

**Avaliação do potencial de nefrotoxicidade ocasionado pelo uso do Óleo de  
Copaíba em ratos**

**Evaluation of the potential of nephrotoxicity occasioned by the use of Copaíba  
oil in rats**

DOI:10.34119/bjhrv3n6-133

Recebimento dos originais: 20/10/2020

Aceitação para publicação: 28/11/2020

**Juliana Martins Galvão**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)

Endereço: Av. Almirante Barroso, número 3775 – Souza, Belém-PA, Brasil

E-mail: julianamartinsg95@gmail.com

**Rafael Gaspar de Almeida Zell**

Acadêmico de Medicina

Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)

Endereço: Av. Almirante Barroso, número 3775 – Souza, Belém-PA, Brasil

E-mail: rafaelzell.med@gmail.com

**Rosa Helena de Figueiredo Chaves Santos**

Médica veterinária, possui mestrado e doutorado em saúde e produção animal na Amazônia pela Universidade Federal Rural da Amazônia. Docente do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)

Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)

Endereço: Av. Almirante Barroso, número 3775 – Souza, Belém-PA, Brasil

E-mail: rosahelenamedvet@gmail.com

**Edson Yuzur Yasojima**

Médico especialista em cirurgia do aparelho digestivo, possui mestrado em gastroenterologia cirúrgica doutorado em ciência cirúrgica interdisciplinar pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)

Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)

Endereço: Av. Almirante Barroso, número 3775 – Souza, Belém-PA, Brasil

E-mail: yasojima@globo.com

**Ismari Perini Furlaneto**

Bacharel em Farmácia pelo Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), possui mestrado em doenças tropicais (PPGDT/NMT/UFGPA) e doutorado em biologia parasitária na Amazônia (PPGBPA/UEPA/IEC). Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA) e Centro Universitário Metropolitano da Amazonia (FAMAZ)

Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)

Endereço: Av. Almirante Barroso, número 3775 – Souza, Belém-PA, Brasil

E-mail: ismaripf@hotmail.com

**Gabriella Martins Galvão**

Médica graduada pela Universidade do Estado do Pará, residente em pediatria pelo Hospital  
Universitário Bettina Ferro de Souza/ Universidade Federal do Pará  
Instituição: Universidade Federal do Pará (UFPA)  
Endereço: Rua Augusto Corrêa, número 01 – Guamá, Belém-PA, Brasil  
E-mail: gabriellamgalvao@gmail.com

**Michelle Gonçalves Maués**

Acadêmica de Medicina  
Instituição: Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ)  
Endereço: Av. Visconde de Souza Franco, número 72 – Reduto, Belém-PA, Brasil  
E-mail: michellemaues11@gmail.com

**Natália da Silva Streithorst Ornela**

Acadêmica de Medicina  
Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)  
Endereço: Av. Almirante Barroso, número 3775 – Souza, Belém-PA, Brasil  
E-mail: nataliaornela9@gmail.com

**Danilo Nascimento de Barauna**

Acadêmico de Medicina  
Instituição: Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ)  
Endereço: Av. Visconde de Souza Franco, número 72 – Reduto, Belém-PA, Brasil  
E-mail: barauna.danilo@gmail.com

**Bianca da Silva Streithorst Ornela**

Acadêmica de Medicina  
Instituição: Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ)  
Endereço: Av. Visconde de Souza Franco, número 72 – Reduto, Belém-PA, Brasil  
E-mail: biancaornela97@gmail.com

**RESUMO**

Introdução: A ampla utilização do óleo de copaíba pela população pode ser preocupante, visto que esta substância exerce diversos efeitos no organismo. Poucos estudos abordam seu efeito no sistema renal, o que necessita de aprofundamento visto que os rins e suas principais patologias estão associadas à toxicidade de substâncias, muitas vezes desconhecidas. Objetivos: Avaliar o potencial nefrotóxico do uso de óleo-resina de copaíba em ratos. Metodologia: Estudo experimental, prospectivo longitudinal, com intervenção. Foram utilizados 27 ratos da linhagem Wistar, submetidos à administração de óleo de copaíba via gavagem para estudo histopatológico. Os animais foram divididos em: Grupo Controle (GCO) – animais em que foi realizada a administração de soro fisiológico, Grupo Copaíba 7 dias (GCP7) – animais em que foi realizada a administração do óleo de copaíba por 7 dias, Grupo Copaíba 14 dias (GCP14) – animais em que foi realizada a administração do óleo de copaíba por 14 dias e Grupo Copaíba 28 dias (GCP28) – animais em que foi realizada a administração do óleo de copaíba por 28 dias. Resultados: Após o tempo de administração proposto, foi realizada a nefrectomia bilateral dos animais, sendo a peça encaminhada para o histopatológico. Foram analisadas 52 lâminas de rins que não evidenciaram achados de nefrotoxicidade. Conclusão: O estudo não identificou toxicidade a nível histológico do óleo-resina na função renal de ratos dentro da metodologia proposta. Ressalta-se a importância da

busca de mais estudos pelo tema visto que este fitoterápico possui amplo emprego na região Amazônica.

