



Ação anti-inflamatória do óleo de copaíba em artrite induzida em modelo animal: Uma Revisão Sistemática

Vanda Santana Queiroz Dini¹, Silvania da Conceição Furtado², José Fernando Marques Barcellos³
Oscar Tadeu Ferreira da Costa⁴

Resumo

O óleo de copaíba (*Copaifera* sp.) é usado na medicina alternativa devido as propriedades anti-inflamatória, antitumoral e antimicrobiana já comprovados, tornando-o atrativo para o tratamento de diversas doenças, como por exemplo a artrite, caracterizada como uma doença inflamatória sistêmica, que acomete 1% da população. Esta revisão sistemática identificou estudos que relatassem os efeitos do óleo de copaíba sobre a inflamação em modelos animais de artrite experimental, a fim de verificar as doses efetivas e tóxicas e os mecanismos anti-inflamatórios eficazes. Oitenta e quatro estudos foram encontrados por pesquisa eletrônica, que foram triados de acordo com critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. A dose efetiva, segura e não tóxica do óleo de copaíba necessita ser investigada. Esta revisão sistemática permitiu concluir que o principal componente químico da copaíba que apresenta atividade anti-inflamatória é o β -cariofileno, entretanto, o mecanismo de ação necessita ser elucidado. Além disso, a falta de estudos que abordem o óleo de copaíba como agente anti-inflamatório na artrite reumatoide é insuficiente para sustentar o uso efetivo e seguro desse óleo-resina, sendo necessário mais estudos, tendo em vista os benefícios promissores já comprovados desse composto medicinal.

Palavras-Chave: eficácia e segurança, dose tóxica, fitoterápico, artrite experimental

Anti-inflammatory action of copaiba oil in animal model-induced arthritis: A Systematic Review -Copaiba oil (*Copaifera* sp.) is used in alternative medicine because of the proven anti-inflammatory, antitumor and antimicrobial properties, making it attractive for the treatment of several diseases, such as arthritis, characterized as a systemic inflammatory disease, which affects 1% of the population. This systematic review identified studies that reported the effects of copaiba oil on inflammation in animal models of experimental arthritis in order to verify effective and toxic doses and effective anti-inflammatory mechanisms. Eighty-four studies were found by electronic research, which were screened according to pre-defined inclusion and exclusion criteria. The effective, safe and non-toxic dose of copaiba oil needs to be investigated. This systematic review allowed us to conclude that the main chemical component of copaiba that has anti-inflammatory activity is β -caryophyllene, however, the mechanism of action needs to be elucidated. In addition, the lack of studies addressing copaiba oil as an anti-inflammatory agent in rheumatoid arthritis is insufficient to support the effective and safe use of this oil-resin, and further studies are needed in view of the already proven promising benefits of this compound medicinal.

Key-words: efficacy and safety, toxic dose, phytotherapeutic, experimental arthritis

¹ Aluna Doutorado Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada, UFAM, vanda_santana@hotmail.com

² Professora Departamento de Morfologia, ICB, UFAM, silvania_furtado@yahoo.com.br

³ Professor Departamento de Morfologia, ICB, UFAM, fmarques123@gmail.com

⁴ Professor Departamento de Morfologia, ICB, UFAM, oscarcosta@ufam.edu.br



1. Introdução

Artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica e autoimune que acomete aproximadamente 1% da população geral (ALAMANOS; VOULGARI; DROSOS, 2006; GABRIEL; MICHAUD, 2009; GIBOFSKY, 2012; UHLIG; MOE; KVIEN, 2014). Pode acarretar em dor, deformidades e incapacitação, comprometendo a qualidade de vida do indivíduo (SCHETT, 2007). Além disso, também está associada a uma alta taxa de mortalidade, principalmente devido a complicações cardiovasculares, e aumento nos custos, tanto individuais, por impossibilitar o trabalho, como estatais, aumentando os gastos com a saúde (ALAMANOS; VOULGARI; DROSOS, 2006; DE AZEVEDO; FERRAZ; CICONELLI, 2008; KITAS; GABRIEL, 2011; TOBÓN; YOUINOU; SARAUX, 2010; UHLIG; MOE; KVIEN, 2014).

