



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM – FFOE
CURSO DE FARMÁCIA

ANA LETÍCIA DE FREITAS BESERRA

**ENSAIO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA E ANÁLISE DO TEOR DE CUMARINA
EM XAROPE DE CUMARU (*Amburana cearensis* Fr All)**

FORTALEZA

2023

ANA LETÍCIA DE FREITAS BESERRA

ENSAIO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA E ANÁLISE DO TEOR DE CUMARINA
EM XAROPE DE CUMARU (*Amburana cearensis* Fr All)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Said Gonçalves da Cruz
Fonseca

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B465e Beserra, Ana Leticia de Freitas.
Ensaio de degradação forçada e análise do teor de cumarina em xarope de cumaru (Amburana cearensis Fr All) / Ana Leticia de Freitas Beserra. – 2023.
54 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2023.
Orientação: Prof. Dr. Said Gonçalves da Cruz Fonseca.

1. Controle de qualidade. 2. Ensaio de degradação forçada. 3. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. 4. Fitoterápico. 5. Cumarina. I. Título.

CDD 615

ANA LETÍCIA DE FREITAS BESERRA

ENSAIO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA E ANÁLISE DO TEOR DE CUMARINA
EM XAROPE DE CUMARU (*Amburana cearensis* Fr All)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: 27/06/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Said Gonçalves da Cruz Fonseca (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dr^a. Mary Anne Medeiros Bandeira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Ms. Farmacêutica Kellen Miranda Sá
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus e à Nossa Senhora Aparecida

Aos meus pais, Veimar e Egisa, por todo o
amor, cuidado e apoio

AGRADECIMENTOS

A Deus e à Nossa Senhora Aparecida, por toda a proteção e bênçãos concedidas.

Aos meus pais, Veimar e Egisa, por serem os meus maiores incentivadores nessa árdua jornada. Obrigada por todo o amor, carinho e confiança depositados em mim. Vocês são meus melhores exemplos de respeito, lealdade e compromisso. Amo vocês infinitamente.

Ao meu padrinho, Ézio, e à minha madrinha Maria do Carmo, por todo o apoio e incentivo.

Às amigadas valiosas que fiz durante essa jornada, as minhas “cotadas”. Muito obrigada Lucas, Nicole, Carol Viana, Carol Cruz, Ellen Gomes, Ellen Oliveira, Thaís, Stephanie, Danilo, Mari, Gabi e tantos outros que proporcionaram, tantas e tantas vezes, momentos de intensa felicidade e descontração, estreitando cada vez mais esse laço de amor que construímos.

Dentre os presentes que esse curso me deu, agradeço especialmente à Lana, minha dupla perfeita desde o início da graduação, e para sempre, e ao Octavio, por serem verdadeiros raios de sol na minha vida. Obrigada por todas as conversas, as piadas, os momentos de desabafo e, acima de tudo, obrigada por todo o amor e ternura que me acolheram em todos os momentos.

À minha prima (irmã de alma), Larissa. Você sempre está em meus pensamentos e é um constante exemplo na minha vida de tudo que há de melhor no mundo. Como gosto de dizer, “quando crescer, quero ser como você”. Obrigada por todo o seu amor, as risadas, a parceria, as conversas, cafés da tarde... Obrigada por ser você e por sempre me inspirar a ser o melhor de mim.

Aos meus amigos de mais longa data, Eduardo, Kayque, Ádila, Mário. Apesar da distância e de tantos outros entraves, sempre penso em vocês com muito amor e carinho. Obrigada pela paciência e pelo incentivo.

Aos meus amigos do Laboratório de Farmacotécnica. Obrigada Jefferson, Ítalo, João Felipe, Alberto, Arthur, Gabriel, Francimara e tantos outros com os quais já convivi. Fazer parte desse ambiente “apocalíptico” foi a minha maior felicidade durante o curso, foi o lugar onde consegui me encontrar. Vocês me acolheram de uma forma única, e considero esse ambiente que trabalhei por tanto tempo como minha segunda casa. Obrigada por todo o carinho.

Ao professor Said, por ter me permitido ingressar no laboratório. Obrigada pela confiança, pelos ensinamentos, pelas conversas, pelas piadas insalubres, pelos desabafos. Você é uma pessoa admirável em todos os aspectos, sempre disposto a dar o seu melhor, e inspira o que há de melhor nos outros também. Sou muito grata e honrada por ter tido a oportunidade de trabalhar e aprender tanto contigo. E, acima de tudo, fico muito feliz em reconhecer que, além de professor e orientador, você se tornou um dos meus melhores amigos. Obrigada por tudo.

À Farmácia Escola UFC, pela disponibilidade e cooperação para a realização desse trabalho, e pelo acolhimento durante a realização das atividades do estágio diferenciado em indústria.

Às participantes da banca examinadora, Kellen Miranda Sá e Mary Anne Medeiros Bandeira, pelo seu tempo e suas considerações. Também agradeço, especialmente, pelo acolhimento e pelos ensinamentos durante a minha primeira experiência de Iniciação Científica no Laboratório de Plantas Medicinais.

Aos docentes do curso de Farmácia, que foram fundamentais nessa jornada, com todos seus ensinamentos.

A todos aqueles que colaboraram diretamente ou indiretamente nessa jornada, muito obrigada.

“Quando a vida nos deixa cegos

O amor nos mantém gentis.”

(Linkin Park)

RESUMO

A fitoterapia é a terapêutica que utiliza as plantas medicinais ou derivados vegetais, e tem embasamento no conhecimento e no uso popular. Arelado a essa terapêutica, tem-se os produtos fitoterápicos, que são aqueles provenientes da matéria-prima ativa vegetal, e podem possuir propriedades curativas, profiláticas e paliativas. O xarope de cumaru (*Amburana cearensis* Fr All) 5% é um produto fitoterápico produzido pela Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará, que utiliza em sua composição a tintura hidroalcoólica das cascas do caule de cumaru. Alguns fitoconstituintes importantes encontrados nas cascas do caule incluem o isocampferídio, amburosídeos A e B, ácido protocatéquico e a cumarina, sendo a última responsável pelo odor peculiar. A cumarina é também apontada como um dos principais constituintes responsáveis pela atividade farmacológica da espécie. Partindo-se da hipótese que o controle de qualidade é imprescindível para a quantificação dos constituintes de um medicamento fitoterápico, o presente estudo buscou realizar o ensaio de degradação forçada do xarope de cumaru e a análise do teor de cumarina por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Metodologicamente, trata-se de um estudo experimental de cunho quantitativo. Para tanto, inicialmente, foi feita curva de calibração para o método analítico com soluções de cumarina, obtendo-se um R^2 de 0,9999. Para o ensaio de degradação forçada em meios ácido, oxidante e alcalino, foi constatado que, nas duas primeiras condições, houve um aumento no teor de cumarina com relação à amostra controle, enquanto que na última condição, não foi observado pico referente à cumarina nos cromatogramas, indicando perda da substância. De posse dos dados do ensaio de degradação, foram propostas cinéticas de degradação para o produto e, comparando-se os resultados obtidos, chegou-se à conclusão que a cinética de ordem dois era a mais adequada, visto que possuía melhores valores de R^2 , além de apresentar velocidades de degradação mais coerentes com o esperado. Em função dos resultados obtidos, também foi proposta mudança no método analítico em CLAE utilizado e foram constatados indícios de linearidade e precisão, com valor de $R^2 = 0,9929$ e valores mínimos de desvio padrão e desvio padrão relativo. Além disso, também foram realizados ensaios de controle de qualidade físico-químico para o xarope de cumaru, como identificação da substância, pH, viscosidade, densidade e características organolépticas, para os quais todos os resultados obtidos mostraram-se coerentes para a formulação. Desta forma, o presente trabalho demonstrou ser possível a análise do teor de cumarina no xarope de cumaru por CLAE após exposição do produto a condições de degradação forçada.

Descritores: fitoterápico; cumarina; ensaio de degradação forçada; cromatografia líquida de alta eficiência; controle de qualidade.

ABSTRACT

Phytotherapy is the therapy that uses medicinal plants or plant derivatives, and is based on knowledge and popular use. Linked to this therapy, there are herbal products, which are those derived from the active plant raw material, and may have curative, prophylactic and palliative properties. Coumaru syrup (*Amburana cearensis* Fr All) 5% is a phytotherapeutic product produced by Farmácia Escola UFC that uses in its composition the hydroalcoholic tincture of the tonka bean stem bark. Some important phytoconstituents found in the stem bark include isocampheridium, amburoside A and B, protocatechuic acid and coumarin, the latter being responsible for the peculiar odor. Coumarin is also identified as one of the main constituents responsible for the pharmacological activity of the species. Based on the hypothesis that quality control is essential for the quantification of the constituents of a herbal medicine, the present study aimed to carry out the forced degradation test of coumaru syrup and the analysis of the coumarin content by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Methodologically, this is an experimental study of a quantitative nature. For that, initially, a calibration curve was made for the analytical method with coumarin solutions, obtaining an R^2 of 0.9999. For the forced degradation test in acidic, oxidizing and alkaline media, it was found that, in the first two conditions, there was an increase in the coumarin content in relation to the control sample, while in the last condition, no peak related to coumarin was observed in the chromatograms, indicating loss of substance. With the degradation test data in hand, kinetics of degradation were proposed for the product and, comparing the results obtained, it was concluded that the order two kinetics was the most adequate, since it had better values of R^2 , in addition to presenting degradation rates more consistent with expectations. Due to the results obtained, a change was also proposed in the HPLC analytical method used and evidence of linearity and precision was found, with R^2 value = 0.9929 and minimum values of standard deviation and relative standard deviation. In addition, physical-chemical quality control tests were also carried out for the coumaru syrup, such as substance identification, pH, viscosity, density and organoleptic characteristics, for which all the results obtained were coherent for the formulation. Thus, the present work demonstrated that it is possible to analyze the coumarin content in coumaru syrup by HPLC after exposing the product to conditions of forced degradation.

Descriptors: herbal medicine; coumarin; forced degradation test; high performance liquid chromatography; quality control.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Mapa de ocorrência do cumaru no Brasil.....	21
Figura 2	- Cumaru (<i>Amburana cearensis</i>).....	22
Figura 3	- Tronco do cumaru.....	22
Figura 4	- Inflorescências do cumaru.....	22
Figura 5	- Fruto e sementes do cumaru.....	22
Figura 6	- Xarope de Cumaru 5% e tintura de cumaru.....	24
Figura 7	- Fórmula estrutural da α -benzopirona.....	24
Figura 8	- Fórmula estrutural da Umbeliferona.....	26
Figura 9	- Fórmula estrutural da Angelicina.....	26
Figura 10	- Fórmula estrutural da Xantiletina.....	26
Figura 11	- Fórmula estrutural da Varfarina.....	27
Figura 12	- Cromatoplaça exposta à luz UV (254 nm).....	33
Figura 13	- Cromatoplaça exposta à luz UV (365 nm).....	33
Figura 14	- Identificação de cumarina por CCD para <i>Mikania laevigatae folium</i> . 34	
Figura 15	- Comportamento do tipo newtoniano.....	36
Figura 16	- Perfil cromatográfico para cumarina.....	39
Figura 17	- Comparação entre amostra controle e amostra em degradação ácida 41 de xarope de cumaru.....	
Figura 18	- Comparação entre amostra controle e amostra em degradação 41 alcalina de xarope de cumaru.....	
Figura 19	- Comparação entre amostra controle e amostra em degradação 42 oxidante de xarope de cumaru.....	
Figura 20	- Transformação do ácido <i>o</i> -cumárico em cumarina.....	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	-	Composição do cromatógrafo líquido Shimadzu.....	31
Quadro 2	-	Esquema de diluições para curva de calibração.....	31
Quadro 3	-	Gradiente de fase móvel.....	32
Quadro 4	-	Viscosidade média do xarope de cumaru em diferentes velocidades.....	35
Quadro 5	-	Valores de pH de xarope de cumaru e respectivos lotes.....	37
Quadro 6	-	Valores de densidade de xarope de cumaru e respectivos lotes.....	38
Quadro 7	-	Valores de desvio padrão e desvio padrão relativo para curva de calibração.....	40
Quadro 8	-	Dados referentes ao ensaio de degradação forçada.....	43
Quadro 9	-	Dados referentes à degradação forçada de solução de cumarina 150 µg/mL.....	43
Quadro 10	-	Valores de inclinação e correlação para as amostras de ensaio de degradação em diferentes cinéticas de degradação.....	47
Quadro 11	-	Avaliação da precisão para a nova metodologia.....	49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	- Medida da viscosidade para xarope de cumaru.....	35
Gráfico 2	- Curva de calibração para cumarina (275 nm).....	39
Gráfico 3	- Cinética de degradação de ordem zero para xarope de cumaru.....	45
Gráfico 4	- Cinética de degradação de primeira ordem para xarope de cumaru.	46
Gráfico 5	- Cinética de degradação de segunda ordem para xarope de cumaru..	46
Gráfico 6	- Análise de linearidade para nova metodologia analítica proposta (275 nm).....	48

