

## Ciências da Saúde

### AÇÃO ANTIINFLAMATÓRIA DO ÓLEO DE COPAÍBA: POSSÍVEL CONTRIBUIÇÃO NO TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA

#### *ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF COPAÍBA OIL: POSSIBLE CONTRIBUTION IN THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME*

Bianca Oliveira Horácio<sup>1</sup>; Vera Lucia Matias Gomes Geron<sup>2</sup>; Michele Thaís Fávero<sup>3</sup>; Guilherme Speretta<sup>4</sup>; Miguel Furtado Menezes<sup>5</sup>.

**RESUMO:** INTRODUÇÃO: A Síndrome Metabólica (SM) é constituída por uma associação de fatores de risco principalmente para doenças relacionadas ao sistema cardiovascular, sendo a resistência à insulina (RI) apontada como principal parâmetro em indivíduos com SM. A obesidade abdominal está intimamente associada à SM, é um marcador de risco tanto metabólico quanto cardiovascular. Uma característica chave nessa patologia é a presença de marcadores inflamatórios na corrente sanguínea, conferindo um estado de inflamação crônica. Estudos sugerem que o tratamento envolve mudanças de hábitos alimentares incluindo a prática regular de exercícios físicos e a utilização de medicamentos alopáticos objetivando a regressão de cada patologia associada a SM, por exemplo, hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemia. No Brasil, é muito comum o uso da “Medicina Popular”, que envolve a utilização de plantas para fins medicinais, sendo chamados de medicamentos fitoterápicos e auxiliam no processo terapêutico. Dentre as diversas substâncias utilizadas, destaca-se o óleo da Copaifera sp., popularmente conhecida como copaíba, um produto natural bastante utilizado com ações anti-inflamatórias e cicatrizantes comprovadas. OBJETIVO: O presente estudo é uma revisão bibliográfica que teve como objetivo avaliar o uso do óleo de copaíba como um componente de auxílio ao tratamento da SM. CONCLUSÃO: Embora não existam estudos disponíveis sobre a relação entre o óleo de copaíba e a SM, existe um conjunto de evidências mostrando uma associação significativa entre o óleo de copaíba e as patologias associadas a SM, no entanto, é necessária a realização de estudos adicionais para confirmar a eficácia do óleo de copaíba no tratamento da SM.

<sup>1</sup> Discente do curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, Ariquemes – RO;

<sup>2</sup> Graduada em Ciências Biológicas, Especialista em Didática do Ensino Superior e Mestre em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará (UFPA). Coordenadora e Docente da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA) Ariquemes-RO;

<sup>3</sup> Doutora e Docente da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA) Ariquemes-RO; Discente do curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, Ariquemes – RO;

<sup>4</sup> Graduação em Educação Física pela Universidade Federal de São Carlos-UFSCar (2005), especialização em Fisiologia do Exercício pela UFSCar (2007), mestrado em Ciências Fisiológicas pelo PIPGCF UFSCar/UNESP (2011) e doutorado em Ciências Fisiológicas pelo PIPGCF UFSCar/UNESP (2016);

<sup>5</sup>; Pós-Doutor em Ciências Fisiológicas pela Universidade Estadual Paulista – UNESP. Coordenador do curso de graduação em Educação Física da FAEMA.

**Palavras-Chaves:** Síndrome Metabólica, Estresse Oxidativo, Inflamação, Óleo de Copaíba

**ABSTRACT:** *INTRODUCTION: The Metabolic Syndrome (MS) consists of a risk factor association mainly for diseases related to the cardiovascular system, with insulin resistance (IR) being the main parameter in people with MS. Abdominal obesity is closely associated with MS and is a risk marker at both metabolic and cardiovascular. A key feature for pathology is the presence of inflammatory markers in the bloodstream, conferring a state of chronic inflammation. Studies suggest that the treatment involves changes in eating habits, including a regular physical exercises and the use of allopathic drugs for the regression of each pathology associated with MS, such as hypertension, diabetes and dyslipidemia. In Brazil, it is very usual to use "Popular Medicine", which involves the use of plants for medicinal purposes, being called phytotherapeutic medicines and help in the therapeutic process. Among them, *Copaifera sp.* oil, popularly known as copaiba, a natural product widely used with proven anti-inflammatory and healing actions. AIM: The present study, is a bibliographic review, aimed to evaluate the use of copaiba oil as an aid component to the treatment of MS. CONCLUSION: Although there are not studies available on the relationship between copaiba oil and MS, there is many evidences showing a significant association between copaiba oil and MS associated pathologies, however, additional studies are needed to confirm the efficacy of copaiba oil in the treatment of MS.*

**Words-Keys:** *Metabolic Syndrome, Oxidative Stress, Inflammation, Copaiba Oil*

## APRESENTAÇÃO

A síndrome metabólica é um distúrbio metabólico comum que resulta da crescente prevalência de obesidade entre a população, a fisiopatologia parece ser em grande parte atribuível à resistência à insulina (RI) com excesso de fluxo de ácidos graxos envolvidos, além disso, um estado pró-inflamatório provavelmente contribui para a síndrome. O aumento do risco de desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular (DCV) exige atenção terapêutica ainda maior. (1)

Com o avançar da idade da população elevam-se as ocorrências de SM, atingindo o ápice na sexta década de

vida para a população masculina e na oitava década de vida para a população feminina, além disso, a ocorrência também é maior na população de baixa renda, em tabagistas e em indivíduos sedentários. (2)