No Brasil, estima-se que a prevalência desta doença seja de 0,2 a 1% (MARQUES NETO, JF; GONÇALVES, ET; LANGEN, LF; CUNHA, MF; RADOMINSKI, S; OLIVEIRA, SM; CURY, SE; MEDEIROS, F; SAMPAIO, 1993; SATO et al., 1990). Na região Norte do Brasil são encontrados poucos registros epidemiológicos sobre a AR, no qual apenas um estudo, realizado em Belém, relata a prevalência dessa doença, que demonstra que a AR acomete 1% da população (MARQUES NETO, JF; GONÇALVES, ET; LANGEN, LF; CUNHA, MF; RADOMINSKI, S; OLIVEIRA, SM; CURY, SE; MEDEIROS, F; SAMPAIO, 1993). Apesar de não haver estudos abrangentes para a região Norte, o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), do Ministério da Saúde demonstra que aproximadamente 1.474 mil internações em hospitais do SUS, devido a AR e outras poliartrites (M05-M14 da CID-10), ocorreram na região Norte durante um período de 12 meses (dezembro de 2016 a novembro de 2017). A mesma fonte demonstrou que para o estado do Amazonas ocorreram, aproximadamente, 101 internações para o mesmo período (MINISTÉRIO DA SAÚDE - SISTEMA DE INFORMAÇÕES HOSPITALARES DO SUS (SIH/SUS), 2017).

O tratamento de primeira escolha para AR consiste na administração de medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs, *disease modifying anti-rheumatic drugs*) associado ou não a glicocorticoides de curto prazo (SMOLEN et al., 2017). Além desses, agentes sintomáticos,

como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) também são frequentemente administrados por aliviar a dor e o inchaço, embora tenha diminuído o interesse por esses medicamentos por não modificarem o curso da doença (CROFFORD, 2013), o que atualmente é o atributo fundamental de todas as drogas modernas e estratégias de tratamento, pois inibem o dano estrutural à cartilagem e ao osso, reduzindo o comprometimento da função física, melhorando a qualidade de vida e capacidade social e de trabalho (SMOLEN et al., 2017).

Apesar da variedade de agentes eficazes disponíveis (SMOLEN et al., 2014a), as opções terapêuticas para AR apresentam inúmeras limitações, que incluem alto custo e toxicidade grave (SMOLEN et al., 2017), como relatado para o Metotrexato (MTX), um DMARD sintético, que pode resultar em efeitos adversos potencialmente graves, principalmente de forma dose-dependente, que incluem a toxicidade hepática, insuficiência renal e citopenia grave (CIPRIANI et al., 2014; SALLIOT; VAN DER HEIJDE, 2008). Os AINEs tradicionais, como o ibuprofeno, o naproxeno e o diclofenaco também apresentam desvantagens toxicológicas, principalmente por inibirem a via da ciclooxigenase (COX), podendo ocasionar eventos gastrointestinais e hepáticos, além de afetar a coagulação, interferir na circulação sanguínea renal e resultar em problemas cardiovasculares principalmente quando administrados em grandes quantidades (>2045mg para ibuprofeno) durante um longo período de tempo (risco progressivamente maior para o período de 6 a 30 meses) (NISSEN et al., 2016; OLIVEIRA; LYRA; ESTEVES, 2013; SCHEIMAN, 2016). Além disso, os AINEs, quando administrados concomitantemente com MTX inibem a eliminação desse DMARD, elevando as concentrações sistêmicas, consequentemente, exacerbando a sua toxicidade (LEVÊQUE et al., 2011; NOZAKI et al., 2007; THYSS et al., 1986).

Para minimizar essa problemática, várias terapias adjuvantes têm sido propostas como alternativa contra a AR, tal como a inclusão de nutrientes classificados como nutracêuticos ou fármacôn timerentes e medicamentos fitoterápicos, que têm sido utilizados como modificadores da resposta biológica exercendo ações antioxidantes, ações anti-inflamatórias e minimizando ações pró-inflamatórias (VASCONCELOS, 2013).