SIGLAS E ABREVIACÕES

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CNCFLORA	Centro Nacional de Conservação da Flora
COPAF	Coordenadoria de Políticas de Assistência Farmacêutica
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
FE/UFC	Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará
HCl	Ácido Clorídrico
H ₂ O ₂ 3%	Peróxido de Hidrogênio a 3%
IFAV	Insumo Ativo Farmacêutico Vegetal
IUCN	União Internacional para a Conservação da Natureza
KOH	Hidróxido de Potássio
MT/MCA	Medicina Tradicional e Complementar/Alternativa
NaOH	Hidróxido de Sódio
NUFITO	Núcleo de Fitoterápicos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao SUS

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	Objetivo Geral.....	17
2.2	Objetivos Específicos.....	17
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
3.1	Breve histórico da implantação da fitoterapia no Brasil.....	18
3.2	Fitoterapia no Estado do Ceará.....	19
3.3	Farmácia Escola UFC.....	20
3.4	<i>Amburana cearensis</i> (Fr All) A C Smith.....	21
3.4.1	<i>Uso medicinal e fitoconstituintes.....</i>	23
3.5	Cumarinas.....	24
4	METODOLOGIA.....	28
4.1	Delineamento e local da pesquisa.....	28
4.2	Material.....	28
4.3	Identificação de Cumarina.....	28
4.4	Avaliação da Viscosidade.....	28
4.5	Determinação de pH.....	29
4.6	Avaliação da Densidade Relativa.....	29
4.7	Características Organolépticas.....	29
4.8	Ensaio de Degradação Forçada.....	29
4.9	Metodologia para Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)	30
4.9.1	<i>Curva de Calibração em CLAE.....</i>	31
4.9.2	<i>Proposta de mudança na metodologia para CLAE.....</i>	31
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
5.1	Identificação de Cumarina.....	33
5.2	Avaliação de Viscosidade.....	34
5.3	Determinação de pH.....	36
5.4	Densidade Relativa.....	37
5.5	Características Organolépticas.....	38
5.6	Curva de Calibração em CLAE.....	39
5.7	Ensaio de Degradação Forçada.....	40
5.7.1	<i>Avaliação de cinética de degradação forçada para xarope de cumaru.....</i>	45

5.7.2	<i>Alternativa de método em CLAE para doseamento de cumarina.....</i>	48
6	CONCLUSÕES.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51

1. INTRODUÇÃO

O Brasil possui a maior biodiversidade do mundo, contemplando cerca de mais de 200.000 espécies vegetais distribuídas por seis biomas (Caatinga, Amazônia, Cerrado, Pantanal, Mata Atlântica e Pampa), apresentando-se como potencial produtor de insumos ativos farmacêuticos vegetais (IFAVs) e de produtos fitoterápicos. Para tanto, é necessário, além de investimentos em políticas públicas voltadas para essa área, a promoção do uso responsável da biodiversidade e sua preservação (MEIRELLES; RUPPELT, 2023).

Por definição da RDC N° 26/2014, o produto fitoterápico é aquele obtido a partir da matéria-prima ativa vegetal, e possui finalidade curativa, paliativa ou profilática, podendo ser de caráter simples ou composto. Como todo produto destinado ao uso pela população, necessita passar por avaliações de controle de qualidade, de forma a garantir a sua segurança e a sua eficácia (BRASIL, 2014).

A RDC N° 14/2010 realça tópicos acerca do controle de qualidade de produtos fitoterápicos, que abrange desde o derivado vegetal até o produto final. Para o primeiro, alguns componentes que devem constar no laudo de análise são teste de pureza e integridade, caracterização físico-química, perfil cromatográfico e análise quantitativa de marcador (es). Para avaliação do produto final fitoterápico, alguns parâmetros avaliados são perfil cromatográfico e análise quantitativa de marcador (es), além da realização de todos os testes inerentes ao controle de qualidade de acordo com a forma farmacêutica disponibilizada (BRASIL, 2010).

Tendo em vista a importância de garantir a qualidade, eficiência e eficácia do produto fitoterápico, o presente estudo realizou testes de controle de qualidade físico-químico para o Xarope de Cumaru (*Amburana cearensis* Fr All) 5%, produzido e ofertado pela Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará (FE/UFC), além de análise do teor de cumarina por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) presente no produto após ensaio de degradação forçada, de modo a propor uma cinética de degradação para esse fitoterápico.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar ensaio de degradação forçada com Xarope de Cumaru 5% (*Amburana cearensis* Fr All) e analisar o teor de cumarina por CLAE.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar ensaios de controle de qualidade físico-químico do xarope de cumaru como identificação de cumarina, pH, viscosidade, densidade e características organolépticas;
- Estimar cinética de degradação para o xarope de cumaru;
- Avaliar o método analítico em CLAE para quantificação do teor de cumarina no xarope de cumaru;
- Avaliar o efeito de mudanças realizadas no método cromatográfico para quantificação do teor de cumarina no xarope de cumaru.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Breve histórico da implantação da fitoterapia no Brasil

A fitoterapia tem como base o conhecimento e o uso popular de plantas medicinais ou derivados vegetais e seu uso nos serviços de saúde no Brasil foi aprovado em 1986, na VIII Conferência Nacional de Saúde. Com o passar dos anos, através do avanço das políticas públicas relacionadas aos fitoterápicos e às plantas medicinais, e em consonância com a Organização Mundial da Saúde (OMS), foi aprovada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC), em 2006 (ESP/CE, 2022).

Aprovada pela Portaria n° 971/2006, a PNPIC contempla o que é descrito pela OMS como Medicina Tradicional e Complementar/Alternativa (MT/MCA), cuja abordagens objetivam a prevenção de agravos e a recuperação da saúde com base em tecnologias eficazes edificadas na escuta acolhedora, na integração do indivíduo na sociedade e no meio ambiente e no vínculo terapêutico (BRASIL, 2006). As diretrizes abordadas pela PNPIC regulamentam a fitoterapia e o uso de plantas medicinais no SUS, além de ter como objetivo principal a ampliação de opções terapêuticas para a população, com enfoque na segurança, qualidade e eficácia. A institucionalização da PNPIC no SUS possibilitou o desenvolvimento de programas e políticas em várias instâncias governamentais, e também fomentou a necessidade de desenvolvimento de uma política nacional que abrangesse a cadeia produtiva de produtos fitoterápicos e plantas medicinais. Diante disso, ainda no ano de 2006, foi aprovada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A implementação da PNPMF, aprovada pelo Decreto n° 5.813/2006, possibilitou a atuação do governo na área, tendo como principais objetivos a garantia da qualidade, segurança e eficácia, desde a obtenção de plantas medicinais, até a produção dos produtos fitoterápicos (BRASIL, 2006a). Além disso, também viabilizou garantir o acesso seguro da população às plantas medicinais, conscientizando sobre o seu uso racional e sustentável, de maneira a preservar a biodiversidade brasileira. Para atingir o objetivo dessa política, então, em 2008, por meio da Portaria n° 2960, foi aprovado o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, e foi criado, também, o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

O Comitê, formado tanto por representantes do governo, quanto por representantes da sociedade civil envolvidos com o tema, tinha por função avaliar a implementação das diretrizes propostas pela PNPMF. Com relação ao Programa, tinha

dentre seus princípios a ampliação das opções terapêuticas para os usuários do SUS, valorização e preservação do conhecimento das comunidades tradicionais e indígenas, desenvolvimento tecnológico e industrial, além de também promover geração de emprego e renda, promover a inclusão social e reduzir a desigualdade (BORGES; SALES, 2018).

Outras ações também colaboraram para a inclusão da fitoterapia no sistema de saúde brasileiro, dentre elas, a criação, pelo Ministério da Saúde, da Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao SUS (Renusus) em 2008, cujo objetivo era de orientar estudos e pesquisas no sentido de elencar as plantas medicinais e fitoterápicos que podem ser disponibilizados para a população para o tratamento de determinadas doenças, sempre garantindo a eficácia e a segurança de seu uso. Os fatores contribuintes para a montagem do elenco de plantas medicinais disponibilizadas foram o conhecimento popular acerca do uso das mesmas, estudos farmacológicos e químicos, além do histórico de uso dessas plantas nos serviços de saúde estaduais e municipais (BORGES; SALES, 2018).

Outra contribuição importante foi a elaboração da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), pelo Ministério da Saúde, em 2012, relação essa responsável por selecionar e padronizar medicamentos usados no SUS para atendimento de agravos ou doenças, incluindo os fitoterápicos, sendo alguns exemplos a alcachofra (*Cynara scolymus L.*), a aroeira (*Schinus terebinthifolia raddi*), a babosa (*Aloe vera (L.) Burm. F.*) e o guaco (*Mikania glomerata Spreng*) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

3.2 Fitoterapia no Estado do Ceará

No Ceará, a Política de Implantação da Fitoterapia em Saúde Pública foi instituída pelo Decreto nº 30.016 de 2009, que regulamenta a Lei Estadual nº 12.951 de 1999, com o objetivo de incentivar a pesquisa e a produção dos fitoterápicos, possibilitando ao SUS o uso desses produtos na prevenção, no diagnóstico e no tratamento de enfermidades (BORGES; SALES, 2018).

Junto disso, considerado o marco histórico do desenvolvimento da fitoterapia no estado do Ceará, tem-se a criação do Programa Farmácias Vivas, idealizado pelo professor Francisco José de Abreu Matos em 1983, sob influência dos princípios da OMS. A institucionalização das Farmácias Vivas ocorreu em 1997, com o apoio do Governo do Estado do Ceará, através da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (SESA), e culminou com a criação do Centro Estadual de Fitoterapia que, posteriormente, em 2007, viria a ser transformado no Núcleo de Fitoterápicos (NUFITO) (PINTO; NASCIMENTO;

OLIVEIRA, 2015), e, atualmente, o NUFITO passou a integrar o setor de fitoterapia da Coordenadoria de Políticas de Assistência Farmacêutica (COPAF) (ESP/CE, 2022).

O Programa Farmácias Vivas leva às comunidades atendimentos desde a prescrição, produção e dispensação de fitoterápicos no SUS até apoio social farmacêutico no uso correto de plantas medicinais, incluindo orientações sobre preparações caseiras advindas de plantas medicinais com certificação de eficácia, segurança e qualidade. Para a implantação do programa no Estado do Ceará, tem-se o Horto Matriz (Horto de Plantas Medicinais Professor Francisco José de Abreu Matos da UFC) e o Horto Oficial (Horto de Plantas Medicinais do Setor de Fitoterapia/COPAF/SESA) (ESP/CE, 2022).

Segundo Decreto Estadual n° 30016/2009, as Farmácia Vivas atuam distribuídas em três níveis de complexidade, classificadas em modelos I, II e III. De maneira geral, no modelo I, tem-se a instalação de hortas de espécies vegetais medicinais em unidades de Farmácias Vivas comunitárias. No modelo II, tem-se a produção e/ou dispensação da droga vegetal para prover as unidades de saúde do SUS. Finalmente, no modelo III, há a preparação de fitoterápicos para prover as unidades do SUS, obedecendo as especificações do Formulário do Setor de Fitoterapia COPAF/SESA (ESP/CE, 2022).

3.3 Farmácia Escola UFC

Inserida no contexto de produção e oferta de produtos fitoterápicos, com ênfase em manipulação, tem-se a Farmácia Escola (FE), vinculada à Universidade Federal do Ceará (UFC), que colabora com a formação farmacêutica na graduação e na pós-graduação, ofertando diversas atividades que englobam os pilares de ensino, pesquisa e extensão. Para além disso, também desempenha papel social de extrema importância, por meio de manipulação e dispensação de produtos e medicamentos, realização de análises microbiológicas e físico-químicas e prestação de serviços de atenção farmacêutica à sociedade, fortalecendo o vínculo entre a universidade e a população (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, 2022).

