneous wounds. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 15(4), suppl.1,664-669.
- Masson-Meyers, D., Enwemeka, C.S., Bumah, V., Andrade, T., Frade, M.A., 2013. Topical treatment with *Copaifera langsdorffii* oleoresin improves wound healing in rats. *Phytomedicine*, 5(3), 378-386.
- Matos, F.J.A., 2002. Farmácias vivas, forty ed. UFCE, Fortaleza.
- Matta, A.A., 2003 [1912]. *Flora Medica Brasiliense*, third ed. Valer e Governo do Estado do Amazonas, Manaus.
- Melo, J. O., Endo, T.H., Bersani-Amado, L.E., Svidzinski, A.E., Baroni, S., Mello, J.C.P., Bersani-Amado, C.A., 2007. Effect of *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) bark on animal models of nociception. *Revista Brasileira de Ciencias Farmaceuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(3), 465-469.
- Melo-Silva, F., Paula, J.E., Espindola, L.S., 2009. Evaluation of the antifungal potential of Brazilian Cerrado medicinal plants. *Mycoses*, 52, 511-517.
- Menezes, A.I., 1949. *Flóra da Bahia*. Companhia Editora Nacional, São Paulo.
- Messias, M.C.T.B., Menegatto, M. F., Prado, A. C. C., Santos B. R., Guimarães, M. F. M., 2015. Uso popular de plantas medicinais e perfil socioeconômico dos usuários: um estudo em área urbana em Ouro Preto, MG, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 17 (1), 76-104.
- Millas, A. L. G., McKean, R., Stevens, R., Yusuf, M., Silveira, J.V.W., Puzzi, M.B., Bittencourt, E., 2014. Fabrication of electrospun scaffolds incorporating an amazonian therapeutic oil from the

Copaifera species for wound care applications. Journal of Biomaterials and Tissue Engineering, 4(3), 217-220.

- Minatel, D.G., Pereira, A.M.S., Chiaratti, T.M., Pasqualin, L., Oliveira, J.C.N., Couto, L.B., Lia, R.C.C., Cintra, J.M., Bezzon, M.F.A., Franca, S.C. Estudo clínico para validação da eficácia de pomada contendo barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville) na cicatrização de úlceras de decúbito, 2010. Revista Brasileira de Medicina, 67(7), 256-260.
- Monteiro, J.M., Ramos, M.A., Araújo, E.L., Amorim, E.L.C., Albuquerque, U.P.. 2010. Dynamics of medicinal plants knowledge and commerce in an urban ecosystem (Pernambuco, Northeast Brazil). Environment Monitoring Assessment 178, 179- 202.
- Moraes, M., 1881. Phytographia ou Botanica Brasileira. Garnier, Rio de Janeiro.
- Morão, S.P., 1677. Queixas repetidas em ecos dos Arrecifes de Pernambuco contra os abusos médicos que nas suas capitânicas se observam tanto em dano das vidas de seus habitantes. Junta de Investigação do Ultramar, Lisboa *apud* Cunha, A.G., 1999. Dicionário histórico das palavras portuguesas de origem tupi, 5th ed. Companhia Melhoramentos, São Paulo; UNB, Brasília.
- Moreira, D.L., Guarim-Neto, G., 2009. Usos múltiplos de plantas do cerrado: um estudo Etnobotânico na comunidade sítio pindura, Rosário Oeste, Mato grosso, Brasil. Polibotânica 27, 159-190.
- Moreira-Filho, H., 1972. Plantas Mediciniais I. UFPR, Curitiba.
- Morelli, C.L., Mahrous, M., Belgacem, M.N., Branciforti, M.C., Bretas, R.E.S., Bras, J., 2015. Natural copaiba oil as antibacterial agent for bio-based active packaging. Industrial Crops and Products, 70,134-141.
- Morey, A.T., de Souza, F.C., Santos, J.P., Pereira, C.A., Cardoso, J.D., de Almeida, R.S., Costa, M.A., de Mello, J.C., Nakamura, C.V., Pinge-Filho, P., Yamauchi, L.M., Yamada-Ogatta, S.F., 2016. Antifungal activity of condensed tannins from *Stryphnodendron adstringens*: effect on *Candida tropicalis* growth and adhesion properties. Current Pharmaceutical Biotechnology, 17, 365-375.
- Moura-Estevão, L.R., Medeiros, J.P., Scognamilo-Szabó, M.V.R., Baratella-Evêncio, L., Guimarães, E.C., Gomes da Câmara, C.A., Evênio-Neto, J., 2009. Neovascularization of skin flaps in rats treated with copaiba oil. Pesquisa Agropecuária Brasileira, 44(4), 406-412.
- Nascimento, M.J., Conceição, M. G., 2011. Plantas medicinais e indicações terapêuticas da comunidade quilombola Olho D'Água do Raposo, Caxias, Maranhão, Brasil. Revista de Biologia e Farmácia 6 (2), 138-151.
- Neves, E.S., 1980. Introdução ao levantamento da flora medicinal de Rondônia. Secretaria de Ciência e Tecnologia/Secretaria de Saúde, Porto Velho.
- Nogueira, E.O., Novaes, A.S.M., Sanchez, C.M.S., Andrade, C.M., Silva, M.F.A., 2012. Avaliação do efeito do óleo-resina de copaíba (*Copaifera* sp.) na proliferação celular in vitro. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, 49(4), 293-300.

- Nogueira, R.C., Cerqueira, H., Soares, P., 2010. Patenting bioactive molecules from biodiversity: the Brazilian experience. *Expert Opinion in Therapeutic Patents* 20 (2), 1.
- Oliveira, F.Q., Junqueira, R.G., Stehmann, J.R., Brandão, M.G.L., 2003. Potencial das plantas medicinais como fonte de novos antimaláricos: espécies indicadas na bibliografia etnomédica brasileira. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 5(2), 23-31.
- Oliveira, S.G.D., Moura, F.R.R., Demarco, F.F., Nascente, P.S., Del Pino, F.A.B., Lund, R.G., 2012. An ethnomedicinal survey on phytotherapy with professionals and patients from Basic Care Units in the Brazilian Unified Health System. *Journal of Ethnopharmacology* 140, 428-437.
- Paiva, L.A., de Alencar Cunha, K.M., Santos, F.A., Gramosa, N.V., Siveira, E.R., Rao, V.S., 2002. Investigation on the wound healing activity of oleo-resin from *Copaifera langsdorffii* in rats. *Phytotherapy Research* 16(8), 737-9.
- Panizza, S., 1997. *Plantas que curam: cheiro de mato*, ninth ed. Ibrasa, São Paulo.
- Panizza, S., Rocha, A.B., Gecchi, R., Souza e Silva, R.A.P., 1988. *Stryphnodendron barbadetiman* (Vellozo) Martius: teor em Tannino na casca e sua propriedade cicatrizante. *Revista de Ciências Farmacêuticas* 10, 101-6.
- Pasa, M. C., 2011. Saber local e medicina popular: a etnobotânica em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas* 6 (1), 179-196.
- Pasa, M.C., Soares, J., Neto, G.G., 2005. Estudo etnobotânico na comunidade de Conceição-Açu (alto da bacia do rio Aricá Açu, MT, Brasil). *Acta Botanica Brasilica*, 19 (2), 195- 207.
- Penna, J.F.M., 1941. *Dicionário brasileiro de plantas medicinais - descrição das plantas medicinais indígenas e das exóticas aclimatadas no Brasil*. Oficina Gráfica da Noite, Rio de Janeiro.
- Pereira, H., 1929. *Pequena contribuição para um dicionário das plantas úteis do estado de São Paulo (indígenas e aclimatadas)*. Typographia Brasilo de Rothschild & Co., São Paulo.
- Pereira, Z.V., Mussury, R.M., Almeida, A.B., Sangalli, A., 2009. Medicinal plants used by Ponta Porã community, Mato Grosso do Sul State. *Acta Scientiarum*, 31 (3), 293-299.
- Pimentel, A.A.M.P., 1994. *Cultivo de plantas medicinais na Amazônia*. FCAP – Serviço de Documentação e Informação, Belém.
- Pinheiro, C.U.B., Araujo, N.A., Arouche, G.C., 2010. *Plantas Úteis do Maranhão: região da Baixada Maranhense*. Gráfica e Editora Aquarela, São Luís.
- Pinheiro, L.S.; Borges, E.L.; Donoso, M.T.V., 2013. Uso de hidrocolóide e alginato de cálcio no tratamento de lesões cutâneas. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 5(66), 760-70.

- Pinto, A.A.C., Maduro, C.B., 2003. Produtos e Subprodutos da Medicina Popular Comercializados na Cidade de Boa Vista, Roraima. *Acta Amazônica* 33 (2), 281-289.
- Pinto, J.A., Camara, A. 1873. *Diccionario de Botanica Brasileira, ou compendio dos vegetaes do Brasil, tanto indígenas como aclimadas*. Perseverança, Rio de Janeiro.
- Pinto, P.A., 1910. *Noções de botânica aplicada a medicina e a pharmacia*. J. Ribeiro dos Santos, Rio de Janeiro.
- Pinto, S., Bueno, F.G., Panizzon, G.P., Morais, G., Dos Santos, P.V., Baesso, M.L., Leite-Mello, E.V., de Mello, J.C., 2015. *Stryphnodendron adstringens*: Clarifying Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Planta Medica*, 81(12-13), 1090-6.
- Pinto, S.C.G., Bueno, F.G., Panzzon, G.P., Morais, G., Dos Santos, P.V.P., Baesso, M.L., De Souza Leite-Mello, E.V., De Mello, J.C.P., 2015. *Stryphnodendron adstringens*: clarifying wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Medica* 81(12-13), 1090-1096.
- Pirker, H., Haselmair, R., Kuhn, E., Schunko, C., Vogl, C.R., 2012. Transformation of traditional knowledge of medicinal plants: the case of Tyroleans (Austria) who migrated to Australia, Brazil and Peru. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 16, 8-44.
- Piso, G., 1957[1648]. *História Natural e Médica da Índia Ocidental em cinco livros*. Editora Instituto Nacional do Livro – Ministério da Educação e Cultura, Rio de Janeiro.
- Pita. S.R., 1730. *Historia da America portugueza, desde o anno de mil e quinhentos do seu descobrimento, até o de mil setecentos e vinte e quatro*, v.I. Officina de Joseph Antonio da Sylva, Impressor da Academia Real, Lisboa *apud* Cunha, A.G., 1999. *Dicionário histórico das palavras portuguesas de origem tupi*, 5th ed. Companhia Melhoramentos, São Paulo; UNB, Brasília.
- Pohl, J. E., 1976 [1832]. *Viagem no interior do Brasil*. Itatiaia, Belo Horizonte.
- Prance, G.T., 1986. *Manual de botânica econômica do Maranhão*. Gráfica universitária UFMA/Corsup, São Luis.
- Ramos, M.A., Albuquerque, U.P., Amorim, E.L.C., 2005. O comércio de plantas medicinais em mercados públicos e feiras livres: um estudo de caso, in: Albuquerque, U.P., Almeida, C.F.C.B.R., Marins, J.F.A. (Eds.), *Tópicos em conservação, etnobotânica e etnofarmacologia de plantas medicinais e mágicas*. Nupeea/Sociedade Brasileira de Etnobiologia e Etnoecologia, Recife, pp. 127-163.
- Ribeiro, D. A., De Oliveira, L. G. S., De Macêdo, D. G., De Menezes, I. R. A., Da Costa, J. G. M., Da Silva, M. A. P., De Almeida Souza, M. M., 2014. Promising medicinal plants for bioprospection in a Cerrado area of Chapada do Araripe, Northeastern Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, 155(3), 1522-1533.

- Ricardo, L.M., Paula-Souza, J., Andrade, A., Brandão, M.G.L., 2017. Plants from the Brazilian Traditional Medicine: species from the books of the Polish physician Piotr Czerniewicz (Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, 1812-1881). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, (in press).
- Rio de Janeiro, 2004. Guia de Orientações para Implantação do Serviço de Fitoterapia. Rio De Janeiro, Secretaria Estadual de Saúde.
- Rizzini, C.T., Mors, W.B., 1976. Botânica econômica brasileira. EDUSP, São Paulo.
- Rocha, F.D., 1919. *Botanica Medica Cearense*. Typographia Moderna – Carneiro e C.^a, Fortaleza.
- Rocha, F.D., 1947. *Formulario Therapeutico de plantas medicinais cearenses, nativas e cultivadas*. Progresso, Ceará.
- Rodrigues, A.P., Andrade, L.H.C., 2014. Levantamento etnobotânico das plantas medicinais utilizadas pela comunidade de Inhamã, Pernambuco, Nordeste do Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* 16 (3) supl. I, 721-730.
- Rodrigues, E., Duarte- Almeida, J.M., Pires, J.M., 2010. Perfil farmacológico e fitoquímico de plantas indicadas pelos caboclos do Parque Nacional do Jaú (AM) como potenciais analgésicas. Parte I. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20 (6), 981-991.
- Rodrigues, V.E.G., Carvalho, D.A., 2001. *Plantas medicinais no domínio dos cerrados*. Editora UFLA, Lavras.
- Rondônia, 1986. *Rondônia: Flora medicinal*. Secretaria de Estado de Industria, Comercio, Ciência e Tecnologia/Divisão de pesquisa, Porto Velho.
- Saad, G.A., Léda, P.H.O., Manzali de Sá, I., Seixlack, A.C.C., 2009. *Fitoterapia contemporânea*. Elsevier, Rio de Janeiro.
- Saint-Hilaire, A. 2014[1824]. *Plantas Usuais dos Brasileiros, Fino Traço*, Belo Horizonte. 344p.
- Saint-Hilaire, A., 1975 [1830]. *Viagem pelas províncias do Rio de Janeiro e Minas Gerais*. Itatiaia, Belo Horizonte; EDUSP, São Paulo.
- Salvador, V., 1627. *História do Brasil*. Editores Weiszflog Irmãos *apud* Cunha, A.G., 1999. *Dicionário histórico das palavras portuguesas de origem tupi*, 5th ed. Companhia Melhoramentos, São Paulo; UNB, Brasília.
- Sampaio, F.X.R., 1777. *Relação geográfica histórica do Rio Branco da America Portuguesa* *apud* Cunha, A.G., 1999. *Dicionário histórico das palavras portuguesas de origem tupi*, 5th ed. Companhia Melhoramentos, São Paulo; UNB, Brasília.
- Sanguinetti, E.E., 1989. *Plantas que curam*, 2nded. Rigel, Porto Alegre.