**Palavras-Chave:** Experimentação animal; Rim; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos; Patologia.

### **ABSTRACT**

**Introduction:** The great use of copaiba oil by the population can be worrisome, since this substance produces several effects in the organism. Few studies approach its effect on renal system, demonstrating the need for new studies since the kidneys and their main pathologies are associated with the toxicity of substances, often unknown. **Objectives:** Evaluate the potential nephrotoxicity of the use of copaiba oil-resin in rats. **Methodology:** Experimental, longitudinal, interventional study. 27 Wistar rats were submitted to administration of copaiba oil via gavage for histopathological study. The animals were divided into: Control Group (GCO) – animals in which a saline administration was performed for 28 days; Copaiba Group 7 days (GCP7) – animals in which administration of Copaiba oil was performed for 7 days; Copaiba Group 14 days (GCP14) – animals in which administration of Copaiba oil was performed for 14 days; Copaiba Group 28 days (GCP28) – animals in which administration of Copaiba oil was performed for 28 days. **Results:** After the proposed administration time, a bilateral nephrectomy of the animals was performed, one piece being referred to the histopathological examination. Fifty-two kidney slides were analyzed, which showed no evidence of nephrotoxicity. **Conclusion:** The study did not identify histological toxicity of oil-resin in renal function of rats within the proposed methodology. The importance of the search for more studies by the subject is emphasized since this phytotherapeutic has wide use in the Amazon region.

**Keywords:** Animal experimentation; Kidney; Drug-related Side Effects and Adverse Reactions; Pathology.

## **1 INTRODUÇÃO**

A medicina alopática evolui constante e crescentemente, apesar disso, é grande a parcela da população que se utiliza das plantas medicinais. No início dos anos 90 a Organização Mundial da Saúde (OMS) relatou que 65-80% da população em países desenvolvidos tinham como única forma de acesso à saúde básica as plantas medicinais, o que é fomentado pelos obstáculos existentes ao acesso a alopátia, como por exemplo, a dificuldade de conseguir atendimento médico e em obter medicamentos e exames (VEIGA JV, et al, 2005).

Esta ampla utilização de fitoterápicos com o objetivo de prevenção, tratamento e cura de doenças é percebida principalmente em populações com uma forte cultura regional e tradicional. Estas se utilizam de conhecimentos de comunidades locais, repassados de geração a geração, relacionados a medicamentos feitos a partir de plantas e considerados tratamentos eficazes e altamente seguros, unicamente por serem naturais (CAMPOS SC, et al, 2016).

A comercialização de plantas medicinais por vendedores de ervas ganhou espaço frequente em feiras livres e mercados nas ruas do Norte do Brasil. Neste ambiente, além da venda das plantas,

ganha destaque o comércio das conhecidas “garrafadas”, definidas como preparos líquidos com mistura de várias ervas, sem estudo científico das propriedades destas, com finalidade terapêutica ou uso mágico-religioso (SOUZA GFM, et al, 2016).

As plantas medicinais são produtos de venda livre, o que favorece o uso indiscriminado de suas substâncias ativas por parte da população e torna extremamente importante e necessário o aconselhamento de profissionais da saúde, como médicos e farmacêuticos, visto que estes devem deter conhecimento científico sobre o uso farmacológico de fitoterápicos (LIMA IEO, et al, 2016).

Além disso, as plantas produzem substâncias químicas que possuem diversas propriedades biológicas, muitas das quais ainda não foram estudadas e podem ser tóxicas aos diversos sistemas do corpo humano e, portanto, só deveriam ser utilizadas na terapêutica após serem corretamente identificadas e estudadas principalmente se utilizadas concomitantemente com outros fármacos, podendo causar ação sinérgica e efeitos indesejados (CAMPOS SC, et al, 2016; COLOMBO ML, et al, 2010; GONÇALVES ES, et al, 2014).

No ano de 2012, dados evidenciaram que o número de intoxicações por plantas no Brasil foi de 1026 casos, correspondendo a 1,2% dos casos de intoxicação humana ocorridos no ano citado. É sabido que, no mesmo período, as plantas ocuparam o 13º lugar como causas totais de intoxicação humana. Mesmo que sua ocorrência não seja a mais comum e que poucos casos sejam documentados, os dados estatísticos devem ser analisados com cautela, devido a quantidade de situações não relatadas ser consideravelmente grande e ao amplo uso e venda informal (CAMPOS SC, et al 2016).

Identificar e diagnosticar qual espécie vegetal leva a um quadro tóxico pode ser muito difícil. Entre os principais fatores dificultadores podemos citar a escassez de informações e estudos do potencial tóxico do vegetal, o não relato por parte do paciente sobre o consumo ou contato com a planta e a ausência de profissional adequado para a identificação correta da planta de acordo com os sintomas nos postos de atendimento. A possível toxicidade de plantas medicinais, mesmo que baixa, pode tornar-se extremamente perigosa quando associada à presença de comorbidades no paciente, contraindicações ou interação medicamentosa (CAMPOS SC, et al 2016; TONIN C, et al, 2014).

Câmara et al em seu estudo, aprofundaram a patogênese de plantas cianogênicas no nordeste brasileiro, e relataram que glicosídeos e cianolípídeos liberam ácido cianídrico por meio da ação de hidroxilases, e que situações que gerem danos à esses vegetais, como congelamento, murchidão e secagem aumentam a toxicidade da planta ao ser ingerida (CAMARA ACL, et al, 2014).

Alguns fatores interferem na intensidade tóxica de plantas, como a concentração do composto tóxico no vegetal extraído, quantidade ingerida, espécie, velocidade de ingestão, presença e tipos de alimentos ingeridos simultaneamente, presença de enzimas degradativas no trato gastrointestinal e na planta, entre outros. Tais fatores fomentam a necessidade de maior investigação a respeito destes fatores relacionados à toxicidade nas demais plantas medicinais usadas amplamente no meio contemporâneo (CAMARA ACL, et al, 2014).

O óleo-resina de copaíba é produto da desintoxicação de sua árvore em condições patológicas, tendo função de defesa da planta contra animais, bactérias e fungos (TOBOUTIAB, et al, 2017).