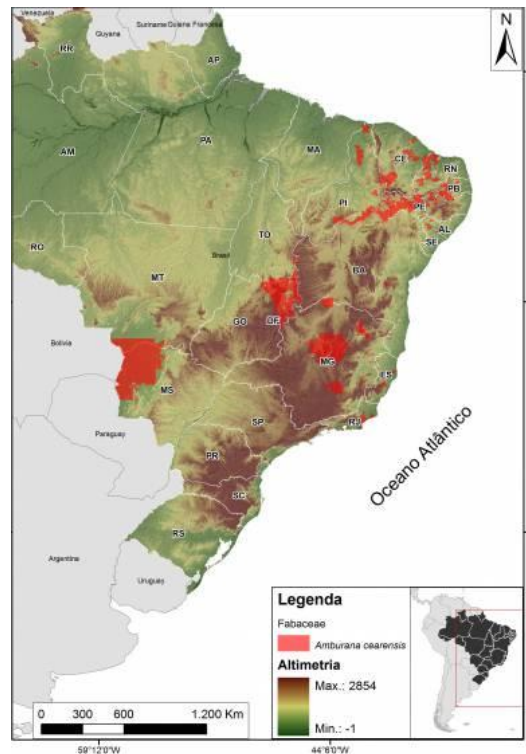
Os produtos fitoterápicos produzidos e ofertados pela FE/UFC são disponibilizados nas formas farmacêuticas sólida, líquida e semissólida. Como exemplos, tem-se cápsulas de berinjela (*Solanum melongena* L.) e alcachofra (*Cynara scolymus* L.), o creme vaginal de aroeira (*Myracrodruon urundeuva* Allemão) 15%, o elixir de aroeira e o xarope de cumaru (*Amburana cearensis* Fr All) 5%, sendo este último o objeto de estudo do presente trabalho. Vale salientar que alguns dos produtos anteriormente citados, como o

creme vaginal e o elixir de aroeira, e o xarope de cumaru, também são ofertados pelas Farmácias Vivas Modelo III (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, 2022).

3.4 *Amburana cearensis* (Fr All) A. C. Smith

Também conhecida como “cumaru”, “imburana-de-cheiro”, “amburana”, “cumaru-do-Ceará”, a *Amburana cearensis* é considerada uma planta nativa do bioma da Caatinga nordestina, estando também presente em outras regiões do país, como nos estados de Espírito Santo, Goiás, Mato Grosso do Sul e Tocantins, como exposto na Figura 1. Na América do Sul, possui ocorrência natural no norte da Argentina, no nordeste do Peru, no sul da Bolívia e no nordeste do Paraguai (ALMEIDA *et al.*, 2010).

Figura 1: Mapa de ocorrência do cumaru no Brasil.



Fonte: Centro Nacional de Conservação da Flora (CNCFLORA)(<http://cncflora.jbrj.gov.br/portal/pt-br/profile/Amburana>)

O cumaru é uma árvore frondosa, como observa-se na Figura 2, que pertence à família Leguminosae (Fabaceae) e possui características variáveis a depender de sua localização. A espécie pode atingir a altura de 3 a 12 metros na Caatinga e 40 metros no ambiente de floresta tropical no Peru e possui tronco que pode se apresentar desde um aspecto reto e cilíndrico até irregular e tortuoso, de espessura variando de 50 a 70

centímetros recoberto com casca lisa, de coloração que pode variar de castanha a vermelho-pardacenta, que se dispõe na forma de lâminas, como observado na Figura 3 (EMBRAPA, 2003).

Figura 2: Cumaru (*Amburana cearensis*).



Fonte: Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)(<https://projetoCaatinga.ufersa.edu.br/cumaru-descricao-botanica/>)

Figura 3: Tronco do cumaru.



Fonte: Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)(<https://projetoCaatinga.ufersa.edu.br/cumaru-descricao-botanica/>)

Também possui flores de tonalidade branca amarelada, pequenas e que cobrem inteiramente os galhos desfolhados em época de floração, como ilustrado na Figura 4. Seus frutos estão dispostos em formato de vagem achatada e escura, e suas sementes são rugosas, de forma e cor variável, providas de revestimento celulósico e exalam aroma agradável de cumarina, como demonstrado na Figura 5. Em relação à biologia reprodutiva, é uma planta hermafrodita e seu principal vetor de polinização são as abelhas. No Nordeste brasileiro, o período de floração acontece entre maio a julho, e a frutificação ocorre entre agosto a outubro (MELO; SOUZA; DAMASCENO, 2014).

Figura 4: Inflorescências do cumaru.



Fonte: Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)(<https://projetoCaatinga.ufersa.edu.br/cumaru-descricao-botanica/>)

Figura 5: Fruto e sementes do cumaru.



Fonte: Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA)(<https://projetoCaatinga.ufersa.edu.br/cumaru-descricao-botanica/>)

O cumaru possui potencial uso econômico em diversos ramos. Sua madeira possui elevada resistência mecânica e é pouco suscetível ao ataque de cupins e fungos, sendo utilizada para a obtenção de móveis de boa qualidade e nos ramos de construção naval e civil. O cumaru também é utilizado na culinária, principalmente dos estados do Pará e do Amazonas, na composição de doces, bolos, sorvetes artesanais, cerveja e chocolates. As sementes de cumaru também possuem relevância econômica, principalmente por ser uma fonte rica em cumarina (ALMEIDA *et al.*, 2010).

No ramo de perfumaria e cosméticos, as sementes de cumaru são muito utilizadas, devido ao seu extrato de odor agradável e adocicado, características essas geralmente associadas à cumarina, que é, inclusive, sugerida como possível marcador químico para controle de qualidade de cosméticos obtidos a partir de extratos de espécies provenientes da Amazônia (FUNASAKI *et al.*, 2016).

Torna-se importante ressaltar que, devido à exploração de forma predatória de sua madeira e à ausência de manejo sustentável apropriado, a *Amburana cearensis* é uma espécie vegetal classificada como vulnerável, segundo o Centro Nacional de Conservação da Flora (CNCFLORA, 2012). Isso enfatiza a necessidade de estratégias que visem a conservação e recuperação dos recursos genéticos para a manutenção da espécie nas suas áreas de ocorrência natural. De acordo com Canuto e colaboradores (2008), plantas jovens de cumaru (4 meses de idade) podem, futuramente, serem utilizadas em substituição à entrecasca da planta adulta para produção industrial.

3.4.1 Uso medicinal e fitoconstituintes

O xarope de cumaru 5% é produzido pela FE/UFC a partir da tintura de cumaru, ambos ilustrados na Figura 6, sendo esta última obtida a partir das cascas do caule de *Amburana cearensis*. O cumaru possui propriedades terapêuticas muito utilizadas pela medicina popular caseira, com potencial atividade anti-inflamatória, broncodilatadora, antiespasmódica e analgésica. Preparações obtidas, principalmente, a partir da casca do caule de cumaru podem ser utilizadas na forma de lambedor ou chá para tratamento de afecções respiratórias, como gripes, bronquite e asma. As sementes de cumaru também são utilizadas, na forma de decocto e infusos, demonstrando atividades antiespasmódica, emenagoga e no tratamento de doenças reumáticas (ALVES; ALVES; PEREIRA, 2016).

Figura 6: Xarope de Cumaru 5% e tintura de cumaru.



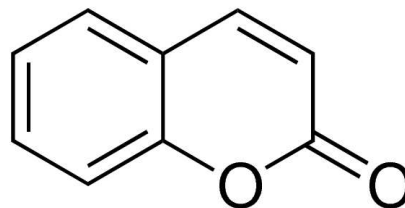
Fonte: Elaborada pela autora.

Estudos farmacológicos realizados com o extrato hidroalcoólico da casca do caule de cumaru comprovam sua eficácia, por meio da identificação de fitoconstituintes que demonstram atividades broncodilatadora, anti-inflamatória e analgésica. Dentre os constituintes químicos identificados para essa parte da planta, tem-se os flavonoides isocampferídio, campferol e afrormosina, ácido vanílico, ácido protocatecuico, os glicosídeos fenólicos amburosídeos A e B, e a cumarina, essa última majoritariamente responsável pelo odor peculiar (ALVES; ALVES; PEREIRA, 2016).

3.5 Cumarinas

As cumarinas são compostos que pertencem ao grupo das benzopironas, cuja conformação consiste na fusão de um anel benzênico com um anel lactônico. O representante majoritário desse grupo é a cumarina (α -benzopirona), também denominado de 1,2-benzopirona, ilustrado na Figura 7 (DIAS, 2015).

Figura 7: Fórmula estrutural da α -benzopirona.



Fonte: Sigma-Aldrich (<https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/aldrich/w526509>)

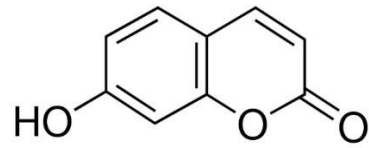
A biossíntese das cumarinas deriva do metabolismo da glicose. Dois metabólitos gerados, o fosfoenolpiruvato e a eritrose-4-fosfato, sofrem condensação e dão origem ao ácido chiquímico. Pela via do ácido chiquímico, obtém-se alguns aminoácidos, dentre eles, a fenilalanina que passa por desaminação enzimática, gerando o ácido cinâmico. Esse, por sua vez, sofre hidroxilação da cadeia lateral, formando o ácido *o*-cumárico. Esse derivado passa por glicosilação e isomerização *cis/trans* da dupla ligação em cadeia lateral, procedimentos essenciais para promover a lactonização e formação da cumarina (CZELUSNIAK *et al.*, 2012).

A cumarina foi isolada pela primeira vez em 1820, por Vogel, a partir das sementes de *Coumarouna odorata* (*Dipteryx odorata* (Aubl.) Willd.). Em 1868, Perkins realizou a primeira síntese química da substância, o que propiciou, a partir de 1882, a utilização da cumarina em perfumaria. Seu potencial terapêutico começou a ser explorado e difundido no século 20, sendo referenciado pela primeira vez por Von Werder, em 1936 (DIAS, 2015).

As cumarinas são metabólitos secundários presentes em uma variedade de plantas e desempenham funções importantes para sua regulação e manutenção, podendo atuar como reguladores do crescimento, fungistáticos e bacteriostáticos. As cumarinas podem ser classificadas de acordo com sua estrutura química, dividindo-se em cumarinas simples, furanocumarinas, piranocumarinas e cumarinas que sofrem substituição no anel lactônico (VENUGOPALA; RASHMI; ODHAV, 2013).

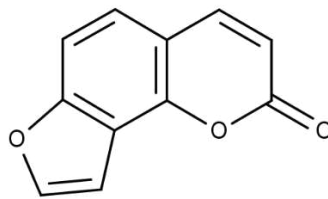
A α -benzopirona, demonstrada na Figura 7, é um exemplo de cumarina simples, e os demais compostos desta mesma classe são derivados alquilados ou hidroxilados, como a umbeliferona. As furanocumarinas possuem um anel furano associado ao anel cumarínico, e possuem propriedades farmacológicas relevantes, como inativação de enzimas do citocromo P450. Um exemplo de furanocumarina é a angelicina. As piranocumarinas possuem um anel pirano associado ao anel cumarínico, e alguns estudos sugerem sua aplicação como possível inibidor de agregação plaquetária, hepatoprotetor e antiparasitário (FROZZA, 2021). Um exemplo de piranocumarina é a xantiletina. Por fim, para as cumarinas substituídas, tem-se que apresentam substituintes ligados ao terceiro e/ou quarto carbono do anel lactônico, tendo como exemplo o derivado sintético varfarina. Os exemplos de classes citados podem ser visualizados nas Figuras 8, 9, 10 e 11. (DIAS, 2015).