- Santoro, F.R., Ferreira Junior, W.S., Araujo, T.A.S., Ladio, A.H., Albuquerque, U.P., 2015. Does Plant Species Richness Guarantee the Resilience of Local Medical Systems? A Perspective from Utilitarian Redundancy. *Plos One*, 10(3), e0119826.
- Santos, C.A.M., Torres, K.R., Leonart, R., 1988. *Plantas Medicinais: Herbarium, flora et scientia*, 2nd ed. Ícone, São Paulo; Scientia et Labor, Curitiba.
- Saraiva, M. E., Ulisses, A.V.R.A., Ribeiro, D. A., Oliveira, L. G. S., Macêdo, D. G., Sousa, F. F. S., Menezes, I. R. A., Sampaio, E. V. S. B., Souza, M. M. A., 2015. Plant species as a therapeutic resource in areas of the savanna in the state of Pernambuco, Northeast Brazil. *Journal of Ethnopharmacology* 171, 141- 153.
- Silva, A. G., Puziol, P.F., Leitão, R.N., Gomes, T.R., Scherer, R., Martins, M.L., Cavalcanti, A.S., Cavalcanti, L.S., 2012. Application of the essential oil from copaiba (*Copaifera langsdorffi* Desf.) for acne vulgaris: a double blind, placebo controlled clinical trial. *Alternative Medicine Review*, 17(1), 69-75.
- Silva Filho, P.V., Brandão, M., 1992. Plantas medicamentosas de uso popular coletadas e comercializadas na região metropolitana de Belo Horizonte. *Daphne*, 2 (2), 39-53.
- Silva Junior, M.C., 2005. 100 árvores do cerrado, guia de campo. Rede de Sementes do Cerrado, Brasília.
- Silva Junior, M.C., 2009. 100 árvores do cerrado e mata de galeria. Rede de Sementes do Cerrado, Brasília.
- Silva Junior, M.C., Costa e Lima, R.M., 2010. 100 árvores urbanas: Brasília – guia de campo. Rede de Sementes do Cerrado, Brasília.
- Silva, F.R.M., 1911. Contribuição para o estudo da flora brasileira. Typographia do Jornal Comercio, Rio de Janeiro.
- Siqueira, C.S., Martins, E.R., Figueiredo, L.S., Fonseca, M.M., Pereira, V.F., 2007. Por que as plantas curam, in Martins, E.R., Guião, M.J.M., 2007. (Eds.). Capacitação de agricultores e extrativistas em boas práticas populares de produção, manejo e manipulação de plantas medicinais: uma experiência em rede. UFMG, Montes Claros, pp. 57-78.
- Siqueira, J.C., 1981. Utilização popular das plantas do cerrado. Editora Loyola, São Paulo.
- Siqueira, J.C., 1988. *Plantas medicinais – identificação e uso das espécies dos cerrados*, 3rd ed. Editora Loyola, São Paulo.
- Soares, F., 1966 [1594]. *Coisas notáveis do Brasil*. v.1. (manuscrito). Instituto Nacional do livro, Rio de Janeiro *apud* Cunha, A.G., 1999. *Dicionário histórico das palavras portuguesas de origem tupi*, 5th ed. Companhia Melhoramentos, São Paulo; UNB, Brasília.

- Souza, C. D., Felfili, J. M., 2006. Uso de plantas medicinais na região de Alto Paraíso de Goiás, GO, Brasil. *Acta Botanica Brasilica* 20 (1), 135-142.
- Sousa, G.S., 1987 [1587]. *Tratado descritivo do Brasil em 1587*. 5th ed. Ed. Nacional, São Paulo; INL, Brasília *apud* Cunha, A.G., 1999. *Dicionário histórico das palavras portuguesas de origem tupi*, 5th ed. Companhia Melhoramentos, São Paulo; UNB, Brasília.
- Sousa, M. J. M., Moral, F. F., Nascimento, G. N. L., Soares, N. P., Aversi-Ferreira, T. A., 2010. Medicinal plants used by Itamaraty community nearby Anápolis, Goiás State, Brazil. *Acta Scientiarum* 32 (2), 177- 184.
- Souza-Barbosa, P.C., Wiedemann, L.S.M., Medeiros, R.S., Sampaio, P.T.B., Vieira, G., Veiga-Junior, V.F., 2013. Phytochemical fingerprints of copaiba oils (*Copaifera multijuga* Hayne) determined by multivariate analysis. *Chemistry and Biodiversity*, 10(7), 1350-60.
- Spix, J.B., Martius, C.F.P., 1981 [1817]. *Viagem pelo Brasil (1817-1820)*, v.2. Itatiaia, Belo Horizonte; EDUSP, São Paulo.
- Spruce, R., 2006 [1908]. *Notas de um botânico na Amazônia*. Itatiaia, Belo Horizonte.
- Svetlichny, G., Külkamp-Guerreiro, I.C., Cunha, S.L., Silva, F.E., Bueno, K., Pohlmann, A.R., Fuentesfria, A.M., Guterres, S.S., 2015. Solid lipid nanoparticles containing copaiba oil and allantoin: development and role of nanoencapsulation on the antifungal activity. *Die Pharmazie*, 70(3), 155-64.
- Teske, M., Trentini, A.M.M., 1997. *Herbarium compêndio de fitoterapia*. 3rd ed. Herbarium Laboratório Botânico, Curitiba.
- Travaços, S., 1596. *Livro primeiro em que se declara toda a costa e povoações do estado do Brasil* *apud* Cunha, A.G., 1999. *Dicionário histórico das palavras portuguesas de origem tupi*, 5th ed. Companhia Melhoramentos, São Paulo; UNB, Brasília.
- Tresvenzol, L. M., Paula, J. R., Ricardo, A. F., Ferreira, H. D., Zatta, D. T., 2006. Estudo sobre o comércio informal de plantas medicinais em Goiânia e cidades vizinhas. *Revista Eletrônica de Farmácia* 3 (1), 23-28.
- Tunholi, V. P., Ramos, M. A., Scariot, A., 2013. Availability and use of woody plants in an agrarian reform settlement in the cerrado of the state of Goiás, Brazil. *Acta Botanica Brasilica* 27 (3), 604-612.
- Vásquez, S. P. F., Mendonça, M. S., Noda, S. N., 2014. Etnobotânica de plantas medicinais em comunidades ribeirinhas do Município de Manacapuru, Amazonas, Brasil. *Acta Amazonica*, 44 (4), 457- 472.
- Veiga Junior, V.F., Cascon, V., 2005. *Copaifera sp.* Linné, in: Amaral, A.C.F., Simões, E.V., Ferreira, J.L.P (Coords.), *Coletânea científica de plantas de uso medicinal*. Fiocruz, Rio de Janeiro, pp. 34-57.

- Venturini, C.G., Bruinsmann, F.A., Contri, R.V., Fonseca, F.N., Frank, L.A., D'Amore, C.M., Raffin, R.P., Buffon, A., Pohlmann, A.R., Guterres, S.S. 2015. Co-encapsulation of imiquimod and copaiba oil in novel nanostructured systems: promising formulations against skin carcinoma. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79, 36-43.
- Vieira, L.S., 1992. *Fitoterapia na Amazônia: manual de plantas medicinais (a farmácia de Deus)*, second ed. Editora Agronômica Ceres Ltda, São Paulo.
- Wied-Neuwied, M.A.P., 1989 [1820]. *Viagem ao Brasil*. Itatiaia, Belo Horizonte: EDUSP, São Paulo.
- World Health Organization (WHO), 2011. *The World Medicines Situation 2011. Traditional Medicines: Global Situation, Issues and Challenges*. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization (WHO), 2013. *WHO traditional medicine strategy: 2014-2023*. World Health Organization, Geneva.
- Wurtzel, E.T., Kutchan, T.M., 2016. Plant metabolism, the diverse chemistry set of the future. *Science*, 353(6305), 1232-6.
- Ziech, R. E., Farias, L.D., Balzan, C., Ziech, M.F., Heinsmann, B.M., Lameira, O.A., Vargas, A.C., 2013. Antimicrobial activity of copaiba oil (*Copaifera reticulata*) against coagulase positive *Staphylococcus* of canine otitis. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 33(7), 909-913.

Table 1. References used in this study organized by year of publication and weight

Year	Author	Weight	Barbatimão barks	Copaiba balsam
1576	Gândavo	10		x
1584	Cardim	10		x
1587	Sousa	10		x
1594	Soares	10		x
1596	Travaços	10		x
1618	Brandão	10		x
1627	Salvador	10		x
1648	Piso	10		x
1677	Morão	10		x
1730	Pita	10		x
1735	Ferreira	10		x
1777	Sampaio	10		x
1781	Durão	10		x
1812	Gomes	10	x	
1817	Spix	10	x	x
1820	Wied-Neuwied	10		x
1825	Caldcleugh	10		x
1830	Saint-Hilaire	10	x	
1832	Pohl	10	x	
1843	Martius	10	x	x
1846	Gardner	10		x
1850	Castelnau	10		x
1865	Langgaard	2	x	x
1869	Burton	10	x	x
1873	Pinto	10	x	x
1874	Chernoviz	10	x	x
1877	Caminhoá	2	x	
1881	Moraes	2	x	
1885	Ferreira	10		x
1890	Chernoviz	10	x	x
1908	Spruce	10		x
1909	Corrêa	10	x	x
1910	Pinto	2	x	x
1911	Silva	2		x
1912	Matta	10		x
1919	Anesi	2	x	x
1919	Rocha	10	x	x
1922	Fonseca	10	x	x
1926	Corrêa	10	x	
1929	Pereira	10	x	x
1930	Laboratório Silva Araujo	2	x	
1931	Corrêa	10		x
1934	Freise	10	x	x
1939	Hoehne	10	x	
1940	Badini	10	x	
1941	Penna	2	x	x
1942	Laboratório Silva Araujo	2	x	
1944	Cruls	10		x
1947	Le Cointe	10	x	x
1947	Rocha	10	x	x
1949	Menezes	2	x	x
1954	Laboratório Catedral	0,4	x	x
1956	Balbach	2	x	
1965	Cruz	0,4	x	x

Table 1. *continuation*

1972	Moreira-Filho	0,4	x	
1976	Rizzini and Mors	2		x
1980	Neves	10		x
1981	Siqueira	10	x	x
1982	Cruz	2	x	x
1984	Balbach	2	x	x
1985	Camargo	0,4	x	
1986	Prance	10		x
1986	Rondônia	2		x
1988	Santos et al.	0,4	x	
1988	Siqueira	10	x	
1989	Martins	2		x
1989	Sanguinetti	0,4	x	
1989	Chiang	0,4	x	x
1992	CEMIG	0,4	x	
1992	Vieira	0,4	x	
1993	Almeida	0,4	x	x
1994	Bontempo	0,4	x	x
1994	Pimentel	2	x	
1996	Andrade et al.	0,4	x	
1997	Panizza	0,4	x	
1997	Teske and Trentini	0,4		x
1998	Camargo	0,4	x	
1998	Corrêa et al.	0,4	x	x
1998	Botsaris	0,4	x	
2000	Campos	0,4		x
2000	Ferreira	2		x
2000	Ipatinga/MG	0,4	x	
2001	CEMIG	0,4	x	
2001	Franco	0,4	x	x
2001	Rodrigues and Carvalho	2		x
2002	Lorenzi	0,4	x	x
2002	Matos	2		x
2003	Almeida	0,4		x
2004	Rio de Janeiro	0,4	x	
2005	Ramos et al.	2	x	
2005	Veiga Jr and Cascon	0,4		x
2005	Gilbert et al.	0,4	x	
2005	Silva Júnior	0,4	x	x
2006	Maroni et al.	2	x	
2007	Siqueira et al.	2	x	
2008	Índice Terapêutico Fitoterápico	0,4	x	x
2009	Saad et al.	0,4	x	x
2009	Silva Junior	0,4		x
2010	Pinheiro et al.	2		x
2010	Silva Júnior and Costa e Lima	0,4		x
2011	Martins et al.	2	x	x

Weight 10: documents published before 1950 with primary source of information.

Weight 2: documents published before 1950 with second source of information and publications after 1950 presenting ethnobotanical study.

Weight 0.4: documents published after 1950 that does not meet the above criteria.

Table 2. Categories for traditional indications or actions reported in literature for the two plants

Defined categories *	Indications or actions reported in literature
Analgesic	1. Colic; 2. Headache; 3. Pain/ Bladder pain / Stomach pain / Rheumatic pain / Uterine pain.
Antidiarrhoeal	1. Antidiarrhoeal / Diarrhea / Diarrheic; 2. Dysentery.
Antihaemorrhagic	1. Bleeding / Hemorrhagic / Uterine bleeding / Vaginal bleeding; 2. Hemostatic; 3. Metrorrhagia; 4. Represses menstruation.
Anti-inflammatory	1. Anti-inflammatory; 2. Bladder inflammation / Throat inflammation / Urinary tract inflammation; 3. Conjunctivitis; 4. Cystitis; 5. Gastritis; 6. Ophthalmia; 7. Orchitis; 8. Urethritis.
Antimicrobial	1. Antibiotic; 2. Antimicrobial for throat infections / Antimicrobial for urinary infections; 3. Skin infection / Infection and urinary disease / Uterus infection.
Antiseptic	1. Antiseptic / Airway antiseptic / Urinary antiseptic; 2. Cleaning uterus after childbirth / Cleaning wounds; 3. Disinfectant.
Astringent	1. Astringent action / Astringent / Gum astringent; 2. Simulates virginity; 3. Styptic; 4. Vaginal constriction.
Fortifier	1. Atony; 2. Increases viscera strength; 3. Fortifying action; 4. General weakness; 5. Stimulating; 6. Tonic; 7. Weakness.
Medicinal	1. All diseases; 2. Applauded in cures; 3. Excellent balm; 4. Many ailments; 5. Medicinal; 6. Numerous diseases
Treatment of digestive disorders	1. Antispasmodic 2. Direct action on the stomach / Stomach / Weak stomach; 3. Carminative; 4. Flatulence; 5. Liver illness; 6. Stimulate sstomachic function.
Treatment of genitourinary system conditions	1. Bladder catarrh / Urethral catarrh / Ureteral catarrh / Vaginal catarrh; 2. Discharge / Urethral discharge / Vaginal discharge; 3. Ladies diseases; 4. Leukorrhoea; 5. Repairs relaxation of the female genitals; 6. Represses menstruation; 7. Uterine problem; 8. Vaginal irritation; 9. Vaginal wash; 10. White flowers.
Treatment of hernia	1. Hernia.
Treatment of urinary incontinence	1. Urinary incontinence; 2. Enuresis.
Treatment of lower airway conditions	1. Antitussive / cough; 2. Asthma / Anti-asthmatic; 3. Blood sputum; 4. Bronchitis; 5. Bronchus; 6. Catarrh / Bronchial catarrh; 7. Expectorant; 8. Hemoptysis; 9. Pulmonary catarrh; 10. Lung problem.
Treatment of osteo-articular conditions	1. Accidents; 2. Anti-rheumatic; 3. Arthritis; 4. Rheumatic pain; 5. Rheumatism; 6. Slashes; 7. Trauma; 8. Bone joints
Treatment of scurvy	1. Scurvy.
Treatment of general skin conditions	1. Acne; 2. Carnation; 3. Dandruff; 5. Dermatitis; 6. Eczema; 7. Insect bite protection; 8. Oily skin; 9. Psoriasis; 10. Skin diseases; 11. Urticaria.
Treatment and healing of skin and mucosal lesions	1. Against malignant wounds; 2. Burns; 3. Cuts; 4. Detersive in ulcers; 5. Gastro-protective; 6. Heel crack; 7. Prevents burns resulting from radiotherapy; 8. Restores mucous membranes functions; 9. Scar / cicatrization / cicatrizant; 10. Signs on the skin; 11. protective for skin lesions; 12. Sore; 13. Spines; 14. Treatment of mucous membranes; 15. Ulcer; 16. Wash uterine wounds; 17. Wound.
Treatment or prevention of Sexually Transmitted Diseases (STD)	1. Avoid venereal diseases; 2. Blennorrhoea / Anti-blennorrhagic; 3. Chancre; 4. Gonococcal treatment; 5. Gonorrhoea; 6. Syphilis / syphilitic.
Treatment or prevention of tetanus	1. Antitetanic; 2. Combats tetanus / Avoids tetanus / Prevention for tetanus.

* The names are presented in Bold in the figures 1a, 1b, 2a and 2b.