O uso de plantas e ervas para o alívio de sintomas e enfermidades pelo homem é feito desde os primórdios da humanidade (CAMERON; GAGNIER; CHRUBASIK, 2011). Nesse contexto, dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) destacam que até 80% da população mundial utiliza plantas medicinais para cuidados com a saúde. Entretanto, é fundamental estabelecer a segurança, eficácia e controle de qualidade de plantas medicinais e assim evitar efeitos toxicológicos e demais consequências (FIGUEREDO; GURGEL; GURGEL JUNIOR, 2014).

Inúmeras plantas medicinais têm sido indicadas para o tratamento de AR, como exemplo, o fitoterápico Arpynflan®, produzido pela Natulab, que foi aprovado para ser comercializado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2013 (Registro ANVISA nº 138410057). Esse fármaco é um anti-inflamatório natural produzido a partir do extrato da raiz de *Harpagophytum procumbens* (pertencente à família Pedaliaceae e conhecida popularmente como Garra-do-diabo), sendo recomendado para casos de quadros reumáticos, acompanhados de dor, como artrite, artrose e lombalgia e já está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013).

Além do fitoterápico Arpynflan®, vários outros medicamentos naturais com efeito anti-inflamatório têm sido propostos, entre eles o Omega-3, derivado de óleos de peixe ou de krill antártico (*Euphausia superba*, pequeno crustáceo semelhante ao camarão, encontrado nas águas frias do oceano Antártico) (CURTIS et al., 2000, 2002; NICOL; FOSTER; KAWAGUCHI, 2012), Curcumina (pigmento que faz parte do componente ativo do açafrão-da-Índia, também conhecido como Cúrcuma longa, a qual consiste em uma planta herbácea, pertencente à família Zingiberaceae) (VILELA; ARTUR, 2008; YANG; WANG, 1993), ácidos boswellicos (presente em extrato de resina de *Boswellia serrata*, um incenso indiano pertencente à família Burseraceae) (AMMON, 2006; SAFAYHI et al., 1992), Resveratrol (uma fitoalexina encontrada em muitas plantas, incluindo uvas, amendoins e bagas) (BERMAN et al., 2017; ELMALI et al., 2007), e alguns óleos essenciais como o óleo de copaíba (KOBAYASHI et al., 2011; PAIVA et al., 2004; VEIGA et al., 2007).

O óleo de copaíba, obtido a partir da casca do caule da árvore copaibeira (*Copaifera langsdorffii*, pertencente à família Fabaceae Caesalpinioideae), é muito conhecido por suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, bactericidas e cicatrizantes (MARTINS-DASILVA; PEREIRA; LIMA, 2008). Essa planta tem sido alvo de vários estudos que buscam comprovar a eficácia das suas propriedades baseados no dito popular. Apesar de muitos estudos já terem comprovado a eficácia de algumas dessas propriedades, esse composto ainda é alvo de pesquisa para diversas enfermidades, tais como processos inflamatórios crônicos e autoimunidade (AMILIA DESTRYANA et al., 2014; BASILE et al., 1988; DE LIMA SILVA et al., 2009; GELMINI et al., 2013; KOBAYASHI et al., 2011; VEIGA et al., 2007).

O óleo de copaíba é constituído predominantemente de sesquiterpenos e diterpenos, e até agora foram descritos mais de 40 sesquiterpenos e 28 diterpenos (VEIGA et al., 2007) (TAPPIN et al., 2004; VEIGA JUNIOR; PINTO, 2002). O principal sesquiterpeno encontrado no óleo de diferentes espécies de *Copaifera* sp. são o β -cariofileno seguido do α -humuleno, do α -bergamoteno e do δ -cadineno. A composição dos diterpenos varia de acordo com as espécies (VEIGA et al., 2007), e o ácido copálico foi o único diterpeno encontrado em todos os óleos analisados (VEIGA JUNIOR; PINTO, 2002).