Figura 8: Fórmula estrutural da Umbeliferona



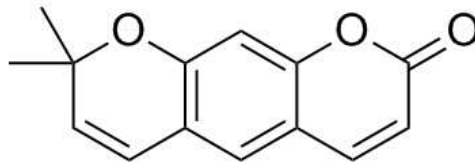
Fonte: Sigma-Aldrich (<https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/aldrich/h24003>)

Figura 9: Fórmula estrutural da Angelicina



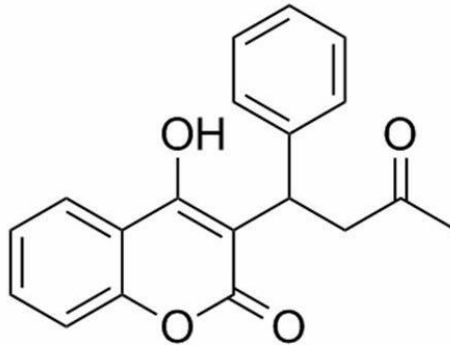
Fonte: Extrasynthese (<https://www.extrasynthese.com/furocoumarin/56-angelicin.html>)

Figura 10: Fórmula estrutural da Xantiletina



Fonte: GLPBIO (<https://www.glpbio.com/kr/xanthyletin.html>)

Figura 11: Fórmula estrutural da Varfarina



Fonte: Biorbyt (<https://www.biorbyt.com/warfarin-orb342013.html>)

Dentre as propriedades farmacológicas atribuídas às cumarinas, algumas são atividade anti-inflamatória, agindo na redução de edema; anticoagulante, atuando como antagonistas da vitamina K; antimicrobiana, devido a capacidade de estimulação do sistema imunológico e da produção de macrófagos; antiviral, visto que alguns compostos que possuem núcleos cumarínicos demonstram atividade como agentes anti-HIV; anticancer, exibindo efeitos protetores contra citotoxicidade induzida por peróxido de hidrogênio, dentre tantas outras, o que justifica tamanho interesse no estudo dessa classe (VENUGOPALA; RASHMI; ODHAV, 2013).

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento e local da pesquisa

Trata-se de um estudo experimental de cunho quantitativo cujos procedimentos foram realizados no Laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal do Ceará (UFC).

4.2 Material

O Xarope de Cumaru 5% (*Amburana cearensis* Fr All.) foi produzido e cedido pela Farmácia Escola UFC (FE/UFC). O produto foi fabricado no mês de janeiro do ano de 2023, sob número de lote 2301006.

4.3 Identificação de Cumarina

Utilizou-se a Cromatografia em Camada Delgada (CCD). A fase estacionária foi composta por sílica gel e utilizou-se fase móvel composta por uma mistura de tolueno e éter etílico na proporção 1:1 saturada com ácido acético glacial. A fase móvel foi preparada em funil de separação, descartando a fase inferior. Foi feita a saturação da cuba cromatográfica com o eluente e a cromatoplaca passou por ativação em estufa a 105 °C. Com auxílio de tubos capilares, foram aplicadas três amostras na placa cromatográfica, sendo essas o padrão de cumarina 1mg/mL, a tintura de cumaru e a tintura de cumaru diluída na proporção 1:10. Após a eluição das amostras, aplicou-se a solução reveladora de hidróxido de potássio (KOH) e a cromatoplaca foi examinada sob a luz ultravioleta nos comprimentos de onda de 254 e 365 nm (WAGNER; BLADT, 2009).

4.4 Avaliação da Viscosidade

Utilizou-se o viscosímetro rotativo Visco Tester 6L HAAKE (Thermo) e o fuso L1. A amostra de xarope de cumaru foi submetida ao ensaio até 100 rotações por minuto (rpm). O ensaio foi realizado por imersão do fuso na amostra à temperatura ambiente. Os resultados foram coletados em software denominado *Viscotester*, posteriormente gerando arquivo contendo a relação entre a velocidade de rotação, em rpm, e a viscosidade média, em centipoise (cP) (BRASIL, 2019).

4.5 Determinação de pH

A leitura de pH do xarope foi realizada em pHMETRO Digimed DM 20, previamente calibrado com tampões de pH 7,0 e 4,0, por inserção do eletrodo na amostra à temperatura ambiente (BRASIL, 2019).

4.6 Avaliação da Densidade Relativa

Foi utilizado o picnômetro de vidro de capacidade de 10 mL. Para a análise, foi obtido o peso do picnômetro vazio, o peso do picnômetro preenchido com água e o peso dele preenchido com a amostra. As pesagens foram realizadas em balança analítica de precisão (BRASIL, 2019). Para o cálculo da densidade, foi utilizada a fórmula abaixo:

$$d = (m_1 - m_0) / (m_2 - m_0)$$

Onde:

d = densidade

m₁ = peso do picnômetro com a amostra (g)

m₀ = peso do picnômetro vazio (g)

m₂ = peso do picnômetro com água destilada (g)

4.7 Características Organolépticas

Para o xarope de cumaru, foram avaliados aspectos como cor e odor, além de observação macroscópica da amostra (PIRANI *et al.*, 2020).

4.8 Ensaio de Degradação Forçada

O ensaio foi realizado em banho-maria à temperatura de 60 °C, durante três horas, para as amostras de xarope de cumaru. Foi utilizado um total de doze tubos de ensaio, e em cada tubo foi pesado, aproximadamente, 2 g de xarope de cumaru, com auxílio de pipeta de Pasteur e balança analítica. Para cada hora de ensaio de degradação, tinham-se quatro tubos, sendo esses:

- Controle: amostra de xarope de cumaru + 2 mL de água destilada, em temperatura ambiente;
- Degradação em meio ácido: amostra de xarope de cumaru + 2 mL de Ácido Clorídrico (HCl) 1M, em banho-maria;

- Degradação em meio alcalino: amostra de xarope de cumaru + 2 mL de Hidróxido de Sódio (NaOH) 1M, em banho-maria;
- Degradação por Peróxido de Hidrogênio: amostra de xarope de cumaru + 2 mL de Peróxido de Hidrogênio (H₂O₂) 3%, em banho-maria.

Uma solução de cumarina também foi submetida ao ensaio de degradação por 1 hora, a fim de ser utilizada como referência para o ensaio. Utilizou-se uma solução de cumarina na concentração 150 µg/mL e desta foram retiradas quatro alíquotas de 1 mL cada. O ensaio procedeu da mesma forma como descrito acima para o xarope de cumaru, com alteração no volume dos agentes de degradação, sendo utilizado apenas 1 mL de cada um.

A cada hora de ensaio de degradação para o xarope, os tubos foram recolhidos e o material contido em cada um, à temperatura ambiente, foi transferido para balão volumétrico de 10 mL, completando o volume com a fase móvel para CLAE descrita no item 4.9. O mesmo procedimento foi realizado para a solução de cumarina submetida à degradação.

4.9 Metodologia para Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

Todas as amostras referentes ao ensaio de degradação forçada foram analisadas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), utilizando cromatógrafo líquido Shimadzu, composto pelos módulos descritos no Quadro 1. Quanto às condições cromatográficas, foi utilizada coluna cromatográfica C18 empacotada com sílica, com dimensões de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro, com tamanho de partícula de 5 µm, a qual ficou mantida à temperatura de 50 °C em forno de coluna. A fase móvel, em sistema isocrático, com fluxo de 1 mL/min, era composta por acetonitrila e água, na proporção 20:80, respectivamente, e os comprimentos de onda de detecção utilizados foram 254 e 275 nm. O tempo de corrida foi de 30 minutos (COSTA *et al.*, 2016). Para cada dia de análise, foi feita a injeção de solução padrão de cumarina, na concentração de 15 µg/mL.

Quadro 1: Composição do cromatógrafo líquido Shimadzu.

Módulo	Descrição
SCL – 10A VP	Controlador do sistema
SPD – 10AV VP	Detector ultravioleta
RID – 10A	Detector de índice de refração
LC – 10AD VP	Bomba A
LC – 10AT VP	Bomba B
DGU – 14A	Degaseificador
CTO – 10A VP	Forno de coluna

Fonte: Elaborado pela autora.

4.9.1 Curva de Calibração em CLAE

Soluções de cumarina nas concentrações de 100, 50, 30, 10 e 5 $\mu\text{g/mL}$ foram analisadas, em triplicata, de forma a demonstrar a linearidade do método. Foi pesado 0,0125 g de cumarina e essa quantidade foi solubilizada, primeiramente, em álcool etílico, e o volume foi completado para 25 mL, em balão volumétrico, com água destilada, perfazendo uma solução mãe de concentração final de 0,5 mg/mL. Dessa solução, foram retiradas as alíquotas e essas foram diluídas em balão volumétrico de 10 mL com a fase móvel para CLAE descrita no item 4.9, para obtenção das soluções para curva de calibração, de acordo como demonstrado no Quadro 2. Os resultados obtidos foram analisados em Excel, de forma a verificar, também, a precisão o método, por meio do cálculo de desvio padrão e desvio padrão relativo.

Quadro 2: Esquema de diluições para curva de calibração.

Volume de alíquota (mL)	Diluição	Concentração final ($\mu\text{g/mL}$)
2	q.s.p 10 mL	100
1	q.s.p 10 mL	50
0,6	q.s.p 10 mL	30
0,2	q.s.p 10 mL	10
0,1	q.s.p 10 mL	5

Fonte: Elaborado pela autora.

4.9.2 Proposta de mudança na metodologia para CLAE

No decorrer das análises, foi avaliada a necessidade de mudanças na metodologia analítica empregada. Tendo como referência o método descrito no item 4.9, as mudanças aplicadas descritas abaixo foram adaptadas da metodologia descrita por Canuto e Silveira (2006).

- Tempo de corrida: 45 minutos;

- Composição de fase móvel: Fase A composta por solução de trietilamina a 0,3% (ajustada para pH 3,0 com solução de ácido fosfórico 1M); Fase B composta por metanol.
- Fluxo de fase móvel de 1mL/min em modo gradiente, como disposto no Quadro 3.

Quadro 3: Gradiente da fase móvel.

Tempo (min)	% Fase A	% Fase B
1	80	20
30	25	75
40	25	75
45	80	20

Fonte: Elaborado pela autora.

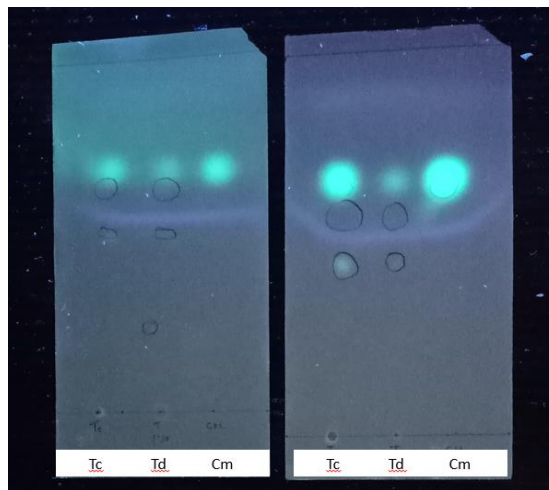
Para a nova metodologia, foram analisadas soluções de cumarina de concentrações de 100, 75 e 50 $\mu\text{g/mL}$, de forma a observar um indicativo de linearidade do método.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Identificação de Cumarina

Após aplicação do revelador KOH e exposição à luz ultravioleta, foi possível observar zonas de fluorescência na placa cromatográfica, como exposto nas Figuras 12 e 13.

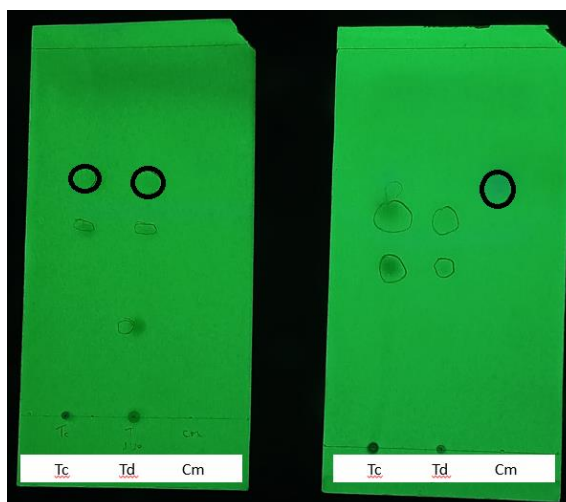
Figura 12: Cromatoplaça exposta à luz UV (254 nm)



Tc: tintura concentrada; Td: tintura diluída 1:10;
Cm: cumarina 1mg/mL

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 13: Cromatoplaça exposta à luz UV (365 nm)



Tc: tintura concentrada; Td: tintura diluída 1:10;
Cm: cumarina 1mg/mL

Fonte: elaborado pela autora.

É possível perceber, mais claramente em 254 nm, que todas as amostras possuem, de maneira mais ou menos intensa, uma mesma zona fluorescente azul-esverdeada. Esse perfil mostra-se bastante semelhante ao proposto para identificação de cumarina em folhas de guaco-cheiroso (*Mikania laevigatae folium*), como observado na Figura 14 (BRASIL, 2019). Portanto, pode-se confirmar a presença de cumarina na tintura de cumaru.

Figura 14: Identificação de cumarina por CCD para *Mikania laevigatae folium*.

