








PROPRIEDADES QUÍMICAS E FARMACOLÓGICAS DO GÊNERO COPAIFERA NO TRATAMENTO DE LESÕES/FERIDAS: REVISÃO INTEGRATIVA

Maria Neyze Martins Fernandes¹ , Luis Fernando Reis Macedo^{1,*} , Vithoria Regia Teixeira Rodrigues¹ , Emanuel Messias Silva Feitosa¹ , Marcolino Ribeiro Silva² ,
Rhuana Alves Moreira¹ , Luis Rafael Leite Sampaio¹ 

RESUMO


Objetivo: Identificar propriedades químicas e farmacológicas do gênero *Copaifera* no tratamento de lesões e feridas. **Método:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados LILACS, MEDLINE, PubMed, Taylor & Francis e Scopus, em janeiro de 2022, por meio da estratégia de busca: “*Chemical Properties*” AND “*Copaifera*” AND “*Wounds and Injuries*” e “*Pharmacology*” AND “*Copaifera*” AND “*Wounds and Injuries*”. Foram incluídos artigos originais, de texto completo, identificados de acordo nível de evidência, redigidos em português, inglês ou espanhol. **Resultados:** Na busca primária foram encontrados 261 artigos. Após a seleção sistematizada, 12 estudos foram selecionados para análise qualitativa. Espécies do gênero *Copaifera* apresentam propriedades farmacológicas favoráveis ao tratamento de feridas: controle da dor inflamatória, diminuição da reação inflamatória, reepitelização e reparo tecidual, angiogênese, retração da ferida e remodelagem de cicatrizes. Dentre as propriedades químicas associadas ao tratamento de lesões, destacam-se presença de compostos bioativos: diterpenos, 3-hidroxi-copálico, sesquiterpenos, éster kolavic-15-metilico. Entre os diterpenos testados, o caurenico e os ácidos copálicos mostraram atividades hemolíticas significativas. Apenas o ácido copálico e o ácido hardwickiico inibiram a produção de óxido nítrico em macrófagos ativados por lipopolissacarídeos. **Conclusão:** As plantas do gênero *Copaifera* apresentam propriedades químicas e farmacológicas favoráveis ao tratamento de lesões e feridas.

DESCRITORES: Farmacologia. Ferimentos e lesões. Estomaterapia.

CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF THE GENUS COPAIFERA IN THE TREATMENT OF INJURIES/WOUNDS: INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

Objective: To identify chemical and pharmacological properties of *Copaifera* in the treatment of injuries and wounds. **Method:** Integrative literature review conducted in the LILACS, MEDLINE, PubMed, Taylor & Francis and Scopus databases in January 2022, using the search strategy: “*Chemical Properties*” AND “*Copaifera*” AND “*Wounds and Injuries*” and “*Pharmacology*” AND “*Copaifera*” AND “*Wounds and Injuries*.” Original articles, full text, identified according to level of evidence, written in Portuguese, English or Spanish, were included. **Results:** In the primary search 261 articles were found. After systematized selection, 12 studies were selected for qualitative

1. Universidade Regional do Cariri  – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem – Crato/Ceará, Brasil.

2. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio – Centro da Saúde – Departamento de Enfermagem – Juazeiro do Norte/Ceará, Brasil.

*Autor correspondente: luis.reis@urca.br

Editor de Seção: Juliano Teixeira Moraes

Recebido: Jul. 31, 2022 | Aceito: Jan. 06, 2023

Como citar: Fernandes MNM; Macedo LFR; Rodrigues VRT; Feitosa SEM; Silva MR; Moreira RA; Sampaio LRL (2023) Propriedades químicas e farmacológicas do gênero *Copaifera* no tratamento de lesões/feridas: Revisão integrative. *Estima, Braz. J. Enterostomal Ther.*, 21: e1292. https://doi.org/10.30886/estima.v21.1292_PT

analysis. Species of the genus *Copaifera* have pharmacological properties favorable for wound treatment: control of inflammatory pain, reduction of inflammatory reaction, tissue reepithelialization and repair, angiogenesis, wound retraction and scar remodeling. Among the chemical properties associated with the treatment of injuries, the presence of bioactive compounds stand out: diterpenes, 3-hydroxy-copalic, sesquiterpenes, kolaviv-15-methyl ester. Among the tested diterpenes, kaurenoic and copalic acids showed significant hemolytic activities. Only copalic acid and hardwickii acid inhibited nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages. **Conclusion:** Plants of the genus *Copaifera* have chemical and pharmacological properties favorable for the treatment of injuries and wounds.

DESCRIPTORS: Pharmacology. Wounds and injuries. Enterostomal therapy.

PROPIEDADES QUÍMICAS Y FARMACOLÓGICAS DEL GÉNERO COPAIFERA EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES/HERIDAS: REVISIÓN INTEGRADORA