A comercialização de novos medicamentos, sejam eles sintéticos ou fitoterápicos, deve ser testado previamente a uma série de etapas pré-clínicas, as quais incluem estudos *in vitro* e animal, e clínica, que por sua vez inclui pesquisa em humanos, mas essa última só é contemplada se as fases iniciais forem satisfatórias. As etapas de pesquisa têm como objetivo principal verificar e garantir a segurança, eficácia e controle de qualidade da droga em pesquisa, sendo assim, é essencial realizar inicialmente testes laboratoriais para assegurar o sujeito da pesquisa (RIZZO; CAMARGO, 2013).

Vários estudos sobre AR têm sido realizados com intuito de compreender a dinâmica do processo inflamatório e a instalação da doença, cujo objetivo principal é desenvolver novos fármacos, sejam eles sintéticos ou naturais (OLSEN; STEIN, 2004; SMOLEN et al., 2007, 2014b). Nesse contexto, muitas dessas pesquisas têm sido realizadas em modelos animais, cujo



processo patológico é induzido de forma experimental, os quais geralmente manifestam respostas inflamatórias similares a artrite reumatoide do humano. Entre os indutores de artrite experimental, os mais comumente utilizados estão o *zymosan* (Zy), antígenos, colágeno entre outros (DENG, 2014; GEGOUT et al., 1994; ROCHA et al., 1999).

Com isso, o objetivo desta revisão foi identificar estudos que relatassem os efeitos do óleo de copaíba sobre a inflamação em modelos animais de artrite experimental, a fim de verificar as doses efetivas e tóxicas e mecanismos anti-inflamatórios eficazes.

2. Metodologia

2.1 Estratégia de pesquisa

Uma pesquisa eletrônica foi realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science e Scielo realizada utilizando as combinações de termos de pesquisa: “*Copaifera*” and “*anti-inflammatory*”. Os limites colocados incluíram publicações em inglês e estudos de experimentação animal.

2.2 Critérios de Inclusão

Inicialmente, a busca pelos estudos incluiu aqueles que abordassem experimentação animal referente ao uso do óleo de copaíba para intervenções no processo inflamatório. Após a pesquisa eletrônica dos artigos foi realizada uma triagem para selecionar estudos que abordassem a temática em modelos de artrite experimental. Todos os ensaios pré-clínicos (experimentação animal) foram considerados.

O intervalo de tempo para inclusão dos estudos foi de agosto a outubro de 2017.

2.3 Critérios de Exclusão

Estudos que relataram inflamações não relacionadas à artrite experimental, e que abordavam outros componentes químicos que não fossem o óleo de copaíba.

2.4 Seleção de estudos

Dois dos autores deste manuscrito fizeram a triagem e selecionaram todos os resumos e títulos de estudos identificados pela estratégia de busca para inclusão e adequação com base nos critérios de seleção. Cada estudo foi avaliado de forma independente pelos autores. Se necessário, o texto completo do artigo foi obtido para uma avaliação

posterior para determinar se o teste atendia aos critérios pré-estabelecidos.

Se nenhum consenso foi alcançado em relação aos critérios pré-estabelecidos de qualquer estudo individual, uma terceira autora fez uma decisão de consenso final.

2.5 Extração de dados

A extração de dados foi realizada por dois autores de forma independente, usando uma forma padrão. A informação obtida de todos os estudos incluídos foi: data e país de publicação, localização do estudo, desenho do estudo, tamanho da amostra, modelo de artrite, intervenção e resultados. Todas as discrepâncias foram resolvidas por ambos os autores após uma revisão dos estudos.

3. Resultados

O processo de seleção do estudo é resumido na Figura 1. A pesquisa identificou 84 artigos publicados; 18 artigos preencheram os critérios de inclusão para leitura dos resumos. Dezessete artigos foram excluídos por não apresentarem a temática proposta. Ao final da triagem, um estudo preencheu os critérios de inclusão e foi elegível para esta revisão.