<i>Parte superior da placa</i>	
Cumarina: zona de fluorescência azul-esverdeada	Zona de fluorescência azul-esverdeada
Ácido <i>o</i> -cumárico: zona de fluorescência azul-esverdeada	Zona de fluorescência azul-esverdeada
<i>Solução referência</i>	<i>Solução amostra</i>

Fonte: Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

A tintura é obtida a partir das cascas do caule de *Amburana cearensis* e é incorporada ao xarope, atingindo uma concentração final de 5%. A presença de cumarina na casca do caule do cumaru já foi comprovada por Canuto e Silveira (2006), que isolaram e identificaram 12 constituintes químicos no extrato etanólico da casca do caule, sendo um desses a cumarina, apontada como uma das responsáveis pela atividade farmacológica da espécie. Além da cumarina, outros metabólitos secundários também já foram identificados e isolados da casca do caule, como o ácido vanílico, amburosídeos A e B, isocampferídeo e quercetina (ALMEIDA *et al.*, 2010).

5.2 Avaliação de Viscosidade

O Quadro 4 relaciona os valores médios de viscosidade, em centipoise (cP), para as respectivas velocidades, em rotações por minuto (rpm).

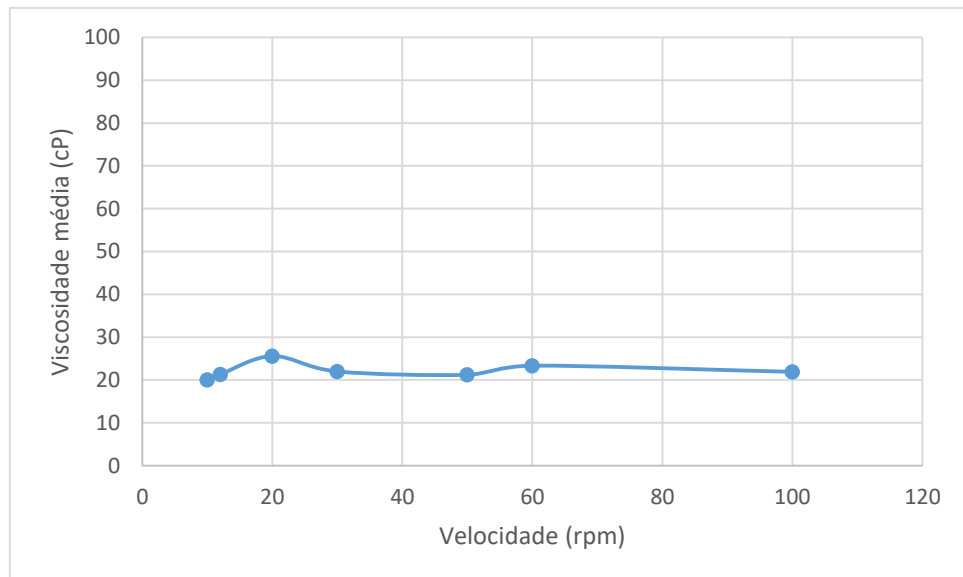
Quadro 4: Viscosidade média do xarope de cumaru em diferentes velocidades.

Velocidade (rpm)	Viscosidade média (cP)
10	20,00
12	21,29
20	25,60
30	22,00
50	21,22
60	23,35
100	21,91

Fonte: Elaborado pela autora.

Esses mesmos dados também estão expostos no Gráfico 1, para fins de melhor observação.

Gráfico 1: Medida da viscosidade para xarope de cumaru.

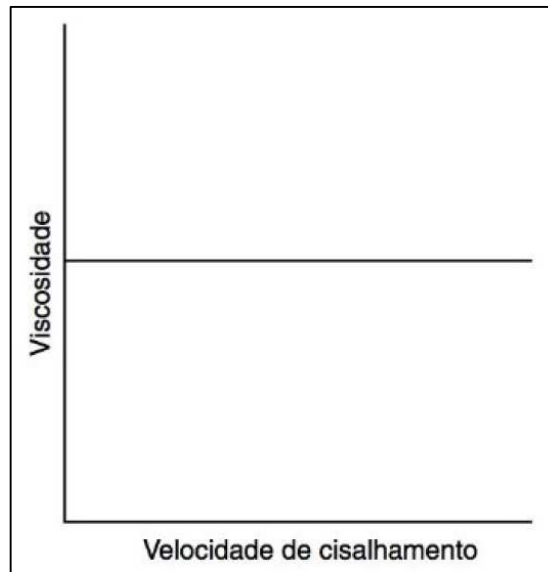


Fonte: Elaborado pela autora.

Por definição, xarope é uma forma farmacêutica líquida que apresenta, em sua composição, pelo menos, 45 % p/p de sacarose ou outros açúcares, tendo como uma de suas características mais importantes a alta viscosidade (BRASIL, 2012).

A reologia estuda as características reológicas de materiais sólidos, líquidos e semissólidos, dividindo-os em duas categorias, a depender das características de fluxo, sendo essas newtoniano e não newtoniano. No primeiro, a viscosidade apresenta-se constante, independentemente da força de cisalhamento aplicada. No segundo, há alteração da viscosidade em função da força de cisalhamento (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013). Tratando-se da relação entre viscosidade e velocidade de cisalhamento, o perfil esperado para fluxo tipo newtoniano está apresentado na Figura 15.

Figura 15: Comportamento do tipo newtoniano.



Fonte: ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013.

Comparando o perfil demonstrado no Gráfico 1 com a Figura 15, nota-se que o xarope de cumaru apresenta comportamento reológico semelhante ao tipo newtoniano, visto que há uma variação mínima entre os valores de viscosidade. Esse comportamento mostra-se de acordo com o esperado, pois o fluxo newtoniano é característico para soluções farmacêuticas, enquanto que o fluxo não newtoniano é característico de outras formas farmacêuticas, como emulsões e suspensões (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

5.3 Determinação de pH

O valor de pH obtido para o xarope de cumaru foi de 5,38. Para fins de comparação, foram consultados os certificados de análise de produto acabado do xarope de cumaru, disponibilizados pelo setor de Controle de Qualidade Físico-Químico da Farmácia Escola UFC, desde o mês de janeiro de 2022 até o mês de maio de 2023. Os valores de pH referentes a cada lote produzido estão dispostos no Quadro 5.

Quadro 5: Valores de pH de xarope de cumaru e respectivos lotes.

Lote	pH
2305035	5,44
2304023	5,56
2303017	5,69
2301006	5,67
2211090	6,00
2209072	5,68
2208063	6,00
2207057	5,39
220646	5,53
2205032	5,00
2204021	5,31
2201001	5,33

Fonte: Controle de Qualidade Físico-Químico (FE/UFC).

O método para leitura de pH utilizado no presente trabalho é o mesmo utilizado pelo controle de qualidade na FE/UFC, sendo o método potenciométrico, no qual um eletrodo previamente calibrado é inserido na amostra a ser analisada (BRASIL, 2019). Pode-se observar que o valor de pH obtido para o xarope de cumaru no presente trabalho é coerente com os valores de pH fornecidos pelo controle de qualidade da FE/UFC, que possui como especificação, para o xarope de cumaru, pH entre 5,00 e 6,00.

O parâmetro de pH para essa formulação é muito importante, visando a estabilidade do produto, pois como discutido mais adiante, no item 5.7, em condições de meio mais alcalino, pode ocorrer a ruptura do anel lactônico das cumarinas, resultando em sua perda.

5.4 Densidade Relativa

Para o cálculo da densidade relativa do xarope de cumaru, foram obtidos os seguintes valores:

- Picnômetro vazio: 16,5420 g
- Picnômetro com amostra: 31,3939 g
- Peso do picnômetro com água destilada: 28,4346 g

De posse dos valores acima, aplicando na fórmula descrita no item 4.6, tem-se:

$$d = (31,3939 - 16,5420) / (28,4346 - 16,5420)$$

$$d = 1,2488$$

Para fins de comparação, foram consultados os certificados de análise de produto acabado do xarope de cumaru, disponibilizados pelo setor de Controle de Qualidade Físico-Químico da Farmácia Escola UFC, desde o mês de janeiro de 2022 até o mês de maio de 2023. Os valores de densidade referentes a cada lote produzido estão dispostos no Quadro 6.

Quadro 6: Valores de densidade de xarope de cumaru e respectivos lotes.

Lote	Densidade
2305035	1,2400
2304023	1,2363
2303017	1,2489
2301006	1,2378
2211090	1,2370
2209072	1,2500
2208063	1,2378
2207057	1,2387
220646	1,2460
2205032	1,2500
2204021	1,2400
2201001	1,2442

Fonte: Controle de Qualidade Físico-Químico (FE/UFC).

Segundo especificação contida no certificado de análise do produto, a densidade relativa para o xarope de cumaru deve estar entre 1,23 a 1,25. Com base nessa especificação, e comparando-se com os valores dispostos no Quadro 6, portanto, o valor de densidade de 1,2488 obtido no referido trabalho está coerente com o determinado para o produto.

5.5 Características organolépticas

Características como cor, odor e sabor desempenham papel importante em diversas formulações farmacêuticas, contribuindo para a aceitação do paciente e, conseqüentemente, para o seguimento adequado de seu tratamento. Em função disso, tratando-se de formulações líquidas para administração oral, por vezes torna-se conveniente utilizar flavorizantes, edulcorantes e corantes para melhorar a palatabilidade e aparência da preparação (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

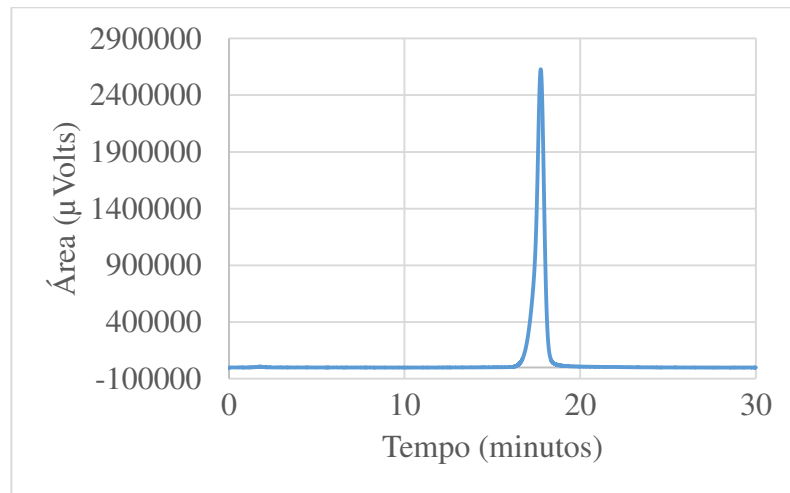
Quanto à coloração, foi possível observar que o xarope de cumaru apresenta cor amarelo clara e possui aspecto límpido, características que estão em conformidade com o que consta nas fichas de análise de produto do controle de qualidade da FE/UFC. Quanto à percepção olfativa, remete principalmente à cumarina, mas também é possível notar um fraco odor de etanol, esse último devido, provavelmente, ao solvente extrator utilizado para

obtenção da tintura de cumaru, que consiste de uma mistura hidroalcoólica. Pode-se inferir, portanto, que o produto possui odor agradável e aspecto visual adequado.

5.6 Curva de calibração em CLAE

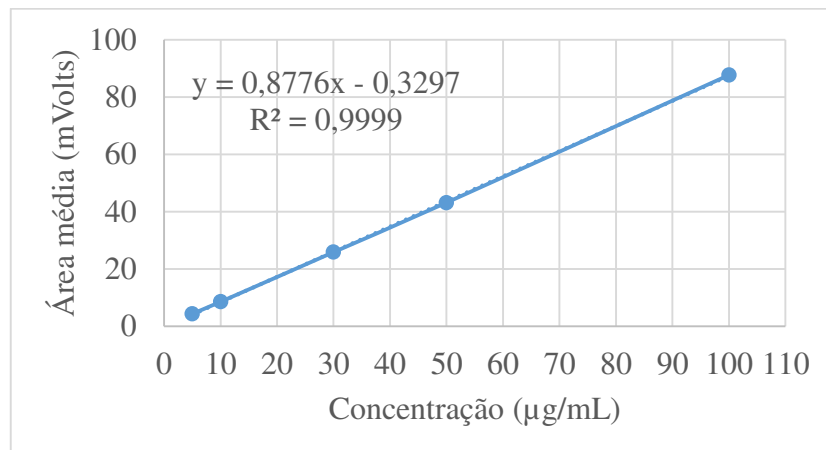
Por meio do software *UniChrom*TM, foi possível obter as áreas dos picos correspondentes à cumarina para cada concentração estipulada. As amostras foram analisadas em triplicata e, por meio do *Excel*[®], foram calculados o desvio padrão (DP) e desvio padrão relativo (DPR) para os valores, de forma a observar a conformidade entre os resultados. A Figura 16 e o Gráfico 2 representam o perfil cromatográfico da cumarina e a curva de calibração, respectivamente.