Table 3. Journal with publications about ethnobotanical studies in Brazil

Journals	City and country
Acta Amazonica*	Manaus/ Brazil
Acta Botanica Brasilica***	Belo Horizonte/ Brazil
Acta Scientiarum**	Maringá/ Brazil
Anais da Academia Brasileira de Ciências	Rio de Janeiro/ Brazil
Biofar Revista de Biologia e Farmácia	Campina Grande/ Brazil
Brazilian Journal of Biology	São Carlos/ Brazil
Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences*	São Paulo/ Brazil
Brazilian Journal of Microbiology	São Paulo/ Brazil
Caderno de Farmácia	Porto Alegre/ Brazil
Ciência Agrotécnica	Lavras/ Brazil
Ciência e Natura*	Santa Maria/ Brazil
Comunidade Ciência Saúde	Brasília/ Brazil
Cultivando o Saber**	Cascavel/ Brazil
Daphne**	Belo Horizonte/ Brazil
Diálogos	Maringá/ Brazil
Economic Botanic	Nova York/ USA
Environment, Development and Sustainability	Oxford/ Nova York
Environmental Monitoring and Assessment*	Maine/ USA
Epidemiologia e Serviço de Saúde	Brasília/ Brazil
Ethnobotany Research and Applications	Texas/ USA
Fitoterapia	Holanda
Floresta e Ambiente	Seropédica/ Brazil
História, Ciência e Saúde	Manguinhos/ Brazil
Horticultura Brasileira	Vitória da Conquista/ Brazil
Human Ecology	Nova York/ USA
Iheringia	Porto Alegre/ Brazil
Interações*	Campo Grande/ Brazil
Interciência	Caracas/ Venezuela
Journal of Arid Environments	Londres/ Inglaterra
Journal of Ethnobiology	Tacoma/ USA
Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*	Londres/ Inglaterra
Journal of Ethnopharmacology*****	Graz/ Austria
Journal of Medicinal Plants Research	Nigeria
Oréades***	Belo Horizonte/ Brazil
Revista Biologia e Farmácia*	Campina Grande/ Brazil
Revista Brasileira de Biociências*	Porto Alegre/ Brazil
Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas	São Paulo/ Brazil
Revista Brasileira de Enfermagem	Brasília/ Brazil
Revista Brasileira de Farmácia****	Rio de Janeiro/ Brazil
Revista Brasileira de Farmacognosia***	Curitiba/ Brazil
Revista Brasileira de Plantas Medicinai****	Paulínia/ Brazil

Table 3. *continuation*

Revista Brasileira de Psiquiatria	São Paulo/ Brazil
Revista da Flora Medicinal	Jacarepaguá/ Brazil
Revista de Biologia e Ciências da Terra*	Aracaju/ Brazil
Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada	Araraquara/ Brazil
Revista Eletrônica de Educação da Faculdade Araguaia	Goiânia/ Brazil
Revista Eletrônica de Farmácia*	Goiânia/ Brazil
Revista Escola Enfermagem	São Paulo/ Brazil
Revista Fitos	Jacarepaguá/ Brazil
Revista Gaucha de Enfermagem	Porto Alegre/ Brazil
Rodriguésia	Rio de Janeiro/ Brazil
Saúde e Ambiente	Rio de Janeiro/ Brazil
Sitientibus Série Ciências Biológicas	Feira de Santana/ Brazil
Texto Contexto Enfermagem	Florianópolis/ Brazil
Tribuna Farmacêutica	Curitiba/ Brazil

The presence of (*) signifies the number of articles that cited the use of barbatimão barks and copaíba in Table 4.

Table 4. Traditional uses reported in ethnobotanical studies from journals for barbatimão barks and copaiba oil-resin

Categories	Traditional uses	Barbatimão	Copaiba
Analgesic	Headache, rheumatic pain	Gonçalves and Martins, 1998	Ribeiro et al., 2014
Antidiarrhoeal	Antidiarrheal	Agra et al., 2008; Hirschmann and Arias, 1990	
Anti-inflammatory	Anti-inflammatory, throat inflammation, gastritis	Rodrigues et al., 2014; Nascimento and Conceição, 2011; Pasa 2011; Souza et al., 2010; Moreira and Guarim, 2009; Souza and Felfili, 2006; Pinto and Maduro, 2003; Hirschmann and Arias, 1990; Mariluz and Barros, 1981	Bolson et al., 2015; Saraiva et al., 2015; David and Pasa, 2014; Vasquez et al., 2014; Pasa 2011; Nascimento and Conceição, 2011; Madaleno 2011; Rodrigues et al., 2010; Coelho-Ferreira, 2009; Agra et al., 2008; Elisabetsky et al., 1981
Antimicrobial	Antimicrobial of throat infections	Ferrão et al., 2014; Lima et al., 2012	Vasquez et al., 2014
Antiseptic	Antiseptic	Ferrão et al., 2014; Souza and Felfili, 2008	-
Astringent	Astringent	Pereira et al., 2009; Souza and Felfili, 2008; Tresvenzol et al., 2006; Brandão, 1993	-
Treatment of digestive disorders	Liver illness; Stomach disorders	Mariluz and Barros, 1981	Souza and Felfili, 2006
Fortifier	Tonic, Weakness	-	Pasa et al., 2005; Emperaire, 1981
Treatment of general skin conditions	Dermatosis, Eczema, Skin diseases	Rodrigues et al., 2014	Messias et al., 2015; Calabria et al., 2008; Silva Filho and Brandão, 1992
Treatment of genitourinary system conditions	Vaginal catarrh; Leukorrhoea; Uterine problem	Pereira et al., 2009; Moreira and Guarim, 2009; Maciel and Guarim Neto, 2006; Pinto and Maduro, 2003; Gonçalves and Martins, 1998	Ribeiro et al., 2014; Coelho-Ferreira, 2009; Agra et al., 2008
Treatment and healing of skin and mucosal lesions	Cicatrizant, Ulcer	Ferrão et al., 2014; Rodrigues et al., 2014; Lima et al., 2012; Oliveira et al., 2012; Pereira et al., 2009; Gonçalves and Martins, 1998; Hirschmann and Arias, 1990; Cunha, 1942	Ferrão et al., 2014; Ribeiro et al., 2014; Vasquez et al., 2014; Pasa, 2011; Coelho-Ferreira, 2009; Agra et al., 2008; Calabria et al., 2008; Souza and Felfili, 2006; Maciel and Guarim Neto, 2006; Pinto and Maduro, 2003; Castelucci et al., 2000

Table 4. *continuation*

Treatment of lower airway conditions	Antitussive/ cough, Asthma, Bronchitis		Bolson et al., 2015; Messias et al., 2015; Saraiva et al., 2015; Ferrão et al., 2014; Ribeiro et al., 2014; Monteiro et al., 2010; Calabria et al., 2008; Castelucci et al., 2000; Elisabetsky et al., 1981
Medicinal	Medicinal (for diferent purposes)	Tunholi et al., 2013; Pasa et al., 2005	-
Treatment of osteo-articular conditions	Anti-rheumatic, Weld bones	-	Ribeiro et al., 2014; Agra et al., 2008; Pasa et al., 2005
Treatment of scurvy	Scurvy	Hirschmann and Arias, 1990	-
Treatment or prevention of Sexually Transmitted Diseases (STD)	Anti-blennorrhagic	-	Pinto and Maduro, 2003

