

# EFEITO DO ÓLEO DE COPAÍBA (*Copaifera officinalis*) NA PRENHEZ DE RATAS<sup>1</sup>

## EFFECT OF COPAIBA BALSAM IN PREGNANCY OF RATS<sup>1</sup>

Nara Macedo BOTELHO<sup>2</sup>, Brenda Diniz RODRIGUES<sup>3</sup>, Lia Tavares de Moura Brasil MATOS<sup>3</sup>, Suelen Costa CORRÊA<sup>4</sup> e Carlos André de Araújo SANTOS<sup>4</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** analisar o efeito do óleo de copaíba na prenhez de ratas. **Método:** foram utilizadas doze ratas (*Rattus norvegicus albinus*), linhagem Wistar, adultas, prenhes, distribuídos randomicamente em dois grupos com seis animais cada: Grupo Controle (GC) e Grupo Copaíba (GCop). As fêmeas do GC e GCop receberam, desde o 1º até o 20º dia de prenhez, 0,63ml/kg de água destilada e 0,63ml/kg de óleo de copaíba, respectivamente. Após a verificação do nascimento espontâneo dos animais, os mesmos foram submetidos à eutanásia. As informações obtidas foram submetidos a análise estatística pelo teste Exato de Fisher ( $p < 0,05$ ) **Resultados:** no GC, apenas quatro ratas levaram a prenhez a termo, enquanto que no GCop foi constatado ausência da prenhez em todos os animais. **Considerações finais:** neste estudo, apesar de não haver significância estatística ( $p=0,06$ ), há uma tendência de que a copaíba possa ter interferido no processo de decidualização e implantação, impedindo a evolução da prenhez das ratas do GCop. Logo são necessários mais estudos tratando do mecanismo de ação do óleo de copaíba na embriogênese dos animais.

**DESCRITORES:** copaifera; prenhez/ efeitos de drogas; ratos.

### INTRODUÇÃO

A utilização de plantas com fins medicinais para tratamento, cura e prevenção de doenças é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade.<sup>1</sup> Na região amazônica, as plantas medicinais têm grande utilização empírica pela população e, dentre elas, tem destaque o óleo de copaíba, um líquido transparente cuja coloração varia do amarelo ao marrom, oriundo de árvores nativas da região tropical da América Latina e África Ocidental.<sup>2</sup>

Ao óleo de copaíba, é atribuída atividade antiinflamatória, cicatrizante, gastroprotetora que já possuem comprovação científica por vários estudos experimentais realizados<sup>3,4,5</sup>. No entanto, há diversas outras indicações, sendo considerado hipotensor, anti-reumático,

antiespasmódico, laxante, contraceptivo e anti-tumoral<sup>6</sup>.

É utilizado empiricamente pela população como cicatrizante, bactericida, antiinflamatório e em afecções das vias genito-urinárias.<sup>7,8</sup> Experimentalmente, Paiva e col. (1998) descreveram um efeito gastroprotetor do óleo de copaíba.<sup>5</sup> Basile e col (1988), por sua vez, notaram efeito antiinflamatório, ao compararem o efeito do óleo de copaíba ao da fenilbutazona cálcica, um antiinflamatório não-esteróide (AINE), concluindo que o óleo apresentava eficácia antiinflamatória comparável a este.<sup>3</sup> Mais tarde, Fernandes e col. (1992) obtiveram resultados semelhantes.<sup>9</sup>

Entretanto, não se sabe os possíveis efeitos tóxicos do óleo de copaíba. A *Copaifera officinalis* foi a primeira espécie do gênero *Copaifera* a ser descrita e um estudo feito sobre os constituintes das sementes desta espécie, através de análise por cromatografia em fase gasosa utilizando

---

1- Realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Estado do Pará

2- Prof. Associada do Departamento de Saúde Especializada da Universidade do Estado do Pará, Doutora em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

3- Médica

4- Graduandos de Medicina da Universidade do Estado do Pará UEPA

---

padrões e através de espectrometria de massas permitiu a identificação da predominância de ácidos graxos (hexadecanóico, 9-octadecenoico e octadecanóico (majoritários); e decanóico, eicosanóico, docosanóico e tetracosanóico (minoritários)), mas também de cumarina, esteróis e hidrocarbonetos, como o esqualeno, o tetradecano e o hexadecano.<sup>10</sup>

Sabe-se que o óleo de copaíba em doses fortes provoca efeitos adversos como náuseas, vômitos e diarreias com cólicas, febre e exantema em diversas partes do corpo,<sup>6</sup> mas não há registros sobre o efeito do mesmo na prenhez.