Figura 16: Perfil cromatográfico para cumarina.



Fonte: Elaborada pela autora.

Gráfico 2: Curva de calibração para cumarina (275 nm).



Fonte: Elaborado pela autora.

Segundo a RDC 166/2017, a linearidade de um método analítico é estabelecida a partir da análise de, pelo menos, cinco concentrações diferentes da substância de interesse, e deve apresentar o coeficiente de determinação (R^2) de, no mínimo, 0,990. A partir das injeções das cinco concentrações de cumarina analisadas, foi possível obter uma correlação com as respectivas áreas dos cromatogramas de 0,9999, mostrando-se dentro da especificação. Além disso, também foi possível constatar a precisão do método, como observa-se no Quadro 7, por meio dos valores de desvio padrão e desvio padrão relativo. Para o presente trabalho, foi estabelecido um DPR máximo de 2% e, analisando os valores no quadro abaixo, é possível afirmar que a especificação foi cumprida.

Quadro 7: Valores de desvio padrão e desvio padrão relativo para curva de calibração.

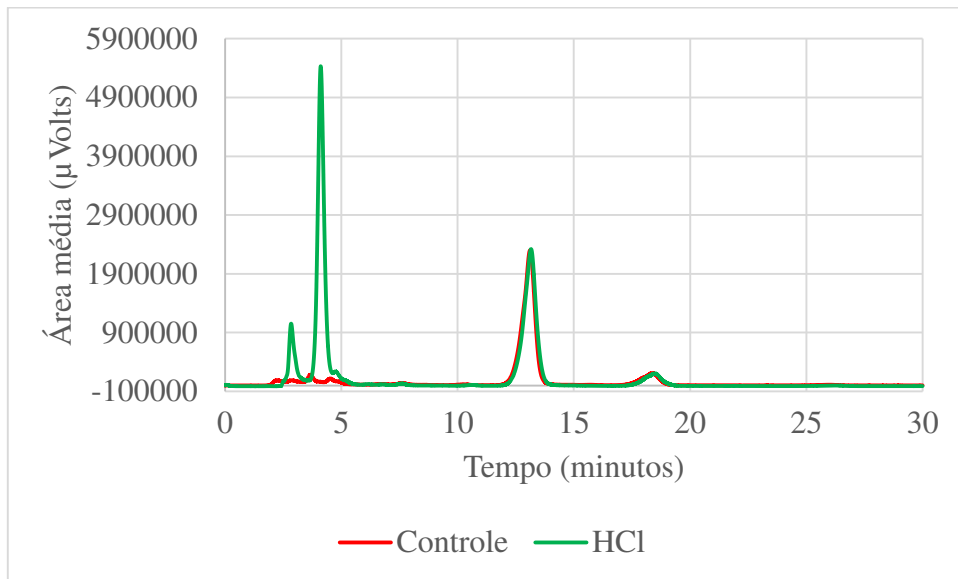
Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Área média (mVolts)	DP (mVolts)	DPR (%)
100	87,67100	0,018859	0,021512
50	43,13417	0,140575	0,325902
30	25,83861	0,008491	0,032861
10	8,514532	0,015728	0,184714
5	4,332633	0,007061	0,162974

Fonte: Elaborado pela autora.

5.7 Ensaio de Degradação Forçada

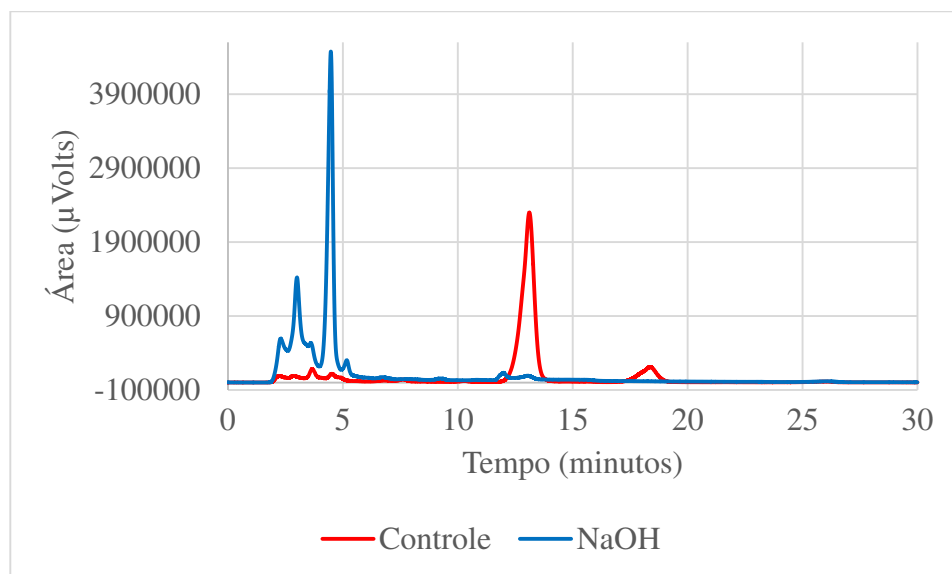
As Figuras 17, 18 e 19 apresentam os cromatogramas resultantes do ensaio de degradação forçada para o xarope de cumaru comparando-se a amostra controle com as amostras em degradação ácida (HCl), alcalina (NaOH) e oxidante (H_2O_2 3%) no tempo de 1 hora de ensaio, respectivamente, a fim de demonstrar os perfis obtidos. O pico referente à cumarina é detectado com tempo de retenção próximo de 18 minutos. Para as horas restantes de ensaio, os cromatogramas obtidos mostram-se semelhantes aos expostos nesse trabalho.

Figura 17: Comparação entre amostra controle e amostra em degradação ácida de xarope de cumaru.



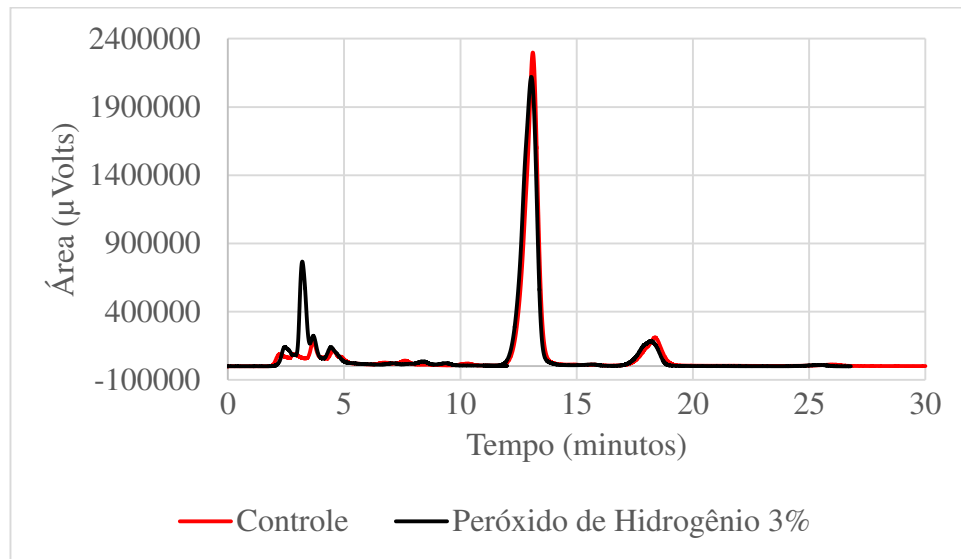
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 18: Comparação entre amostra controle e amostra em degradação alcalina de xarope de cumaru.



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 19: Comparação entre amostra controle e amostra em degradação oxidante de xarope de cumaru.



Fonte: Elaborada pela autora.

Ao analisar os cromatogramas, nota-se a ausência de pico referente à cumarina apenas na amostra de xarope de cumaru submetida à degradação em meio alcalino. As cumarinas, em meio alcalino, sofrem rompimento do anel lactônico, perdendo sua conformação original, gerando substâncias na forma de sais que são solúveis em água. O contrário é observado quando as cumarinas são submetidas à acidificação em meio aquoso, promovendo sua relactonização, o que propicia sua extração com solventes orgânicos (SIMÕES *et al.*, 2010). Desta forma, justifica-se a ausência de pico referente à cumarina no cromatograma para degradação em meio alcalino.

De posse dos dados de área fornecidos pelo software *UniChrom*TM, foi possível calcular o teor de cumarina em xarope de cumaru nas condições de ensaio de degradação forçada. Os valores de teor de cumarina, apresentados no Quadro 8, foram obtidos a partir de análise de dados realizada em *Excel*[®]. Para cada dia de análise, foi injetado o padrão de cumarina, de concentração teórica de 15 μg/mL. A área do padrão foi comparada com as áreas obtidas para as amostras, servindo como base para calcular a concentração de cumarina das amostras de xarope de cumaru submetidas à degradação. Em seguida, levando em consideração a densidade do xarope de cumaru, foi calculado o teor de cumarina total no xarope.

Quadro 8: Dados referentes ao ensaio de degradação forçada.

Amostra	Área média (mVolts)	DP*(mVolts)	DPR**	Cumarina [mg/100 mL]
1h de ensaio				
Controle	10,7241	0,0089	0,0826	7,7504
HCl	10,9282	0,0031	0,0284	8,0934
NaOH	-	-	-	-
H ₂ O ₂ 3%	11,2852	0,0057	0,0506	8,1167
2h de ensaio				
Controle	10,7131	0,0063	0,0586	7,5450
HCl	11,2950	0,0071	0,0627	7,6872
NaOH	-	-	-	-
H ₂ O ₂ 3%	11,0412	0,0025	0,0230	7,6617
3h de ensaio				
Controle	11,1559	0,0131	0,1176	7,4495
HCl	11,1210	0,0164	0,1473	7,3534

*DP: Desvio Padrão **DPR: Desvio Padrão Relativo

Fonte: Elaborado pela autora.

Analisando os dados no quadro acima, é possível perceber que, para as primeiras duas horas de ensaio, o teor de cumarina apresenta-se mais elevado nas amostras submetidas à degradação em meio ácido e em meio contendo peróxido de hidrogênio a 3%, quando comparado à amostra controle. Esses resultados contrastam com os dados obtidos da degradação forçada da solução de cumarina na concentração 150 µg/mL, utilizada como referência, como exposto no Quadro 9.

Quadro 9: Dados referentes à degradação forçada de solução de cumarina 150 µg/mL.

Amostra	Área média (mVolts)	DP (mVolts)	DPR(%)	Cumarina [mg/mL]
Controle	14,2335	0,0309	0,2174	15,4074
HCl	14,1731	0,0341	0,2409	15,3421
NaOH	-	-	-	-
H ₂ O ₂ 3%	13,6078	0,0032	0,0234	13,9500

Fonte: Elaborado pela autora.

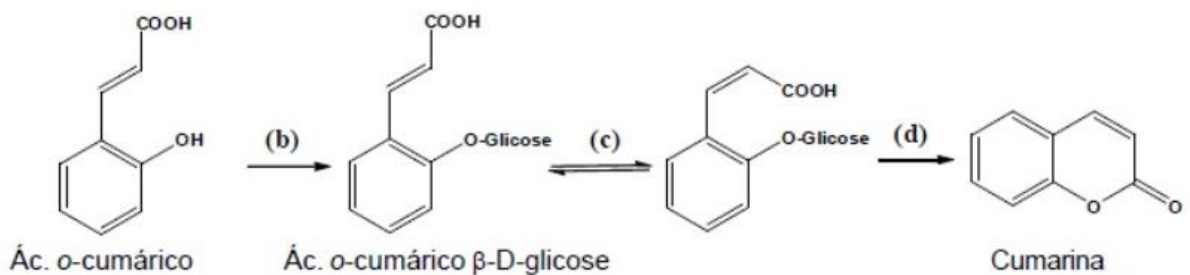
Resultados semelhantes foram encontrados por Neri (2018) em estudo de degradação forçada para extrato hidroalcoólico de folhas de guaco (*Mikania glomerata*). Nesse estudo, o extrato foi submetido às condições de estresse em meio ácido (HCl 0,1 M), básico (NaOH 0,1M), oxidante (H₂O₂ 1%), além de exposição à luz (UV + visível) e ao calor (60 °C). As amostras foram analisadas por CLAE – DAD, com o objetivo de quantificar a cumarina e o ácido *o*-cumárico.