Figure 1b. Categories of use cited for barbatimão after 1950

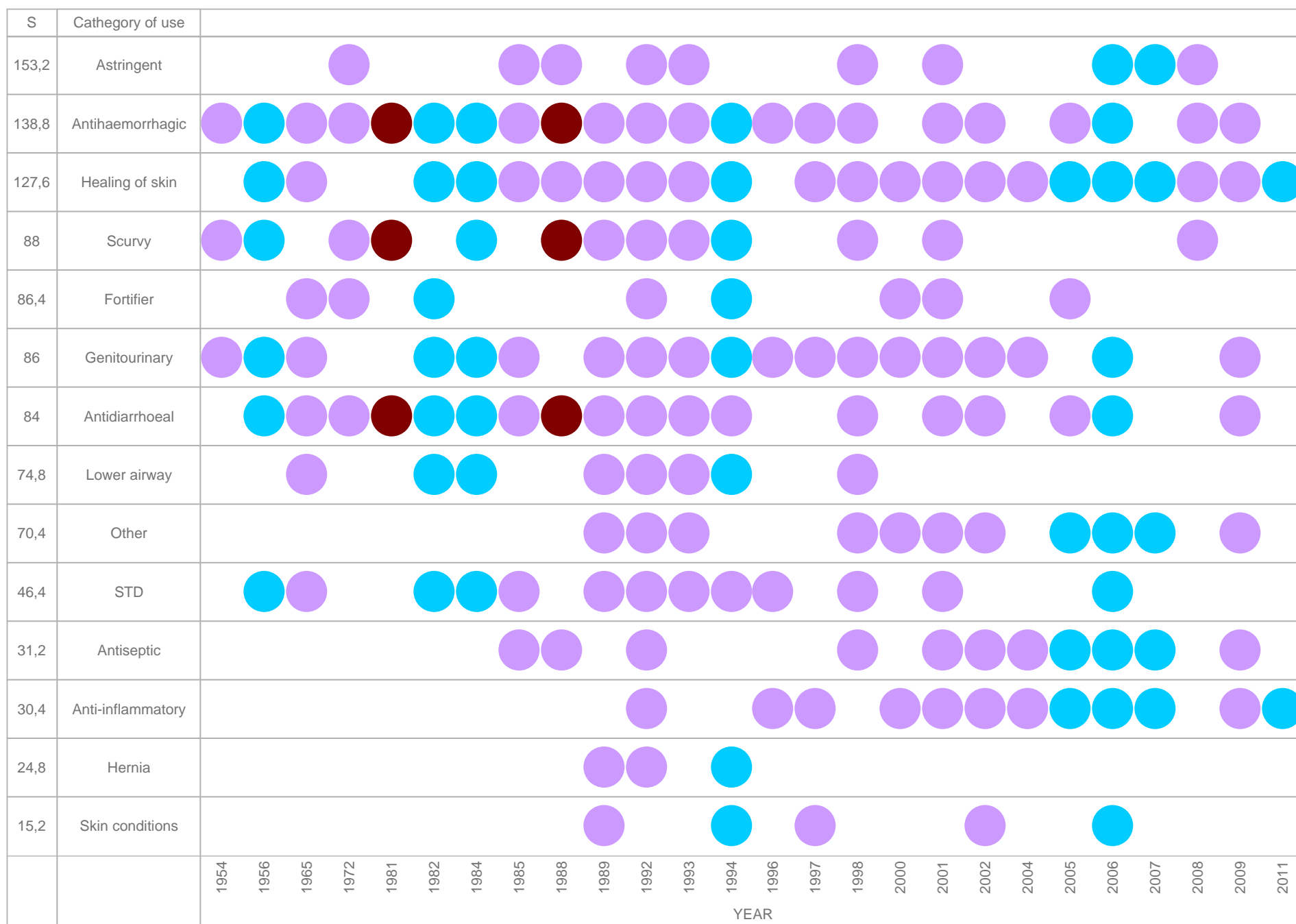


Figure 2a. Categories of use cited for copaiba until 1950

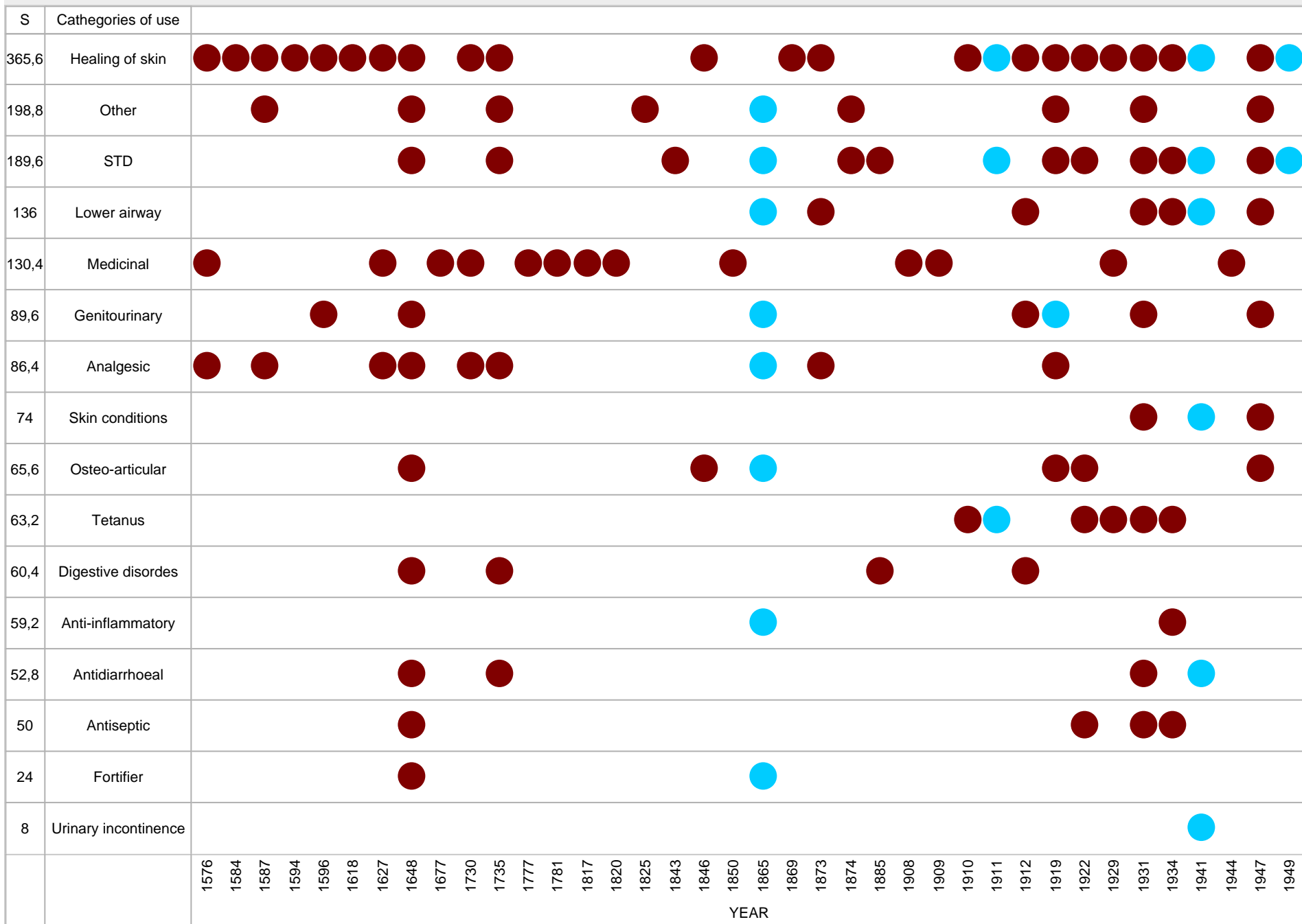


Figure 2b. Categories of use cited for copaiba after 1950

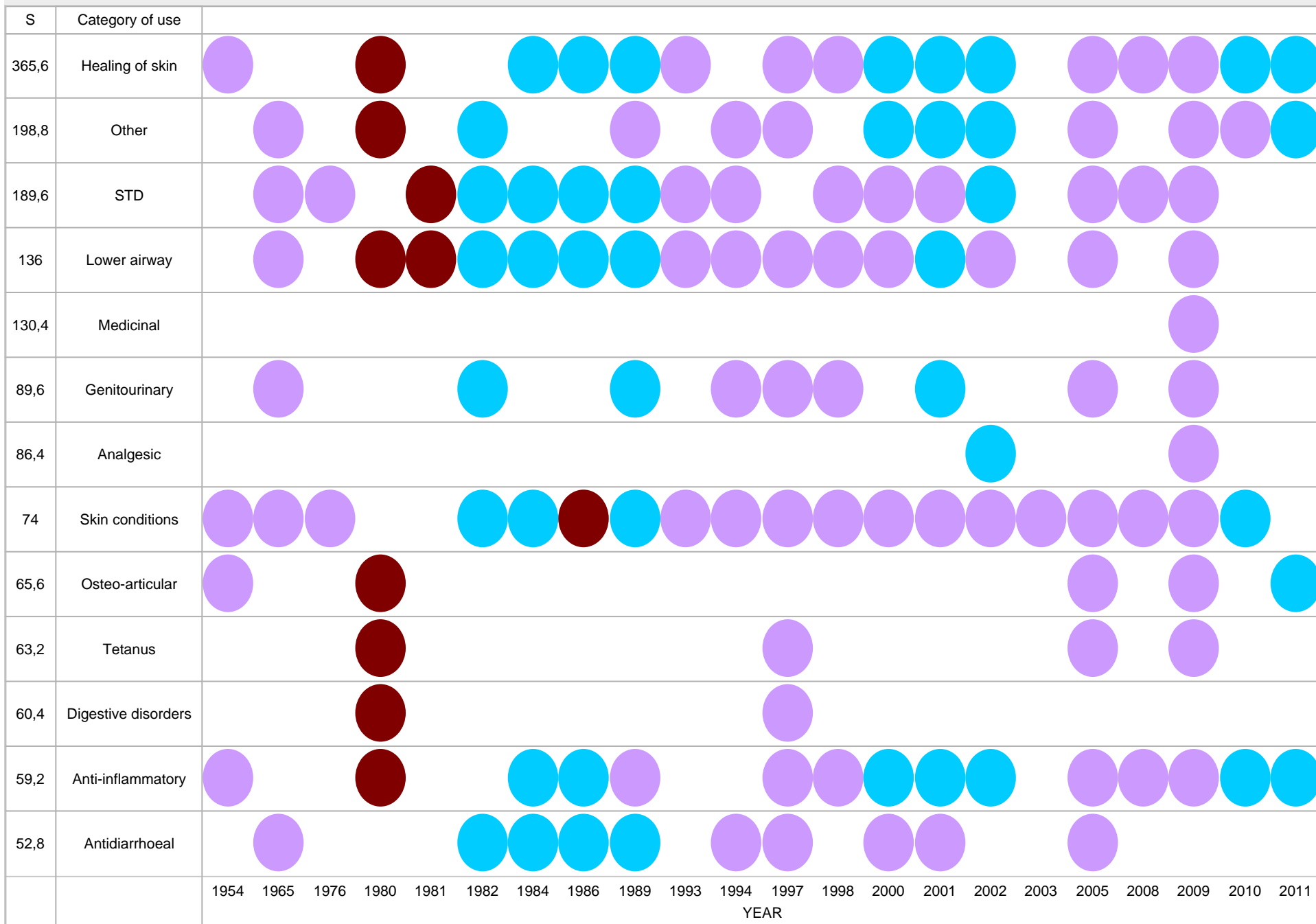
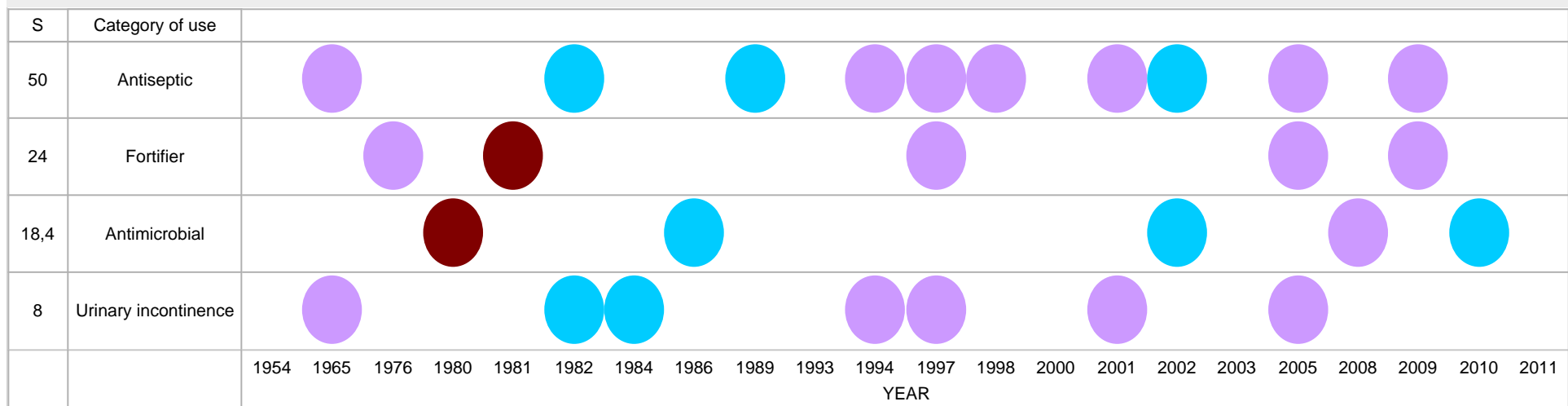


Figure 2b. Categories of use cited for copaiba after 1950



Estudos adicionais:

Ao confrontar usos tradicionais das cascas do barbatimão e óleo-resina de copaíba com os usos atuais praticados e as pesquisas farmacológicas e toxicológicas realizadas com as plantas, verifica-se a existência de muitas informações complementares. As tabelas 3a, 3b, 4a e 4b apresentam a síntese dessas informações relacionadas ao tratamento de feridas.

Os principais usos tradicionais observados para as cascas do barbatimão, na bibliografia, foram para cicatrização de pele e mucosas, problemas gênito-urinários, como antisséptico, anti-inflamatório e para tratar problemas gerais da pele. Esses usos são consistentes, contínuos e atuais, já que também foram observados em resultados de pesquisas etnobotânicas realizadas mais recentemente. O óleo-resina de copaíba, por sua vez, é usado há séculos na cicatrização de pele e mucosas, como analgésico, para tratar problemas gerais de pele e como anti-inflamatório e antimicrobiano. O uso atual para essas mesmas finalidades também foi observado nos estudos etnobotânicos. A resiliência no uso dessas duas plantas ao longo dos séculos evidencia a efetividade da aplicação dos remédios preparados a partir delas em feridas.

Os resultados promissores obtidos nas diferentes pesquisas farmacológicas sobre o uso tópico de produtos das duas espécies fortalecem o arcabouço de evidências sobre o uso de cascas de barbatimão e óleo-resina de copaíba no tratamento de feridas. É interessante notar que vários estudos avaliaram a eficácia de barbatimão contra *Candida albicans*, fungo que pode provocar doenças no aparelho gênito-urinário, além da pele e mucosas.

As pesquisas de genotoxicidade e atividade mutagênica realizadas para barbatimão mostraram ausência de toxicidade. Para copaíba, dois testes de mutagenicidade apresentaram resultados divergentes e o teste de genotoxicidade foi negativo. Nesse caso, é importante a realização de novos testes que avaliem a mutagenicidade de copaíba e, fundamentalmente, ensaios que verifiquem toxicidade com o uso tópico das espécies.

Esse conjunto de informações obtidas a partir de diferentes métodos de pesquisa subsidia o uso clínico de barbatimão e copaíba para o tratamento de feridas e o registro de produtos fabricados a partir deles como Produto Tradicional Fitoterápico.

Tabela 3a. Resumo das informações disponíveis sobre o tratamento de feridas com as cascas de *S. adstringens* (barbatimão)

USOS REGISTRADOS EM BIBLIOGRAFIA	REGISTROS EM ESTUDOS ETNOBOTÂNICOS	RESULTADOS DE ESTUDOS IN VITRO	RESULTADOS DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS	RESULTADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS
Lesões e cicatrizante (escore: 127,6)	FERRÃO <i>et al.</i> , 2014; RODRIGUES <i>et al.</i> , 2014; LIMA <i>et al.</i> , 2012; OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2012; PEREIRA <i>et al.</i> , 2009; GONÇALVES; MARTINS, 1998; HIRSCHMANN; ARIAS, 1990; CUNHA, 1942		(1) Feridas em ratos/ gel 1% de extrato por 4, 7, 10, 14 dias/ migração celular, proliferação de queratinócitos e produção de colágeno nos dias 10 e 14 (PINTO <i>et al.</i> , 2015). (2) Feridas de ratos/ creme 1% de fração do extrato por 4, 7 e 10 dias/ proliferação de queratinócitos, sem efeitos na espessura do epitélio nem na contração de feridas. (HERNANDES <i>et al.</i> , 2010) (3) Feridas em ratos/ aplicação tópica de extrato 14 dias/ epitelização (controle soro fisiológico) (COELHO <i>et al.</i> , 2010) (4) Feridas em camundongos/ decocto da casca a 1%/ cicatrizante com evolução mais rápida que controle (PANIZZA <i>et al.</i> , 1988)	Úlceras de decúbito/ 51 pacientes/ extrato a 3%/ cicatrização em 70% dos pacientes em dois meses e em 100% em seis meses (MINATEL <i>et al.</i> , 2010)
Problemas genito-urinários/ DST (escore de problemas genito-urinários: 86; escore de DST: 46,4)	PEREIRA <i>et al.</i> , 2009; MOREIRA <i>et al.</i> , 2009; MACIEL <i>et al.</i> , 2006; PINTO <i>et al.</i> , 2003; GONÇALVES; MARTINS, 1998	(1) Taninos/ fungistático (<i>Candida tropicalis</i>) e redução do biofilme, (MOREY <i>et al.</i> , 2016). (2) Proantocianidina/ fungicida <i>C. albicans</i> e de desenvolvimento do biofilme (LUIZ <i>et al.</i> , 2015). (3) Extrato/ antifúngico <i>Candida albicans</i> isolada de fluido vaginal (ISHIDA <i>et al.</i> , 2006)		

Tabela 3a. *continuação*

Antisséptico (escore: 31,2)	FERRÃO <i>et al.</i> , 2014; SOUZA; FELFILI, 2006	(1) Sabonete líquido extrato das cascas/ antimicrobiano (SOUZA <i>et al.</i> , 2007)	
Antiinflamatória (escore: 30,4)	RODRIGUES <i>et al.</i> , 2014; NASCIMENTO; CONCEIÇÃO, 2011; PASA, 2011; SOUZA <i>et al.</i> , 2010; MOREIRA <i>et al.</i> , 2009; SOUZA; FELFILI, 2006; PINTO <i>et al.</i> , 2003; HIRSCHMANN; ARIAS, 1990; MARILUZA; BARROS, 1981		(1)Ratos/ extrato/ redução da migração leucocitária e acúmulo de neutrófilos nas articulações (HENRIQUES <i>et al.</i> , 2016) (2)Incisão ratos/ edema extrato a 1% por 3, 7 e 10 dias/ resultado superior a clorexidina 0,12% (COUTINHO <i>et al.</i> , 2004).
Problemas gerais da pele (escore: 15,2)	RODRIGUES <i>et al.</i> , 2014	(1)Extrato/ antifúngico da pele <i>Candida albicans</i> e <i>Trichophyton rubrum</i> (E SILVA; DE PAULA; ESPÍNDOLA, 2009) (2)Antimicrobiana/ <i>S. aureus</i> (AUDI <i>et al.</i> , 2004; FERREIRA <i>et al.</i> , 2010; PINHO <i>et al.</i> , 2012), <i>S. epidermidis</i> (DE SOUZA <i>et al.</i> , 2007), <i>Streptococcus mitis</i> (SOARES <i>et al.</i> , 2008)	Aplicação de extrato das cascas a 5% mostrou, após 60 dias, resultados positivos no tratamento de dermatite digital em bovinos (SILVA <i>et al.</i> , 2015b).

Tabela 3b. Resumo das informações disponíveis sobre estudos toxicológicos de *S. adstringens* (barbatimão)

Genotoxicidade	(1) Ausente em camundongos tratados com fração do extrato da casca enriquecida com proantocianidina (COSTA <i>et al.</i> , 2010) (2) Apresentou relativa genotoxicidade pelo SOS-Inductest (VILAR <i>et al.</i> , 2010);
Atividade mutagênica	(1) Ausente em células somáticas e germinativas de <i>Drosophila melanogaster</i> (DE SOUSA <i>et al.</i> , 2003) (2) Ausente teste de Ames e SOS-Chromotest (VILAR <i>et al.</i> , 2010);

Tabela 4a. Resumo das informações disponíveis sobre o tratamento de feridas com *Copaifera* spp. (copaíba)

USOS REGISTRADOS EM BIBLIOGRAFIA	REGISTROS EM ESTUDOS ETNOBOTÂNICOS	RESULTADOS DE ESTUDOS IN VITRO	RESULTADOS DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS	RESULTADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS
Lesões e cicatrizante (escore: 365,6)	FERRÃO <i>et al.</i> , 2014; RIBEIRO <i>et al.</i> , 2014; VASQUEZ; MENDONÇA; NODA, 2014; PASA 2011; COELHO-FERREIRA, 2009; AGRA <i>et al.</i> , 2014; CALABRIA <i>et al.</i> , 2008; SOUZA; FELFILI, 2006; MACIEL <i>et al.</i> , 2006; PINTO <i>et al.</i> , 2003; CASTELUCCI <i>et al.</i> , 2000	(1) OR/ aumento da proliferação celular, efeito positivo sobre a cicatrização (NOGUEIRA <i>et al.</i> , 2012) (2) Microfibra incorporada com OR/ afinidade de fibroblastos pelo biomaterial (MILLAS <i>et al.</i> , 2014) (3) Nanoemulsão com OR/ favorecimento permeação cutânea, quando comparada ao óleo bruto (LUCCA <i>et al.</i> , 2015).	(1) ratos/ OR 4%/ contração de feridas e fortalecimento do tecido da cicatriz em comparação com placebo (PAIVA <i>et al.</i> , 2002) (2) ratos/ alvéolo dentário/ melhor cicatrização (DIAS-DA-SILVA <i>et al.</i> , 2013) (3) Ratos feridas/ OR/ aumento tamanho da crosta das lesões, em comparação com controle (BRITO <i>et al.</i> , 1998) (4) Ratos feridas/ OR/ favoreceu processo inflamatório, formação de tecido de granulação e formação de vasos sanguíneos. Fibras colágenas foram mais desenvolvidas no grupo controle (BRITO, N. <i>et al.</i> , 1999) (5) Ratos feridas/ OR 10%/ menor área necrótica, aumento do tecido de granulação, de colágeno e vasos sanguíneos em comparação com controle (DE MOURA-ESTEVÃO <i>et al.</i> , 2009) (6) Ratos feridas/ pomada OR 10%/ formação de vasos sanguíneos (ESTEVÃO <i>et al.</i> , 2013a) (7) Creme OR a 10%/ estimulação à produção de colágeno e reepitelização (MASSON-MEYERS <i>et al.</i> , 2013) (8) Ratas/ OR 0,3 mL diário vaginal/ aumento da espessura e queratinização do	

Tabela 4a. *continuação*

 epitélio (BRITO *et al.*, 2000)

(9) OR tópica/ menos ativa que clorexidina a 0,12% (CAVALCANTI-NETO, 2005).

 (10) Feridas OR *C. langsdorffii*/ processo de reparação normal da ferida prejudicado, quando comparado com controle salina (VIEIRA *et al.*, 2008)

 Analgésico
(escore: 86,4)

 RIBEIRO *et al.*, 2014

 Problemas gerais da pele
(escore: 74)

 MESSIAS *et al.*, 2015;
CALABRIA *et al.*, 2008; SILVA
FILHO; BRANDÃO, 1992

 (1) Nanoemulsão OR/ favorecimento de penetração cutânea, potencial para tratamento de carcinoma de pele (VENTURINI *et al.*, 2015).

 (1) Dez pacientes ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo/ OR 1%/ efeito positivo na diminuição da acne (DA SILVA *et al.*, 2012).

 Antiinflamatória
(escore: 59,2)

 BOLSON *et al.*, 2015; SARAIVA
et al., 2015; DAVID; PASA, 2014;
VASQUEZ *et al.*, 2014; PASA
2011; NASCIMENTO;
CONCEIÇÃO, 2011;
MADALENO 2011;
RODRIGUES; DUARTE-
ALMEIDA; PIRES, 2010;
COELHO-FERREIRA, 2009;
AGRA *et al.*, 2014;
ELISABETSKY *et al.*, 1981

 (1) Análise histológica e imuno-histoquímica sugerem efeito anti-inflamatório (BOTELHO *et al.*, 2015)

 (2) OR *C. multijugaa* 100 mg/Kg mais potente que óleo de *C. cearenses* e *C. reticulata* para inibir da produção de óxido nítrico, indicando potencial anti-inflamatório (VEIGA JR *et al.*, 2007).

 (1) Curativo de pasta OR + iodofórmio/redução de inflamação intracanal em dentes de ratos, quando comparada com grupo controle (DOMINGUES, 2013).