RESUMEN

Objetivo: Identificar las propiedades químicas y farmacológicas del género *Copaifera* en el tratamiento de lesiones y heridas. **Método:** Revisión integradora de la literatura realizada en las bases de datos LILACS, MEDLINE, PubMed, Taylor & Francis y Scopus, en enero de 2022, mediante la estrategia de búsqueda: “Chemical Properties” AND “Copaifera” AND “Wounds and Injuries” e “Pharmacology” AND “Copaifera” AND “Wounds and Injuries”. Se incluyeron artículos originales, a texto completo, identificados según el nivel de evidencia, escritos en portugués, inglés o español. **Resultados:** En la búsqueda primaria se encontraron 261 artículos. Tras una selección sistematizada, se seleccionaron 12 estudios para el análisis cualitativo. Las especies del género *Copaifera* presentan propiedades farmacológicas favorables para el tratamiento de las enfermedades: control del dolor inflamatorio, disminución de la reacción inflamatoria, reepitelización y reparación tecidual, angiogénesis, retracción de la piel y remodelación de las cicatrices. Entre las propiedades químicas asociadas al tratamiento de las lesiones, destaca la presencia de compuestos bioactivos: diterpenos, 3-hidroxicopálico, sesquiterpenos, éster kolavivico-15-metilo. Entre los diterpenos probados, los ácidos kaurenoico y copálico mostraron actividades hemolíticas significativas. Sólo el ácido copálico y el ácido hardwickii inhibieron la producción de óxido nítrico en macrófagos activados por lipopolisacáridos. **Conclusión:** Las plantas del género *Copaifera* presentan propiedades químicas y farmacológicas favorables para el tratamiento de lesiones y heridas.

DESCRIPTORES: Farmacología. Heridas y Lesiones. Estomaterapia.

INTRODUÇÃO

As árvores frutíferas das copaibeiras, do gênero *Copaifera*, são ricas em suas propriedades químicas e farmacológicas¹. Ao todo, mais de 70 espécies desse gênero podem ser encontradas na América Latina e no continente africano. Essas plantas têm sido estudadas por alguns sistemas de classificação, que, a depender da espécie, podem estar presentes em famílias diferentes².

Também chamada de *pau d'óleo*, essa planta possui óleo de aspecto transparente e sua cor vai do amarelo ao marrom podendo se apresentar também em vermelho, como na espécie *Copaifera langsdorffii*³. Os óleos das diferentes espécies pertencentes ao gênero *Copaifera* vêm sendo utilizado há anos, principalmente pelos nativos latino-americanos para fins medicinais, inclusive no tratamento de feridas e lesões⁴. Acredita-se que esse conhecimento foi adquirido ao se observar animais feridos que tinham o hábito de esfregar seu corpo no tronco da copaíba com fins de extração diretamente em seus ferimentos¹.

O óleo da copaíba, além de servir como analgésico (ácido copálico) e antitumoral (diterpeno colavenol e ácido hardwickii), também pode ser utilizado para auxiliar na cicatrização, tendo atividade anti-inflamatória como principal, visto que, entre os seus compostos, identificam-se hidrocarbonetos, sesquiterpênicos, mas especialmente o β -bisaboleno e β -cariofileno⁵.

As feridas são lesões teciduais ocasionadas por fatores intrínsecos e/ou extrínsecos, podendo ser tratadas de diversas maneiras a depender se sua etiologia⁶. O processo de cicatrização das lesões consiste nas fases: inflamatória, proliferativa/

granulação e maturação, onde cada etapa é fundamental para a reabilitação do tecido lesionado⁷. Alguns fatores podem influenciar o processo, retardando-o, como idade, estado nutricional do indivíduo, infecções, diabetes mellitus, alterações cardiocirculatórias e de coagulação, aterosclerose, disfunção renal e tabagismo⁸.

Devem-se levar em consideração todos os aspectos etiológicos e o histórico da ferida para traçar planos de cuidado⁹. No que diz respeito ao uso de produtos no tratamento dessas lesões, com o avanço tecnológico e a extração de novas matérias, ao longo dos anos inúmeras coberturas foram descobertas, o que auxilia na tomada de decisão dos profissionais frente a esses cuidados⁶.

Por conseguinte, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares é uma forma de utilizar recursos terapêuticos, não oriundos de medicamentos, que busca o reconhecimento das tradições para o cuidado humano, vem para validar e incluir a utilização de plantas medicinais como forma de intervenção para uma gama de enfermidades¹⁰.

Dessa forma, percebe-se a importância de explorar sobre os benefícios do uso das copiadeiras para o tratamento de feridas e lesões. Portanto objetivou-se com este artigo identificar propriedades químicas e farmacológicas do gênero *Copaifera* no tratamento de lesões e feridas.

MÉTODO

Utilizou-se como método a revisão integrativa da literatura¹¹, que teve por finalidade reunir e sintetizar as evidências dos resultados de pesquisas sobre as propriedades químicas e farmacológicas do gênero *Copaifera* que podem interferir no tratamento de lesões/feridas.

Para execução do estudo foram implementadas as seguintes etapas: 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos; 4) avaliação dos estudos incluídos; 5) interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão / síntese do conhecimento¹¹.

Ao pensar a questão problematizadora, propôs-se sua elaboração de acordo com o acrônimo PICO¹², um conceito que possibilita de forma direcionada a construção da pergunta de pesquisa, no qual P (população/pacientes): indivíduos que apresentam feridas/lesões; I (intervenção): copaíba como terapêutica; C (comparação/controle): não se aplica; e O (desfecho/*outcome*): interferência no processo de cicatrização de lesões/feridas. Portanto a pesquisa foi desenvolvida com base na pergunta norteadora: “*Quais propriedades químicas e farmacológica do gênero Copaifera úteis no tratamento lesões/feridas?*”

Para este estudo, os dados foram levantados a partir das bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), National Library of Medicine (PubMed), Taylor & Francis Online e Scopus.

As buscas foram realizadas no mês de janeiro de 2022, utilizando uma combinação de descritores controlados e não controlados. Termos contidos no vocabulário estruturado Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Chemical Properties, Pharmacology and Wounds and Injuries”, bem como o descritor não controlado: “*Copaifera*”, adequado à pergunta de pesquisa.