## OBJETIVO

Avaliar o efeito do óleo de copaíba na prenhez de ratas.

## MÉTODO

Todos os animais desta pesquisa foram cuidados segundo as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e legislação nacional para vivissecção animal em vigor (Lei federal 6.638 de 08 de maio de 1979), sendo o projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade do Estado do Pará.

Foram utilizadas 12 ratas (*Rattus norvegicus albinus*), linhagem Wistar, fêmeas, virgens, adultas, pesando entre 200 – 250 gramas, provenientes do biotério do Instituto Evandro Chagas (Belém – Pará), adaptados ao Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Estado do Pará por 15 dias antes do início e ao final do experimento, mantidos em ambiente controlado, com água e ração *ad libitum*.

Os animais foram distribuídos, randomicamente, em dois grupos de estudo, cada qual com 6 animais:

Grupo Controle (GC): ratas prenhas que receberam água destilada Grupo Copaíba (GCop): ratas prenhas que receberam óleo de copaíba (*Copaifera officinalis*).

Para o acasalamento foram colocadas três ratas na presença de um macho durante um período de 12 horas (ciclo escuro). A constatação da cópula foi realizada no final do período escuro,

mediante a presença de espermatozoides no lavado vaginal, sendo considerado o primeiro dia de prenhez e as fêmeas foram mantidas em gaiolas individuais até o final do experimento.

A massa corporal de todas as fêmeas foi medida, diariamente, durante todo o período de prenhez. As fêmeas do GC receberam, desde o 1º até o 20º dia de gravidez, 0,63ml/kg de água destilada por gavagem e as fêmeas do GCop receberam 0,63ml/kg de óleo de copaíba.

Após a verificação do nascimento espontâneo dos animais, os mesmos foram submetidos à eutanásia.

As informações obtidas foram anotadas em protocolos de pesquisa individuais e foram submetidos a análise estatística pelo teste Exato de Fisher, tendo como índice de rejeição da hipótese de nulidade menor que 0,05.

## RESULTADOS

QUADRO 1 – Desfecho da prenhez em ratas albinas após administração do óleo de copaíba durante 20 dias.

Prenhez	Grupo	
	Controle	Copaíba
Presente	4	0
Ausente	2	6
Total	6	6

FONTE: Protocolo de pesquisa.  
p= 0,06 (Teste Exato de Fisher).

## DISCUSSÃO

O óleo de copaíba é utilizado empiricamente pela população nas mais diversas formas, entretanto, não se sabe a segurança da utilização desse óleo durante a gravidez. Vários dos compostos já isolados nos óleos de copaíba já tiveram propriedades farmacológicas descritas na literatura. Algumas propriedades como anti-virais e anti-rinovírus<sup>11</sup> são descritas para o ar-curcumeno e o  $\beta$ -bisaboleno, sendo que este último também é descrito como abortivo.<sup>12</sup> Entre seus diversos usos, o efeito antiinflamatório é destacado, uma vez que este foi demonstrado experimentalmente, sendo semelhante aos

efeitos de antiinflamatórios não-esteróides (AINES).<sup>3,9</sup>

Por isso, pode ter efeitos na prole semelhante àqueles causados pelo ácido acetilsalicílico, embora seu efeito indutor de malformações fetais seja controverso em humanos, experimentalmente, ele induz uma maior perda embrionária,<sup>13</sup> e pelo diclofenaco, que em cultura de embriões de ratos induziu um menor desenvolvimento fetal.<sup>14</sup>

Os AINES (incluindo os inibidores seletivos da COX-2) podem retardar a ovulação<sup>15</sup> e a implantação do óvulo.<sup>15,16</sup> Apesar disso, estes medicamentos podem ser utilizados no decorrer da gravidez, devendo ser evitados após 32 semanas do início da gravidez, quando estão relacionados com complicações fetais. Os inibidores seletivos da COX-2 devem ser evitados pelo risco de malformação renal. Aspirina em baixa dose pode ser usada seguramente, quando indicada durante a gravidez.<sup>16,17</sup> Nesta pesquisa, as ratas do grupo copaíba chegaram a engravidar, mas a prenhez não evoluiu satisfatoriamente.

