



## UTILIZAÇÃO DA *Copaifera langsdorffii* (Copaíba) COMO TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

<sup>1</sup> Gabriel Maciel Nogueira; <sup>2</sup> Laisa Graziely Araújo Magalhães; <sup>3</sup> Ana Júlia Lopes de Brito; <sup>4</sup> João Guilherme Pereira Silva; <sup>5</sup> Tiago da Silva Nogueira; <sup>6</sup> Mary Anne Medeiros Bandeira.

<sup>1,2,3,4,5</sup> Graduando (a) em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará – UFC; <sup>6</sup> Doutora em Química Orgânica pela Universidade Federal do Ceará – UFC.

**Área temática:** Temas transversais

**Modalidade:** Comunicação Oral Presencial

**E-mail dos autores:** gabrielmaciel@alu.ufc.br<sup>1</sup>; laisagaraujo@gmail.com<sup>2</sup>; julialopesb@alu.ufc.br<sup>3</sup>; joaoguips@alu.ufc.br<sup>4</sup>; tiago.la28@gmail.com<sup>5</sup>; mambandeira@yahoo.com.br<sup>6</sup>.

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A endometriose é uma doença inflamatória caracterizada pelo crescimento excessivo do endométrio, podendo levar à infertilidade. Ainda não há tratamento ideal e, portanto, os tratamentos consistem apenas em controlar a doença, de forma que haja alívio dos sintomas, no entanto, possui efeitos colaterais indesejáveis. A fitoterapia envolve o uso de plantas medicinais e seus derivados para o tratamento de doenças. Por esse motivo, foi analisada a utilização da *Copaifera langsdorffii* (Copaíba) para tratamento da endometriose. **OBJETIVO:** Verificar a utilização da *C. langsdorffii* como uma alternativa eficaz no tratamento da endometriose. **METODOLOGIA:** Para esta revisão de literatura, utilizou-se os descritores: “*Copaifera langsdorffii*”, “Copaíba” e “endometriosis”, nas bases de dados: Embase, BVS, Pubmed e Scopus. Foram incluídos artigos entre o período de 2016 a 2023 em português, inglês e espanhol. **RESULTADOS:** Foram selecionados quatro artigos, nos quais foram realizados estudos *in vitro* que observavam os efeitos do uso da oleorresina de copaíba. Em um dos estudos, foi analisado seu potencial a partir do encapsulamento da oleorresina em nanopartículas e, posteriormente, foi feito tratamento em diferentes culturas de células, no qual houve redução da viabilidade celular em células estromais endometriais ectópicas e eutópicas. Outro estudo investigou o efeito anti-endometriótico de nanocompósitos com oleorresina de copaíba, o polímero polivinilpirrolidona e derivados organolíticos de montmorilonita sódica, em que também notou-se redução da proliferação e viabilidade celular de células endometriais. **CONCLUSÃO:** Foi observado que a *C. langsdorffii* possui efeito anti-endometriótico eficaz. Entretanto, dado aos poucos estudos, faz-se necessário investimentos em pesquisas que analisem o efeito da copaíba *in vivo* para sua aplicabilidade efetiva e segura nas pacientes que sofrem com essa doença.

**Palavras-chave:** *Copaifera langsdorffii*, Endometriose, Fitoterapia.





## 1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença frequentemente subdiagnosticada, caracterizada pela presença de inflamação dependente de estrogênio. Ela é definida pela presença de glândulas endometriais funcionais e estroma localizados fora da cavidade uterina. Embora seja uma doença benigna, a endometriose apresenta comportamentos semelhantes aos de doenças malignas, como proliferação, migração, adesão e invasão celular, angiogênese, metaplasia e alterações genéticas, apresentando alguns sintomas, entre eles dismenorréia, dor pélvica crônica, dispareunia e infertilidade (SILVA *et al.*, 2015). O tratamento ideal da endometriose permanece desconhecido. As intervenções médicas mais eficazes visam reduzir os níveis sistêmicos de estrogênio e incluem progestágenos, androgênios, agonistas do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) e inibidores da aromatase (SILVA *et al.*, 2022).