Para seleção da amostra, utilizou-se como estratégia de busca a combinação entre descritores com o operador booleano AND: “*Chemical Properties*” AND “*Copaifera*” AND “*Wounds and Injuries*” e “*Pharmacology*” AND “*Copaifera*” AND “*Wounds and Injuries*”. Visando abranger o maior quantitativo de estudos sobre a temática (Tabela 1).

Tabela 1. Estratégia de busca e artigos encontrados. Crato, Ceará, Brasil. 2022.

Estratégia de busca	LILACS	MEDLINE	PUBMED	SCOPUS	TAYLOR & FRANCIS ONLINE
Chemical Properties AND <i>Copaifera</i> AND Wounds and Injuries.	2	11	51	56	1
Pharmacology AND <i>Copaifera</i> AND Wounds and Injuries.	1	9	63	66	1
TOTAL	3	20	114	122	2

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os artigos foram submetidos a leitura dos títulos e resumos, sendo incluídos estudos originais em texto completo envolvendo pesquisa pré-clínica e/ou clínica, sem estimativa de período de publicação, redigidos em português, inglês e espanhol. Foram excluídos os estudos que consideravam outras atividades biológicas e outras revisões.

Foi utilizado o fluxograma adaptado do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Análises* (PRISMA) para descrever informações constantes em cada etapa da busca e seleção dos estudos (Fig.1).

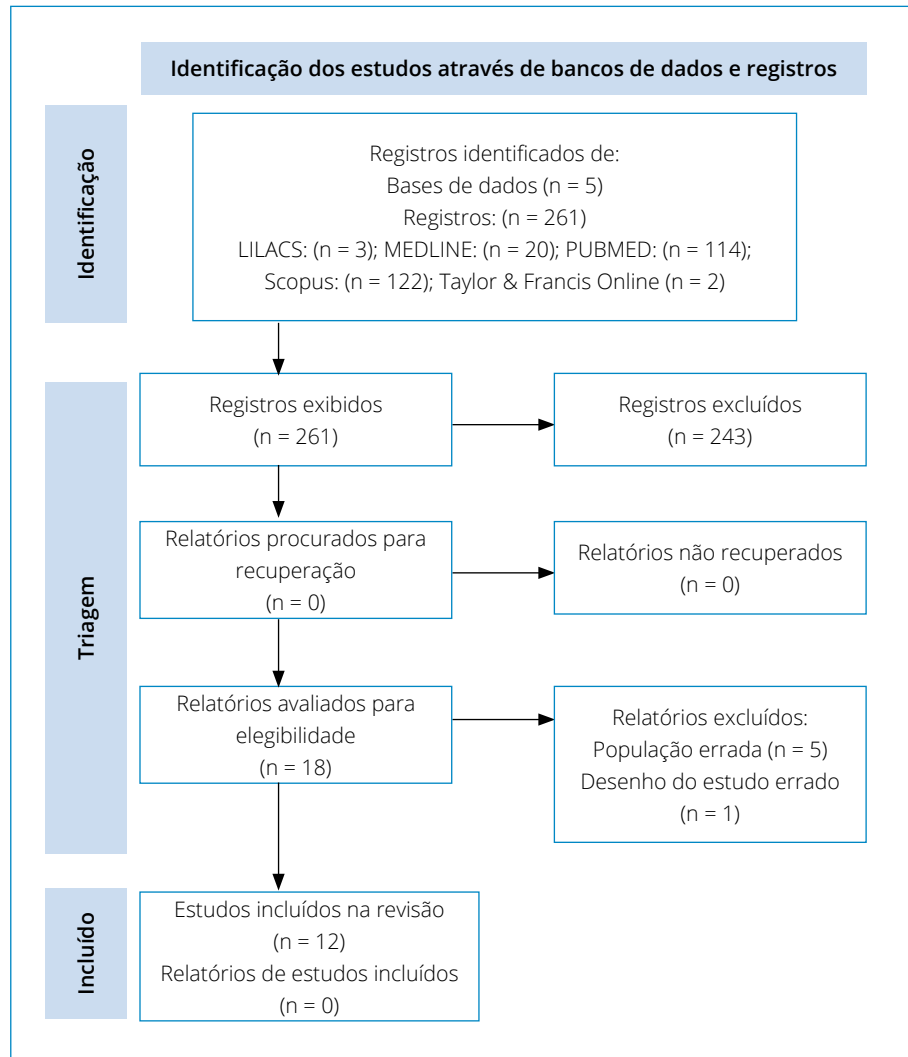


Figura 1. Fluxograma PRISMA demonstrando a seleção dos artigos.

Fonte: Elaborado pelos autores.

RESULTADOS

Após a análise dos artigos em título e resumos, 18 foram selecionados para leitura na íntegra, a partir da qual verificou-se que 5 estavam repetidos e 1 com falhas metodológicas.

Realizou-se a classificação dos estudos inclusos nesta revisão de acordo com seu nível de evidências, as quais dividem-se em seis categorias, que compreendem: Nível 1: estudos clínicos controlados ou randomizados; Nível 2: evidências de estudos com delineamento experimental; Nível 3: evidências de estudo com delineamento quase-experimental; Nível 4: evidências de estudos não experimentais ou de abordagem qualitativa; Nível 5: evidências resultantes de relatos de casos ou de experiência; Nível 6: evidências advindas de opiniões de especialistas¹³.

Os dados foram organizados em quadros que contemplam caracterização dos artigos no que diz respeito à identificação dos estudos (Tabela 2) e principais resultados desta pesquisa (Tabela 3).

Tabela 2. Caracterização dos artigos revisados: autor/ano, base/periódico, título, delineamento metodológico e nível de evidência.