As árvores da copaíba, as Copaibeiras, são comumente encontradas na América Latina e na África Ocidental, e no Brasil são encontradas na região Amazônica, Centro-Oeste e Sudeste. Estudos comprovaram alguns efeitos do óleo-resina como: anti-inflamatório, antisséptico, antimicrobiano, antioxidante, anti-psoriático, entre outros. Este óleo é fornecido e exportado por três principais regiões, sendo que, em cada uma predomina uma espécie: a Copaíba reticulata predomina na Amazônia Oriental; a Copaíba Paupera, predomina na região do Acre (Amazônia Ocidental) e a Copaífera Multijuga, predomina em Manaus (Amazônia Central) (FRANCISCO, SG, 2005; PIERI FA, et al, 2009; MAIA M, et al, 2012; VEIGA V, et al, 2007; GELMINI F, et al, 2012; VEIGA JVF, et al, 2007).

Foi observado que os óleos de Copaíba, em seus variados tipos, têm em sua composição Sesquiterpenos (como o  $\beta$ -Cariofileno) e Diterpenos (como o Ácido Caurenóico), a natureza e a concentração destes podem variar, porém, devem sempre estar presentes neste óleo-resina (VEIGA JV, et al, 2005).

Ainda que estudos evidenciem diversos benefícios do óleo de copaíba, poucas são as pesquisas que demonstram seus efeitos negativos no organismo (MACEDO BN, et al, 2011).

No estudo de Westphal et al. concluiu-se que a copaíba irrita a pleura e o parênquima pulmonar, gerando alterações morfológicas neste órgão e alterando a função respiratória dos ratos. Outra pesquisa comprovou que a copaíba, mesmo em pequenas doses, possui efeito gastropiléxico, pois altera as pregas da mucosa gástrica. Já em 2002, Souza Jr. et al. evidenciaram que, mesmo em baixas doses, este óleo leva a formação de aderências e abscesso na cavidade abdominal dos ratos e também causa irritação peritoneal quando ao ser administrado via gavagem de forma subaguda (WESTPHAL FL, et al, 2007; BRITO MVH, et al, 2001; SOUZA JÚNIOR OG, et al, 2002).

Dentro deste contexto, o uso de plantas medicinais e seus derivados é bem recorrente e pode causar tanto efeitos benéficos quanto efeitos adversos, caracterizando um importante problema de saúde pública.

Visto que o óleo de copaíba é um fitofármaco amplamente utilizado pela população para diversos fins, o presente estudo tem como objetivo identificar a possível toxicidade renal promovida pelo uso deste agente em ratos Wistar.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA) do Centro Universitário do Pará, de acordo com o protocolo número 07/2018.

Os cuidados com os animais atenderam aos preceitos dispostos na Lei nº 11794 de 08 de outubro de 2008, do decreto de nº 6899, em 15 de julho de 2009, de acordo com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal (CONCEA). A pesquisa foi orientada e acompanhada pela médica veterinária Prof<sup>a</sup>. Rosa Helena de Figueiredo Chaves.

### 2.2 AMOSTRA

A pesquisa foi realizada de outubro a dezembro de 2018, sendo utilizados 27 ratos *Rattus norvegicus* da linhagem Wistar, adultos, com idade de aproximadamente 60 dias, pesando entre 120 a 220g, provenientes do Biotério de Reprodução do Instituto Evandro Chagas. Os animais foram randomizados com o auxílio do programa Bioestat 5.3.

O desenho da pesquisa foi um estudo de iniciação científica, experimental, prospectivo longitudinal, com intervenção, grupo controle presente, pesquisa em sujeitos, com dor ou desconforto para o animal, coleta de material biológico em único centro, local, sem financiamento.

### 2.3 DISTRIBUIÇÃO

O estudo foi composto por 4 grupos: Grupo controle (GC) 28 dias, Grupo Copaíba 7 dias (Gcp7), Grupo Copaíba 14 dias (Gcp14) e Grupo Copaíba 28 dias (Gcp28). Os animais foram divididos da seguinte forma:

**Grupo Controle (GC):** composto por 5 animais (Wistar), aos quais foi administrada a solução salina 0,9% na dose de 2mL/Kg, uma vez ao dia, durante 28 dias.

**Grupo 7 (Gcp7):** composto por 7 animais (Wistar), aos quais foi administrado o óleo de copaíba, na concentração de 0,63mL/kg, via gavagem, uma vez ao dia, durante 7 dias.

**Grupo 14 (Gcp14):** composto por 7 animais (Wistar), aos quais foi administrado o óleo de copaíba na concentração de 0,63mL/kg, via gavagem, uma vez ao dia, durante 14 dias.

**Grupo 28 (Gcp28):** composto por 7 animais (Wistar), aos quais foi administrado o óleo de copaíba na concentração de 0,63mL/kg, via gavagem, uma vez ao dia, durante 28 dias.

## 2.4 ÓLEO DE COPAÍBA

O óleo de copaíba utilizado nos experimentos foi extraído da espécie *Copaifera officinalis*, proveniente da Floresta Amazônica brasileira. A parte utilizada da planta foi o exsudato, sem conservantes ou extração com solventes. Em sua composição físico-química, apresentava aparência de líquido transparente com baixa viscosidade, cor marrom claro, odor característico da madeira, índice de acidez de 32.5mg KOH/g, insolúvel em água e possuía entre 30-60% de Beta-cariofileno.

## 2.5 PROCEDIMENTO DE GAVAGEM

Para a realização da gavagem foi realizada a contenção mecânica manual dos animais do experimento com auxílio de flanela (para reduzir o estresse) e inserção de agulha industrializada para gavagem de ratos, com 8 cm de ponta arredondada, de forma gentil, buscando-se evitar o incorreto posicionamento da cânula (administração traqueal) e/ou lesão do aparelho digestivo.

A administração do óleo ocorreu diariamente entre os horários de 14-16 horas, durante 7, 14 ou 28 dias, de acordo com os grupos e dias de eutanásia pré-determinados.