Tabela 4a. *continuação*

Antimicrobiano (escore: 18,4)	VASQUEZ <i>et al.</i> , 2014	<p>(1) OR gel dental/ contra <i>Streptococcus</i> sp., controle de biofilme dental (SIMÕES <i>et al.</i>, 2016)</p> <p>(2) OR puro + incorporado em papel e em poli ácido láctico/ antimicrobiano contra <i>Bacillus subtilis</i> (MORELLI <i>et al.</i>, 2015).</p> <p>(3) OR <i>C. officinalis</i> e <i>C. langsdorffii</i> a 10%/ difusão em ágar/ atividade contra <i>E. coli</i>, <i>P. aeruginosa</i> e <i>S. flexneri</i> e <i>S. aureus</i>. (PIERI <i>et al.</i>, 2012).</p> <p>(4) OR e fração volátil/ inibição do crescimento de 17 cepas bacterianas isoladas de placa dental de cães (PIERI <i>et al.</i>, 2014)</p> <p>(5) OR <i>Copaifera reticulata</i>/ bactericida e bacteriostático contra <i>Staphylococcus</i> isolados de otite externa de cães, inclusive em cepas multi-resistentes (ZIECH <i>et al.</i>, 2013)</p> <p>(6) OR nanoemulsões + óleo essencial de <i>C. langsdorffii</i>/ atividade antimicrobiana contra <i>Staphylococcus candida</i>, em comparação com o óleo <i>in natura</i> (ALENCAR <i>et al.</i>, 2015).</p> <p>(7) OR e frações de <i>C. multijuga</i>/ contra <i>Aspergillus</i> e <i>Candida</i> (DEUS; ALVES; ARRUDA <i>et al.</i>, 2011)</p> <p>(8) OR <i>C. officinalis</i> a 10%/ reduziu a adesão de <i>C. albicans</i> em resinas dentárias, ação contra candidíase oral (TOUBOUTI <i>et al.</i>, 2014)</p>
----------------------------------	------------------------------	---

Tabela 4a. *continuação*

(9) OR/ atividade moderada contra *Trichophyton mentagrophytes* e fraca contra *T. rubrum*/fungos que provocam dermatofitoses (ZIMMERMAM-FRANCO *et al.*, 2013).

(10) OR *C. langsdorffii*/ ativa contra cepas Gram-positivas/ sendo um importante componente em formulações tópicas para tratamento de feridas infectadas. (MASSON *et al.*, 2013).

(11) Nanoemulsão de OR/ antimicrobiano/ *Staphylococcus* e *Candida* em relação ao OR puro com significativa redução de biofilme (ALENCAR *et al.*, 2015)

(12) Nanoemulsão de OR/ atividade antifúngica/ potencial uso em dermatofitoses (SVETLICHNY *et al.*, 2015)

OR: óleo-resina de copaíba

Tabela 4b. Resumo das informações disponíveis sobre estudos toxicológicos de *Copaifera* spp. (copaíba)

Mutagenicidade	(1) Verificada mutagenicidade após administração oral de 2,11 mL/ Kg e 4,22 mL/ Kg do óleo-resina de <i>C. langsdorfii</i> em camundongos (CHEN-CHEN; SENA, 2002).
Genotoxicidade	(1) Ausente (genotoxicidade e mutagenicidade), quando aplicadas as frações de óleo-resina e óleo volátil. (ALMEIDA <i>et al.</i> , 2012)

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

“Seja como for, sente-se que a matéria médica dos brasileiros, baseada unicamente no empirismo, deve ser muito imperfeita. Todavia, entre tantas plantas às quais se atribuem falsamente propriedades maravilhosas, algumas existem que realmente fornecem remédios eficacíssimos. Se existisse no Brasil maior número de homens instruídos, o governo desse país faria obra de grande utilidade, nomeando em cada província uma comissão que se encarregasse de submeter a exame minucioso todas as plantas de que se utilizam os colonos para aliviar seus males. Por esse meio, poder-se-ia chegar a constituir, para os vegetais, uma matéria médica brasileira, que elucidaria os colonos a respeito de remédios ineficazes ou perigosos, e, ao mesmo tempo, daria a conhecer aos nacionais e estrangeiros grande número de plantas benéficas. Trabalho de tal envergadura não se poderá fazer, sem dúvida, senão daqui a longos anos.”

Auguste de Saint-Hilaire, 1830

Neste estudo, foram realizadas várias ações com o objetivo de constatar evidências de tradicionalidade de uso de plantas nativas do Brasil, conforme estabelecido pela OMS. O foco principal foi verificar a possibilidade do uso clínico de preparações com plantas no tratamento de feridas, especialmente a partir das cascas do *S. adstringens* (barbatimão) e óleo-resina de espécies de *Copaifera* (copaíba).

O estudo no “Formulário e Guia Médico”, publicado 1841 a 1920 por Pedro Chernoviz (e posteriormente seu filho), é um exemplo de referência bibliográfica antiga com informações tradicionais importantes sobre o uso de plantas brasileiras. O trabalho merece ainda maior destaque por ter sido organizado por um médico, que descreveu observações minuciosas sobre os efeitos benéficos das plantas. Mais de duas centenas de espécies de plantas brasileiras foram registradas na obra, quinze delas citadas também em estudos etnobotânicos publicados em 2016, evidenciando o seu uso secular. Entre estes remédios estão aqueles preparados com as cascas do barbatimão e o óleo-resina de copaíba para o tratamento de feridas. Esta resiliência sinaliza uma efetividade dos remédios preparados com as plantas. É importante salientar também que espécies de plantas para tratar problemas de pele, inclusive feridas, são

as mais numerosas na obra de Chernoviz, e dezoito delas foram avaliadas em estudos farmacológicos que confirmaram seu efeito cicatrizante. Entre elas estão, novamente, produtos preparados com as cascas do barbatimão e o óleo-resina de copaíba.

A obra de Chernoviz compõe um conjunto de vários títulos de uma bibliografia histórica brasileira repleta de informação sobre os usos tradicionais das plantas nativas. Este fato pode equiparar as referências sobre a Medicina Tradicional Brasileira a outras culturas, como a Chinesa, Ayurveda e Europeia, reconhecidas pela OMS. Para a bibliografia histórica brasileira são necessários, no entanto, a aplicação de critérios específicos para se considerar válida alguma informação. Assim, neste estudo, foi desenvolvida uma metodologia para auxiliar na recuperação dessas informações tradicionais. Pesos foram distribuídos para cada referência bibliográfica e uma fórmula matemática revela os usos tradicionais mais importantes por meio de escores. O método mostrou-se eficaz na busca de informações sobre as cascas de barbatimão e óleo-resina de copaíba, confirmando seus principais usos tradicionais para o tratamento de feridas. Os resultados sinalizam para uma concreta efetividade dos remédios preparados com as duas plantas no tratamento de feridas, atestado pelo uso secular, contínuo e consistente. Apesar desses resultados, novos estudos, em cada referência pesquisada são necessários em busca de dados adicionais sobre as doses, posologia e modos de preparação dos remédios.

As atividades anti-inflamatória, cicatrizante e antimicrobiana de produtos das plantas foram também evidenciadas por meio de diferentes estudos farmacológicos. Todos os produtos testados eram constituídos de extratos integrais das plantas, ou seja, produtos similares aos usados pela população. É consenso hoje, que o uso de fitocomplexos, ou seja, extratos ricos em vários componentes químicos de uma espécie medicinal possuem maior abrangência de efeitos, devido ao sinergismo de ações (YANG *et al.*, 2014). Estudos toxicológicos necessários para atestar a segurança das duas espécies também foram realizados, mas em quase a sua totalidade, foram estudados a toxicidade por via oral. É importante a realização de testes de tolerância local, conforme o “Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos” (ANVISA, 2013).

Conforme evidenciado nesta pesquisa, remédios preparados com barbatimão e copaíba para tratamento de feridas apresentam características esperadas pela OMS para produtos da Medicina Tradicional. Segundo aquele órgão, eles precisam ser avaliados quanto à segurança,

efetividade, controle de qualidade, além de serem acompanhados por meio de farmacovigilância. No caso da Anvisa, o histórico de uso, sem grandes problemas detectados, é suficiente para atestar segurança, que para este órgão é de 30 anos.

A OMS estabelece que, também para os produtos da Medicina Tradicional, é necessário ter a qualidade definida. É importante a elaboração de Monografias para as plantas e produtos na Farmacopeia Brasileira, permitindo um controle da qualidade dos insumos e produtos acabados. A farmacovigilância também precisa ser destacada nas normativas sanitárias voltadas para os fitoterápicos, a fim de que problemas relacionados ao uso desses medicamentos sejam detectados de forma efetiva e oportuna.

No documento sobre Estratégias para a Medicina Tradicional 2014-2023 (OMS, 2013), a OMS orienta aos países membros a realização das seguintes ações: (i) construção de uma base de conhecimentos que permita a gestão da MT&C por meio de políticas nacionais adequadas, que compreendam e reconheçam seu papel e potencial; (ii) reforço da garantia de qualidade, segurança, utilização adequada e efetividade da MT&C por meio da regulação de produtos, práticas e profissionais; e (iii) promoção da cobertura universal de saúde, integrando os serviços de MT&C nos serviços de saúde. Os resultados deste estudo contribuem de forma sólida com o item (i): foi construída uma base de informações sobre usos de cascas de barbatimão e óleo-resina de copaíba, revelando a existência de uma medicina tradicional brasileira e sua importância. Esta percepção do uso secular destas espécies medicinais como agentes terapêuticos para tratar e curar lesões cutâneas constitui uma importante ferramenta para avaliar sua efetividade e subsidiar sua utilização em saúde pública, conforme estabelecido pela OMS. Além disto, foi proposto um método que permite verificar outros usos importantes das plantas medicinais brasileiras. A necessidade de reforço e garantia de qualidade dos produtos, preconizada pela OMS no item (ii), também foi abordada neste estudo, evidenciando a falta de qualidade e a necessidade de se elaborar Monografias na Farmacopeia Brasileira para as espécies nativas. Caracterização fitoquímica do barbatimão e copaíba já foram realizados e seus marcadores químicos determinados. Estudos de eficácia *in vitro* e pré-clínicos também foram realizados e os resultados foram positivos. Este mesmo conjunto de resultados também deve existir para outras plantas nativas, e a definição deles deve contribuir para a definição da Medicina Tradicional Brasileira.

5. CONCLUSÃO

Neste estudo foi proposta uma metodologia, baseada em revisão da literatura, para se verificar a tradicionalidade de uso de plantas nativas do Brasil, que pudesse atestar o seu uso seguro e efetivo. Esta tradicionalidade foi constatada para as cascas do barbatimão e óleo-resina de copaíba no tratamento de feridas. Adicionalmente, observou-se que estudos em laboratório confirmaram a eficácia e segurança dos remédios. Este conjunto de informações mostram evidências suficientes para que produtos feitos a partir de cascas de *S. adstringens* e de óleo-resina de *Copaifera* spp. possam ser registrados como Produto Tradicional Fitoterápico pela Anvisa.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. Brasília: Anvisa, 2011. 126p.

_____. **Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos**. Brasília: Anvisa. 2013.

_____. **Resolução de Diretoria Colegiada nº 26, de 13 de maio de 2014a**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF: 14 mai. 2014. Seção 1, p. 52-61.

_____. **Instrução normativa nº 02, de 13 de maio de 2014b**. Publica a "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" e a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado" Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF: 14 mai. 2014. Seção 1, p. 58

_____. **Consolidado de Normas da COFID/Anvisa, Versão V.**, jan. 2015. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351410/Consolidado+de+normas+da+COFID+%28Vers%C3%A3o+V%29/3ec7b534-a90f-49da-9c53-ce32c5c6e60d>>. Acesso em: 8 jan. 2017.

AGRA, I.K. *et al.* Evaluation of wound healing and antimicrobial properties of aqueous extract from *Bowdichia virgilioides* stem barks in mice. **An. Acad. Bras. Cienc.**, v. 85, n. 3, p. 945-54, 2013.

AGRA, M.F. *et al.* Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 18, n.3, 472-508, 2014.

ALENCAR, E. N. *et al.* Chemical Characterization and Antimicrobial Activity Evaluation of Natural Oil Nanostructured Emulsions. **J Nanosci Nanotechnol**, v. 15, n. 1, p. 880-8, 2015.

ALMEIDA, A. C. *et al.* Acute toxicity of leaf hydroalcoholic extracts of *Lippia sidoides*, *Myracrodruon urundeuva*, *Stryphnodendron adstringens* and of *Caryocar brasiliense* administered by intraperitoneal route. **Cienc. Rural.**, v. 40, n. 1, 2010.

ALMEIDA, M. R. *et al.* Genotoxicity assessment of Copaiba oil and its fractions in Swiss mice. **Genet. Mol. Biol.**, v. 35, n. 3, p. 664-72, 2012.

ALVES, J. M. *et al.* In vivo protective effect of *Copaifera langsdorffii* hydroalcoholic extract on micronuclei induction by doxorubicin. **J. Appl. Toxicol.**, v. 33, n. 8, p. 854-60, 2013.

AMILIA DESTRYANA, R. *et al.* Antioxidant and anti-inflammation activities of ocotea, copaiba and blue cypress essential oils in vitro and in vivo. **J. Am. Oil Chem. Soc.**, v. 91, n. 9, p. 1531-1542, 2014.

ANDRADE, Cynthia Carolina Duarte. **Avaliação epidemiológica e econômica do tratamento e pacientes com úlceras por pressão em uma unidade da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – Fhemig**. 2015. 91 f. Dissertação (Mestrado em

Medicamentos e Assistência Farmacêutica) – Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

ANDRADE, S.M., SANTOS, I.C.R.V. Hyperbaric oxygen therapy for wound care. **Rev. Gaúcha Enferm.**, v. 37, n.2, p. 1-7, 2016.

ANNAN, K.; HOUGHTON, P. J. Antibacterial, antioxidant and fibroblast growth stimulation of aqueous extracts of *Ficus asperifolia* Miq. and *Gossypium arboreum* L., wound-healing plants of Ghana. **J. Ethnopharmacol.**, v. 119, n. 1, p. 141-4, 2008.

ARAÚJO, C.B.S.; RANGEL, O. Associação Brasileira de Farmacêuticos. In: **Fatos e Personagens da História da Medicina e da Farmácia no Brasil, volume 2**. Rio de Janeiro: Revista Continente Editorial Ltda., 1979, p. 253-259.

ARROYO-ACEVEDO, J. *et al.* Efecto cicatrizante del aceite de *Copaifera officinalis* (copaiba), en pacientes con úlcera péptica. **An. Fac. Med. (Perú)**, v. 72, n. 2, p. 113-117, 2011.

ARROYO, J. *et al.* Efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas. **An. Fac. Med. (Perú)**, v. 70, n. 2, p. 89-96, 2009.

ATANASOV, A.G. *et al.* Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: a review. **Biotechnol. Adv.**, v.33, n. 8, p. 1582-1614, 2015.

AUDI, E. A. *et al.* Gastric antiulcerogenic effects of *Stryphnodendron adstringens* in rats. **Phytother. Res.**, v. 13, n. 3, p. 264-266, 1999.

_____. Biological activity and quality control of extract and stem bark from *Stryphnodendron adstringens*. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 23, n. 3, p. 328-333, 2004.

BADILLA, B.; MORA, G.; POVEDA, L. J. Anti-inflammatory activity of aqueous extracts of five Costa Rican medicinal plants in Sprague-Dawley rats. **Rev. Biol. Tropical.**, v. 47, n.4, p. 723-7, 1999.

BALDISSERA, M. D. *et al.* Toxic effect of essential oils (*Copaifera* spp) in the treatment of mice experimentally infected with *Trypanosoma evansi*. **Biomed Prev. Nutr.**, v. 4, n. 2, p. 319-324, 2014.

BARRETO, Benilson Beloti. **Fitoterapia como conteúdo nos cursos de graduação da área da saúde: importância para a formação profissional**. 2015. 150 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

BARROS, W. M. *et al.* Anti-inflammatory effect of the ethanolic extract from *Bowdichia virgilioides* H.B.K stem bark. **An. Acad. Bras. Cienc.**, v. 82, n. 3, p. 609-16, 2010.