Referência	Autor/ano	Base/periódico	Título	Delineamento metodológico	Nível de evidência
14	Dias-da-Silva et al. (2013)	Scopus/ J Clin Exp Dent	A influência da administração tópica e sistêmica do óleo de copaíba na cicatrização da ferida alveolar após a extração dentária em ratos	Estudo experimental randomizado	Nível 1
15	Vargas et al. (2015)	Scopus/ Molecules	Atividades biológicas e citotoxicidade de diterpenos de <i>Copaifera</i> spp. oleorresinas	Estudo experimental	Nível 1
16	Gushiken et al. (2017)	Scopus/ Hindawi	Potencial de cura de feridas de pele e mecanismos do extrato hidroalcólico de folhas e oleorresina de <i>Copaifera langsdorffii</i> Desf. Kuntze em ratos	Estudo experimental randomizado	Nível 1
17	Amorim et al. (2017)	Scopus/ Plos One	Propriedades curativas de <i>Copaifera paupera</i> em ratos diabéticos	Estudos experimental	Nível 1
18	Teixeira et al. (2017)	Scopus/BMC Complementary and Alternative Medicine	Oleorresina de copaíba (<i>Copaifera reticulata</i> Ducke) modula a inflamação em modelo de lesão da língua de ratos	Estudo experimental randomizado	Nível 1
19	Senedese et al. (2019)	Scopus/ Biomedicine & Pharmacotherapy	Papel quimiopreventivo da oleorresina de <i>Copaifera reticulata</i> Ducke na carcinogênese do cólon	Estudo experimental	Nível 1
20	Becker et al. (2020)	PubMed/Journal of Ethnopharmacology	A oleorresina de copaíba tem atividade antinociceptiva tópica em modo de queimadura da pele induzida por radiação UVB.	Estudo de cromatografia gasosa	Nível 2
21	Alvarenga et al. (2020)	Scopus/ Journal of Molecular Sciences	Segurança e eficácia da oleorresina de copaíba (<i>C. reticulata</i> Ducke) na inflamação e reparação de tecidos de feridas orais em ratos	Estudo experimental randomizado	Nível 1
22	Kauer et al. (2020)	Scopus/ Full Article	Tratamento experimental de feridas cutâneas com extrato de <i>Copaifera langsdorffii</i> Desf Kuntze (Leguminosae) e resina de óleo em cavalos	Estudo experimental randomizado	Nível 1
23	Waibel et al. (2021)	Scopus/ Dermatol Ther	Prospectivo, Randomizado, Double-Blind, Placebo, Estudo controlado sobre a eficácia do óleo de copaíba em gel à base de silicone para reduzir a formação de cicatrizes	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego	Nível 1
24	Almeida Junior et al. (2021)	Scopus/ Veterinary Sciences	Potencial anti-inflamatório da oleorresina da árvore amazônica <i>Copaifera reticulata</i> com uma composição química inusitada em ratos	Estudo experimental randomizado	Nível 1
25	Paranhos et al. (2022)	Scopus/ Polymers	Membrana quitosana contendo óleo de copaíba (<i>Copaifera</i> spp.) para tratamento de feridas de pele	Estudo observacional transversal	Nível 2

Tabela 3. Caracterização dos artigos revisados: objetivo do estudo e principais resultados encontrados.

Referência	Objetivo do estudo	Principais resultados encontrados
14	Avaliar a influência da administração tópica e sistêmica do óleo de copaíba na cicatrização de feridas.	Os resultados apresentaram alto nível de migração epitelial, pequeno número de células inflamatórias e realce vascular nos animais que foram conduzidos com o óleo de copaíba. Os ratos tratados com tópico a administração de óleo de copaíba apresentou ulcerações e grande número de células inflamatórias.
15	Estudar a citotoxicidade e os efeitos anti-inflamatórios in vitro de seis diterpeno ácidos: copálico, 3-hidroxi-copálico, 3-acetoxi-copálico, hardwickiic, éster kolavíc-15-metil, e caurenóico, isolado das oleorresinas de <i>Copaifera</i> spp.	Os diterpenos não mostraram citotoxicidade em linhagens celulares normais, nem mostraram mudanças significativas na viabilidade de células da linha tumoral. O 3-hidroxi-copálico foi capaz de inibir a enzima tirosinase. O éster kolavíc-15-metil a 200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ mostrou alta inibição efeito na lipoxigenase. Entre os diterpenos testados, apenas o caurenóico e o os ácidos copálicos mostraram atividades hemolíticas significativas. Além disso, observou-se que apenas o ácido copálico e ácido hardwickiico inibiu a produção de óxido nítrico em macrófagos ativadas por lipopolissacarídeos.
16	Investigar novos tratamentos na reparação da pele e os mecanismos envolvidos no processo, utilizamos oleorresina (OR) de <i>C. langsdorffii</i> e extrato hidroalcoólico das folhas para tratar feridas na pele de ratos.	Os resultados mostraram que os tratamentos apresentaram atividade anti-inflamatória. Resultados moleculares e imunohistoquímicos demonstraram a atividade dos cremes <i>C. langsdorffii</i> na angiogênese, reepitelização, retração da ferida e remodelação mecanismos.
17	Avaliar a ferida e capacidade cicatrizante da oleorresina obtida de <i>C. paupera</i> , seu mecanismo de ação e identificar seus principais componentes.	As avaliações histológicas demonstraram que o tratamento com doses mais altas resultou em melhor resolução e fechamento da ferida e maior níveis de deposição de colágeno e índices de reepitelização mesmo quando comparados com o grupo tratado com colagenase.
18	Avaliar o efeito anti-inflamatório e cicatrizante da oleorresina de copaíba (<i>C. reticulata</i> Ducke) na lesão transfixante da língua de ratos.	O teste de toxicidade aguda mostrou que a oleorresina copal possui baixa toxicidade. Além disso, oleorresina de copaíba. A terapia modula a resposta inflamatória diminuindo o infiltrado inflamatório crônico, edema e especificamente o número de macrófagos.
19	Para entender os mecanismos envolvidos neste efeito, a atividade anti-inflamatória do CRO e seu principal constituinte químico, o ácido diterpeno ent-poliáltico (PA), foram estudados.	O PA exerce ação anti-inflamatória pela via do NO. O CRO efeito quimiopreventivo pode ser em parte devido à propriedade anti-inflamatória de seu principal constituinte químico, PA. Nossos achados indicam que o CRO é um agente promissor para suprimir a carcinogênese do cólon.
20	Investigar os efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios de uma formulação tópica contendo oleorresina de Copaíba (3%) em um UVB modelo de queimadura de pele induzida por radiação (0,75 J/cm ²) em camundongos.	A formulação tópica contendo oleorresina de copaíba apresentou efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios em camundongos submetidos à radiação UVB e que a formulação em creme ficou estável por dois meses. Assim, o uso da oleorresina de copaíba é uma estratégia promissora para o tratamento da dor inflamatória.
21	Avaliar os efeitos da oleorresina de copaíba em lesões orais e a segurança da dosagem proposta.	As feridas tratadas com copaíba revelaram uma área de ferida menor, diminuição da reação inflamatória e reepitelização aumentada. Os níveis de testes de função renal e hepática não revelou a presença de danos pós-tratamentos. Nossos achados sugerem que a oleorresina de copaíba é uma terapia alternativa segura e eficaz para inflamação e reparo tecidual de feridas orais neste modelo animal.