No estudo foi constatado que, para todas as situações de estresse propostas, houve um aumento do teor de cumarina, mais ou menos significativo a depender da condição de degradação. Esse efeito foi mais fortemente observado na amostra exposta à luz, onde o teor de cumarina oscilou de 56,6 µg/mL (teor inicial do extrato, antes do ensaio) até 85,1 µg/mL (após 1 semana de ensaio). Para o ácido *o*-cumárico, na condição de estresse fotolítico, ocorreu o inverso, com sucessivas reduções no teor, chegando a zero em apenas 4 dias de ensaio, aproximadamente.

Ainda em relação ao estudo desenvolvido por Neri (2018), também é importante constatar que, em condições de degradação alcalina, o teor de cumarina também apresenta aumento nas condições de degradação, sendo incoerente com os resultados obtidos no presente trabalho, onde houve perda total da substância em meio alcalino. Isso pode ser justificado pela metodologia do ensaio pois, para o xarope de cumaru, além da degradação alcalina, houve concomitante aquecimento da amostra em banho-maria a 60 °C, variável essa que pode ter influenciado no resultado obtido.

O autor propõe que, na presença de luz, o ácido *o*-cumárico, seguindo a rota metabólica das cumarinas, transforma-se em cumarina, como demonstrado na Figura 20.

Figura 20: Transformação do ácido *o*-cumárico em cumarina.



Fonte: NERI, A. B. (2018)

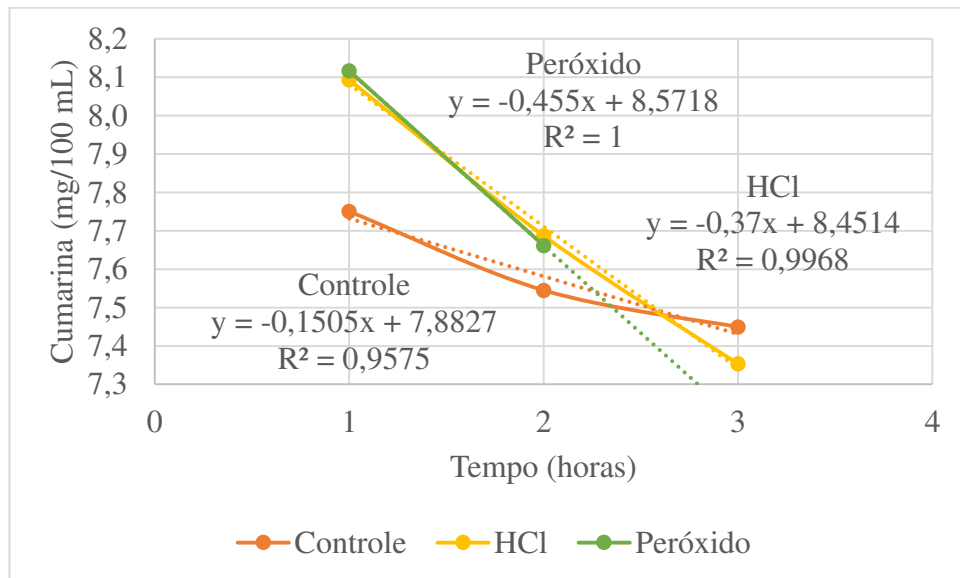
Canuto e colaboradores (2010) ratificam essa informação em estudo onde desenvolveram uma investigação fitoquímica com espécimes de *Amburana cearensis*. Dentre os compostos isolados, tem-se os estereoisômeros ácido (*E*)-*o*-cumárico e ácido (*Z*)-*o*-cumárico, provenientes das partes aéreas e do xilopódio da planta, respectivamente. Segundo os autores, os estereoisômeros citados são apontados como precursores da cumarina, pois na presença de radiação UV, o estereoisômero (*E*) pode sofrer isomerização para sua forma menos estável (*Z*), sofrendo lactonização, dando origem à cumarina.

Portanto, com base nos dados discutidos anteriormente, torna-se possível que, nas situações de ensaio de degradação para o xarope de cumaru, possa existir uma ou mais substâncias que, sob as condições de estresse já citadas, sejam convertidas em cumarina, culminando para o aumento no teor observado quando em comparação com a amostra controle.

5.7.1 Avaliação de cinética de degradação forçada para xarope de cumaru.

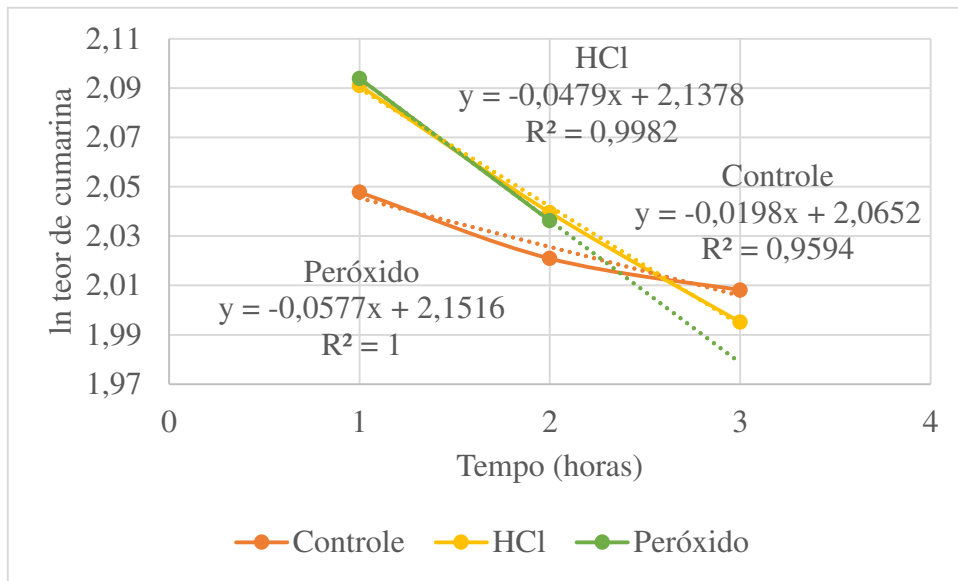
Tendo em vista os resultados obtidos para o ensaio de degradação forçada, foi realizado processamento dos dados, de forma a propor uma cinética de degradação para o xarope de cumaru. As possibilidades avaliadas foram as cinéticas de degradação de ordem zero, ordem um e ordem dois, sendo essa última a que apresentou valores mais satisfatórios e adequados às condições propostas do ensaio de degradação. Os Gráficos 3, 4 e 5 demonstram os perfis de degradação das amostras de xarope de cumaru em cinética de ordem zero, primeira ordem e segunda ordem, respectivamente.

Gráfico 3: Cinética de degradação de ordem zero para xarope de cumaru.



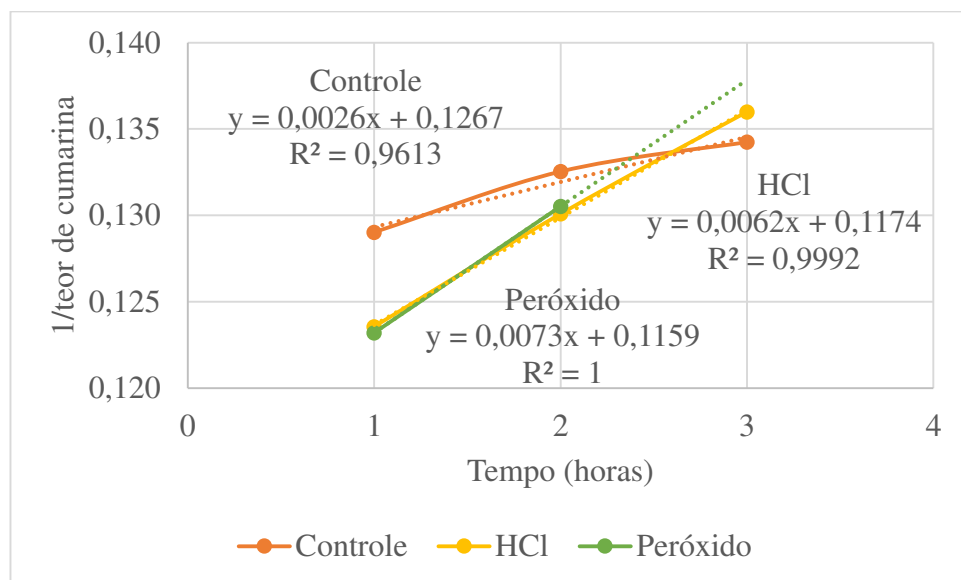
Fonte: Elaborado pela autora.

Gráfico 4: Cinética de degradação de primeira ordem para xarope de cumaru.



Fonte: Elaborado pela autora

Gráfico 5: Cinética de degradação de segunda ordem para xarope de cumaru.



Fonte: Elaborado pela autora.

No Quadro 10, estão dispostos os valores para inclinação e coeficiente de determinação (R^2) de todas as amostras, nas condições de cinética propostas. Os dados foram extraídos dos gráficos acima, sendo colocados em quadro apenas para melhor comparação.

Quadro 10: Valores de inclinação e correlação para as amostras de ensaio de degradação em diferentes cinéticas de degradação.

	Inclinação			Coeficiente de determinação (R^2)		
	Controle	HCl	H ₂ O ₂ 3%	Controle	HCl	H ₂ O ₂ 3%
Ordem zero	-0,1505	-0,3700	-0,4550	0,9575	0,9968	1
1ª ordem	-0,0198	-0,0479	-0,0577	0,9594	0,9982	1
2ª ordem	0,0026	0,0062	0,0073	0,9613	0,9992	1

Fonte: Elaborado pela autora.

De maneira geral, na cinética de ordem zero, a velocidade do processo é constante e independe da concentração dos reagentes. Já nas reações de primeira ordem, a velocidade é dependente da concentração de um dos reagentes. Os processos de cinética de ordem um são considerados muito importantes no campo das ciências farmacêuticas, já que representam o perfil de decomposição de vários fármacos em condições de armazenamento (AULTON; TAYLOR, 2016).

Na cinética de degradação de segunda ordem, a velocidade de reação depende da concentração de dois componentes do meio, ou da concentração ao quadrado de um dos componentes. Derivando da cinética de ordem dois, existe ainda a cinética de pseudo-primeira ordem, que tem maior aplicabilidade em sistemas onde um dos reagentes tem concentração muito superior ao outro, como em soluções diluídas (AULTON; TAYLOR, 2016).

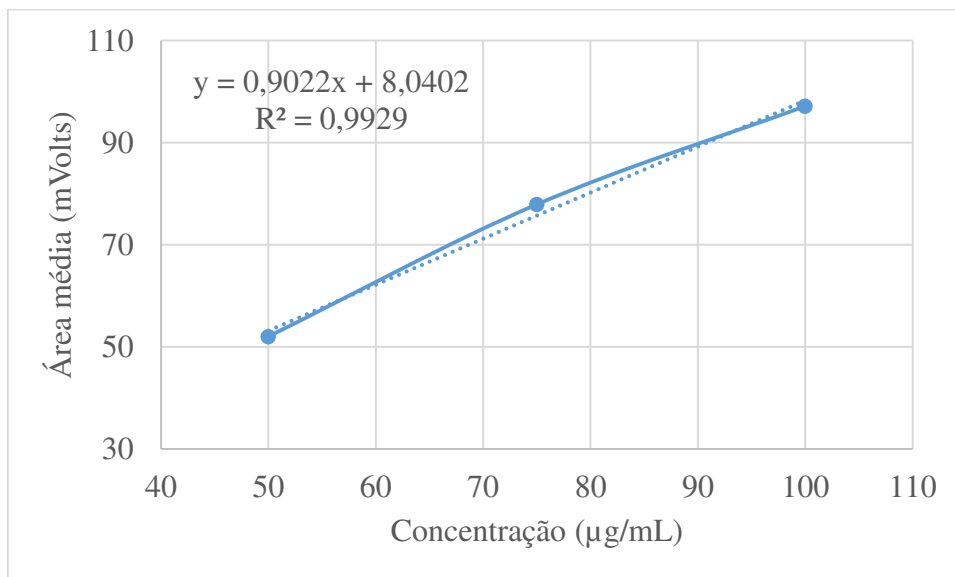
O coeficiente angular, denominado como inclinação, representa a velocidade de degradação, enquanto que o coeficiente de determinação demonstra o grau de correlação entre as variáveis estudadas. É possível observar no Quadro 10 que, para todas as amostras, há melhora significativa dos valores de coeficiente de determinação na situação de cinética de segunda ordem quando comparados com aqueles de ordem um, que foram melhores que os de ordem zero. Assim sendo, pode-se concluir que a degradação observada segue o modelo cinético de ordem dois.