No entanto, essas terapias hormonais apenas controlam a doença, enquanto produzem efeitos colaterais significativos, proporcionando apenas alívio temporário dos sintomas, especialmente da dor pélvica. Por fim, as tentativas de remover as lesões por meio de cirurgia geralmente fracassam, pois a recorrência é comum (SILVA *et al.*, 2015). Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais e hormônios são conhecidos pelos efeitos colaterais indesejáveis, o que muitas vezes leva ao abandono do tratamento. Além disso, podem interferir na ovulação e na gravidez. Por esse motivo, os fitoterápicos têm se mostrado alternativas mais atrativas, devido à sua capacidade de reduzir tais efeitos adversos.

Copaíba é o nome mais popular das árvores *Copaifera langsdorffii*, que possui inúmeras propriedades terapêuticas atribuídas ao óleo de sua resina (BINA *et al.*, 2019). As atividades anti-inflamatória, antinociceptiva, antimicrobiana, citotóxica, antitumoral, além de atividade antiúlcera e cicatrizante do óleo de *C. langsdorffii* foram confirmadas. Assim, devido às suas propriedades, acredita-se que essa oleorresina possa ter um efeito efetivo no crescimento de células endometriais.

Desse modo, esta revisão de literatura tem como objetivo verificar a utilização da *C. langsdorffii* como uma alternativa eficaz no tratamento da endometriose.



## 2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa na qual utilizou-se as bases de dados Embase, BVS, Pubmed e Scopus. Para a pesquisa, foi feita a seguinte expressão de busca com DeCS/MeSH: “*Copaifera langsdorffii*”, “Copaíba” e “endometriosis”, empregando os operadores booleanos OR e AND. Os critérios de inclusão foram artigos entre os anos de 2016 a 2023, que possuíssem o texto completo disponível em inglês, português ou espanhol. Os critérios de exclusão foram revisão de literatura, artigos repetidos e que não correlacionaram com o tema.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a leitura na íntegra, 4 artigos foram selecionados, sendo 1 do Embase e 3 do BVS, e reunidos em um quadro (Quadro 1), adaptado da estratégia PICO (DANTAS *et al.*, 2022).

**Quadro 1** - Apresentação dos estudos incluídos nesta revisão.

TÍTULO	AUTOR	TIPO DE ESTUDO	INTERVENÇÃO	RESULTADOS
Copaiba Oil Resin Exerts an Additive Effect to Babassu Oil on Behavioral Changes in Human Endometriotic Cell Cultures	Silva, <i>et al.</i> , 2022	Estudo <i>in vitro</i>	Comparação dos efeitos anti-endometrióticos de duas nanoemulsões, uma contendo óleo de babaçu e outra contendo óleo de babaçu com resina de óleo de copaíba.	Ambas as nanoemulsões afetam o comportamento das células estromais endometrióticas, sendo a mais potente a que contém óleo de babaçu com resina de óleo de copaíba.
Development and characterization of poly(lactic-co-glycolic) acid nanoparticles loaded with copaiba oleoresin	Borges, <i>et al.</i> , 2017	Estudo <i>in vitro</i>	Encapsulamento da oleoresina de Copaíba em nanopartículas	Redução da viabilidade celular em células estromais endometriais ectópicas e eutópicas.
Development and pharmacological evaluation of <i>in vitro</i> nanocarriers composed of lamellar silicates containing copaiba oil-resin for treatment of endometriosis	Borges, <i>et al.</i> , 2016	Estudo <i>in vitro</i>	Desenvolvimento e análise dos efeitos anti-endometrióticos de nanocompósitos contendo oleoresina de copaíba, polivinilpirrolidona e derivados organológicos de montmorilonita sódica.	Redução na viabilidade e proliferação de culturas de células endometrióticas após o tratamento com nanocompósito desenvolvido (VB8 COPA).
Development, Characterization and Evidence of Anti-Endometriotic Activity of Phytocannabinoid-Rich Nanoemulsions	Barradas <i>et al.</i> , 2023	Estudo <i>in vitro</i>	Desenvolvimento de nanoemulsões carregadas com COPA em células endometriais estromais de áreas não endometrióticas (CESC) e lesões endometrióticas (EctESC).	Redução de viabilidade na proliferação das células estromais endometrióticas.