continua...

Tabela 3. Continuação...

Referência	Objetivo do estudo	Principais resultados encontrados
22	Avaliar o potencial curativo de extrato hidroalcoólico (HE) de <i>C. langsdorffii</i> e cremes de oleorresina (OR) em feridas cutâneas de equinos.	Melhor atividade microscópica e de cicatrização clínica de HE e OR foi identificada em comparação com os controles. O grupo OR apresentou uma qualidade melhor para a cicatrização, especificamente após 7 dias de tratamento. Assim, a <i>C. langsdorffii</i> demonstrou seu potencial cicatrizante em lesões de pele de equinos, apresentando uma melhora dos parâmetros macro e microscópicos.
23	O objetivo é avaliar a eficácia de um novo gel à base de silicone contendo óleo de copaíba (Copaderm) para prevenção e/ou redução de aparência de diferentes tipos de cicatrizes anormais.	O óleo de copaíba em gel derivado de silicone conseguiu obter uma melhora significativa na cor, contorno, distorção e textura para diferentes tipos de cicatriz através do Manchester Scar Análise de escala. Esses achados contribuem para reduzindo a formação anormal de cicatrizes durante a processo de cicatrização
24	Avaliar o potencial anti-inflamatório desta oleorresina obtida de uma floresta nacional na Amazônia central que apresentava uma composição química incomum.	O potencial anti-inflamatório foi avaliado por edema de pata induzido por carragenina e bolsa de ar ensaios usando quatro concentrações diferentes de oleorresina de <i>C. reticulata</i> (10, 100 e 400 mg/kg). O exsudato foi avaliado quanto à concentração de nitrito pelo método colorimétrico e para TNF- α , IL-1 β e PGE2 por ELISA. Oleorresina coletada de <i>C. reticulata</i> no verão amazônico continha seis principais compostos sesquiterpenos (β -bisaboleno, cis-eudesma-6,11-dieno, trans- α -bergamoteno, β -selineno, α -selineno e β -elemeno) e não foi tóxico na dose de 2.000 mg/kg, apresentando baixa toxicidade aguda.
25	Investigar pela primeira vez as membranas de quitosana contendo diferentes teores de óleo de copaíba (0,1, 0,5, 1,0 e 5,0%).	Essas membranas porosas de quitosana/óleo de copaíba revelaram capacidade de absorção de fluidos, superfície hidrofílica e umidade. Além disso, os resultados mostraram que as membranas de quitosana com a adição de 1,0% (v/v) de óleo de copaíba apresentou gotas de óleo com diâmetros maiores, em torno de 123,78 μ m. Os maiores índices de absorção de fluidos foram observados em membranas de quitosana contendo 0,1 e 0,5% (v/v) de óleo de copaíba. Além disso, o óleo de copaíba modificou a estrutura cristalina da quitosana. Tal características são esperadas para favorecer o tratamento de feridas.

DISCUSSÃO

As utilizações da medicina popular para o óleo de *Copaifera* são muitas, e indicam grande variedade de propriedades químicas e farmacológicas, sendo que as principais atividades relatadas foram atividades anti-inflamatórias das vias superiores e inferiores e cicatrizantes. No entanto, devido ao grande número de indicações medicinais, o óleo já foi considerado a verdadeira panaceia, porém sua utilização e prescrição diminuíram bastante com o passar dos tempos, principalmente em decorrência da síntese e utilização de outras medicações para os mesmos fins no qual o óleo da copaíba era indicado²⁶.