Em condições de estresse, como as realizadas nesse trabalho, é esperado que a velocidade de degradação seja maior nas amostras em meio ácido, em meio alcalino e em meio contendo peróxido de hidrogênio a 3%, submetidas a aquecimento à 60 °C, quando comparadas com a amostra controle, que não foi exposta à nenhuma condição de estresse. Além da avaliação quanto a velocidade, deve-se observar o grau de correlação entre a concentração e o tempo, buscando-se o modelo cinético que apresente o maior valor. Esse perfil é representado apenas na condição de cinética de ordem dois, sendo essa a cinética de degradação mais coerente proposta para o xarope de cumaru pelo presente trabalho.

5.7.2 Alternativa de método em CLAE para doseamento de cumarina.

O Gráfico 6 mostra a análise das soluções de cumarina nas concentrações de 100, 75 e 50 µg/mL como indicativo de linearidade para a nova metodologia proposta no item 4.9.2.

Gráfico 6: Análise de linearidade para nova metodologia analítica proposta (275 nm).



Fonte: Elaborado pela autora.

A mudança de metodologia analítica foi proposta após observação dos dados de teor de cumarina para o ensaio de degradação explanados no item 5.7. Com o aumento do teor para as amostras em degradação, suspeitou-se que algum outro componente presente no xarope estivesse gerando produtos de degradação que tinham tempo de retenção semelhante ao da cumarina, influenciando na intensidade do pico da substância e, conseqüentemente, na quantificação de seu teor.

Durante as análises, a substância interferente de principal suspeita era o conservante antimicrobiano metilparabeno, que está presente na composição da tintura de cumaru, de forma a preservar a qualidade da preparação. Este conservante é adicionado em quantidade suficiente na tintura para que, quando esta for adicionada ao xarope, esteja em concentração adequada no produto final.

Como já discutido no item 5.6, a linearidade de um método é atestada pela análise de, pelo menos, cinco concentrações diferentes da substância de interesse. Nesse caso, foram utilizadas apenas três concentrações, não estando em conformidade com o

especificado. Entretanto, com os dados disponíveis, é possível inferir que a nova metodologia demonstra indício de comportamento linear, ao avaliar, principalmente, o coeficiente de determinação (R^2), de valor 0,9929, sendo esse maior que 0,990, como colocado na RDC 166/2017, atribuindo correspondência adequada entre as variáveis estudadas.

Além disso, também é possível observar indício de precisão no método, pela observação dos valores de desvio padrão e desvio padrão relativo, sendo que para esse último, foi estipulado valor máximo de 2%. Os valores estão dispostos no Quadro 11.

Quadro 11: Avaliação da precisão para a nova metodologia.

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Área Média (mVolts)	DP (mVolts)	DPR (%)
100	97,15775	0,053054	0,0546
75	77,91346	0,013741	0,0176
50	52,04713	0,029062	0,0558

Fonte: Elaborado pela autora.

6. CONCLUSÕES

Por meio do presente estudo, constatou-se a possibilidade de análise do teor de cumarina em xarope de cumaru (*Amburana cearensis*) por cromatografia líquida de alta eficiência após exposição do produto a condições de degradação forçada. O método apresentou boa linearidade, com R^2 superior a 0,990, além de boa precisão, com valor de desvio padrão relativo inferior a 2%.

Os resultados obtidos para o ensaio de degradação forçada do produto mostraram um aumento no teor de cumarina nas amostras degradadas, estando não conforme com o que era esperado. Diante disso, com base na observação de dados de outros trabalhos, discutiu-se a possibilidade da presença de outras substâncias no xarope de cumaru que, ao sofrerem degradação, pudessem estar gerando cumarina no meio, culminando para o aumento de teor. Porém, com base no trabalho de Neri (2018), foi descrito que a cumarina é gerada pela degradação de heterosídeo cumarínico, bem como a partir dos estereoisômeros do ácido *o*-cumárico. Ainda com base nos resultados de degradação forçada, também foi possível propor uma cinética de degradação de segunda ordem para o xarope cumaru.

Em função do aumento de teor de cumarina que vinha sendo observado, foi proposta modificação no método analítico para CLAE. Para essa metodologia, foi verificada, de forma simplificada, a linearidade e a precisão por meio da análise de soluções de cumarina em três concentrações distintas. Com R^2 de 0,9929 e com valores de desvio padrão relativo abaixo de 2%, concluiu-se que há indício de que o método alternativo é linear e preciso. Além disso, também foram realizados ensaios de controle de qualidade físico-químico da amostra os quais, com exceção da determinação de pH, mostraram-se coerentes com os dados fornecidos pela Farmácia Escola UFC, atestando a conformidade do produto.

Os resultados aqui explanados fornecem dados importantes sobre o produto fitoterápico xarope de cumaru, produzido pela Farmácia Escola UFC, e atestam a necessidade de continuação da pesquisa, no sentido de investigar e identificar outros componentes importantes da formulação, além de incrementar a avaliação do método analítico proposto.

REFERÊNCIAS

ALLEN J. R., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 9. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2013.

ALMEIDA, J. R. G. S., *et al.* Amburana cearensis – uma revisão química e farmacológica. Scientia Plena, v. 6, n. 11, p. 1-7, 2010. Disponível em:

<https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/587/1/AmburanaCearensisRevisao.pdf>.

ALVES, H. B.; ALVES, H. B.; PEREIRA, F. R. A. Aspectos químicos e farmacológicos do cumaru (Amburana cearensis): um fitoterápico próprio do semiárido. CONIDIS (I Congresso Internacional da Diversidade do Semiárido), 2016. Disponível em:

https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/conidis/2016/TRABALHO_EV064_MD1_SA10_ID559_24102016203402.pdf.

AULTON, M.; TAYLOR, K. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Decreto nº 5.813, de 22 de Junho de 2006. **Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências**. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Brasília, 2006a. Disponível em:

https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2004-2006/2006/decreto/d5813.htm.

BRASIL. **Formulário nacional da farmacopeia brasileira**. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012. 224 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 03 de Maio de 2006. **Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde**. Gabinete do Ministro. Diário Oficial da União. Brasília, 2006. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.html.

BRASIL. Resolução RDC nº 14, de 31 de março de 2010. **“Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos”**. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: [Ministério da Saúde \(saude.gov.br\)](http://Ministério da Saúde (saude.gov.br)). Acesso em: 1 de junho de 2023.

BRASIL. Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. **“Registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos”**. Órgão

emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: [Ministério da Saúde \(saude.gov.br\)](http://www.saude.gov.br). Acesso em: 25 de maio de 2023.

BRASIL. Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. “**Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências**”. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: [Ministério da Saúde \(saude.gov.br\)](http://www.saude.gov.br). Acesso em: 19 de maio de 2023.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6ª ed. Volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>.

BORGES, F. V.; SALES, M. D. C. Políticas públicas de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: sua história no sistema de saúde. **Pensar Acadêmico**, v. 16, n. 1, p. 13-27, jan-jun, 2018. ISSN 1808-6136.

CANUTO, K. M.; SILVEIRA, E. R. Constituintes químicos da casca do caule de *Amburana cearensis* A. C. Smith. **Quim. Nova**, v. 29, n. 6, p. 1241-1243, dezembro, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000600018>.

CANUTO, K. M. *et al.* Uso de plantas jovens de *Amburana cearensis* A. C. Smith: alternativa para a preservação e exploração econômica da espécie. **Embrapa Semi-Árido**, Petrolina, PE, p.15, abr. 2008. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/159204/uso-de-plantas-jovens-de-amburana-cearensis-a-c-smith-alternativa-para-preservacao-e-exploracao-economica-da-especie>.

CANUTO, K. M.; SILVEIRA, E. R.; BEZERRA, A. M. E. Estudo fitoquímico de espécimes cultivados de cumaru (*Amburana cearensis* A C Smith). **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 662-666, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300034>.

COSTA, T. A. C. *et al.* Phytochemical Profile of Seed Extracts of Plants Typical of the Brazilian Semiarid and their Potential Application in Brackish Water Desalination. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 27, n. 9, p. 1694-1703, setembro, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbchs/a/PjFtfwq3X8ynHKC4yQcCyjB/?format=html&lang=en&stop=next#>.

CNCFLORA (Centro Nacional de Conservação da Flora). *Amburana cearensis* (Allemão) A.C.Sm. Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <http://cncflora.jbrj.gov.br/porta/ptbr/profile/Amburana%20cearensis>. Acesso em: 3 jul. 2023.

CZELUSNIAK, K. E. *et al.* Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: Revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 14, n. 2, p. 400-409, 2012.

<https://doi.org/10.1590/S1516-05722012000200022>.

DIAS, A. R. S. V. G. Cumarinas: origem, distribuição e efeitos tóxicos. 2015 (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2015. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/11324>.

EMBRAPA. **Infoteca-e: Cumaru**. Paraná, 2003. Disponível em: [Infoteca-e: Cumaru. \(embrapa.br\)](http://infoteca-e.cumaru.embrapa.br). Acesso em: 23 de maio de 2023.

ESP/CE (Escola de Saúde Pública do Ceará Paulo Marcelo Martins Rodrigues). **As farmácias vivas no ciclo da assistência farmacêutica: histórico e evolução**. Fortaleza, CE: Escola de Saúde Pública do Ceará, 2022. Disponível em: <https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2020/03/E-book-Farmacia-Viva.pdf>. Acesso em: 12 de maio de 2023.

FROZZA, C. B. Avaliação da atividade antiagregante de uma série de piranocumarinas e cromenos sintéticos. 2021 (Mestrado – Programa de Pós Graduação em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/229327/PCCF0507-D.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>.

FUNASAKI, M. *et al.* Amazon rainforest cosmetics: chemical approach for quality control. **Química Nova**, v. 39, n. 2, p. 194-209, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/7kzHc6LJvbCggbWTZVM7czf/?lang=en>.

MEIRELLES, G.; RUPPELT, B.M. Exploração da biodiversidade brasileira como fonte de insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAVs): desafios da indústria farmacêutica nacional. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2023. <https://doi.org/10.32712/2446-4775.2023.1440>.

MELO, C. A.; SOUZA, P. O.; DAMASCENO, E. Atividade farmacológica da planta *Amburana cearensis* (imburana) frente a estudo etnofarmacológico em Monte Azul-MG. **Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde**, v. 1, n. 2, p. 31-34, 2014. Disponível em: <http://revistas.icesp.br/index.php/RBPeCS/article/view/10/10>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Práticas Integrativas e Complementares: Plantas Mediciniais e Fitoterapia na Atenção Básica**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas_integrativas_complementares_plantas_medicinais_cab31.pdf. Acesso em: 12 de maio de 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2022**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>.

NERI, A. B. Desenvolvimento de um modelo para avaliação da estabilidade de extratos vegetais, utilizando CLUE-Q-TOF e quimiometria, 2018 (Mestrado em Ciências Farmacêuticas – Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2018. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/69766/R%20-%20D%20-%20ANDRE%20BENCICI%20NERI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

PINTO, J. D. M.; NASCIMENTO, W. M. C.; OLIVEIRA, M. A. S. Perfil das prescrições de fitoterápicos atendidas no Centro de Saúde da Família “Cleide Cavalcante”, Sobral – CE, Brasil. **Infarma: Ciências Farmacêuticas**, v. 27, n. 3, p. 176-182, 2015. Disponível em: https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=1089&path%5B%5D=pdf_1.

PIRANI, A. C. *et al.* Estudo de estabilidade acelerada de xarope fitoterápico. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 9, p. 69918-69930, 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/16880/13766>.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 6ª ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora UFRS/ UFS. 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ. Farmácia Escola. Fortaleza: UFC, 2022. Disponível em: <https://farmaciaescola.ufc.br/pt/quem-somos/>.

VENUGOPALA, K. N.; RASHMI, V.; ODHAV, B. Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. *Biomed Res Int*, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23586066/>.

WAGNER, H; BLADT, S. Coumarin Drugs. *In*: WAGNER, H; BLADT, S. **Plant Drug Analysis: A Thin Layer Chromatography Atlas**. 2. ed. Springer, 2009. p. 126.