BOLSON, M., *et al.* Ethno-medicinal study of plants used for treatment of human ailments, with residents of the surrounding region of forest fragments of Paraná, Brazil. **J. Ethnopharmacol.**, v.161, 1-10, 2015.

BONAN, R. F. *et al.* In vitro antimicrobial activity of solution blow spun poly (lactic acid)/polyvinylpyrrolidone nanofibers loaded with Copaiba (*Copaifera* sp.) oil. **Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.**, v. 48, p. 372-7, 2015.

BORGES, E.L. Limpeza e desbridamento. In: BORGES, E.L. *et al.* **Feridas: como tratar**. 2. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2007a. p.113-131.

BORGES, E.L. Evolução da cicatrização. In: BORGES, E.L. *et al.* **Feridas: como tratar**. 2. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2007b. p.31-43.

BORGES, E.L.; SAAR, S.R.C.; LIMA, V.L.A.N. Subsídios para construção de protocolo. In: BORGES, E.L. *et al.* **Feridas: como tratar**. 2. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2007. p. 1-13.

BORGES, E.L.; RIBEIRO, M.S.; DONOSO, M.T.V. Revisão integrativa da ação da própolis em lesões cutâneas. **Revista Estima**, v. 9, n.4, p. 28-35, 2011.

BOTELHO, N.M. *et al.* Efeito do óleo de copaíba (*Copaifera officinalis*) na prenhez de ratas. **Rev. para. med.**, v. 23, n. 4, 2009.

_____. Efeito subagudo de altas doses do óleo de copaíba nos níveis de enzimas hepáticas em soro de ratos. **Rev. para. med.**, v. 24, n. 3/4, 2010.

_____. Estudo morfológico do efeito subagudo de altas doses do óleo de copaíba em ratos. **Rev. para. med.**, v. 25, n. 1, 2011.

BOTELHO, J. R. S. *et al.* Copaíba (*Copaifera* sp.) leaf extracts obtained by CO₂ supercritical fluid extraction: Isotherms of global yield, kinetics data, antioxidant activity and neuroprotective effects. **J. Supercrit. Fluids.**, v. 98, p. 167-171, 2015.

BRANDÃO, M.G.L.; DINIZ, B.C.; MONTE-MÓR, R.L.M. Plantas medicinais: um saber ameaçado. **Revista Ciência Hoje**, v. 35, n. 206, p. 64-66, 2004.

BRANDÃO, M.G.L.; MONTE-MÓR, R.L.M. Sabedoria antiga em risco. **Revista Ciência Hoje**, v. 42, n. 250, p. 77-79, 2008.

BRANDÃO, M.G.L. *et al.* Medicinal plants and other botanical products from Brazilian Official Pharmacopoeia. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 16, n. 3. p. 408–420, 2006.

BRANDÃO, M.G.L. *et al.* Brazilian medicinal plants described by 19th century European naturalists and in the Official Pharmacopoeia. **J. Ethnopharmacol.**, v. 120, n.2, p. 141-148, 2008.

BRANDÃO, M.G.L. *et al.* Traditional uses of American plant species from the 1st edition of Brazilian Official Pharmacopoeia. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v.19, n. 2. p. 478-487, 2009.

BRANDÃO, M. G. L. *et al.* Influence of Brazilian herbal regulations on the use and conservation of native medicinal plants. **Environ. Monit. Assess.**, v. 164, n. 1, p. 369 - 377, 2010.

BRANDÃO, M.G.L. *et al.* Useful Brazilian plants listed in the field books of the French naturalist Auguste de Saint-Hilaire (1779–1853). **J. Ethnopharmacol.**, v.143. n. 2, p. 488-500, 2012.

BRANDÃO, M.G.L. *et al.* Changes in the trade in native medicinal plants in Brazilian public markets. **Environ. Monit. Assess.**, v. 185, n.2, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Mediciniais da Central de Medicamentos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006a. 148p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006b. 60p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006c. 92p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Interministerial nº 2.960, de 9 de dezembro de 2008**. Aprova o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS (Renuis)**. 2009. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf>>. Acesso em 20 jan. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Apresenta o processo de construção da Renuis. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/465-ctie-raiz/daf-raiz/ceaf-ctie/fitoterapicos-cgafb/11-fitoterapicos/12552-plantas-de-interesse-ao-sus>>. Acesso em: 20 jan. 2017.

BREITBACH, U.B. *et al.* Amazonian Brazilian medicinal plants described by C. F. P. von Martius in the 19th century. **J. Ethnopharmacol.**, v.147, n.1, p. 180–189, 2013.

BRITO, M.V. *et al.* Copaiba oil effect on urea and creatinine serum levels in rats submitted to kidney ischemia and reperfusion syndrome. **Acta Cir. Bras.**, v. 20, n. 3, p. 243-6, 2005.

_____. Attenuation of copaiba oil in hepatic damage in rats. **Acta Cir. Bras.**, v. 29, n. 12, p. 776-80, 2014.

BRITO, M. V. H. *et al.* Efeito do óleo de copaíba no comportamento de ratos. **Rev. Para. Med.**, v. 13, n. 1, p. 34-7, 1999a.

_____. Estudo histológico da bexiga de ratos após administração de óleo de copaíba. **Rev. Para. Med.**, v. 13, n. 3, p. 20-24, 1999b.

_____. Stomach analysis after the administration of copaiba oil: Experimental study in rats. **GED – Gastroenterol. Endosc. Dig.**, v. 20, n. 3, p. 78-82, 2001.

_____. Efeito do óleo de copaíba na composição da urina de ratos. **Rev. Para. Med.**, v. 16, n. 1, p. 29-33, 2002.

_____. Efeito do óleo de copaíba nas aminotransferases de ratos submetidos à isquemia e repercussão hepática. **Rev. Para. Med.**, v. 18, n. 3, p. 23-28, 2004.

BRITO, M. V. H.; OLIVEIRA, R. V. B. D.; REIS, J. M. C. D. Estudo macroscópico do estômago de ratos após administração do óleo de Copaíba. **Rev. Para. Med.**, v. 14, n. 3, p. 29-33, 2000.

BRITO, N.M.B. *et al.* Efeitos do óleo de copaíba na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos. **Rev. para. med.**, v. 12, n. 1, p. 28-32, 1998.

_____. Aspectos microscópicos da cicatrização de feridas cutâneas abertas tratadas com óleo de copaíba em ratos. **Rev. para. med.**, v. 13, n. 1, p. 12-7, 1999.

_____. Estudo comparativo da vagina de ratas após aplicação tópica de óleo de copaíba e óleo de milho. **Rev. para. Med.**, v. 14, n. 2, p. 14-8, 2000.

BÜRGER, M. E. *et al.* Analysis of the abortive and/or infertilizing activity of *Stryphnodendron adstringens* (Mart. Coville). **Braz. J. Vet. Res. An. Sci.**, v. 36, n. 6, 1999.

CÁCERES, A. **Vademécum nacional de plantas medicinales**. Guatemala: Editorial Universitaria USAC, MSPAS, 2009.

CALÁBRIA, L., *et al.* Levantamento etnobotânico de plantas medicinais em Indianópolis, Minas Gerais, Brasil. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.10, n.1, 49-63, 2008.

CAMPORESE, A. *et al.* Screening of anti-bacterial activity of medicinal plants from Belize (Central America). **J. Ethnopharmacol.**, v. 87, n. 1, p. 103-7, 2003.

CAPELLA, S.O. *et al.* Potencial cicatricial da *Bixa orellana* L. em feridas cutâneas: estudo em modelo experimental. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 68, n.1, p. 104-112, 2016.

CARVALHO, A.C.B; SILVEIRA, D. Drogas vegetais: uma antiga nova forma de utilização de plantas medicinais. **Brasilia Medica**, v.48, n.2, p. 219-237, 2010.

CARVALHO, A.C.B. *et al.* Regulation of herbal medicines in Brazil. **J. Ethnopharmacol.**, v.158, p. 503-506, 2014.

CARVALHO, A.C.D. **Feiticeiros, burlões e mistificadores – criminalidade e mudança das práticas populares de saúde em São Paulo, 1950 a 1980**. 1. ed. São Paulo: Unesp, 2005. 171p.

CASTELUCCI, S., *et al.* Plantas medicinais relatadas pela comunidade residente na estação ecológica de Jataí, município de Luís Antônio/ SP: uma abordagem etnobotânica. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 3, n.1, 51- 60, 2000.

CASTRO, C.C. En la naturaleza está la respuesta: “Micronutrientes: las vitaminas, agentes terapéuticos en las heridas”. **Enfermería global**, n. 31, 273-289, 2013.

CASTRO-E-SILVA, O. *et al.* Antiproliferative activity of *Copaifera duckei* oleoresin on liver regeneration in rats. **Phytother. Res.**, v. 18, n. 1, p. 92-4, 2004.

CAVALCANTI NETO, A. T. *et al.* Análise comparativa entre o óleo-resina de copaíba e o digluconato de clorexidina no processo de cicatrização tecidual. estudo histológico em dorso de ratos. **Rev. Odontol. UNESP**, v. 34, n. 2, p. 107-112, 2005.

CHEN-CHEN, L.; SENA, M. A. Toxic and mutagenic activity of oleoresin of copaíba (*Copaifera langsdorfii* Desfon) in mice. **Rev. Bras. Plantas Med.**, v. 5, n. 1, p. 37-40, 2002.

CHERNOVIZ, P.L.N. **A grande Farmacopeia Brasileira: Formulário e Guia Médico.** Belo Horizonte: Itatiaia. 1475 p. 1996[1920].

COELHO-FERREIRA, M. Medicinal knowledge and plant utilization in an Amazonian coastal community of Marudá, Pará State (Brazil). **J. Ethnopharmacol.**, v.126, 159–175, 2009.

COELHO, J.M. *et al.* Effects of silver sulfadiazine, ipê roxo (*Tabebuia avellanedae*) extract and barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) extract on cutaneous wound healing in rats. **Rev.Col. Bras. Cir.**, v. 37, n. 1, p.45-51, 2010.

CORRÊA, V. S. *et al.* Geographical variation and quality assessment of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville within Brazil. **Genet. Resour. Crop Evol.**, v. 59, n. 7, p. 1349-1356, 2012.

COSTA, C. A. D. S. *et al.* Estudo preliminar da compatibilidade biológica do cimento de óxido de zinco e copaíba: avaliação histológica de implantes subcutâneos em ratos. **Rev. Fac. Odontol. P. Alegre**, v. 37, n. 1, p. 24-6, 1996.

COSTA, L. M. M. *et al.* Bionanocomposites from electrospun PVA/pineapple nanofibers/*Stryphnodendron adstringens* bark extract for medical applications. **Ind. Crop. Prod.**, v. 41, n. 1, p. 198-202, 2013.

COSTA, M. A. *et al.* Safety evaluation of proanthocyanidin polymer-rich fraction obtained from stem bark of *Stryphnodendron adstringens* (BARBATIMAO) for use as a pharmacological agent. **Regul Toxicol Pharmacol**, v. 58, n. 2, p. 330-5, 2010.

COSTA, S. S. *et al.* Kalanchosine dimalate, an anti-inflammatory salt from *Kalanchoe brasiliensis*. **J. Nat. Prod.**, v. 69, n. 5, p. 815-18, 2006

COSTA, J.C.; MARINHO, M.G.V. Etnobotânica de plantas medicinais em duas comunidades do município de Picuí, Paraíba, Brasil. **Rev. Bras. Plantas Med.**, v. 18, n. 1, p. 125-134, 2016.

COSTA, T. E. M. M. *et al.* Effect of barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville] infusion on the labling of blood elements with technetium-99m. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v 12, n. 1,p. 7-9, 2002.

COUTINHO, H. *et al.* Ação antiedematosa do *Stryphnodendron barbadetiman* (Barbatimão) a 1 por cento em comparação com a clorhexidina a 0, 12 por cento. **Rev. Odonto Ciênc.**, v. 19, n. 45, p. 201-206, 2004.

CUSTÓDIO, D. L.; VEIGA-JUNIOR, V. F. True and common balsams. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 22, n. 6, p. 1372-1383, 2012.

CUNHA, N. S. Dr. Raiz: Um símbolo da Herboristeria baiana. **Rev. Bras. Farm.**, v. 23, n.1, 333-339, 1942.

DAVID, M., PASA, M. C. As plantas medicinais e a etnobotânica em Várzea Grande, MT, Brasil. **Interações** , v.16, n.1, 97-108, 2014.

DA SILVA, A. G. *et al.* Application of the essential oil from copaiba (*Copaifera langsdorffi* Desf.) for acne vulgaris: a double blind, placebo controlled clinical trial. **Altern Med Rev.**, v. 17, n. 1, p. 69-75, 2012.

DASH, G.K., MURTHY, P.N. Studies on Wound Healing Activity of *Heliotropium indicum* Linn. Leaves on Rats. **ISRN Pharmacol.**, 2011, p. 1-8, 2011.

DE ARAÚJO JÚNIOR, F. A., *et al.* Copaiba oil effect on aminotransferases of rats with hepatic ischemia and reperfusion with and without ischemic preconditioning. **Acta Cir. Bras.**, v. 20, n. 1, p. 93-9, 2005.

DE LIMA SILVA, J.J. *et al.* Effects of Kaurenoic Acid and Arginine on Random Skin Flap Oxidative Stress, Inflammation, and Cytokines in Rats. **Aesthetic Plast. Surg.**, v. 39, n. 6, p. 971-7, 2015.

DE MASI, E.C.D.J. *et al.* The influence of growth factor on skin wound healing in rats. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, v.82, n.5, 512-521, 2016.

DE MOURA ESTEVÃO, L. R. *et al.* Neoangiogenesis of skin flaps in rats treated with copaiba oil. **Pesq. Agropec. Bras.**, v. 44, n. 4, p. 406-412, 2009.

DE OLIVEIRA, J. R. *et al.* Cytotoxicity of Brazilian plant extracts against oral microorganisms of interest to dentistry. **BMC Complement. Altern. Med.**, v. 13, p. 208, 2013.

DE OLIVEIRA MORI, C. L. S. *et al.* Electrospinning of zein/tannin bio-nanofibers. **Ind. Crops Prod.**, v. 52, p. 298-304, 2014.

DE SOUSA, N. C. *et al.* Absence of genotoxicity of a phytotherapeutic extract from *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville in somatic and germ cells of *Drosophila melanogaster*. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 41, n. 4, p. 293-299, 2003.

DE SOUZA, T. M. *et al.* Bioprospection of antioxidant and antimicrobial activities in the bark of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Leguminosae-Mimosoidae). **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 28, n. 2, p. 221-226, 2007.

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA (DECIT). Fortalecendo a pesquisa clínica no Brasil: a importância de registrar os ensaios clínicos – informe técnico institucional. **Rev. Saúde Públ.**, v.45, n. 2, p. 436-9, 2011.

DEUS, R. J. A.; ALVES, C. N.; ARRUDA, M. S. P. Evaluation of the antifungal effect of oleoresin and essential oil of copaiba (*Copaifera multijuga* Hayne). **Rev. Bras. Plantas Med.**, v. 13, n. 1, p. 1-7, 2011.

DIAS-DA-SILVA, M. A. *et al.* The influence of topic and systemic administration of copaiba oil on the alveolar wound healing after tooth extraction in rats. **J. Clin. Exp. Dent.**, v. 5, n. 4, p. 169-73, 2013.

DIAS, D. D. O. *et al.* Optimization of Copaiba oil-based nanoemulsions obtained by different preparation methods. **Ind. Crops Prod.**, v. 59, p. 154-162, 2014.

DOMINGUES, Paula Fernanda Kreling. **Avaliação de pastas endodônticas para dentes decíduos à base iodofórmio com copaíba ou guaco**. 2013. 49 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Programa de Pós Graduação em Odontologia, Universidade Estadual de Londrina, Paraná, 2013.

ELISABETSKY, E., NUNES, D.S., VAN DEN BERG, M.E. Flora medicinal e estudo etnofarmacológico da Aldeia Olho D'Água (MA) Guajajara. **Oréades**, v. 8, n. 14/15, 164-175, 1981.