## 2.6 COLETA DE MATERIAL

Ao final do período de administração proposto para cada grupo, os animais foram anestesiados de acordo com o protocolo anestésico preconizado pelo Grupo de Pesquisa Experimental (GPE) do CESUPA no qual foi utilizada a associação de Cloridrato de Xilazina (8 mg/kg) intramuscular, Cloridrato de Ketamina (60 mg/kg) intramuscular, e Fentanil (0,03 mg/kg), sendo o primeiro fármaco aplicado 5 minutos antes do segundo e estando os animais sob supervisão de um médico veterinário durante todos os procedimentos. Os mesmos permaneceram respirando espontaneamente durante os procedimentos. Para confirmar que o animal se encontrava em plano anestésico, foram testados o reflexo caudal, verificado pelo pinçamento caudal; podálico, pela pressão interdigital e das vibrissas, os quais deveriam estar ausentes.

Após indução anestésica, os animais foram posicionados em decúbito dorsal e tiveram seus membros fixados, com esparadrapo, a uma prancha cirúrgica (20x30 cm). Em seguida procedeu-se com a antissepsia e colocação de campo operatório.

Foi realizada uma incisão abdominal mediana xifopúbica para acesso ao meio intracavitário, para a realização da nefrectomia total bilateral. Durante o acesso, os vasos (artéria e veia) renais e o ureter foram dissecados e ligados em separado, utilizando-se fio seda 4-0, sendo depois seccionados para a remoção dos órgãos inteiros, preservando as glândulas adrenais.

Os rins foram pesados em balança analítica digital e armazenados em frasco contendo solução de formol tamponado a 10% (CH<sub>2</sub>O). Antes de serem pesados, a gordura perirrenal foi cuidadosamente retirada, mantendo as cápsulas renais íntegras. As artérias, as veias e os ureteres foram seccionados junto aos hilos renais.

## 2.7 EUTANÁSIA

Para a realização da eutanásia dos animais, foi feita a administração via inalatória com sobredose de isoflurano 6% CAM no tempo previsto para cada grupo, devido seu efeito rápido e sua biotransformação ser baixa, na tentativa de garantir a maior preservação do órgão a ser avaliado. A eutanásia ocorreu nos 7º, 14º e 28º dias e a confirmação do óbito se deu pela verificação da ausência dos batimentos cardíacos e da respiração.

## 2.8 ANÁLISE MICROSCÓPICA

Os órgãos coletados e preservados foram encaminhados para o Laboratório de Histopatologia da Clínica Odontológica do CESUPA. As amostras foram devidamente interpretadas e descritas por um profissional patologista.

A avaliação da nefrotoxicidade foi realizada a partir da análise histopatológica das lâminas confeccionadas a partir dos fragmentos do rim coletado dos animais do experimento, seguindo a identificação dos achados microscópicos mais comuns em fase aguda e crônica, com destaque para a presença de infiltrado leucocitário.

## 3 RESULTADOS

Durante a realização dos experimentos não foi observado o óbito de nenhum animal antes das eutanásias programadas, assim como não foram identificados sinais de lesões, traumas e/ou infecções durante os procedimentos diários. As gavagens ocorreram sem quaisquer intercorrências durante sua administração, não sendo verificadas complicações oriundas desde procedimento.

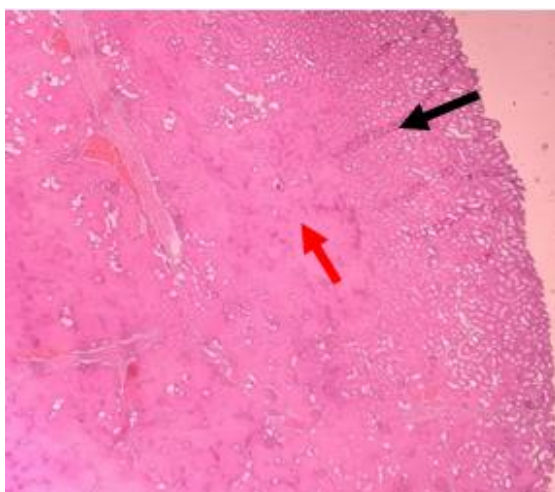


O tempo médio dos procedimentos cirúrgicos realizados foi de 25 minutos (20 a 30 minutos por rato), compreendendo desde o momento de incisão da pele até o fechamento a mesma.

Após a exérese dos rins, em análise macroscópica, não foram observados sinais de flogose ou infecção. Foram analisadas histologicamente 52 lâminas produzidas a partir do material encaminhado, 10 correspondentes ao grupo Controle, 14 correspondentes ao grupo de sete dias (G7), 14 correspondentes ao grupo de 14 dias (G14) e 14 para o grupo de 28 dias (G28).

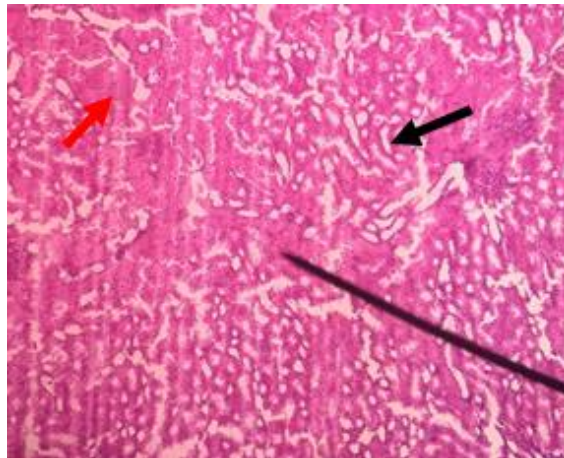
No grupo Controle foi observado parte medular composta por túbulos coletores caracterizados por epitélio cúbico simples em permeio a tecido conjuntivo frouxo ricamente celularizado. Em direção ao córtex renal, as células epiteliais apresentaram uma morfologia cilíndrica. Continuando em direção ao córtex renal, foram observados túbulos compostos por epitélio cúbico simples e com o lúmen estreito (túbulo contorcido proximal). Em permeio aos ductos, notaram-se estruturas capsulares revestida por epitélio pavimentoso simples e em seu interior células endoteliais, mesangiais e podócitos (cápsula de Bowman). Não foram identificados sinais de toxicidade ou qualquer alteração histopatológica nos fragmentos analisados, e por isso todos os grupos apresentaram o mesmo padrão de normalidade na avaliação miscoscópica.