Fonte: Autores (2023).



Devido à dificuldade no tratamento da endometriose e dos efeitos colaterais dos tratamentos convencionais, faz-se necessária a busca por melhores alternativas para combater essa doença, como a utilização da fitoterapia. Estudos têm apresentado resultados promissores da oleorresina de copaíba (*Copaifera langsdorffii*) na redução da proliferação de células endometrióticas.

Borges *et al.*, (2016), desenvolveram e avaliaram o potencial de nanocompósitos contendo oleorresina de copaíba (COPA), juntamente com o polímero polivinilpirrolidona (PVP K-30) e derivados organológicos de montmorilonita sódica. Foram realizados testes em diferentes culturas de células: células endometriais de pacientes sem endometriose (CESC), células eutópicas do endométrio de pacientes com endometriose (EuESC) e células ectópicas do endométrio de pacientes com endometriose (EctESC), que foram expostas por dois dias à diferentes concentrações dos três diferentes nanocompósitos COPA com suas respectivas argilas puras: VB8 COPA, VS4 COPA e VS7 COPA e formulações sem a oleorresina de copaíba: VB8, VS4 e VS7. Por fim, VB8 COPA foi determinado como sendo o nanocompósito mais indicado por conta do maior direcionamento às células ectópicas do endométrio, apresentando uma redução de 50% na viabilidade das células EctESCs na concentração de 50 µg/mL e 85% na concentração de 300 µg/mL.

Borges *et al.*, (2017), avaliaram a viabilidade celular de nanopartículas de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) com Oleorresina de Copaíba (CPO) a partir do desenvolvimento de quatro formulações diferentes de nanopartículas, em triplicata, obtidas por nanoprecipitação, diferenciando-as pela concentração de CPO e do Pluronic, agente estabilizador. Os parâmetros analisados no estudo foram: Eficiência da Encapsulação (EE), tamanho das nanopartículas, potencial zeta e polidispersão. Foi realizado o encapsulamento da CPO, para posterior avaliação da viabilidade celular das CESC, EuESC e EctESC de pacientes com a doença.

Assim, verificou-se que as nanopartículas com maiores concentrações de CPO e Pluronic possuem um melhor encapsulamento do óleo. Em relação ao potencial de tratamento da endometriose, avaliou-se a formulação 4, com maior concentração de CPO e pluronic, visto que foi a que apresentou maior estabilidade durante os processos e, observou-se a redução da viabilidade celular em EctESCs e EUESCs após 48 horas de tratamento.

Silva *et al.*, (2022), analisaram os efeitos de duas nanoemulsões, uma contendo óleo de babaçu (SNEDDS-18) e outra contendo óleo de babaçu com resina de óleo de copaíba (SNEDDS-18/COPA), em culturas de células estromais de biópsias iguais às utilizadas por Borges



*et al.*, (2016). Foram analisados os seguintes parâmetros: capacidade de proliferação, motilidade, integridade do citoesqueleto, adesão, produção de algumas citocinas e viabilidade celular. No geral, foi observada uma dose-dependência onde as células EctESC foram as mais sensíveis e SNEEDDS/COPA apresentou um efeito mais potente em menor concentração e menos tempo.

Barradas *et al.*, (2023), enfatizou os múltiplos fins terapêuticos do  $\beta$ -cariofileno (BCP) enquanto fitocanabinóide não derivado da *Cannabis sativa* e principal componente da óleoresina de copaíba (COPA), com a verificação do seu potencial anti-endometriótico. Foram coletadas informações sobre a preparação e otimização de três nanoemulsões óleo-em-água (NE) carregadas com COPA, incluindo caracterização físico-química do NE e atividade *in vitro*, além da avaliação do seu impacto em CESC e EctESC. Dados os experimentos, a formulação III, apresentou a maior capacidade de carregamento de fármaco, com estabilidade térmica e coloidal, além de ser capaz de reduzir a viabilidade celular de ambas as culturas de células em todas as concentrações testadas.