Segundo o “*The Third Report of The National Cholesterol Education Program*”, a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, a ocorrência de alterações em 3 dos 5 fatores de risco caracterizam o diagnóstico de síndrome metabólica, independente da existência de alterações na glicemia. (3) Os fatores considerados são: obesidade abdominal: Circunferência Abdominal (CA) >102 cm

para homens e >88 cm para mulheres; níveis de triglicerídeos (TGL)  $\geq 150$ mg/dl; níveis de colesterol HDL < 40mg/dl para homens e <50mg/dl para mulheres, Pressão Arterial (PA)  $\geq 130/85$  mmHg e aumento dos níveis de glicemia de jejum  $\geq 110$ mg/dl. (3,13)

Alguns fatores como dieta hipercalórica, sedentarismo, herança genética e estresse oxidativo podem estar relacionados a importantes manifestações clínicas como distúrbios lipídicos, obesidade central, resistência insulínica (RI) e disfunção endotelial. A patogênese das manifestações descritas parece estar relacionada ao estresse oxidativo. (4)

A ocorrência da obesidade na população atinge proporções epidêmicas e está relacionada a elevados índices de morbimortalidade cardiovascular. Evidências sugerem que não apenas o excesso de massa corporal, mas, especialmente, a disposição da gordura corporal pode levar a significativas implicações clínicas, pois o acúmulo de gordura visceral é um indicador de risco tanto metabólico quanto cardiovascular e está constantemente associado à síndrome metabólica. (5)

A RI é vista como um elemento de risco cardiovascular independente e já foi

considerada como principal marcador nos indivíduos com associação de fatores de risco cardiovascular, ou seja, portadores da SM. (6)

O diagnóstico da SM parece identificar pacientes com maior risco para DM2 e DCV, comparado à análise de fatores de riscos isolados. A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é também considerada integrante da SM, esta por sua vez, ocorre com maior frequência na população de obesos e DM2 e consiste na principal causa de mortalidade cardiovascular prematura no mundo, especialmente por causar o acidente vascular encefálico (AVE). (7)

Sabe-se que o início e o desenvolvimento da aterosclerose são regulados por mecanismos inflamatórios, e a cascata inflamatória sofre interferência pela resistência insulínica. A SM está associada ao aumento de mediadores inflamatórios na circulação sanguínea, conferindo um estado de inflamação crônica subclínica acompanhada de altos níveis plasmáticos de Proteína C -Reativa (PCR). (8)

O tratamento convencional de primeira escolha para tratar a SM tem sido a união entre a mudança de hábitos alimentares e a prática de exercícios

físicos (3 a 5 vezes na semana, 30 a 60 minutos contínuos). (9) No entanto, além dos tratamentos convencionais, uma prática muito utilizada para o tratamento de inúmeras patologias é a utilização de produtos fitoterápicos, que são medicamentos obtidos de plantas medicinais, atualmente, um produto fitoterápico típico da região amazônica que tem se destacado no âmbito das políticas públicas da Organização Mundial de Saúde de incentivo à prática do uso de plantas medicinais é um óleo extraído da *Copaifera* sp., uma árvore conhecida como: copaíba, pau-de-óleo, copaúva, pertencente à família Leguminosae, subfamília Caesalpinoideae, que apresenta efeitos anti-inflamatório e cicatrizante comprovados. (10, 26)

Dessa forma, o objetivo do presente estudo, através de uma revisão bibliográfica, foi avaliar o uso do óleo de copaíba como coadjuvante no tratamento dos processos inflamatórios que ocorrem em pacientes com a SM.

## 2 METODOLOGIA

A presente pesquisa desenvolveu-se através de revisão bibliográfica, compreendendo estudos retrógrados e atuais, baseado em artigos científicos publicados nas bases científicas indexadas

a U.S. National Library of Medicine National Institutes Health (Pubmed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), considerando estudos publicados entre de 2003 a 2017, com uso de (26) estudos publicados nos últimos cinco anos, afim de garantir maior relevância da temática. Os materiais excludentes foram considerados aqueles que não atingiram de modo significativo o objetivo da pesquisa. Os principais descritores utilizados foram, Síndrome Metabólica, Estresse Oxidativo, Inflamação e Óleo de Copaíba.

## 3 REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 Síndrome Metabólica (SM)

A SM é definida pela união de diversos fatores de risco cardiovasculares associados à obesidade visceral e à RI, que levam ao aumento da mortalidade, principalmente de origem cardiovascular (11). Estes fatores de risco estão ligados por aspectos bioquímicos, fisiológicos, clínicos e metabólicos, e aumentam de forma direta o risco de desenvolvimento de doenças como DM2 e DCV. Sabe-se que, atualmente, a SM tornou-se um problema de saúde pública em virtude de sua alta ocorrência. (12)

Os fatores de risco metabólicos que fazem parte da definição da síndrome

incluem dislipidemia, pressão arterial elevada e glicose plasmática elevada, no entanto, também é importante considerar o estado pró-trombótico e um estado pró-inflamatório. (1)

Alguns trabalhos sugerem que a população com SM teve um aumento de 12% na mortalidade por doenças cardiovasculares comparado à indivíduos sem a síndrome, além disso, o risco de desenvolvimento de doença renal crônica aumenta com a quantidade de fatores de risco da SM. (5)

### 3.1.1 Fisiopatologia

Estudos mostraram que a base do mecanismo fisiopatológico da SM é resultante de fatores como: circunferência de cintura elevada, aumento na secreção de adipocinas e acúmulo de gordura em tecidos metabolicamente ativos, como músculo, fígado e pâncreas.