Nielsen et al (2001) ratificam que o uso de AINES no decorrer da gravidez não parece aumentar o risco de efeitos gestacionais adversos, porém está associado a um maior risco de abortamento.<sup>18</sup> No estudo de Li et al (2003), o uso de AINES foi associado com um aumento de 80% no risco de aborto.<sup>19</sup>

O óleo de copaíba é comumente descrito como tendo ação similar àquela apresentada pelos AINES.<sup>2,3,20</sup> Sendo assim pode interferir na ação da COX-1 e da COX-2, inibindo-as.

É importante lembrar que a COX-1 e COX-2 estão envolvidas na ovulação e implantação.<sup>21,22</sup> Vários relatos de casos e pequenas séries têm descrito transitória infertilidade após o tratamento com AINES que não a aspirina, como a indometacina, diclofenaco, piroxicam e naproxeno.<sup>23,24</sup> Estudos em animais e seres humanos têm demonstrado que AINES podem inibir a ruptura do folículo e, assim, causar infertilidade transitória. Um estudo prospectivo e randomizado que utilizou o ibuprofeno em 12 mulheres detectou um atraso 2 dias ou mais na ruptura do folículo em um pequeno número de mulheres tratadas.<sup>24</sup>

O mecanismo de interferência na implantação, tanto de AINES clássicos (não seletivos) como de inibidores seletivos de COX-2, parece ser por defeito de decidualização. Portanto, os inibidores específicos de COX-2 devem ser utilizados com cautela em mulheres que planejam engravidar. De fato, foi sugerido que os inibidores específicos de COX-2, em razão de seu perfil de segurança gástrica, tenham um papel potencial na contracepção pós-coito.<sup>25</sup> O que poderia explicar, no presente trabalho, o fato de nenhuma das ratas que receberam copaíba ter gerado prole, apesar de todas terem engravidado, considerando que o mecanismo de ação do óleo de copaíba pode ser o mesmo dos AINES, provocando uma decidualização defeituosa e impedindo a nidificação.

Além disso, os resultados de estudos animais indicam que a inibição da COX-2 também prejudica a fertilização, a decidualização e a implantação.<sup>25,26</sup> Coletivamente, estes resultados claramente acentuam o risco de tomar inibidores da COX-2 durante a tentativa para engravidar. As potenciais consequências gestacionais adversas pela inibição farmacológica da COX-2 devem ser consideradas, portanto, dado o papel central desempenhado pela enzima durante a ovulação e de outros processos reprodutivos, o uso de não-seletivos e inibidores seletivos da COX-2 deve, geralmente, ser desencorajado para mulheres que estão tentando engravidar.<sup>27</sup>

Outro dado importante a ser analisado é a ação local do óleo de copaíba no epitélio cérvico-vaginal. Um estudo realizado por Brito et al (2000), mostrou que o colo uterino de ratas ooforectomizadas, após aplicação tópica do óleo de copaíba, em relação aos grupos padrão, milho e água, apresentou crescimento exuberante do epitélio com queratinização, aumento progressivo da espessura do epitélio do colo uterino e aumento do índice de mitoses.<sup>28</sup> Posteriormente, modificou a via de administração da copaíba para gavagem, encontrando resultados semelhantes.<sup>8</sup>

O estudo ultra-estrutural do epitélio cérvico-vaginal de ratas ooforectomizadas tratadas com óleo de copaíba por via tópica,

apresentou aspectos ultra-estruturais semelhantes, quer seja no epitélio ou na lâmina própria, independente dos dias de tratamento (7, 14 e 21 dias). Houve um aumento no número de fileiras da camada epitelial, além de células anucleadas na camada mais superficial com queratina.<sup>29</sup>