3.1 Característica do estudo incluído

O estudo incluído trata-se de experimentação animal (Pré-clínico) com controle, aleatorizado, que descreveu intervenções para a inflamação em ratos artríticos e não artríticos (Quadro 1). O ensaio incluiu 63 animais que foram randomizados em nove grupos. O estudo foi realizado no Estado do Pará, Brasil (CASTRO GHIZONI et al., 2017).

4. Discussão

Esta revisão sistemática destacou um estudo que avaliou a ação anti-inflamatória do óleo de copaíba sobre a artrite experimental, o qual demonstrou que ação anti-inflamatória desse fitoterápico foi parcialmente efetiva em ratos artríticos, pois apesar de ter reduzido o edema da pata, não foi capaz de minimizar as lesões secundárias decorrente de artrite na cauda e nas orelhas (CASTRO GHIZONI et al., 2017). Esse resultado pode ser atribuído ao uso de um modelo clássico de artrite de maior gravidade, denominada de poliartrite, a qual é induzida por altas doses de adjuvante completo de Freund (ARAB; EL-SAWALHI, 2013; BENDELE et al., 1999;

BRACHT et al., 2016; DONALDSON; SECKL; MCQUEEN, 1993; PEARSON; WOOD, 1963), tendo em vista que a ação anti-inflamatória do óleo de copaíba já foi comprovada em estudos que utilizaram outros modelos experimentais, tal como demonstrado por Basile et al. (1988), que verificaram que esse óleo-resina inibiu significativamente o edema de pata, assim como reduziu a permeabilidade vascular e a formação de granuloma em ratos Wistar induzidos à artrite por carragenina, portanto, comprovando assim a ação anti-inflamatória desse fitoterápico.

Outros estudos também já comprovaram o potencial anti-inflamatório do óleo de copaíba em

ensaios *in vitro* e *in vivo*, entre esses destacam-se alguns realizados em modelo de isquemia de reperfusão, no qual foi comprovado efeitos anti-inflamatórios bem como a redução de lesões em pele de ratos Wistar (DE LIMA SILVA et al., 2009), redução de citocinas pró-inflamatórias em cultura de células (macrófagos) (AMILIA DESTRYANA et al., 2014; GELMINI et al., 2013), em modelo de pleurisia induzida em ratos Wistar (KOBAYASHI et al., 2011) e em pleurisia induzida por zymosan em camundongos Swiss (VEIGA et al., 2007).