O excesso de tecido adiposo, especificamente nas vísceras, aumenta a produção de hormônios e citocinas inflamatórias, levando a uma inflamação sistêmica e ocasionando um quadro de resistência insulínica e disfunção endotelial no indivíduo, esse último por sua vez, também está relacionado ao

desenvolvimento de HAS, dislipidemia e DM2, conforme os critérios da SM. (9)

A reação de inflamação estimulada pelos fatores de risco associada à resposta imunológica, são os principais eventos que levam ao processo de aterogênese, formação de placas de ateromas nas paredes das artérias, juntamente com a SM.

Vários estudos afirmam que a presença de inflamação pode anteceder o futuro desenvolvimento de doenças crônicas, uma vez que a grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias se dá pelos adipócitos, desta forma, seriam esperados então altos níveis dessas citocinas em pessoas obesas, preestabelecendo o risco de desenvolvimento da SM. (13)

### 3.2. Resistência à Insulina (RI)

A resistência à insulina é caracterizada por uma disfunção metabólica com modificações intracelulares que resulta em danos na translocação de vesículas que possuem o Transportador de Glicose Tipo 4 (GLUT4), para a membrana, reduzindo a capacidade do músculo esquelético e outros tecidos de captar glicose para as células gerando um estado de hiperglicemia sanguínea.



O tecido adiposo secreta adipocinas pró-inflamatórias como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF $\alpha$ ) as quais estão relacionadas ao desenvolvimento da resistência insulínica associada à obesidade, uma vez que pessoas obesas e diabéticos tipo 2 possuem maior expressão desta adipocina.(14)

Os quadros de RI estão relacionados com a elevada formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), processo denominado estresse oxidativo (EO). Existem indícios sugerindo que o EO realize um papel relevante na fisiopatogênese da RI. (8)

### 3.3 Obesidade e inflamação

A obesidade configura-se por excesso de tecido adiposo com consequente ganho de massa corporal, e é relacionada a diversas comorbidades.

Anteriormente, o tecido adiposo era considerado como um simples e passivo depósito de triacilglicerol e ácidos graxos livres, no entanto, atualmente o tecido adiposo é apresentado como um essencial órgão endócrino e parácrino e quando excessivamente aumentado, principalmente na região visceral, secreta mediadores pró-inflamatórios. (15)

Pesquisadores mostraram que a inflamação induzida pelo estresse metabólico difere da inflamação clássica caracterizada pelos sinais principais de vermelhidão, inchaço, calor e dor. No caso de obesidade, a resposta inflamatória identificada é de natureza distinta. Nesse caso, o fator desencadeante é a quantidade excessiva de nutrientes o qual se manifesta com elevação do tamanho do adipócito (hipertrofia) assim como do seu número de células (hiperplasia). (16)

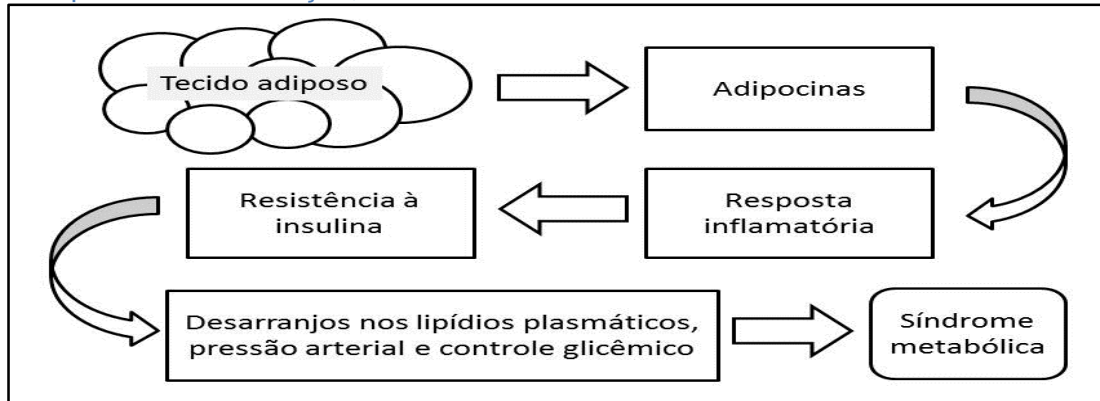
Recentemente, o tecido adiposo vem sendo apontado como uma fonte de intermediadores pró-inflamatórios que colaboram para lesão vascular, RI e aterogênese. As chamadas adipocinas incluem: TNF $\alpha$ , Interleucina-1 (IL-1), Inibidor do Ativador de Plasminogênio (PAI)-1, leptina, angiotensinogênio, PCR e resistina. (15)

É observado o aumento da liberação de mediadores inflamatórios na gordura visceral que também proporciona um quadro de inflamação crônica do próprio tecido adiposo.

A ativação das vias inflamatórias nos adipócitos minimiza os estoques de triglicerídeos e aumenta a mobilização de ácidos graxos livres, que são armazenados de maneira ectópica em

outros tecidos como fígado e tecido muscular, levando a resistência à insulina. (17)

**Figura 1** - Expressões de adipocinas são modificadas pela obesidade estabelecendo um quadro de inflamação,



O quadro de inflamação pode ser a causa do desenvolvimento da RI e de outros desarranjos associados com obesidade, hiperlipidemia e SM. É difícil compreender qual dessas manifestações ocorre primeiro, mas é importante ressaltar o conceito de que a obesidade sempre está associada com um estado inflamatório crônico de baixo grau que favorece tais complicações. (17)