**Figura 1** - Corte histológico de rim animal GC-5 em aumento de 10x, Região de Córtex (seta preta) e medula renal (seta vermelha). Não foi visualizado infiltrado inflamatório, lesões, degeneração ou necrose, sendo mantidos os aspectos morfológicos de acordo com o padrão de normalidade para a espécie.



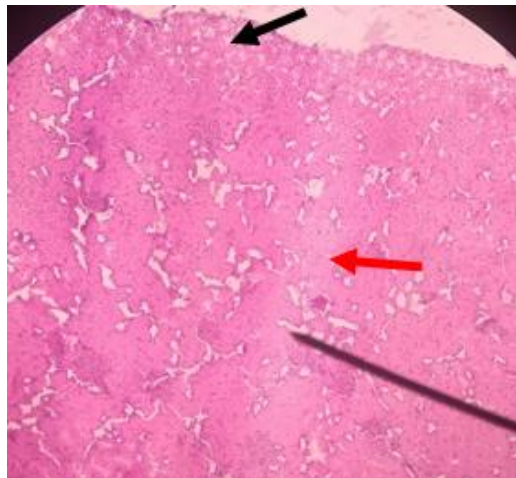
**Fonte:** Arquivo pessoal, 2018.

**Figura 2** - Corte histológico de rim animal G7-1 em aumento de 40x. Região de Córtex (seta preta) e medula renal (seta vermelha). Não foi visualizado infiltrado inflamatório, lesões, degeneração ou necrose, sendo mantidos os aspectos morfológicos de acordo com o padrão de normalidade para a espécie.



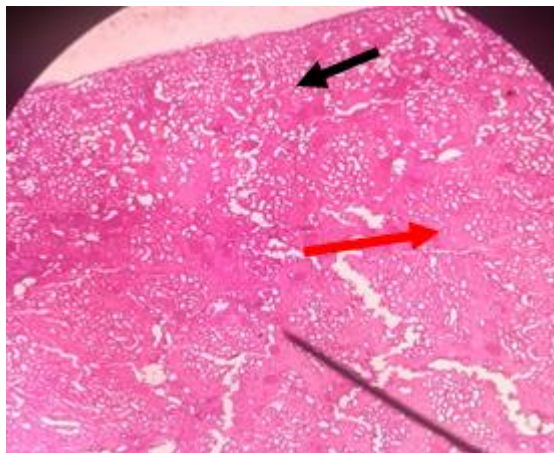
**Fonte:** Arquivo pessoal, 2018.

**Figura 3** - Corte histológico de rim animal G14-7 em aumento de 10x. Região de Córtex (seta preta) e medula renal (seta vermelha). Não foi visualizado infiltrado inflamatório, lesões, degeneração ou necrose, sendo mantidos os aspectos morfológicos de acordo com o padrão de normalidade para a espécie.



**Fonte:** Arquivo pessoal 2018.

**Figura 4** - Corte histológico de rim animal G28-3 em aumento de 10x. Região de Córtex (seta preta) e medula renal (seta vermelha). Não foi visualizado infiltrado inflamatório, lesões, degeneração ou necrose, sendo mantidos os aspectos morfológicos de acordo com o padrão para a espécie.



Fonte: Arquivo pessoal 2018.

Analisando as imagens, é possível identificar a ausência de anormalidades como infiltrado leucocitário, perda da relação cortico-medular, glomerulosclerose global, hiper celularidade mesangial, vacuolização tubular isométrica, atrofia tubular e fibrose intersticial (SINHA A, et al, 2013).

Durante a realização dos experimentos não foi observado o óbito de nenhum animal antes das eutanásias programadas, assim como não foram identificados sinais de lesões, traumas e/ou infecções durante os procedimentos diários. As gavagens ocorreram sem nenhum tipo de intercorrência durante sua administração, sem necessidade de intervenções terceiras, tendo ocorrido dentro do período de tempo previsto.

#### 4 DISCUSSÃO

Atualmente, é evidente a ampla utilização do óleo-resina de copaíba por parte da população, de forma indiscriminada e sem orientações médicas. A partir disso, constata-se a extrema importância de estudar e compreender as possíveis implicações sistêmicas deste fitoterápico no organismo. Dessa forma, alguns estudos aprofundaram os efeitos da substância nos sistemas nervoso, hepático, respiratório, dentre outros, todavia seu impacto na função renal é ainda pouco estudado, necessitando, portanto, do desenvolvimento de mais trabalhos que abordem esta temática (SANTOS AG, et al, 2010; AMARAL AV, 2017).

Estudos em animais que evidenciam toxicidade de substâncias são responsáveis pela interrupção do desenvolvimento e utilização de muitos compostos medicamentosos, e um dos principais motivos para isso é o fato de a lesão renal ser uma das toxicidades mais comumente

observadas. Muitos fármacos promissores em desenvolvimento são submetidos a inúmeros testes para a identificação de nefrotoxicidade, sendo a análise histopatológica determinante ao identificar lesão renal, capaz de interromper precocemente o avanço da elaboração e/ou utilização de um fármaco, mesmo quando valores normais de uréia e creatinina são observados (DIETERLE F, et al, 2008; GOODSaid FM, et al, 2009).

