

ÓLEO DE COPAÍBA COMO AGENTE CICATRICIAL: UMA AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA PRELIMINAR EM FERIDAS CUTÂNEAS ABERTAS EM RATOS

**CRISTINA PINTO MUNDSTOCK¹; CLÁUDIA BEATRIZ DE MELLO MENDES¹;
 ALANA HIJANO¹; MARIANA TEIXEIRA TILLMANN²; SAMUEL RODRIGUES
 FÉLIX³; MÁRCIA DE OLIVEIRA NOBRE⁴**

¹Graduanda em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Pelotas – tina.munds@hotmail.com

²PPGVET- Universidade Federal de Pelotas – mariana.teixeira.tillmann@gmail.com

³PNPD – Universidade Federal de Pelotas – samuelf@gmail.com

⁴Professora, Dra. Faculdade de Veterinária Universidade Federal de Pelotas – marciaonobre@gmail.com (CNPq nº 305072/2012-9)

1. INTRODUÇÃO

O sistema tegumentar é um órgão elástico que possui regeneração rápida, importante no auxílio ao dano tecidual (WONG et al.; 2013). A descontinuidade desse sistema, após uma injúria, desencadeia um processo cicatricial que consiste em uma cascata de eventos celulares que interagem para que ocorra a repavimentação e a reconstituição do tecido, envolvendo os processos de inflamação, proliferação e remodelação (ISAAC et al.; 2010).

Imediatamente após o dano tecidual ocorre a formação do coágulo, que ajuda na coaptação da ferida. Além disso, há liberação de substâncias que servem de estímulo para o início da fase inflamatória, onde leucócitos polimorfonucleares e macrófagos, responsáveis pela fagocitose de bactérias e corpos estranhos, migram para o local da ferida (BALBINO et al.; 2005). Após o período de inflamação ocorre o processo de proliferação celular, responsável pela oclusão da ferida. A partir da migração de células endoteliais para o local da lesão sucede-se a contração da ferida que ajuda a diminuir a superfície cutânea prejudicada. Ao final do processo cicatricial ocorre a fase de maturação, período de remodelação tecidual no qual há aumento da força de tensão e diminuição do tamanho da cicatriz (MANDELBAUM et al.; 2003).

A utilização de plantas com fins medicinais para tratamento, cura e prevenção de doenças é uma das mais antigas formas de prática medicinal. Dentre elas está a Copaíba (*Copaifera spp.*) que é amplamente distribuída pelo Brasil (BOTELHO et al.; 2010). Ela produz um óleo descrito na literatura principalmente pelos seus efeitos antiinflamatório e cicatrizante de feridas em geral, sendo estes pesquisados em vários modelos experimentais (ESTEVÃO et al.; 2009). Porém, estudos mostram que o óleo de copaíba em doses elevadas causa efeitos colaterais como náuseas e vômitos, mas não há registros sobre a dose correta (BOTELHO et al.; 2010). Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade cicatrizante do óleo de Copaíba nas concentrações de 20% e 50% através de análise histológica das fases do processo cicatricial.

2. METODOLOGIA

O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (Processo 7605). O ensaio foi realizado no Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas, onde dois ratos machos Wistar foram mantidos em condições de bem estar animal durante todo o período

experimental. Para a confecção das feridas os animais foram anestesiados com xilazina e quetamina sendo realizado duas feridas cutâneas na região dorsal, em cada modelo murino, com o auxílio de *punch* número 8. Os animais, cada um com duas feridas, foram sorteados aleatoriamente para a determinação dos tratamentos das feridas, sendo esses: copaíba 20% (C20) e copaíba 50% (C50), utilizando vaselina como veículo. As feridas foram tratadas diariamente durante 15 dias com 0,1 mL do tratamento estipulado para cada ferida.

Ao final de 15 dias os animais foram eutanasiados conforme a Resolução número 1000 de 2012 do CFMV e as feridas foram dissecadas com uma margem de pele íntegra e colocadas em recipientes com formol a 10% para posterior análise histopatológica das fases cicatriciais. As lesões foram analisadas ao microscópio sendo avaliados em escores (ausente, discreto, moderada, exuberante) os seguintes parâmetros: crosta, restos celulares, epitelização, inflamação, tecido conjuntivo e angiogênese. A partir da determinação desses dados, as feridas de cada animal tratado com óleo de copaíba 20% e 50% foram classificadas de acordo com a fase cicatricial de cada grupo (inflamatória, proliferativa e maturação).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise histológica do grupo C20 foi observada, após 15 dias de tratamento, uma epitelização completa (Tabela 1), ou seja, houve a hiperplasia do epitélio devido ao aumento das mitoses das células epiteliais. Além disso, as lesões apresentaram uma fase proliferativa organizada, importante para o fornecimento de oxigênio e nutrientes para a cicatrização. Por isso, a fase de maturação predominou em razão da avançada regeneração e recomposição da atividade funcional do tecido.