Na endometriose, ocorre a redução da apoptose ou aumento da proliferação celular, além do aumento de moléculas de adesão celular e citocinas pró-inflamatórias, visto que ocorre o processo de inflamação e invasão celular. Além disso, ocorre o aumento de radicais livres, devido ao comprometimento da desintoxicação do corpo (BINA *et al.*, 2019). Dessa forma, observou-se que o óleo de *C. langsdorffii* diminui o crescimento endometrial com o decorrer do tempo, por possuir propriedades anti-inflamatórias, a partir da redução da infiltração de células inflamatórias, e antioxidantes (PAIVA *et al.*, 2002). Já a CPO, além da sua atividade anti-inflamatória, possui ação citotóxica e induz apoptose em células endometriais (SILVA *et al.*, 2015).

O emprego das nanopartículas na endometriose é realizado devido à capacidade de direcionamento nas células que sofrem o processo de inflamação e liberação do princípio ativo de forma controlada, o que aumenta a eficácia do tratamento (REGIS *et al.*, 2021). A CPO possui uma baixa solubilidade no meio aquoso, devido a sua propriedade apolar, o que justifica a necessidade da sua utilização em forma de nanocomposto, visto que o princípio ativo está presente em maior concentração e pode ser direcionado para a célula-alvo (SILVA *et al.*, 2015).

#### 4 CONCLUSÃO

Diante dos estudos *in vitro* apresentados, conclui-se que a CPO possui um efeito anti-endometriótico, afetando a motilidade, adesão, proliferação e a viabilidade das células de





lesões endometrióticas. Entretanto, mais estudos precisam ser feitos, sobretudo estudos *in vivo*, para que a CPO possa ser utilizada na prática clínica de forma segura e eficaz.

## REFERÊNCIAS

BARRADAS, T. N. *et al.*, Development, Characterization and Evidence of Anti-Endometriotic Activity of Phytocannabinoid-Rich Nanoemulsions. **International Journal of Pharmaceutics**, p. 123049, 2023.

BINA, F *et al.*, Plant-derived medicines for treatment of endometriosis: A comprehensive review of molecular mechanisms. **Pharmacological Research**, v. 139, p. 76-90, 2019.

BORGES, V. R. de A. *et al.*, Development and characterization of poly (lactic-co-glycolic) acid nanoparticles loaded with copaiba oleoresin. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 23, n. 4, p. 343-350, 2018.

BORGES, V. R. de A. *et al.*, Development and pharmacological evaluation of in vitro nanocarriers composed of lamellar silicates containing copaiba oil-resin for treatment of endometriosis. **Materials Science and Engineering: C**, v. 64, p. 310-317, 2016.

DANTAS, H. L. de L.; COSTA, C. R. B.; COSTA, L. de M. C.; LÚCIO, I. M. L.; COMASSETTO, I. . Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien**, v. 12, n. 37, p. 334–345, 2022.

DA SILVA, J. H. *et al.*, Copaiba Oil Resin Exerts an Additive Effect to Babassu Oil on Behavioral Changes in Human Endometriotic Cell Cultures. **Pharmaceutics** (Basel, Switzerland), v. 15, n. 11, p. 1414, 15 nov. 2022.

DA SILVA, J. H. *et al.*, The oil-resin of the tropical rainforest tree *Copaifera langsdorffii* reduces cell viability, changes cell morphology and induces cell death in human endometriotic stromal cultures. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 67, n. 12, p. 1744–1755, 26 set. 2015.

PAIVA, L. A. F. *et al.*, Anti-inflammatory effect of kaurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorffii* on acetic acid-induced colitis in rats. **Vascular Pharmacology**, v. 39, n. 6, p. 303-307, 2002.

REGIS, L. H. V.; DA SILVA, A. F.; GUEDES, DE MELO J. P. O uso de nanotecnologia em fármacos no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, 2021.