O estudo de Shemesh et al observou que a toxicidade renal pode ser melhor identificada e analisada pelo exame histopatológico, com destaque para o achado de lesão em células tubulares. Isso por que os níveis de ureia e creatinina séricas são excelentes indicativos de alteração de função renal em patologias, porém não são os melhores parâmetros para avaliação de injúria renal, além disso, não é obrigatório que a alteração de função e a injúria aconteçam concomitantemente, o que torna o estudo histopatológico um método mais confiável para este tipo de avaliação (SHEMESH O, et al, 1985).

Animais com alterações histopatológicas características de nefrotoxicidade, de acordo com Yamasowa et al, costumam ter uma supra-regulação de uma proteína tubular renal denominada Kim1 (Kidney Injury Molecule-1). Segundo Goodsaid et al, mesmo com o desenvolvimento e identificação de novos biomarcadores mais específicos para a avaliação de injúria renal, há uma grande necessidade da realização da análise histopatológica, por ser atualmente o método de avaliação mais confiável. A partir disso, percebe-se que a somatória destes dois métodos de avaliação, pode consolidar uma metodologia ainda mais confiável para o diagnóstico de nefrotoxicidade por substâncias, o que sugere o desenvolvimento de mais estudos desta correlação (YAMASOWA H, et al, 2005; GOODSaid FM, et al, 2009).

A toxicidade de substâncias que promovem injúrias no tecido renal costuma promover lesão tubular aguda, a qual possui aspectos histológicos característicos. Nestas circunstâncias, as células renais perdem a borda em escova e sofrem um processo de vacuolização citoplasmática não isomérica, processo este que é seguido por fragmentação citoplasmática de células tubulares e que podem desprender-se completamente no lúmen, produzindo cilindros obstrutivos (PIETERS TT, et al, 2019).

Com o aumento da pressão intraluminal e consequentes alterações morfológicas no citoesqueleto, a dilatação tubular torna-se um achado comum nestes casos. Outras evidências desta patologia incluem edema intersticial, sinais de apoptose e necrose, atrofia tubular, fibrose intersticial e dependendo do tempo e intensidade da lesão, pode levar a uma glomeruloesclerose, que culmina em doença renal terminal (PIETERS TT, et al, 2019).

De acordo com a metodologia aplicada, o presente estudo não identificou nenhum dos padrões de alterações histopatológicas por lesão renal encontrados nas literaturas citadas, com possível etiologia de nefrotoxicidade, não sofrendo interferência do tempo de administração do óleo. Este achado ressalta a importância do estabelecimento de novos métodos de estudo para identificação de nefrotoxicidade.

Apesar do potencial terapêutico do óleo-resina, o estudo de Cavalcanti et al investigou o Ácido Caurenóico, uma substância bioativa ricamente presente no óleo-resina da copaíba, e indicou que este Diterpeno induz genotoxicidade contra fibroblastos de pulmão de hamster chinês, provocando aumentos significativos nos danos celulares. No entanto, outras pesquisas, sugerem que o Ácido Caurenóico possui ações anti-inflamatórias, hipotensoras, diurética in vivo, antimicrobiana e ações citotóxicas in vitro. Diante deste paradoxo, ressalta-se a importância de estudos mais aprofundados sobre o potencial de genotoxicidade do Ácido Caurenóico no parênquima renal (CAVALCANTI BC, 2006; PAIVA L, et al, 2004; LEANDRO L, et al, 2012).

Em 2018, Pereira et al analisaram os extratos da casca do caule bruto etanólico (EE) e acetato de etila (EA) de Copaiba multijuga e relataram que estes não causaram efeitos nefrotóxicos e hepatotóxicos, e além disso, reduziram vários dos efeitos tóxicos causados pela superdosagem de paracetamol (BRITO M, et al 2005; PEREIRA DL, et al, 2019).

Em 2017, o estudo de Brito et al. demonstrou a possibilidade de ação benéfica de micropartículas matriciais de *Copaífera Langsdorffii* sobre os rins, atuando como substância “antilitíase” e também apresentando propriedades diuréticas (BRITO, MVH, et al 2017).

Já em 2014, Gonçalves avaliou a segurança de uso do óleo de *Copaifera multijuga* Hayne (Fabaceae), concluindo que o óleo possui baixa toxicidade por via oral, contudo a administração repetida do óleo-resina em ratos e coelhos produziu nefrotoxicidade, requerendo estudos mais detalhados (GONÇALVES EDS, 2014).

É relevante se atentar ao fato de que cada óleo-resina extraído tem atributos próprios que, de acordo com cada espécie, irão variar, ou seja, provavelmente as propriedades terapêuticas têm seus níveis de atividade variados de acordo com cada espécie. Além disso, é importante ressaltar que é bem provável que, além da genética, variáveis como a temperatura, o clima, e aspectos relacionados à fauna e flora também interfiram diretamente na composição e, conseqüentemente, nas propriedades deste óleo (CARVALHO L, et al, 2019).

Diante deste contexto, observa-se que são escassas as pesquisas sobre a toxicidade do óleo-resina de *Copaíba* e que os resultados de alguns estudos são controversos. Muitas de suas

propriedades precisam ser estudadas mais a fundo, para que se possa investigar até que ponto este fitoterápico é seguro para o organismo.

Cabe ainda ressaltar que, dentre algumas dificuldades que foram encontradas durante o desenvolvimento do presente estudo, descreve-se as limitações e intercorrências que comprometeram de forma significativa os resultados deste trabalho. Os testes de genotoxicidade do óleo por Micronúcleo e Ensaio Cometa, propostos inicialmente, não foram realizados devido à impossibilidade por questões de saúde do pesquisador que realizaria essa atividade. É importante ressaltar que foram firmadas as parcerias no início do projeto, bem como foi repassada a ciência do início de administração do agente nos animais ao mesmo, no entanto, no período proposto para aplicação do teste não foi possível sua realização.