Quanto ao grupo C50, observou-se uma exuberante inflamação (Tabela 1) pela alta atividade fagocitária dos macrófagos presentes no local da lesão, que fagocitam bactérias, debridadam corpos estranhos e conduzem ao início da epitelização (MANDELBAUM et al.; 2003), o que justifica a presença discreta de restos celulares que ainda não foram fagocitados.

Tabela 1 – Parâmetros histológicos observados em feridas cutâneas abertas, após 15 dias de tratamento com óleo de copaíba a 20% e 50%

Grupo	Crosta	Restos celulares	Epitelização	Inflamação	Tec. Conjuntivo		Angiogênese	Fase predominante
					Fibroblasto	Colágeno		
C20	-	-	Completa	Moderada	Baixa	Denso	Organizada	Maturação
C50	Discreta	Discreta	Inicial	Exuberante	Baixa	Denso	Arcos finos	Inflamatória

Na classificação da fase cicatricial de cada grupo foram considerados os aspectos histológicos predominantes das lesões. Com base nas características cicatriciais, ao comparar as lesões dos grupos C20 e C50, foi observada uma cicatrização adequada nas lesões tratadas com óleo de copaíba 20%, com sua fase de proliferação bem evidenciada. Nas feridas tratadas com o óleo de maior concentração (50%) o processo cicatricial foi considerado lento, por estar ainda na fase de inflamação aos 15 dias, sendo que o correto seria estar na fase de proliferação (MANDELBAUM et al.; 2003). Esse atraso na cicatrização das feridas pode ser justificado pela utilização de uma dose elevada do princípio terapêutico, que ocasionou uma reação no organismo, justificando a abundante reação inflamatória.

Diferentes estudos *in vitro* demonstram que variadas concentrações das espécies de óleo resina de copaíba já foram testadas e suas propriedades farmacológicas confirmadas. Os princípios ativos descritos como citotóxicos podem estar presentes em diversas espécies, uma vez que poucos relatos definem o local da coleta do óleo (VEIGA & PINTO, 2002). Por isso, é importante realizar pesquisas complementares para identificar as ações moleculares do óleo resina das diferentes espécies de copaíba, assim atestando seu uso como promotor dos processos de cicatrização de feridas cutâneas.

4. CONCLUSÕES

De acordo com o estudo realizado pode-se concluir que, a partir da análise histológica, o óleo de copaíba em maior concentração (50%) não é indicado para a reconstituição tecidual em virtude da reação inflamatória persistente. Sendo assim, o óleo de copaíba em menor concentração (20%) parece mais recomendado para o tratamento de feridas devido às características histológicas do processo cicatricial. Porém, pesquisas que avaliem a toxicidade *in vitro* e *in vivo* são indicadas para garantir a sua inocuidade além de estudos moleculares para garantir que essa dose do óleo resina de copaíba seja promotora da cicatrização.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 27-51, 2005.
- BOTELHO, N. M.; RODRIGUES, B. D.; MATOS, L. T. M. B.; CORRÊA, S. C.; SANTOS, C. A. A. Efeito do óleo de Copaíba (*Copaifera officinalis*) na prenhez de ratas. **Revista Paraense de Medicina**, Pará, v. 23, n. 4, p. 101-105, 2009.
- ESTEVÃO, L. R. M.; MEDEIROS, J. P.; SZABÓ, M. V. R. S.; EVÊNCIO, L. B.; GUIMARÃES, E. C.; CÂMARA, C. A. G.; NETO, J. E. Neoangiogênese de retalhos cutâneos em ratos tratados com óleo de copaíba. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Brasília, v. 44, n. 4, p. 406-412, 2009.
- ISAAC, C.; LADEIRA, P. R. S.; RÊGO, F. M. P.; ALDUNATE, J. C. B.; FERREIRA, M. C. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 89, n.3, p. 125-131, 2010.
- MANDELBAUM, S. H.; SANTIS, E. P. D.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares- Parte I. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p. 393-410, 2003.
- VEIGA, V. F. J.; PINTO, A. C. O Gênero *Copaifera* L. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p. 273-286, 2002.
- WONG, V. W.; GURTNER, G. C.; LONGAKER, M. T. Wound Healing: A Paradigm for Regeneration. **Mayo Clinic Proceedings**, Amsterdam, v. 88, n. 9, p. 1022-1031, 2013.