E SILVA, F. M.; DE PAULA, J. E.; ESPINDOLA, L. S. Evaluation of the antifungal potential of Brazilian Cerrado medicinal plants. **Mycoses**, v. 52, n. 6, p. 511-517, 2009.

ESTEVIÃO, L. R. *et al.* Effects of the topical administration of copaiba oil ointment (*Copaifera langsdorffii*) in skin flaps viability of rats. **Acta Cir. Bras.**, v. 28, n. 12, p. 863-9, 2013a.

ESTEVIÃO, L.R. *et al.* Effects of aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. **Acta Cir. Bras.**, v. 28, n. 3, p. 202-9, 2013b.

FAGG, C.W. *et al.* Useful Brazilian plants listed in the manuscripts and publications of the Scottish medicand naturalista George Gardner (1812-1849). **J. Ethnopharmacol.**,v.161, p. 18-29, 2015.

FERRÃO, B.H. *et al.* Importância do conhecimento tradicional no uso de plantas medicinais em Buritis, MG, Brasil. **Ciência e Natura**, v. 36, ed. Especial, 321-334, 2014.

FERRÃO, J.E.M. **A aventura das plantas e os descobrimentos portugueses**. Lisboa: Instituto de investigação científica tropical; Fundação Berardo, 1992, 241 p.

FERREIRA, S. B. *et al.* Avaliação da atividade antimicrobiana in vitro do extrato hidroalcolico de *Stryphnodendron adstringens* Mart. Coville sobre isolados ambulatoriais de *Staphylococcus aureus*. **Rev. Bras. Anal. Clin.**, v. 42, n. 1, p. 27-31, 2010.

FLORA DO BRASIL 2020 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>>. Acesso em: 27 Jan. 2017

FONSECA, P. D.; LIBRANDI, A. P. L. Avaliação das características físico-químicas e fitoquímicas de diferentes tinturas de barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman*). **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 44, n. 2, p. 271-277, 2008.

FONSECA, R. G. *et al.* Physicochemical and antimicrobial properties of copaiba oil: Implications on product quality control. **Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.**, v. 14, n. 3, p. 215-225, 2015.

GELMINI, F. *et al.* GC-MS profiling of the phytochemical constituents of the oleoresin from *Copaifera langsdorffii* Desf. and a preliminary in vivo evaluation of its antipsoriatic effect. **Int. J. Pharm.**, n. 440, p. 170-178, 2013.

GIULIETTI, A.M. *et al.* Biodiversity and conservation of plants in Brazil. **Conserv. Biol.**, v. 19, n. 3, p. 632-639, 2005.

GOMES, B.A. **Plantas Medicinais do Brasil. Brasiliensia Documenta**. São Paulo: Editora da USP. 1812. 226 p.

GOMES, N.M. *et al.* Characterization of the antinociceptive and anti-inflammatory activities of fractions obtained from *Copaifera multijuga* Hayne. **J. Ethnopharmacol.**, v.128, n.1, p.177-183, 2010.

GONÇALVES, E. S. *et al.* Effects of the oral treatment with *Copaifera multijuga* oil on reproductive performance of male Wistar rats. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 24, n. 3, p. 355-362, 2014.

GONÇALVES, M. I. A.; MARTINS, D. T. O. Plantas medicinais usadas pela população do município de Santo Antônio do Leverger, Mato Grosso, Brasil. **Rev. Bras. Farm.**, v. 79, n. 3/4, 56-71, 1998.

GUENKA, L.C. *et al.* Anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of *Zeyheria montana* (Bignoniaceae) ethanol extract. **Mem. I. Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 8, p. 768-72, 2008.

GUIMARÃES-SANTOS, A. *et al.* Copaiba oil-resin treatment is neuroprotective and reduces neutrophil recruitment and microglia activation after motor cortex excitotoxic injury. **Evid. Based Complement. Alternat. Med.**, v. 2012, 2012.

GUPTA, M. *et al.* Antimicrobial activity of *Eupatorium ayapana*. **Fitoterapia**, v.73, n. 2. p. 168-70. 2002.

GUPTA, M.P. **Plantas medicinales iberoamericanas**. Bogotá: Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología, Cyted, Convenio Andrés Bello. 2008.

HENRIQUES, B.O. *et al.* In vitro TNF- α inhibitory activity of Brazilian Plants and Anti-inflammatory effect of *Stryphnodendron adstringens* in an acute arthritis model. **Evid. Based. Complement. Alternat. Med.**, v. 2016, p. 1-15.

HENRIQUES, M., PENIDO, C. The therapeutic properties of *Carapa guianensis*. **Curr.Pharm. Des.**, v. 20. n. 6, p. 850-6, 2014.

HERNANDES, L. *et al.* Wound-healing evaluation of ointment from *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) in rat skin. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 46, n. 3, p. 431-436, 2010.

HERRERO-JÁUREGUI, C. *et al.* Chemical variability of *Copaifera reticulata* Ducke oleoresin. **Chem. Biodivers.**, v. 8, n. 4, p. 674-85, 2011.

HIRSCHMANN, G. S., ARIAS, A. R. A survey of medicinal plants of Minas Gerais. Brazil. **J. Ethnopharmacol.**, v.29, 159- 172, 1990.

HIRUMA-LIMA, C.A. *et al.* The anti-ulcerogenic effects of *Curatella americana* L. **J. Ethnopharmacol.**, v. 121, n. 3.p. 425-432, 2009.

IBRAHIM, T. *et al.* Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of *Kalanchoe brasiliensis*. **Int. Immunopharmacol.** v. 2, n. 7. p. 875-83. 2002.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Estudos e pesquisas - informação geográfica número 9**. Indicadores de Desenvolvimento Sustentável. Rio de Janeiro: IBGE, 2012. 350 p.

ISHIDA, K. *et al.* Influence of tannins from *Stryphnodendron adstringens* on growth and virulence factors of *Candida albicans*. **J. Antimicrob. Chemoth.** n. 58, p.942-949, 2006.

IWAMOTO, L. H. *et al.* Anticancer and anti-inflammatory activities of a standardized dichloromethane extract from *Piper umbellatum* L. leaves. **Evid-based.Compl.Alt.** p. 1-8. 2015.

LEANDRO, L. M. *et al.* Chemistry and biological activities of terpenoids from copaiba (*Copaifera* spp.) oleoresins. **Molecules**, v. 17, n. 4, p. 3866-89, 2012.

LIMA, C. S. *et al.* Pre-clinical validation of a vaginal cream containing copaiba oil (reproductive toxicology study). **Phytomedicine**, v. 18, n. 12, p. 1013-23, 2011.

LIMA, I.E.O.; NASCIMENTO, L.A.M.; SILIVA, M.S. Comercialização de plantas medicinais no município de Arapiraca-AL. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 18, n. 2, p. 462-472, 2016.

LIMA, S. C. S., *et al.* Representations and uses of medicinal plants in elderly men. **Revista Latino-Americana Enfermagem**, v.20, n.4, 778-786, 2012.

LUCCA, L. G. *et al.* Determination of β -caryophyllene skin permeation/retention from crude copaiba oil (*Copaifera multijuga* Hayne) and respective oil-based nanoemulsion using a novel HS-GC/MS method. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 104, p. 144-8, 2015.

LUIZ, R.L. *et al.* Proanthocyanidins polymeric tannin from *Stryphnodendron adstringens* are active against *Candida albicans* biofilms. **BMC Complem. Altern. Med.** doi: 10.1186/s12906-015-0597-4., 2015.

MACIEL, M. R. A., NETO, G. G. Um olhar sobre as benzedeiças de Juruena (Mato Grosso, Brasil) e as plantas usadas para benzer e curar. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas**, v.1, n. 3, 61-77, 2006.

MADALENO, I. M. Plantas da medicina popular de São Luís, Brasil. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi**, v.6, n.2, 273-286, 2011.

MANDELBAUM, S.H.; DI SANTIS, E.P.; MANDELBAUM, M.H.S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – parte I. **An. Bras. Dermatol.**,v.78, n.4, p.393-410, jul./ago, 2003.

MANHÃ, E.M. *et al.* PLANT: A bibliographic database about medicinal plants. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 18, p. 614-617, 2008.

MARILUZA, A. G.; BARROS. Plantas Medicinais - Usos e tradições em Brasília - DF. **Oréades**, v.8, n. 14/15, 140-151, 1981.

MARTINS, D. T.; LIMA, J. C.; RAO, V. S. The acetone soluble fraction from bark extract of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) coville inhibits gastric acid secretion and experimental gastric ulceration in rats. **Phytother. Res.**, v. 16, n. 5, p. 427-31, 2002.

MASSON, D. S. *et al.* Antimicrobial activity of copaiba (*Copaifera langsdorffii*) oleoresin on bacteria of clinical significance in cutaneous wounds. **Rev. bras. plantas med.**, v. 15, n. 4, supl.1, p. 664-669, 2013.

MASSON-MEYERS, D. *et al.* Topical treatment with *Copaifera langsdorffii* oleoresin improves wound healing in rats. **Phytomedicine**, v. 5, n. 3, p. 378-386, 2013.

MECCIA, G., *et al.* Chemical composition of the essential oil from the leaves of *Carapa guianensis* collected from Venezuelan Guayana and the antimicrobial activity of the oil and crude extracts. **Nat. Prod. Commun.**, v. 8, n. 11, p. 1641-2. 2013.

MENDES, J. A. **Governos de mineiros: mui necessário, para os que vivem distantes de professores seis, oito, dez e mais léguas, padecendo por esta causa os seus domésticos e escravos queixas, que pela dilação dos remédios se fazem incuráveis, e as mais das vezes mortais.** Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Cultura de Minas Gerais, Arquivo Público Mineiro, 2012[1770]. 149 p.

MESSIAS, M.C.T.B., *et al.* Uso popular de plantas medicinais e perfil socioeconômico dos usuários: um estudo em área urbana em Ouro Preto, MG, Brasil. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.17, n.1, 76-104, 2015.

MILLAS, A. L. G. *et al.* Fabrication of electrospun scaffolds incorporating an amazonian therapeutic oil from the *Copaifera* species for wound care applications. **J. Biomater. Tissue Eng.**, v. 4, n. 3, p. 217-220, 2014.

MINATEL, D.G. *et al.* Estudo clínico para validação da eficácia de pomada contendo barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville) na cicatrização de úlceras de decúbito. **Rev. Bras. Med.**, v.67, n.7, p.256-260, 2010.

MIOT, H.A. *et al.* Comparative study of the topical effectiveness of the andiroba oil (*Carapa guianensis*) and DEET 50% as repellent for *Aedes* sp. **Rev. I. Med. Trop.**, n.46, p.253-256, 2004.

MIRANDA JÚNIOR, R.N. *et al.* Antiplasmodial activity of the andiroba (*Carapa guianensis* Aubl., Meliaceae) oil and its limonoid-rich fraction. **J. Ethnopharmacol.** n.142, p.679-683, 2012.

MOREIRA, D.L., GUARIM-NETO, G. Usos múltiplos de plantas do cerrado: um estudo Etnobotânico na comunidade sítio pindura, rosário oeste, Mato grosso, Brasil. **Polibotânica**, n. 27, p. 159-190, 2009.

MORELLI, C. L. *et al.* Natural copaiba oil as antibacterial agent for bio-based active packaging. **Ind. Crops Prod.**, v. 70, p. 134-141, 2015.

MOREY, A.T., *et al.* Antifungal activity of condensed tannins from *Stryphnodendron adstringens*: effect on *Candida tropicalis* growth and adhesion properties. **Curr. Pharm. Biotechnol.** v. 17, p. 365-375, 2016.

NASCIMENTO, M.J., CONCEIÇÃO, M. G. Plantas medicinais e indicações terapêuticas da comunidade quilombola Olho D'Água do Raposo, Caxias, Maranhão, Brasil. **Revista de Biologia e Farmácia**, v.6, n.2, 138-151, 2011.

NATSUI, M. Therapeutic management of problematic superficial wounds: a patient-centred approach. **J. wound care**, v. 12, n.2, p. 63-66, 2003.

NAYAK, B.S. *et al.* Investigation of the wound healing activity of *Carapa guianensis* L. (Meliaceae) bark extract in rats using excision, incision, and dead space wound models. **J. Med. Food**, v. 13, n. 5, 1141-6. 2010.

NAYAK, B.S. *et al.* Experimental evaluation of ethanolic extract of *Carapa guianensis* l. leaf for its wound healing activity using three wound models. **Evid-based.Compl. Alt.** v. 2011, p. 1-6., 2011.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. **J. Nat. Prod.**, v.75, n.3, p.311-35, 2012.

NOGUEIRA, E. D. O. *et al.* Avaliação do efeito do óleo-resina de copaíba (*Copaifera* sp.) na proliferação celular in vitro. **Braz. j. vet. res. anim. sci.**, v. 49, n. 4, p. 293-300, 2012.

NOGUEIRA, R.C.; CERQUEIRA, H.; SOARES, P. Patenting bioactive molecules from biodiversity: the Brazilian experience. **Expert.Opin.Ther.Pat.**, v. 20, n.2, p. 145-57, 2010.

NUNES, G. P. *et al.* Plantas medicinais comercializadas por raizeiros no Centro de Campo Grande, Mato Grosso do Sul. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v.13, n.2, p. 83-92, 2003.

OLAJIDE, O.A. *et al.* Effects of *Anacardium occidentale* stem bark extract on in vivo inflammatory models. **J. Ethnopharmacol.**, v.95, n.2, p.139-42, 2004.

OLIVEIRA, F.P. *et al.* Nursing interventions and outcomes classifications in patients with wounds: cross-mapping. **Rev. Gaúcha Enferm.**, v.37, n.2, p. 1-9, 2016.

OLIVEIRA, F.Q. *et al.* Potencial das plantas medicinais como fonte de novos antimaláricos: espécies indicadas na bibliografia etnomédica brasileira. **Rev. Bras. Plantas Med.**, v.5, n.2, p. 23-31, 2003.

OLIVEIRA, S.G.D. *et al.* An ethnomedicinal survey on phytotherapy with professionals and patients from Basic Care Units in the Brazilian Unified Health System. **J. Ethnopharmacol.** v.140, 428-437, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Traditional Medicine Strategy 2002-2005**. Geneva: WHO, 2002.

_____. *Radix Ipecacuanhae*. In: **WHO Monographs on selected medicinal plants, volume 3**. Geneva: WHO, 2007, p. 204-218.

_____. **The world medicines situation 2011. Traditional medicines: global situation, issues and challenges**. Geneva: WHO, 2011.

_____. **WHO traditional medicine strategy: 2014-2023**. Geneva: WHO, 2013.

PAIVA, L.A.F. *et al.* Investigation on the wound healing activity of oleo-resin from *Copaifera langsdorffi* in rats. **Phytother.Res.**, v.16, n.8, p.737-9, 2002.

PANIZZA, S. *et al.* *Stryphnodendron barbadetiman* (Vellozo) Martius: teor em Tannino na casca e sua propriedade cicatrizante. **Rev. ciênc. Farm.**, v. 10, p. 101-6, 1988.

PASA, M. C. Saber local e medicina popular: a etnobotânica em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi**. Ciências Humanas, v.6, n.1, 179-196, 2011.

PAWAR, S.P. *et al.* Anti - Inflammatory and analgesic Activity of *Anacardium occidentale* Leaf Extracts. **Anc. Sci. Life.**,v. 19, n.3-4, p. 169-73, 2000.

PECKOLT, T.; PECKOLT, G. **História das plantas medicinais e úteis do brasil**. Rio de Janeiro: Laemmert. 1888-1902.

PENIDO, A.B. *et al.* Ethnobotanical study of medicinal plants in Imperatriz, State of Maranhão, Northeastern Brazil. **Acta Amaz.**, v. 46, n. 4, p. 345-354, 2016.

PEREIRA, N. A.; JACCOUD, R. J.; MORS, W. B. Triaga Brasília: renewed interest in a seventeenth-century panacea, **Toxicon**, v. 34. n. 5. p. 511-516. 1996.