Um fator importante na queratinização e espessamento do epitélio é a presença de estrogênio, visto que este induz a proliferação da mucosa durante a fase proliferativa.<sup>30</sup>

Segundo Brito et al (2000), este epitélio exuberante não deveria estar presente, pois o animal não apresentava ação de estrogênio, o que foi confirmado na leitura da colpocitologia no 21º dia após a

ooforectomia. Para determinar tal epitelização, o óleo de copaíba pode ter agido de uma das seguintes maneiras: por efeito pseudo-hormonal, ação de princípio(s) ativo(s) ou irritação tópica que estimule a epitelização.<sup>29</sup>

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verificou-se que há uma tendência de que a copaíba possa ter interferido no processo de decidualização e implantação, impedindo a evolução da prenhez das ratas do grupo copaíba. Logo são necessários mais estudos tratando do mecanismo de ação do óleo de copaíba na embriogênese dos animais.

## SUMMARY

### EFFECT OF COPAIBA OIL IN PREGNANCY OF RATS

Nara Macedo BOTELHO, Lia Tavares de Moura Brasil MATOS, Brenda Diniz RODRIGUES, Suelen Costa CORRÊA e Carlos André de Araújo SANTOS

**Objective:** evaluate copaiba balsam effect on rats' pregnancy. **Methods:** 12 female adult pregnant rats (*Rattus norvegicus albinus*), Wistar lineage, were distributed into two groups, six animals each: Control Group (GC) and Copaiba Group (GCop). They received since pregnancy day 1 until day 20, 0,63 ml/kg of distilled water and 0,63 ml/kg of copaiba balsam. After verifying spontaneous birth, the animals were euthanized. The information gathered were statistically analyzed with Fisher's exact test ( $p < 0,05$ ). **Results:** On GC, only four rats had full-term pregnancy, while on GCop there were no pregnancies. **Final considerations:** on the present study, despite the fact there was no statistical significance on the data analyzed ( $p = 0,06$ ) there is a tendency that copaiba balsam might have interfered on decidualization and implantation, blocking pregnancy evolution on GCop rats. Thus are necessary further studies on copaiba balsam action on animal embryogenesis.

**KEY WORDS:** Fabaceae; Pregnancy, Animal; rats.

## REFERÊNCIAS

1. Veiga Jr VF, Pinto AC, Maciel MAM. Plantas medicinais: cura segura? Quim. Nova. 2005; 20(3):519-28.
2. Veiga Jr VF, Pinto AC. O gênero *copaifera* L. Quim Nova. 2002; 25(2):273-86.
3. Basile AC, Serité JAA, Freitas PCD, Zanini AC. Anti-inflammatory activity of oleoresin from brazilian *copaifera*. J. Ethnopharm. 1988; 22:101-9.
4. Brito NMB et al. Aspectos microscópicos da cicatrização de feridas cutâneas abertas tratadas com óleo de copaíba em ratos. Rev. Par. Med. 1999; 13(1): 12-7, jan.-abr.
5. Paiva LA, Rao VS, Gramosa NV, Silveira ER. Gastroprotective effect of *copaifera langsdorffii* oleo-resin on experimental gastric ulcer models in rats. J. Ethnopharmacol. 1998; 62(1):73-8.
6. Souza-junior OG, Damous SHB, Lamarão LG. Revisão crítica do uso médico do óleo de copaíba. Rev. Par. Med. 2000; 14(1):71-6.
7. Tappin MRR, Pereira JFG, Lima LA, Siani A, Mazzei JL, Ramos MFS. Análise química quantitativa para a padronização do óleo de copaíba por cromatografia em fase gasosa de alta resolução. Quim Nova. 2004; 27(2): 236-40.