### 3.4. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

A Hipertensão Arterial Sistêmica é uma das importantes manifestações patológicas que caracterizam a SM, estando presente em 30 a 40% dos hipertensos. A HAS tem sido alvo de diversos estudos por sua elevada

prevalência e grande impacto na morbimortalidade da população. (18) Alguns trabalhos relatam um aumento na prevalência de riscos cardiovasculares entre hipertensos com SM. (19)

Recentes dados epidemiológicos propuseram que indivíduos hipertensos ou sujeitos a desenvolverem HAS, ganham mais massa corporal no decorrer da vida, reforçando a hipótese da relação fisiopatológica em ambas as direções (obesidade/hipertensão). (20)

As alterações nos vasos sanguíneos de indivíduos com HAS estão associadas a diversos fatores, dentre eles destaca-se a inflamação. Algumas células inflamatórias, como macrófagos e monócitos acumulam-se nos vasos

sanguíneos e no tecido adiposo durante o princípio e progressão da HAS. Durante o desenvolvimento da HAS ocorrem danos mecânicos nas células endoteliais, promovendo a sinalização e liberação de mediadores inflamatórios. (21)

### 3.5 Dislipidemia

Dislipidemia é definida como um distúrbio que causa alteração nos níveis séricos dos lipídeos, aumentando o colesterol plasmático, triglicérides ou promovendo um baixo nível de Lipoproteína de Alta Densidade (HDL). As causas podem ser genéticas, relacionadas ao estilo de vida, hábitos alimentares e a morbidades como: hipotireoidismo, diabetes mellitus e obesidade. (22)

Indivíduos que apresentam SM caracterizam-se pela baixa concentração de HDL-colesterol e presença de hipertrigliceridemia, sendo esta última fortemente relacionada com a presença de pequenas e densas partículas de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL)-colesterol. O acúmulo de tecido adiposo visceral na SM ocasiona aumento do fluxo de ácidos graxos livres, que são utilizados como substrato para produção hepática de Lipoproteína de Densidade Muito Baixa (VLDL)-colesterol, ricas em triglicérides, o

que resultará na condição de hipertrigliceridemia.

Altas concentrações de citocinas inflamatórias têm sido apontadas como potencial causa da diminuição de HDL-colesterol em indivíduos obesos que não possuem valores de triglicérides elevados. (23)

Alguns componentes da SM como a obesidade abdominal e a dislipidemia, podem estar relacionados ao EO. O aumento de ácidos graxos livres tem sido relatado na estimulação do Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina (NADPH) oxidase a produzir o ânion superóxido. Em contrapartida, a obesidade abdominal está associada à inflamação, sendo esta ativadora de neutrófilos resultando na formação de superóxido. (4)

### 3.6 Tratamentos convencionais da Síndrome Metabólica (SM)

O objetivo do tratamento da SM é melhorar a resistência à ação da insulina. Partindo desse ponto de vista, a perda de massa corporal corresponde à base principal para o tratamento, pois favorece a melhora do quadro de sensibilidade à insulina diminuindo os riscos de complicações cardiovasculares.



O principal aspecto para portadores da SM é o controle dos fatores de risco cardiovascular, que é realizado através de mudanças no estilo de vida, incluindo mudanças nos hábitos alimentares que associada à prática de atividade física, permitirá alcançar e/ou manter a massa corporal ideal. (24)

O tratamento medicamentoso deve seguir as recomendações dos guias estabelecidos para cada fator de risco. A utilização das estatinas no tratamento da dislipidemia reduz o risco de manifestações cardiovasculares em pacientes com SM, e os fibratos também melhoram o perfil lipídico desses pacientes. (2)

O tratamento medicamentoso na SM é indicado no caso de não se obter os resultados esperados apenas com as mudanças no estilo de vida, hábitos alimentares e a realização de atividade física. O tratamento da HAS envolvem quatro principais classes de fármacos anti-hipertensivos como betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonistas de cálcio e bloqueadores dos receptores de angiotensina II. (25)

### **3.7 O potencial terapêutico do óleo de copaíba *Copaifera sp.***

As árvores da *Copaifera sp.* são encontradas nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Norte do Brasil, e são originárias da América Latina e África Ocidental. Da árvore da copaíba pode ser extraído um óleo de coloração que varia de amarelo ouro ao marrom, esse óleo tem sido utilizado para fins medicinais desde a chegada dos portugueses ao Brasil, e atualmente é considerado como um dos produtos naturais amazônicos mais importantes no mercado. (26)

O óleo de copaíba (OC) possui ações já comprovadas cientificamente como: diurética, laxante, antitético, cicatrizante, inibidor tumoral e anti-inflamatória. (26) Dentre essas propriedades a mais estudada foi a anti-inflamatória, onde estudos utilizando modelos em ratos comprovaram o efeito inibitório do edema na inflamação e sugerem que o mecanismo envolvido interfere na atividade ciclooxigenase (COX), que é uma enzima produtora de mediadores da inflamação. (27)

O ácido caurenóico (AC) é o princípio ativo encontrado no óleo-resina de copaíba, classificado como um diterpeno, sendo este o responsável pela ação anti-inflamatória e cicatrizante do óleo. Esse produto natural pode ser utilizado por via oral e tópica e suas

diferentes atividades terapêuticas se diferem de acordo com cada espécie de copaibeira da qual se extrai o óleo-resina. (28)

Segundo Garcia e Yamaguchi (27), os óleos das espécies *C. martii*, *C. officinalis* e *C. reticulata* demonstraram boa e significativa atividade contra bactérias gram-positivas, já a espécie *C. multijuga* Hayne foi considerada como a mais potente ação anti-inflamatória entre as espécies do gênero *Copaifera* pesquisadas em seus estudos, sendo comparada à atividade terapêutica do diclofenaco.