O protocolo de pesquisa para realização dos testes de toxicidades necessita de aplicação imediata, e por isso não pôde ser realizada a coleta do material para posterior análise, inviabilizando a coleta desses dados, sendo mantida, portanto, apenas a análise histológica após administração do óleo.

## **5 CONCLUSÃO**

Os resultados apresentados não identificaram a interferência do óleo-resina de copaíba na função renal, dentro da metodologia proposta para o presente estudo. O tempo da administração para cada grupo não exerceu influência nos achados histopatológicos.

Evidenciou-se também a necessidade da realização de mais estudos relacionados aos possíveis efeitos tóxicos do óleo de copaíba no sistema renal, haja vista que, demonstrou-se durante este estudo, principalmente pela escassez de informações sobre o tema no meio científico, que nos últimos cinco a dez anos não têm sido feitas pesquisas relacionadas aos potenciais efeitos nefrotóxicos do óleo de copaíba.

**REFERÊNCIAS**

AMARAL AV. Avaliação do efeito neuroprotetor do óleo-resina de *Copaifera reticulata* Ducke (copaíba) em modelo de doença de parkinson induzido por 6-ohda em camundongos. Belém-PA: Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, 2017. Trabalho de Conclusão do Curso em Ciências Biológicas.

BRITO M, MOREIRA R, TAVARES M, CARBALLO M, CARNEIRO T, SANTOS A. Efeito do óleo de copaíba nos níveis séricos de uréia e creatinina em ratos submetidos à síndrome de isquemia e reperfusão renal. *Acta Cir. Bras.* 2005; 20(3): 243-46.

BRITO, MVH; OLIVEIRA, RVB; MORAIS, MR; MIRANDA, JS; REIS, JMC. Stomach analysis after the administration of copaiba oil: experimental study in rats. *Gastroenterol. Endosc. Dig.* 2001; 20(3):78-82.

BRITO MVH, YASOJIMA EY, RIBEIRO JUNIOR RG, PINTO LS, CARBALLO MS, MONTEIRO AM et al. Matrix Microparticles of Copaiba Oil (*Copaifera langsdorffii*) on Renal Physiology: Patent Review. *International archives of Medicine.* 2017;10(241).

CÂMARA ACL; DALCIN L; SOTO-BLANCO B. Patogênese, sinais clínicos e epidemiologia das intoxicações por plantas cianogênicas no nordeste brasileiro. *Semina: Ciências Agrárias, Londrina, Vol. 35, n. 4, p. 1961-72, jul./ago. 2014*

CAMPOS SC; SILVA CG; CAMPANA PRV; ALMEIDA VL. Toxicidade de espécies vegetais. *Rev. Bras. Pl. Med., Campinas, v.18, n.1, supl. I, p.373-82, 2016.*

CARVALHO L; MILKE L. IMPORTÂNCIA TERAPÊUTICA DO ÓLEO-RESINA DE COPAÍBA: ENFOQUE PARA AÇÃO ANTIINFLAMATÓRIA E CICATRIZANTE. REF [Internet]. 30º de junho de 2014 [citado 15 de março de 2019];11(2):12. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/27852>.

CAVALCANTI BC. Avaliação do potencial genotóxico e mutagênico do ácido caurenóico, um diterpeno isolado da planta *Copaifera Langsdorffii* Desf. (Leguminosae). 2006. 95 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006.

COLOMBO ML, ASSISI F, DELLA PUPPA T, MORO P, SESANA FM, BISSOLI M, & DAVANZO F. (2010). Most commonly plant exposures and intoxications from outdoor toxic plants. *Journal of pharmaceutical sciences and research.* 2010; 2(7), 417-25

DIETERLE F, MARRER E, SUZUKI E, GRENET O, CORDIER A & VONDERSCHER J. Monitoring kidney safety in drug development: emerging technologies and their implications. *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.* 11, 60–71 (2008).

FRANCISCO SG. Uso do óleo de resina de Copaíba (*Copaifera Officinalis* L.) Em inflamação ginecológica. *Femina.* 2005; 33(2): 89-93.

GELMINI F, BERETTA G, ANSELMINI C, CENTINI M, MAGNI P, RUSCICA M, MAFFEI FACINO R. (2013). GC–MS profiling of the phytochemical constituents of the oleoresin from

Copaiferalangsdorffii Desf. and a preliminary in vivo evaluation of its antipsoriatic effect. *International Journal of Pharmaceutics*, 440(2), 170–78. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.08.021

GONÇALVES EDS. Avaliação da segurança de uso do óleo de Copaifera multijuga Hayne (Fabaceae). 2014. Dissertação (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Departamento de ciências farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014.

GONÇALVES EDUARDO S, SILVA JULIANO R, GOMES CAMILA L, NERY MELISSA BL, NAVARRO DANIELA MAF, SANTOS GEANNE K.N et al. Effects of the oral treatment with Copaifera multijuga oil on reproductive performance of male Wistar rats. *Rev. bras. farmacogn.* [Internet]. 2014 June; 24(3):355-62. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-695X2014000300355&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2014000300355&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2014.07.014>

GOODSAID FM, BLANK M, DIETERLE F, HARLOW P, HAUSNER E, SISTARE F, THOMPSON A, VONDERSCHER J. Novel Biomarkers of Acute Kidney Toxicity. *Journal of American Society For Clinical Pharmacology and Therapeutics*. August, 2009.