8. Brito NMB, Lamarão LG, Damous SH, Brito RB, Carvalho RA. Morfologia e morfometria do epitélio cérvico-vaginal, após uso de óleo de copaíba em ratas ooforectomizadas. Rev. para. Méd. 2001; 15(4):42-6.
9. Fernandes RM, Pereira NA, Paulo LG. Anti-inflammatory activity of copaiba balsam (*Copaifera cearensis*, Huber). Rev Bras Farmacol. 1992; 73:53-6.
10. Veiga Jr et al. Constituintes das sementes de *Copaifera officinalis* L. Acta Amazonica. 2007; 37(1): 123 – 6.
11. Denyer C.V. et al. Isolation of antirhinoviral sesquiterpenes from ginger (*Zingiber officinale*). J. Nat. Prod. 1994; 57(5):658-62.
12. Pei-gen X, Nai-gong W. Can ethnopharmacology contribute to the development of anti-fertility drugs? J. Ethnopharmacol. 1991; 32(1-3):167-77.
13. Damasceno DC, Volpato GT, Person OC, Yoshida A, Rudge MVC, Calderon IMP. Efeito do ácido acetilsalicílico na performance reprodutiva e na prole de ratas wistar. Rev Assoc Med Bras. 2002; 48(4):312-6.
14. Chan LY, Chiu PY, Siu SSN, Lau TK. A study of diclofenac-induced teratogenicity during organogenesis using a whole rat embryo culture model. Hum. Reprod. 2001; 16(11):2390-3.
15. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. FASEB J. 2004; 18:790–804.
16. Levy RA. O Uso de Drogas Anti-Reumáticas na Gravidez. Rev Bras Reumatol. 2005; 45(3):124-33.
17. Østensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. Lupus. 2004; 13(9):746-50.
18. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Perdensen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. Br Med J. 2001; 322: 266-70.
19. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. Br Med J. 2003; 327(7411): 368.
20. Gomes NM. et al. Antinociceptive activity of Amazonian Copaiba oils. J Ethnopharmacol. 2007; 109(3):486-92.
21. Horlocker TT, Bajwa ZH, Ashraf Z, Khan S, Wilson JL, Sami N, et al. Risk assessment of hemorrhagic complications associated with nonsteroidal antiinflammatory medications in ambulatory pain clinic patients undergoing epidural steroid injection. Anesth Analg. 2002; 9
22. Reese J, Zhao X, Ma WG, Brown N, Maziasz TJ, Dey SK. Comparative analysis of pharmacologic and/or genetic disruption of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 function in female reproduction in mice. Endocrinology. 2001; 142:3198-320.
23. Sookvanichsilp N, Pulbutr P. Anti-implantation effects of indomethacin and celecoxib in rats. Contraception. 2002; 65:373-8.
24. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, Zinaman MJ. The effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. Fertil Steril. 2001; 76:957-61.
25. Matsumoto H, Ma W, Smalley W, Trzaskos J, Breyer RM, Dey SK. Diversification of cyclooxygenase-2-derived prostaglandins in ovulation and implantation. Biol Reprod. 2001; 64:1557–65.
26. Lim H, Paria BC, Das SK, Dinchuk JE, Langenbach R, Trzaskos JM, et al. Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase2-deficient mice. Cell. 1997; 91:197–208.
27. Norman RJ, Wu R. The potential danger of COX-2 inhibitors. Fertil Steril. 2004; 81:493–4.
28. Brito NMB, Kulay JR. L, Simões MJ, Mora AO, Ramalho LN, Novo NF et al. Aspectos morfológicos, morfométricos e imunohistoquímico pelo pcna, do colo uterino de ratas ooforectomizadas, após aplicação do óleo de copaíba. Acta Cir. Bras. 2000; 15(1): 4.
29. Brito NMB, Kulay Jr L, Simões MJ, Mora OA, Diniz JA, Lamarão LG. Estudo ultraestrutural do colo uterino de ratas ooforectomizadas após aplicação de óleo de copaíba. Acta Cir. Bras. 2000 Dec; 15(4).
30. Bergeron C. Effets sur l'endomètre des œstrogènes et des antiœstrogènes. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 2002; 30(12):933-7.

**Endereço para correspondência:**

Lia Tavares de Moura Brasil Matos  
 Av. Braz de Aguiar, 273- Nazaré  
 66035 000 Belém-PA  
 fones: (91) 3225. 1525/3086. 0584  
 e-mail: [liatmbmatos@hotmail.com](mailto:liatmbmatos@hotmail.com)

Recebido em 20.07.2010 – Aprovado em 3.12.2010

[Digite texto]