No entanto algumas dessas propriedades que antes foram esquecidas começaram a ser descritas novamente por pesquisadores que estudaram sua utilização. Segundo Lisboa et al.²⁷, ao óleo de copaíba são atribuídas atividades, incluindo anti-inflamatória, cicatrizante, gastroprotetora, que já possuem comprovação científica por vários outros estudos experimentais. Sobre esse gênero, a *Copaifera officinalis* foi a primeira espécie a ser descrita em um estudo sobre constituintes das suas sementes, onde foi possível observar a presença de ácidos graxos (hexadecanoico, 9-octadecenoico e octadecanoico); e decanoicos, eicosanoicos, docosanoico, tetracosanoico e hidrocarbonetos, sendo estes alguns dos compostos químicos responsáveis por promover a ação cicatrizante conhecida e atribuída a algumas espécies do gênero copaíba²⁸.

Ainda conforme Lisboa et al.²⁷, que objetivaram identificar a presença de alguns metabólitos taninos, alcaloides e flavonoides glicosídeos do óleo de *C. langsdorffii* Desf., constatou-se que taninos, alcaloides estavam presente na análise fitoquímica, o que levou à conclusão da presença de constituintes sesquiterpenos e diterpenos. Esses dados corroboram os achados do presente estudo, em que foi averiguado o destaque das atividades cicatrizantes.

Ao testar os efeitos da resina de óleo de copaíba da mesma espécie por administração tópica e sistêmica, obteve-se que os ratos tratados com óleo de copaíba sistemicamente apresentaram alto nível de migração epitelial, pequeno número de células inflamatórias associadas a trabéculas ósseas mais espessas. O estudo demonstrou que a oleorresina de copaíba promove uma melhora na cicatrização de alvéolos em ratos após exodontia. Além disso, também foi possível constatar que, quando utilizada, a oleorresina de copaíba leva a um aumento na formação óssea, não apenas em tratamentos endógenos, mas também tópicos. Esse estudo revela que os animais tratados com óleo de copaíba tópico apresentaram migração epitelial reduzida. Pode-se inferir que as propriedades antissépticas da resina de óleo de copaíba têm um papel importante nos resultados observados nos animais tratados topicamente. Além disso, esses resultados também sugerem que alguns componentes do óleo de copaíba, como o ácido caurenóico (o principal diterpeno dessa oleorresina), que pode conter o processo inflamatório e, assim, acelerar o reparo do alvéolo¹⁴.

Gushiken et al.¹⁶ também utilizou a oleorresina de *C. langsdorffii* em formulação de creme no modelo de lesão em ratos no seu estudo. Constatou-se redução nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β , e IL-6 após 3 dias de tratamento e aumento de citocina anti-inflamatória IL-10, inibiu a inflamação crônica foi observada ao fim de 7 dias de tratamento, apresentando assim efeito anti-inflamatório no tratamento de lesões. O efeito anti-inflamatório e a redução da concentração de citocinas pró-inflamatórias, que inibem a inflamação crônica e evitam a formação de fibrose, foram também resultados do estudo.

Em outro estudo em que ratos foram utilizados como modelo experimental para testar a eficácia cicatricial da oleorresina de *Copaifera multijuga* comparado ao uso de nitrofurazona, constatou-se que o óleo contribuiu positivamente na cicatrização de feridas cutâneas por segunda intenção, considerando os critérios de inflamação, epitelização e neovascularização em sua avaliação¹⁹. Em estudo que envolveu a espécie *C. reticulata* in natura, observou-se que sua aplicação tópica inibiu a migração de células para o exsudato, no entanto não impediu a inibição da formação de exsudato. A diminuição da exsudação sugere que parte do efeito anti-inflamatório do óleo de copaíba pode ser atribuído à redução da permeabilidade vascular. Com isso, pode ser sugerido que um dos possíveis mecanismos envolvidos na redução do processo inflamatório dessa espécie de copaíba in natura seja a inibição da migração de células para o sítio inflamatório, o que pode estar relacionado à liberação de leucotrieno B₄, que é um agente quimiotático para neutrófilos. Tal conclusão também corrobora com os resultados achados, em que a diminuição do exsudato inflamatório foi observada, através de concentração de nitrito pelo método colorimétrico²⁹.

Amorim et al.¹⁷ estudaram a oleorresina de *C. paupera*, cuja composição foi determinada por análise de cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas. Obteve-se que o sesquiterpene α -copaeno era o componente principal, representando 22,9%, seguido pelos diterpenos ácido hardwickiico (8,1%) e Kaur-16-eno (6,5%), os sesquiterpenos e diterpenos identificados na oleorresina correspondem a 60,2 e 25,4%, respectivamente. Os resultados mostraram que a oleorresina reduziu significativamente a produção de MCP-1 e TNF α nos dias 7 e 10 pós-excisão e aumentou a produção de IL-10 em ambos os dias. Com 10 dias de tratamento também foi possível observar a redução da citocina quantificada no tecido. O tratamento também influenciou os níveis de MCP-1. Em 7 dias de tratamento com *C. paupera*, foram observados níveis elevados de IL-10 acumulado nos tecidos da ferida. Os autores sugerem que os níveis elevados de IL-10 nos grupos tratados com *C. paupera* melhorou a organização das fibras de colágeno, contribuindo positivamente no processo de cicatrização das lesões, e que a redução dos níveis de TNF- α na pele pode justificar a melhoria observada na fase inflamatória dos grupos tratados, o que sugere que houve uma diminuição dessa fase.

Nesse ínterim, para o desenvolvimento de terapias de uso tópico ou sistêmico, muito se tem pesquisado sobre as plantas medicinais que viabilizem a cicatrização de feridas, proporcionando bem-estar e melhoria de vida aos indivíduos com algum déficit no processo de cicatrização¹. Portanto as plantas medicinais podem ser um recurso terapêutico para a dificuldade de cicatrização, devido a seus princípios ativos, que são produzidos durante seu metabolismo e que lhes concedem essa ação terapêutica⁸.