LEANDRO L, DE SOUSA VARGAS F, BARBOSA P, NEVES J, DA SILVA J, DA VEIGA-JUNIOR V. Chemistry and Biological Activities of Terpenoids from Copaiba (Copaifera spp.) Oleoresins. *Molecules*. 2012;17(4):3866-89.

LIMA I.E.O., NASCIMENTO L.A.M., SILVA M.S.. Comercialização de Plantas Medicinais no Município de Arapiraca-AL. *Rev. bras. plantas med.* [Internet]. 2016 June [cited 2019 Apr 16]; 18(2): 462-72. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-05722016000200462&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722016000200462&lng=en). [http://dx.doi.org/10.1590/1983-084X/15\\_201](http://dx.doi.org/10.1590/1983-084X/15_201).

MACEDO BOTELHO N, VIDIGAL CARVALHO R, TAVARES DE MOURA BRASIL MATOS L, COSTA CORRÊA S, COSTA LOBATO R, BAÍA BRITO R. Estudo morfológico do efeito subagudo de altas doses do óleo de copaíba em ratos. *Rev. para med.* 2011;25(1).

MAIA M. Tratamento com óleo de copaíba após lesão isquêmica focal do córtex motor de ratos adultos. Monografia (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de Biomedicina. Universidade Federal do Pará; Belém, 2012.

PAIVA L, GURGEL L, DE SOUSA E, SILVEIRA E, SILVA R, SANTOS F et al. Protective effect of Copaiferalangsdorffii oleo-resin against acetic acid-induced colitis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004;93(1):51-6.

PEREIRA DL, CUNHA APS, CARDOSO CRP, ROCHA CQ, VILEGAS WSAP et al. Antioxidant and hepatoprotective effects of ethanolic and ethyl acetate stem bark extracts of Copaiferamultijuga (Fabaceae) in mice. *Acta Amaz.* [Internet]. 2018 Dec [cited 2019 Mar 20]; 48(4): 347-57. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0044-59672018000400347&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0044-59672018000400347&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/1809-4392201704473>.

PIERI FA, MUSSI MC, MOREIRA MAS. Óleo de copaíba (Copaifera sp.): histórico, extração, aplicações industriais e propriedades medicinais. *Rev. bras. plantas med.* [Internet]. 2009 [cited 2019 Feb 24]; 11(4):465-72. Available from:



[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-05722009000400016&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722009000400016&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722009000400016>.

PIETERS, TT et al. "Histological characteristics of Acute Tubular Injury during Delayed Graft Function predict renal function after renal transplantation "Physiological reports vol. 7,5 (2019): e14000.

SANTOS A.G. Efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores do óleo-resina de *Copaifera reticulata* ducke após lesão excitotóxica do córtex motor de ratos adultos. Belém-PA: Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, 2010. Trabalho de pós-graduação em neurociências e biologia celular.

SINHA A, SHARMA A, MEHTA A, GUPTA R, GULATI A, HARI P, DINDA AK, BAGGA A. Calcineurin inhibitor induced nephrotoxicity in steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Journal of Nephrology*, vol. 23, issue 1, pages 41-6, 2013.

SHEMESH O, GOLBETZ H, KRISS JP & MYERS BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 28, 830–38 (1985).

SOUZA GFM, SILVA MRA, MOTA ET, TORRE AM, GOMES JP. Plantas medicinais x raizeiros: uso na odontologia. *Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac.* [periódico na Internet]. 2016 Set [citado 2019 Abr 16] ; 16( 3 ): 21-9. Disponível em: [http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1808-52102016000300004&lng=pt](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102016000300004&lng=pt).

SOUZA JÚNIOR OG, GUIMARÃES NETO HP, PINTO NT, SANTOS MT, CARVALHO RA. Macroscopic findings in peritoneal cavity of rats after injection of copaiba oil. *Rev. Para. Med.* 2002; 16(1):14-8.

TOBOUTIAB PL, MARTINS TCA, JEANEPEREIRA T, MUSSIC MCM. Antimicrobial activity of copaiba oil: A review and a call for further research. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, VoL. 94, October 2017, Pages 93-9.

TONIN C; ZILLY A. Plantas medicinais e sua toxicidade. Os desafios da escola pública paranaense na perspectiva do professor, vol. 1, cadernos PDE, versão online, 2014.

VEIGA V, ROSAS E, CARVALHO M, HENRIQUES M, PINTO A. Chemical composition and anti-inflammatory activity of copaiba oils from *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke, *Copaifera reticulata* Ducke and *Copaifera multijuga* Hayne—A comparative study. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;112(2):248-54.

VEIGA JÚNIOR V, PINTO A, MACIEL M. Plantas medicinais: cura segura?. *Quím.Nova*;28(3):519-28; 2005.

VEIGA JUNIOR VF., ANDRADE JMA., FERRAZ IDK., CHRISTO HB., PINTO AC.. Constituintes das sementes de *Copaifera officinalis* L. *Acta Amaz.* [Internet]. 2007 [cited 2019 Mar 19] ; 37( 1 ): 123-26. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0044-59672007000100015&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0044-59672007000100015&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0044-59672007000100015>

WESTPHAL FL; DE LIMA LC; GUIMARÃES RA; DE SOUZA RFS; DO COUTO SB; NAKAJIMA SR. Avaliação das alterações pleuropulmonares após a injeção de óleo de resina de copaíba, extrato aquoso de crájiro e polivinilpirrolidona iodado (PVPI) na pleura e parênquima pulmonar de ratos. Rev. do Col. Bras. de Cirurg. 2007; 34(3): 170-6.

YAMASOWA H, SHIMIZU S, INOUE T et al. Endothelial NO contributes to the renal protective effects of ischemic preconditioning. J Pharmacol Exp Ther, 2005, vol 312, pg 153-59.