No trabalho de Dias et. al. (29), utilizando camundongos para um modelo de Esclerose Múltipla, uma doença inflamatória crônica autoimune, foi testado se o óleo de copaíba seria capaz de modificar as concentrações de citocinas pró-inflamatórias das células imunes do baço, *in vitro*, onde foi demonstrado que o óleo de copaíba foi eficiente em suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias.

Outros autores observaram através deste estudo, pela primeira vez, o efeito imunomodulador do OC *in vitro*, sobre os mediadores, peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), óxido nítrico (NO), IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-17, demonstrando que o óleo de

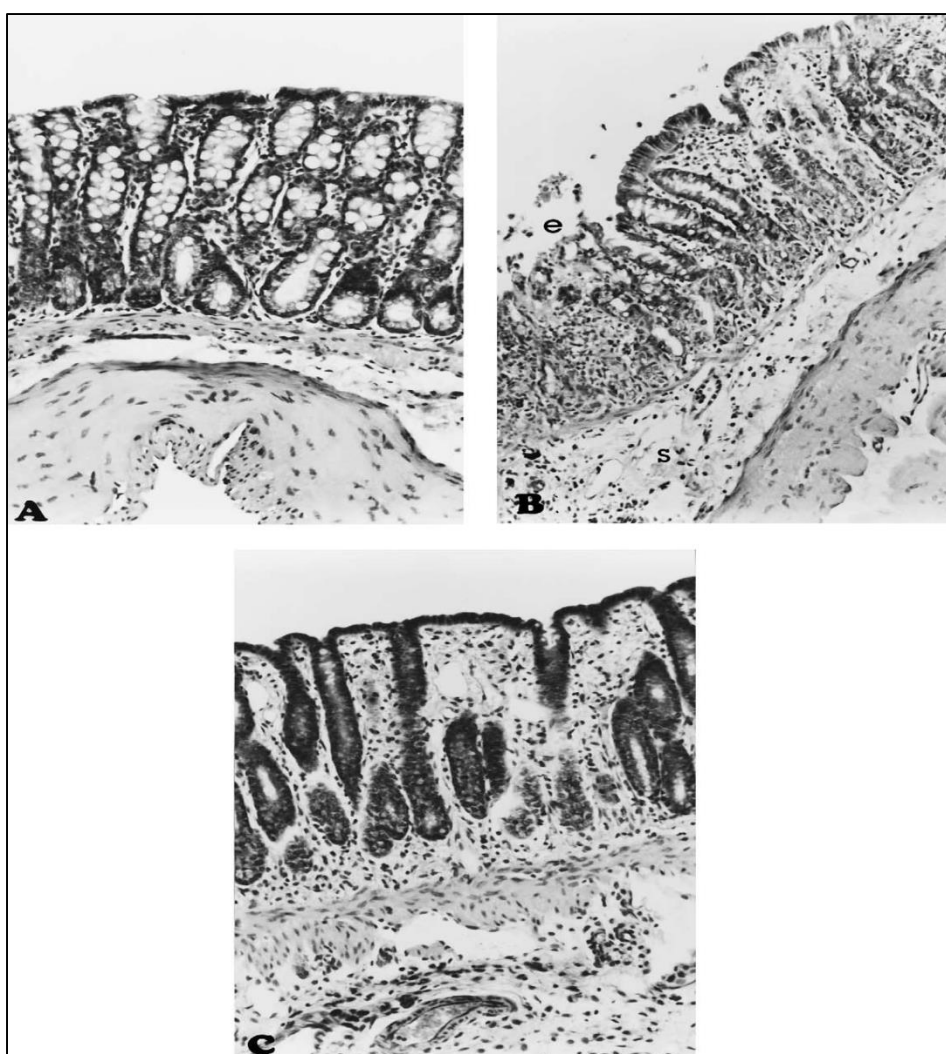
copaíba pode ser eficaz na redução do estresse oxidativo e consequentemente nos processos inflamatórios em pacientes com Esclerose Múltipla, porém, segundo os autores, mais estudos serão necessários para a confirmação da hipótese em animais e em seres humanos.

De acordo com estudos de Paiva et. al. (30), foi avaliado o ácido caurenóico da *Copaifera langsdorfii* na colite induzida pelo ácido acético em ratos, estes foram pré-tratados com ácido caurenóico (50 e 100 mg/kg) oralmente (15 e 2h antes) ou retalmente 2 h antes da indução da colite. Esse estudo revelou uma redução acentuada na pontuação de dano bruto (52% e 42%) e peso úmido de tecido de cólon danificado (39% e 32%) em ratos que receberam 100 mg/kg de ácido caurenóico, respectivamente, por via retal e oral, o pré-tratamento intra-retal com ácido caurenóico ocasionou diminuição da infiltração de células inflamatórias e edema (**Figura 2**).

Os dados sugerem que o ácido caurenóico impede que o ácido acético induza à colite em ratos e este efeito protetor deve-se, em parte, ao seu potencial antioxidante e anti-lipoperoxidativo, no entanto, segundo os autores outras investigações são

necessárias para avaliar a eficácia em outros modelos de colite experimental.