De acordo com a Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápico, as plantas medicinais são importantes para a pesquisa farmacológica e para o desenvolvimento de drogas, não somente quando seus constituintes são usados diretamente como agentes terapêuticos, mas também como matérias-primas para síntese ou modelos para compostos farmacologicamente ativos, sendo que as potencialidades de uso das plantas medicinais se encontram longe de estarem esgotadas²⁸.

Evidenciam-se as limitações na quantidade de estudos que compõem esta revisão e a avaliação do nível de evidência das pesquisas, que possibilita ainda mais uma redução no número de inclusão na análise, que investigam as propriedades químicas e farmacológicas do gênero *Copaifera* no tratamento de lesões e feridas. Portanto esperam-se a realização e a publicação de novos estudos com alto poder de evidência, com inclusão de dados cada vez mais precisos, de modo a explicar sobre os mecanismos de ação e interação do produto estudado no tratamento de feridas e lesões, demonstrando os parâmetros de modo, tempo e quantidade de aplicações do produto.

CONCLUSÃO

A partir desta revisão integrativa foram identificados estudos clínicos controlados ou randomizados e com delineamento experimental sobre as plantas do gênero *Copaifera* e, conseqüentemente, o potencial para desenvolvimento de novos produtos eficazes para o tratamento de lesões. Dentre as propriedades farmacológicas ressaltam-se as atividades anti-inflamatória, cicatrizante, gastroprotetora, modeladora tecidual e redutora da permeabilidade vascular. O estudo demonstrou que o ácido caurenico pode conter o processo inflamatório; os ácidos graxos e decanoicos, eicosanoicos, docosanoico, tetracosanoico e hidrocarbonetos são responsáveis por promover a cicatrização.

Substâncias com atividade anti-inflamatória e cicatrizante se mostraram promissoras, motivando novos estudos nessa área. No entanto a quantidade de estudos com níveis de excelência 1 e 2 sobre propriedades químicas que podem estar envolvidas nesse processo se mostrou escassa, por isso, visa-se a perspectivas de desenvolvimento de estudos nessa área.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceitualização: Fernandes MNM e Macedo LFR; **Metodologia,** Macedo LFR; **Investigação:** Macedo LFR; **Redação – Primeira versão:** Macedo LFR, Rodrigues VRT, Feitosa EMS e Silva MR; **Redação – Revisão & Edição:** Macedo LFR; Rodrigues VRT, Feitosa EMS e Silva MR; **Aquisição de Financiamento:** Moreira RA; **Recursos:** Sampaio LRL; **Supervisão:** Fernandes MNM e Sampaio LRL.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Os dados estarão disponíveis mediante solicitação.

FINANCIAMENTO

Não aplicável.

AGRADECIMENTOS

Não aplicável.