PEREIRA, S. A. **Farmacêutico Rodolpho Albino Dias da Silva. Aspectos de sua vida e sua obra.** 2. ed. Conselho Regional de Farmácia: Rio de Janeiro. 2005. 91 p.

PEREIRA, Z.V., *et al.* Medicinal plants used by Ponta Porã community, Mato Grosso do Sul State. **Acta Scientiarum**, v. 31, n.3, 293-299, 2009.

PEREIRA, T.B. *et al.* In vitro and in vivo anti-malarial activity of limonoids isolated from the residual seed biomass from *Carapa guianensis* (andiroba) oil production. **Malaria J.** 13, 317., 2014.

PIERI, F. A. *et al.* Antimicrobial profile screening of two oils of *Copaifera* genus. **Arq. bras. med. vet. Zootec.**, v. 64, n. 1, p. 241-244, 2012.

_____. Antimicrobial activity of *Copaifera langsdorffii* oil and evaluation of its most bioactive fraction against bacteria of dog's dental plaque. **Pak. Vet. J.**, v. 34, n. 2, p. 165-169, 2014.

PINHEIRO, L.S.; BORGES, E.L.; DONOSO, M.T.V. Uso de hidrocolóide e alginato de cálcio no tratamento de lesões cutâneas. **Rev. Bras. Enferm.**, v.5, n.66, p. 760-70, 2013.

PINHO, L. D. *et al.* Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoolicos das folhas de alecrim- pimenta, aroeira, barbatimão, erva baleeira e do farelo da casca de pequi. **Ciênc. Rural**, v. 42, n.2, p. 326-331, 2012.

PINTO, A.A.C., MADURO, C.B. Produtos e Subprodutos da Medicina Popular Comercializados na Cidade de Boa Vista, Roraima. **Acta Amazônica**, v.33, n.2, 281-289, 2003.

PINTO, S. *et al.* *Stryphnodendron adstringens*: Clarifying Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Planta Med.**, v. 81, n. 12-13, p. 1090-6, 2015.

PISONIS, W.; MARGGRAF, G. **Historia naturalis Brasiliae.** Leiden: Francis Hack; Amsterdam: Elzevier, 1648.

REBECCA, M. A. *et al.* Toxicological studies on *Stryphnodendron adstringens*. **J. Ethnopharmacol.**, v. 83, n. 1, p. 101-104, 2002.

REDDY, J.S., RAO, P. R., REDDY, M. S., 2002. Wound healing effects of *Heliotropium indicum*, *Plumbago zeylanicum* and *Acalypha indica* in rats. **J. Ethnopharmacol.**, v. 79, n. 2, p. 249-51, 2002.

REIS, G.O. *et al.* *Croton antisiphiliticus* Mart. attenuates the inflammatory response to carrageenan-induced pleurisy in mice. **Inflammopharmacology.**, v.22, n.2, p. 115-26, 2014.

RIBEIRO, L. **Medicina no Brasil Colonial**. Rio de Janeiro: Editorial sul americana, 1971.

RIGAMONTE-AZEVEDO, O.C.; WADT, P.G.S.; WADT, L.H.D.O. Oil resin production potential of *Copaifera* spp natural populations in the Southwestern Brazilian Amazon. **Rev. Arvore**, v. 30, n. 4, p. 583-591, 2006.

RIBEIRO, D. A., *et al.* Promising medicinal plants for bioprospection in a Cerrado area of Chapada do Araripe, Northeastern Brazil. **J. Ethnopharmacol** , v.155, n.3, 1522-1533, 2014.

RIVERA-ARCE, E. *et al.* Therapeutic effectiveness of a *Mimosa tenuiflora* cortex extract in venous leg ulceration treatment. **J. Ethnopharmacol.**, v.109, n.3, p.523-8, 2007.

RODRIGUES, E.; DUARTE-ALMEIDA, J.M.; PIRES, J.M. Perfil farmacológico e fitoquímico de plantas indicadas pelos caboclos do Parque Nacional do Jaú (AM) como potenciais analgésicas. Parte I. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v.20, n.6, 981-991, 2010.

RODRIGUES, A.P.; ANDRADE, L.H.C. Levantamento etnobotânico das plantas medicinais utilizadas pela comunidade de Inhamã, Pernambuco, Nordeste do Brasil. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 16, n.3, supl. I, 721-730, 2014.

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

ROCHA E SILVA, L.F., *et al.* In vivo antimalarial activity and mechanisms of action of 4-nerolidylcatechol derivatives. **Antimicrob.Agents.Ch.n.** 59, p. 3271-3280, 2015.

RUELA, A.L.M., *et al.* Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 52, n. 3, p. 527-544, 2016.

SACHETTI, C. G. *et al.* Assessment of the neurotoxic potential and acute toxicity of copaiba. **Braz. J. Pharmacog.**, v. 19, n. 4, p. 937-941, 2009.

SAINT-HILAIRE, A. **Plantas Usuais dos Brasileiros**. Belo Horizonte: Fino Traço, 2014[1824]. 344 p.

SAINT-HILAIRE, A. **Viagem pelas províncias do Rio de Janeiro e Minas Gerais**. Belo Horizonte: Itatiaia, 1975[1830]. 137 p.

SAINT-HILAIRE, A. **Viagem às nascentes do Rio São Francisco**. Belo Horizonte: Itatiaia, 1975[1848]. 190 p.

SANTOS, A.B.N. *et al.* Plantas medicinais conhecidas na zona urbana de Cajueiro da Praia, Piauí, Nordeste do Brasil. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 18, n. 2, p. 442-450, 2016.

SANTOS, J.L. *et al.* Protective effect of a hydroethanolic extract from *Bowdichia virgilioides* on muscular damage and oxidative stress caused by strenuous resistance training in rats. **J. Int. Soc. Sports Nutr.** v.11, n. 58, 2014.

SANTOS, A.O., *et al.* Antimicrobial activity of Brazilian copaiba oils obtained from different species of the *Copaifera* genus. **Mem. I. Oswaldo Cruz**, v.103, p. 277-281, 2008.

SANTOS FILHO, P.R.; FERREIRA, L.A.; GOUVÊA, C.M.C.P. Protective action against chemical-induced genotoxicity and free radical scavenging activities of *Stryphnodendron adstringens* ("barbatimão") leaf extracts. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 21, n. 6, p. 1000-1005, 2011.

SANTOS, O. J. *et al.* Influence of *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira) and *Carapa guianensis* Aublet (andiroba) in the healing process of gastrorrhaphies. **Arq. Bras. Cir. Dig.**, v.26, n.2, p. 84-91, 2013.

SANTOS, S. C. *et al.* Seasonal variation in the content of tannins in barks of barbatimão species. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 16, n. 4, p. 552-556, 2006.

SARAIVA, M. E., *et al.* Plant species as a therapeutic resource in areas of the savanna in the state of Pernambuco, Northeast Brazil. **J. Ethnopharmacol.**, v.171, 141- 153, 2015.

SARRIA, A.L. *et al.* Effect of triterpenoids and limonoids isolated from *Cabralea canjerana* and *Carapa guianensis* (Meliaceae) against *Spodoptera frugiperda* (J. E. Smith). **Z. Naturforsch.** n. 66, p. 245-250, 2011.

SEITO, L.N. *et al.* Antiproliferative activity of three methoxylated flavonoids isolated from *Zeyheria montana* Mart. (Bignoniaceae) leaves. **Phytother. Res.**, v. 25, 1447-1450, 2011.

SENEDESE, J. M. *et al.* Chemopreventive effect of *Copaifera langsdorffii* leaves hydroalcoholic extract on 1,2-dimethylhydrazine-induced DNA damage and preneoplastic lesions in rat colon. **BMC Complement Altern. Med.**, v. 13, p. 3, 2013.

SILVA FILHO, P.V., BRANDÃO, M. Plantas medicamentosas de uso popular coletadas e comercializadas na região metropolitana de Belo Horizonte. **Daphne**, v. 2, n.2, p. 39-53, 1992.

SILVA, L. A. F. *et al.* The effect of topical application of *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville extract and oral biotin supplementation on recovery of wounds from digital dermatitis surgery. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 36, n. 3, p. 1955-1964, 2015b.

SILVA, P. F. *et al.* Copaiba oil effect on experimental jaw defect in Wistar rats. **Acta Cir Bras**, v. 30, n. 2, p. 120-6, 2015a.

SILVA, R.A.D. **Pharmacopeia dos Estados Unidos do Brasil**. 1. ed., São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1926. 1149 p.

SIMÕES, *et al.* Antibacterial activity of copaiba oil gel on dental biofilm. **Open Dent. J.**, v.10, p. 188-95, 2016.

- SOARES, S. P. *et al.* Atividade antibacteriana do extrato hidroalcoólico bruto de *Stryphnodendron adstringens* sobre microorganismos da cárie dental. **Rev. Odonto. Cienc.**, v. 23, n. 2, p. 41-144, 2008.
- SORG, H. *et al.* Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. **Eur. Surg. Res.**, v. 58, p. 81-94, 2017. No prelo.
- SOSA, S., *et al.* Screening of the topical anti-inflammatory activity of some Central American plants. **J. Ethnopharmacol.**, v. 81, n. 2, p. 211-5. 2002.
- SOUZA, A.B., *et al.* Antimicrobial activity of terpenoids from *Copaifera langsdorffii* Desf. against cariogenic bacteria. **Phytother. Res.** 25, 215-220, 2011.
- SOUZA, L.F. *et al.* Plantas medicinais referenciadas por raizeiros no município de Jataí, estado de Goiás. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.18, n.2, p. 451-461, 2016.
- SOUZA, T. M. *et al.* Antiseptic activity evaluation of the dry extract from *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville and cosmetic preparation. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 17, n. 1, p. 71-75, 2007.
- SOUZA, M. J. M. *et al.* Medicinal plants used by Itamaraty community nearby Anápolis, Goiás State, Brazil. **Acta Scientiarum**, v.32, n.2, 177- 184, 2010.
- SOUZA-BARBOSA, P. C. *et al.* Phytochemical fingerprints of copaiba oils (*Copaifera multijuga* Hayne) determined by multivariate analysis. **Chem. Biodivers.**, v. 10, n. 7, p. 1350-60, 2013.
- SOUZA, C. D., FELFILI, J. M. Uso de plantas medicinais na região de Alto Paraíso de Goiás, GO, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v.20, n.1, 135-142, 2006.
- SOUZA JÚNIOR, O. G. *et al.* Achados macroscópicos na cavidade peritoneal de ratos, após aplicação do óleo de copaíba. **Rev. para. med.**, v. 16, n. 1, p. 14-18, 2002.
- SOUZA-JUNIOR, O. G. D.; LAMARÃO, L. G.; DAMOUS, S. Hmr. Colite induzida por ácido acético e tratada com enema de óleo de copaíba. **An. Fac. Med. Univ. Fed. Pernamb.**, v. 45, n. 2, p. 131-135, 2000.
- SURIYAMOORTHY, S. *et al.* Evaluation of wound healing activity of *Acacia leucophloea* bark in rats. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 22, n. 6, p. 1338-1343, 2012.
- SVETLICHNY, G. *et al.* Solid lipid nanoparticles containing copaiba oil and allantoin: development and role of nanoencapsulation on the antifungal activity. **Pharmazie.**, v. 70, n. 3, p. 155-64, 2015.
- TEIXEIRA, R. K.C. *et al.* Effect of copaiba oil in hepatic damage induced by acetaminophen in rats. **Acta Cir. Bras.**, v. 28, n. 7, p. 526-30, 2013.
- THOMAS, C.D. *et al.* Extinction risk from climate change. **Nature.** v. 427, n.6970, p.145, 2004.

THOMAZZI, S. M., *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Bowdichia virgilioides* (sucupira). **J. Ethnopharmacol.**, v.127, n.2, p. 451-6, 2010.

TOUBOUTI, P. L. *et al.* Influence of melaleuca and copaiba oils on *Candida albicans* adhesion. **Gerodontology.**, v. 33, n. 3, p. 380-385, 2014.

TRUITI, M. D. C. T. *et al.* In vitro antibacterial activity of a 7-O-beta-D-glucopyranosyl-nutanocoumarin from *Chaptalia nutans* (Asteraceae). **Mem I Oswaldo Cruz.** v. 98, n. 2, p. 283-86, 2003.

VARGAS, F.S., *et al.* Biological activities and cytotoxicity of diterpenes from *Copaifera* spp. Oleoresins. **Molecules** n.20, p. 6194-6210, 2015.

VÁSQUEZ, S. P. F., MENDONÇA, M. S., NODA, S. N. Etnobotânica de plantas medicinais em comunidades ribeirinhas do Município de Manacapuru, Amazonas, Brasil. **Acta Amazonica**, v. 44, n.4, 457- 472, 2014.

VEIGA JR, 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.

VELLOZO, F.M.C. **Quinografia Portuguesa ou Coleção de várias memórias sobre 22 espécies de quinas tendentes ao seu descobrimento nos vastos domínios do Brazil.** Lisboa: Imprensa da Santa Igreja Patriarcal. 1799. 186 p.

VENTURINI, C. G. *et al.* Co-encapsulation of imiquimod and copaiba oil in novel nanostructured systems: promising formulations against skin carcinoma. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 79, p. 36-43, 2015.

VIEIRA, R.C. *et al.* Influência do óleo de *Copaifera langsdorffii* no reparo de ferida cirúrgica em presença de corpo estranho. **Pesquisa Vet. Brasil.**, v. 28, n. 8, p. 358-366, 2008.

VILAR, J. B. *et al.* Cytotoxic and genotoxic investigation on barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, 1910] extract. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 46, n. 4, p. 687-694, 2010.

VON MARTIUS, K.F.P. **Systema Materiae Medicae Vegetabilis Brasiliensis.** Lipsiae: Fleischer, 1843.

WESTPHAL, F. L. *et al.* Evaluation of the pleuropulmonary alterations after injection of copaiba oil, aqueous extract of cajuru and iodine PVP in the pleural space of mice. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 34, n. 3, p. 170-176, 2007.

WIGGER-ALBERTI, W. *et al.* Using a novel wound model to investigate the healing properties of products for superficial wounds. **J. Wound Care.**, v. 18, n. 3, p. 123-131, 2009.

WURTZEL, E.T.; KUTCHAN, T.M. Plant metabolism, the diverse chemistry set of the future. **Science**, v. 353, n. 6305, 2016.

YASOJIMA, E. Y. *et al.* Effect of copaiba oil on correction of abdominal wall defect treated with the use of polypropylene/polyglycaprone mesh. **Acta Cir. Bras.**, v. 28, n. 2, p. 131-5, 2013.

_____. Copaiba oil influences ventral hernia repair with vicryl® mesh? **Arq. Bras. Cir. Dig.**, v. 28, n. 3, p. 186-9, 2015.

YANG, Y. *et al.* Synergy effects of her extracts: pharmacokinetics and pharmacodynamic basis. **Fitoterapia**. v. 10. p. 133-147. 2014.

YÜCEL, A. *et al.* Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) oily extract for the care and treatment of pressure sores; a case report. **J. Ethnopharmacol.**, v. 196, p. 236-241, 2017.

ZIECH, R. E. *et al.* Antimicrobial activity of copaiba oil (*Copaifera reticulata*) against coagulase positive *Staphylococcus* of canine otitis. **Pesquisa Vet. Brasil.**, v. 33, n. 7, p. 909-913, 2013.

ZIMMERMAM-FRANCO, D. C. *et al.* Antifungal activity of *Copaifera langsdorffii* Desf. oleoresin against dermatophytes. **Molecules**, v. 18, n. 10, p. 12561-70, 2013.

ZIPPEL, J.; DETERS, A.; HENSEL, A. Arabinogalactans from *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poiret bark as active principles for wound-healing properties: specific enhancement of dermal fibroblast activity and minor influence on HaCaT keratinocytes. **J. Ethnopharmacol.**, v. 124, n. 3, p. 391-96. 2009.