**Figura 2** - Efeito do ácido caurenóico na colite induzida por ácido acético em ratos. Quando comparado com o controle (A), o exame histológico do cólon descendente dos ratos tratados com ácido acético, mostrando camada epitelial desorganizada (e) e edema submucoso (s) com infiltração leucocitária difusa inflamatória com focos necróticos (B). Seções colônicas de ratos tratados retalmente com ácido caurenóico (100 mg / kg) (C) mostraram atenuação à perturbação morfológica e redução de infiltração de células inflamatórias e edema mucoso associado à administração de ácido acético. (30)



Outro estudo, utilizando como modelo de inflamação aguda induzida por carregenina em patas de ratos, avaliou o potencial anti-inflamatório da Copaifera

reticulata. Através do experimento verificou-se a redução do edema induzido nas patas após 1,3 e 6 horas, os resultados indicaram que os componentes

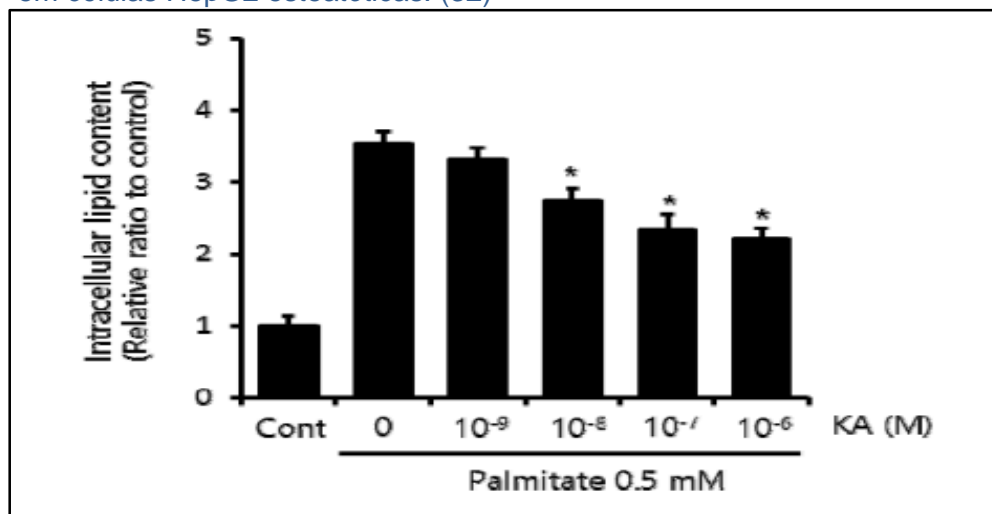
do óleo-resina de copaíba agem inibindo a liberação de mediadores químicos da inflamação, indicando a existência de constituintes com ação anti-inflamatória no óleo-resina. (31)

Um estudo recente de Kim e Younossi (32), utilizando ácido caurenóico apresentou resultados promissores referentes à terapêutica do OC. Nesse trabalho, os autores demonstraram que o AC foi capaz de reduzir a esteatose hepática induzida pelo ácido palmítico

(Gráfico 1), e esse efeito lipogênico está associado à supressão de alguns fatores de transcrição, com esses resultados os autores sugerem que o AC pode ser um potencial tratamento para essa patologia.

A esteatose hepática está associada à síndrome metabólica, e consequentemente, ao aumento da obesidade na população mundial, nesse contexto, o óleo de copaíba pode ser uma importante ferramenta no tratamento das patologias associadas a SM.

**Gráfico 1** - Efeito do ácido caurenóico no conteúdo intracelular de lipídeos em células HepG2 esteatóticas. (32)



Corroborando com o conceito do OC atuando no tratamento da SM, o trabalho de Raga et al.(33), demonstrou que o AC tem efeito hipoglicêmico em camundongos, sugerindo um possível papel terapêutico em indivíduos diabéticos.

Ainda nesse cenário, o trabalho de Hipólito et al. (34), demonstrou o papel do AC que produziu respostas vaso-relaxantes e hipotensoras em ratos. Os autores sugerem que o bloqueio do influxo de cálcio e a ativação do óxido nítrico são

mecanismos envolvidos em tais respostas. Através desses resultados, o trabalho ressalta que a atividade vascular pode ser alterada pelo AC.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo apresenta dados de diferentes autores abordando a utilização do OC no tratamento de diversas patologias associadas a SM, o papel do OC como anti-inflamatório já havia sido descrito por alguns autores Garcia e Yamaguchi (27), Carvalho e Milke (28) e também bastante difundido na medicina popular Pieri et. al. (26). No entanto, além do efeito anti-inflamatório, o OC também já foi descrito por seus efeitos sobre a pressão arterial Hipólito et. al.(34), esteatose hepática Kim e Younossi (32), glicemia Raga et. al. (33), patologias essas que são determinantes para o diagnóstico da SM, tomando por base, as evidências citadas acerca do potencial terapêutico do OC nas patologias associadas a SM, essa revisão de literatura propõe a utilização do OC com finalidades terapêuticas no

tratamento da SM, ressaltando que o OC tem potencial para atuar simultaneamente nas diversas patologias que envolvem a SM, sugerindo que o OC pode contribuir de forma ampla no tratamento, porém é importante reforçar que serão necessários estudos experimentais e clínicos para confirmar esta hipótese. Dessa forma, nossos próximos passos, será avaliar o papel do OC sobre a SM em modelos experimentais. Investigações futuras, dos potenciais terapêuticos do OC, contribuirão para o esclarecimento do uso seguro desse fitoterápico e também ampliará as perspectivas acerca dos tratamentos da SM.

Embora não existam estudos disponíveis sobre a relação direta entre o OC e a SM, existe um conjunto de evidências mostrando uma associação significativa entre o OC e as patologias associadas a SM, no entanto, é necessária a realização de estudos experimentais adicionais para confirmar essa associação entre o OC e a SM.

---

## REFERÊNCIAS

1. ECKEL, Robert H.; GRUNDY, Scott M.; ZIMMET, Paul Z. The metabolic syndrome. *The Lancet*, v. 365, n. 9468, p. 1415-1428, 2005. [citado em 04 de março de 2017].

Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15836891>>.

2. PENALVA, Daniele Q. F. Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento. *Revista Médica de São Paulo*, São Paulo,



v. 87, n. 4, p. 245-250, 2008. [citado em 04 de março de 2017]. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/59086/62072>>.

3. SABOYA, Patrícia Pozas et al. Síndrome metabólica e qualidade de vida: uma revisão sistemática. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, Porto Alegre, v. 24, p. 1-8, 2016. [citado em 06 de março de 2017]. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/pt\\_0104-1169-rlae-24-02848.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/pt_0104-1169-rlae-24-02848.pdf)>.

4. FERREIRA, Ana Lúcia Anjos et al. Síndrome metabólica: atualização de critérios diagnósticos e impacto do estresse oxidativo na patogênese. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, São Paulo, v. 9, n. 1, p. 54-61, 2011. [citado em 06 de março de 2017]. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n1/a1727.pdf>>.

5. EZEQUIEL, Danielle Guedes; COSTA, Mônica Barros; PAULA, Rogério B. Inter-relação entre síndrome metabólica e doença renal crônica. *HU Revista*, Juiz de Fora, v. 34, n. 1, p. 57-63, 2008. [citado em 07 de março de 2017]. Disponível em: <<https://hurevista.ufjf.emnuvens.com.br/hurevista/article/viewFile/35/75>>.

6. RIBEIRO FILHO, Fernando F. et al. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 230-238, 2006. [citado em 08 de março de 2017]. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v50n2/29306.pdf>>.

7. GONÇALVES, Meirele Rodrigues. Prevalência de hipertensão arterial, síndrome metabólica e fatores associados em idosos. Viçosa, 2012. [citado em 06 de março de 2017]. Disponível em: <

<http://locus.ufv.br/bitstream/handle/123456789/2761/texto%20completo.pdf?sequenc e=1&isAllowed=y>>.

8. BAHIA, Luciana et al. O endotélio na síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, Campinas, v. 50, n. 2, p. 291-303, 2006. [citado em 09 de março de 2017]. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v50n2/29312.pdf>>.

9. LEITE, B. F.; JAMAR, G.; CARANTI, D. A. Efeito dos ácidos graxos na Síndrome Metabólica: uma revisão de literatura. *Revista Nutrire: Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição*, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 113-129, 2014. [citado em 09 de março de 2017]. Disponível em: <[http://sban.cloudpainel.com.br/files/revistas\\_publicacoes/416.pdf](http://sban.cloudpainel.com.br/files/revistas_publicacoes/416.pdf)>.

10. BOTELHO, Nara Macedo et al. Efeito do óleo de copaíba intravaginal no tumor de Walker 256 inoculado na vagina e útero de ratas. *Revista Paraense de Medicina*, Belém, v. 26, n. 3, p. 1-7, 2012. [citado em 08 de março de 2017]. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2012/v26n3/a3310.pdf>>.

11. JUNQUEIRA, Camillo L. C.; COSTA, Gerusa M.; MAGALHÃES, Maria E. C. Síndrome Metabólica: o risco cardiovascular é maior que o risco dos seus componentes isoladamente? *Revista Brasileira de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 308-315, 2011. [citado em 09 de março de 2017]. Disponível em: <[http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2011\\_05/2a\\_2011\\_v24\\_n05\\_07sindrome.pdf](http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2011_05/2a_2011_v24_n05_07sindrome.pdf)>.

12. BARBALHO, Sandra Maria et al. Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável? *Jornal Vascular Brasileiro*, Marília, v. 14, n.4, p. 319-327, 2015. [citado em 08 de março de

2017]. Disponível em: <  
<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v14n4/1677-5449-jvb-1677-544904315.pdf>>.

13. VOLP, Ana Carolina P. et al. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 52, n. 3, p. 537-549, 2008. [citado em 09 de março de 2017]. Disponível em: <  
<http://www.scielo.br/pdf/abem/v52n3/a15v52n3.pdf>>.

14. FREITAS, Marcelo C; CESCHINI, Fábio L; RAMALLO, Bianca T. Resistência à insulina associado à obesidade: efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, v. 22, n. 3, p. 139-147, 2014. [citado em 09 de março de 2017]. Disponível em: <  
<https://portalrevistas.ucb.br/index.php/RBCM/article/viewFile/4769/3381>>.

15. GOMES, Fernando et al. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 94, n. 2, p. 273-279, 2010. [citado em 08 de março de 2017]. Disponível em: <  
<http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n2/21.pdf>>.

16 FRANCISQUETI, Fabiane V.; NASCIMENTO, André F.; CORRÊA, Camila R. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. *Revista Nutrire: Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição*, Botucatu, v. 40, n.1, p.81-89, 2015. [citado em 08 de março de 2017]. Disponível em: <  
<http://files.bvs.br/upload/S/1519-8928/2015/v40n1/a4818.pdf>>.

17 VOGT, Barbara Perez. Associações entre síndrome metabólica, inflamação, índices do estado nutricional e de distribuição de gordura corporal em pacientes em hemodiálise crônica, Botucatu, 2013. [citado em 08 de março de

2017]. Disponível em: <  
<http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/108582/000756432.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>.

18. VASCONCELOS, Sandra Mary Lima et al. Hipótese oxidativa da hipertensão arterial: uma minirrevisão. *Revista Brasileira de Hipertensão*, Ribeirão Preto, São Paulo, v. 14, n. 4, p. 269-274, 2007. [citado em 08 de março de 2017]. Disponível em: <  
<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/14-4/12-oxidativa.pdf>>.