REFERÊNCIAS

1. Aquino VHR. Desenvolvimento de gel vaginal fitoterápico baseado em manteiga de *Astrocaryum murumuru* Mart contendo óleo-resina de *Copaifera reticulata* Ducke para o tratamento de vaginose [dissertação]. Santarém: Universidade Federal do Oeste do Pará; 2019. [citado 2023 Jan 29]. Disponível em: <https://repositorio.ufopa.edu.br/jspui/handle/123456789/484>
2. Cavalcante JW, Cavalcante V, Bieski I. Conhecimento tradicional e etnofarmacológico da planta medicinal copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf.). Biodiversidade 2017;16(2):123-32.
3. Scaramuzzi IAB. Modos de orientação na floresta e as formas do entender no extrativismo comercial da castanha entre quilombolas do Alto Trombetas, Oriximiná/PA. Rev Antropol 2020;63(1):143-63. <https://doi.org/10.11606/2179-0892.ra.2020.168623>
4. Lima CAS, Violante IMP, Alves WKS, Carvalho FT, Silva Dias N, Anjos TR, et al. Atualizações sobre as propriedades medicinais do óleo de copaíba (*Copaifera* spp.): Uma revisão bibliográfica. Uniciências 2021;25(2):100-6. <https://doi.org/10.17921/1415-5141.2021v25n2p100-106>
5. Costa AS, Lameira OA. Estudo fitoquímico do oleoresina extraído da *Copaifera reticulata* Ducke (Leguminosae-Caesalpinioideae) em uma área de manejo sustentável. Res Soc Dev 2021;10(16):e154101622305. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i16.22305>
6. Bernardino LL, Matsubara MGS. Construção de um instrumento para avaliação do conhecimento sobre ferida neoplásica maligna. Rev Bras Cancerol 2022;68(1):e-061377. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n1.1377>
7. Galvão AMN, Silva ZP, Barbosa APF, Rodrigues CFS. Efeito da estimulação elétrica na cicatrização de feridas cutâneas em Wistar: Existe protocolo a ser seguido? (Revisão de estudos experimentais). Res Soc Dev 2022;11(1):e53311125295. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i1.25295>
8. Silva KOG, Nascimento GMAP, Oliveira KS, Oliveira JRS, Silva JÍM. A influência da nicotina no processo de cicatrização de feridas. Braz J Dev 2021;7(8):80403-10. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-313>
9. Gois TS, Jesus CVF, Santos RJ, Oliveira FS, Feitosa L, Santana MF, et al. Fisiopatologia da cicatrização em pacientes portadores de diabetes mellitus. Braz J Heal Rev 2021;4(4):14438-52. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n4-006>
10. Costa IM, Almeida JD, Costa KM, Jardim LFS, Rosa MJS, Pifano PP, et al. Uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade: Uma revisão narrativa. Braz J Heal Rev 2021;4(2):4236-47. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-022>
11. Mendes KDS, Silveira R, Galvão CM. Revisão integrativa: Método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto Contexto Enferm 2008;17(4):758-64. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
12. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. ACP J Club 1995;123(3):A12-3.
13. Galvão CM. Níveis de evidência. Acta Paul Enferm 2006;19(2):5. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002006000200001>
14. Dias-da-Silva MA, Pereira AC, Marin MCC, Salgado MAC. The influence of topic and systemic administration of copaiba oil on the alveolar wound healing after tooth extraction in rats. J Clin Exp Dent 2013;5(4):e169-73. <https://doi.org/10.4317/jced.51104>
15. Vargas FS, Almeida PDO, Aranha ESP, Boleti APA, Newton P, Vasconcellos MC, et al. Biological activities and cytotoxicity of diterpenes from *Copaifera* spp. oleoresins. Molecules. 2015;20(4):6194-210. <https://doi.org/10.3390/molecules20046194>
16. Gushiken LFS, Hussni CA, Bastos JK, Rozza AL, Beserra FP, Vieira AJ, et al. Skin wound healing potential and mechanisms of the hydroalcoholic extract of leaves and oleoresin of *Copaifera langsdorffii* Desf. Kuntze in rats. Evidence-Based Complement Altern Med 2017;2017:6589270. <https://doi.org/10.1155/2017/6589270>
17. Amorim JL, Figueiredo JB, Amaral ACF, Barros EGO, Palmero C, Palantinos MA, et al. Wound healing properties of *Copaifera paupera* in diabetic mice. PLoS One 2017;12(10):e0187380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187380>
18. Teixeira FB, Silva RB, Lameira OA, Webber LP, D'Almeida Couto RS, Martins MD, et al. Copaiba oil-resin (*Copaifera reticulata* Ducke) modulates the inflammation in a model of injury to rats' tongues. BMC Complement Altern Med. 2017;17(1):313. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1820-2>
19. Senedese JM, Rinaldi-Neto F, Furtado RA, Nicollela HD, Souza LDR, Ribeiro AB, et al. Chemopreventive role of *Copaifera reticulata* Ducke oleoresin in colon carcinogenesis. Biomed Pharmacother. 2019;111:331-7. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.091>
20. Becker G, Brusco I, Casoti R, Marchiori MCL, Cruz L, Trevisan G, et al. Copaiba oleoresin has topical antinociceptive activity in a UVB radiation-induced skin-burn model in mice. J Ethnopharmacol. 2020;250:112476. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112476>
21. Alvarenga MOP, Bittencourt LO, Mendes PFS, Ribeiro JT, Lameira OA, Monteiro MC, et al. Safety and effectiveness of copaiba oleoresin (*C. reticulata* Ducke) on inflammation and tissue repair of oral wounds in rats. Int J Mol Sci. 2020;21(10):3568. <https://doi.org/10.3390/ijms21103568>

22. Kauer DP, Alonso JM, Gushiken LFS, Lemos M, Padovani CR, Rodrigues CA, et al. Experimental skin wound treatment with *Copaifera langsdorffii* Desf Kuntze (Leguminosae) extract and oil-resin in horses. *Braz J Vet Res Anim Sci.* 2020;57(3):e166095. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2020.166095>
23. Waibel J, Patel H, Cull E, Sidhu R, Lupatini R. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on efficacy of copaiba oil in silicone-based gel to reduce scar formation. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(6):2195-205. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00634-5>
24. Almeida Júnior JS, Silva ÉBS, Moraes TMP, Kasper AAM, Sartoratto A, Baratto LC, et al. Anti-inflammatory potential of the oleoresin from the amazonian tree *Copaifera reticulata* with an unusual chemical composition in rats. *Vet Sci.* 2021;8(12):320. <https://doi.org/10.3390/vetsci8120320>
25. Paranhos SB, Ferreira ES, Canelas CAA, Paz SPA, Passos MF, Costa CEF, et al. Chitosan membrane containing copaiba oil (*Copaifera* spp.) for skin wound treatment. *Polymers (Basel).* 2021;14(1):35. <https://doi.org/10.3390/polym14010035>
26. Veiga Junior VF, Pinto AC. O gênero *Copaifera* L. *Quim Nova* 2002;25(2):273-86. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000200016>
27. Lisboa AJM, Queiroz FJG, Giotto AC, Santos JF, Silva KC. Análises fotoquímicas de *Copaifera langsdorffii* DESF. *Rev Divulg Científica Sena Aires* 2018;7(3):208-13.
28. Pires DJ, Chaves GHB, Tassara KR, Vieira CS, Ferreira LF. O uso das práticas integrativas e complementares (PICS) na pandemia da COVID-19: Uma revisão de literatura. *An Semin Reg Extensão Univ Região Centro-Oeste (SEREX)* 2021;(5):253-4.
29. Miranda DHS, Muniz JWC, Silva DP. Estudo comparativo da ação anti-inflamatória do óleo-resina da *Copaifera reticulata* em modelos farmacológicos experimentais em camundongos. *Fisioter Bras* 2016;17(4):305-12. <https://doi.org/10.33233/fb.v17i4.503>
30. Martini CAN, Scapini JGS, Collaço L, Matsubara A, Veiga VFDA. Análise comparativa dos efeitos do óleo-resina de *Copaifera multijuga* e da nitrofurazona na cicatrização de ferida cutânea. *Rev Col Bras Cir* 2016;43:445-51. <https://doi.org/10.1590/0100-69912016006006>