19. MARCHI-ALVES, Leila M et al. Componentes da síndrome metabólica na hipertensão arterial. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, Ribeirão Preto, v. 46, n. 6, p. 1348-1353, 2012. [citado em 10 de março de 2017]. Disponível em: <  
<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v46n6/10.pdf>>.

20. BARRETO-FILHO, José Augusto S.; CONSOLIM-COLOMBO, Fernanda M.; LOPES, Heno F. Hipertensão arterial e obesidade: causa secundária ou sinais independentes da síndrome plurimetabólica? *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 9, n. 2, p. 174-184, 2002. [citado em 07 de março de 2017]. Disponível em: <  
<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/9-2/hipertensao3.pdf>>.

21. GALVÃO, André Luiz B. et al. Importância da inflamação na hipertensão arterial: revisão. *Revista Nucleus Animalium*, Ituverava, v. 6, n.1, p. 47-58, 2014. [citado em 11 de março de 2017]. Disponível em: <  
<http://www.nucleus.feituverava.com.br/index.php/animalium/article/view/1012/1439>>.

22. JÚNIOR, José Walison Mainart. Tratamento da dislipidemia e prevenção da aterosclerose no âmbito da Equipe de Saúde Belvedere, em Montes Claros,

Minas Gerais. Montes Claros, 2015. [citado em 14 de março de 2017]. Disponível em: <[https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/Tratamento\\_dislipidemia\\_preven%C3%A7ao\\_aterosclerose.pdf](https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/Tratamento_dislipidemia_preven%C3%A7ao_aterosclerose.pdf)>.

23. PEGOLO, Giovana Eliza. Rastreamento dos fatores de risco para síndrome metabólica em adolescentes eutróficos e com excesso de peso. Araraquara, 2010. [citado em 14 de março de 2017]. Disponível em: <<http://www2.fcfar.unesp.br/Home/Pos-graduacao/AlimentoseNutricao/GiovanaPegoloDO.pdf>>.

24. STEEMBURGO, Thais et al. Fatores dietéticos e síndrome metabólica. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, Porto Alegre, v. 51, n. 9, p. 1425-1433, 2007. [citado em 11 de março de 2017]. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v51n9/02.pdf>>.

25. JACONDINO, Camila Bittencourt. Adesão ao tratamento medicamentoso e não medicamentoso em idosos portadores de síndrome metabólica acompanhados na estratégia saúde da família. Porto Alegre, 2013. [citado em 14 de março de 2017]. Disponível em: <<http://repositorio.pucrs.br/dspace/bitstream/10923/3641/1/000447889-Texto%2bCompleto-0.pdf>>.

26. PIERI, F.A.; MUSSI, M.C.; MOREIRA, M.A.S. Óleo de copaíba (*Copaifera* sp.): histórico, extração, aplicações industriais e propriedades medicinais. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Botucatu, v. 11, n.4, p.465-472, 2009. [citado em 14 de março de 2017]. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbpm/v11n4/a16v11n4.pdf>>.

27. GARCIA, Rosângela Fernandes; YAMAGUCHI, Miriam Harumi. Óleo de copaíba e suas propriedades medicinais:

revisão bibliográfica. Revista Saúde e Pesquisa, Maringá, v. 5, n. 1, p. 137-146, 2012. [citado em 14 de março de 2017]. Disponível em: <<http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/2082/1563>>.

28. CARVALHO, Leonardo O.; MILKE, Leidy T. Importância terapêutica do óleo-resina de copaíba: enfoque para ação anti-inflamatória e cicatrizante. Revista Eletrônica de Farmácia, [s.l.], v. 11, n. 2, p. 25-36, 2014. [citado em 15 de março de 2017]. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/27852/16748>>.

29. DIAS, Débora S. et al. Copaiba Oil Suppresses Inflammatory Cytokines in Splenocytes of C57B1/6 Mice Induced with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE). Molecules – A Journal of Synthetic Organic Chemistry and Natural Product Chemistry, Basel - Suíça, v. 19, n. 8, p. 12814-12826, 2014. [citado em 19 de março de 2017]. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/19/8/12814/htm>>.

30. PAIVA, L.A. et al. Anti-inflammatory effect of kaurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorffii* on acetic acid-induced colitis in rats. Vascular Pharmacology, Fortaleza, v. 39, n. 6, p. 303-307, 2003. [citado em 24 de março de 2017]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14567068>>.

31. MUNIZ, José W.C. et al. Atividade anti-inflamatória do óleo-resina da copaífera reticulata em modelo inflamatório de edema de pata. Belém, 2010. [citado em 24 de março de 2017]. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2009/v23n1/a2037.pdf>>.



32. KIM, C.H.; YOUNOSSI Z.M. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleveland Clinic journal of medicine*, Falls Church, v. 75, n. 10, p. 721-728, 2008. [citado em 27 de março de 2017]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18939388>>.

33. RAGA, D.D. et al. Hypoglycemic effects of tea extracts and ent-kaurenoic acid from *Smallanthus sonchifolius*. *Natural search: Formerly Natural Product Letters*, London, v. 24, n. 18, p. 1771-1782, 2010.

[citado em 28 de março de 2017]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20981618>>.

34. HIPÓLITO, Ulisses V. et al. The semi-synthetic kaurane ent-16 $\alpha$ -methoxykauran-19-oic acid induces vascular relaxation and hypotension in rats. *European Journal of Pharmacology*, Ribeirão Preto, v. 660, n. 2-3, p. 402-410, 2011. [citado em 29 de março de 2017]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21539836>>.