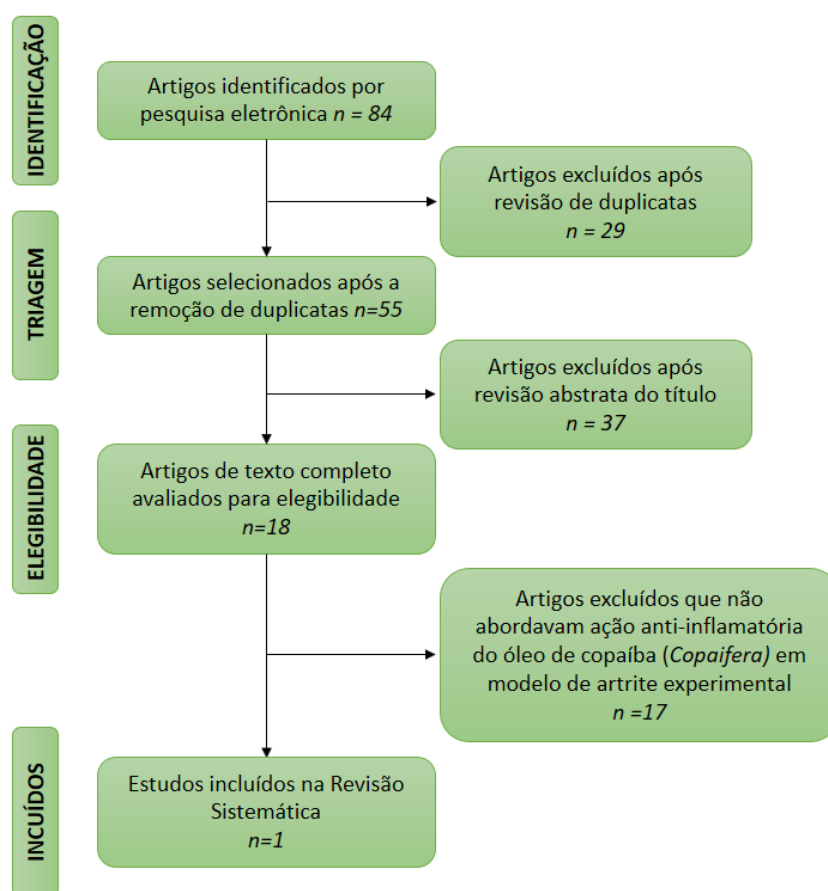


Figura 1: Diagrama PRISMA mostrando a seleção de artigos para revisão

A artrite adjuvante em ratos, assim como a artrite reumatoide em humanos, consiste em uma imunopatologia experimental que pode apresentar diferentes graus de lesão, variando entre monoartrite e poliartrite (ARAB; EL-SAWALHI, 2013; BENDELE et al., 1999; DONALDSON; SECKL; MCQUEEN, 1993; PEARSON; WOOD, 1959, 1963). A monoartrite é caracterizada como uma forma de artrite mais leve por apresentar

efeitos sistêmicos menores, afetando apenas uma articulação cuja indução é realizada com uma menor dose de adjuvante ($1,0 \text{ mg/mL}^{-1}$ de *Mycobacterium tuberculosis* inativada) (BRACHT et al., 2012). Já a poliartrite, que por sua vez é induzida por altas doses de adjuvante ($5,0 \text{ mg/mL}^{-1}$ de *M. tuberculosis* inativada), que compartilha muitas características da artrite reumatoide em seres humanos, com resposta



inflamatória forte e generalizada, afetando múltiplas articulações (cinco ou mais articulações), caquexia e envolvimento sistêmico (ARAB; EL-SAWALHI, 2013; BENDELE et al., 1999;

BRACHT et al., 2016, 2012; DONALDSON; SECKL; MCQUEEN, 1993; PEARSON; WOOD, 1959, 1963).

Quadro 1 – Dados do estudo incluído na revisão sistemática

Autor/Ano.....:	CASTRO GHIZONI, Cristiane V. et al., 2017
Tipo de estudo.....:	Controle, aleatorizado, Pré-clínico (animal)
Objetivo.....:	Investigar as ações anti-inflamatórias e antioxidantes do óleo de copaíba (<i>Copaifera reticulata</i>) sobre a inflamação sistêmica, o estado oxidativo e o metabolismo dos hepatócitos de ratos com artrite induzida por adjuvante de Freund (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>).
Modelo de estudo.....:	Ratos <i>Holtzman</i> machos, 170-180 g (50 dias de idade), induzidos a um modelo severo de artrite experimental (poliartrite) por adjuvante de Freund (500µg), com resposta inflamatória generalizada (sistêmica) por 18 dias após indução da artrite (crônico)
Tamanho amostral (n):	63 ratos <i>Holtzman</i> (randomizados em 9 grupos)
Controles.....:	– Controle negativo: Solução salina (n=7) e Óleo de milho (n=7) – Controle positivo: Ratos artríticos tratados com ibuprofeno na dose de 30 g kg ⁻¹ (n=7) – Controles tratados: óleo de copaíba nas doses de 0,58 (n=7) e 1,15 (n=7) g·kg ⁻¹
Tratamentos.....:	– Ratos artríticos com solução salina (n=7) – Ratos artríticos com óleo de milho (n=7) – Ratos artríticas tratados com óleo de copaíba nas doses de 0,58 e 1,15 g·kg ⁻¹ ; (n=7)
Design experimental....:	Os animais foram tratados uma vez por dia pela manhã por administração oral (gavagem) de óleo de copaíba, óleo de milho, solução salina ou ibuprofeno durante 5 dias antes da indução da artrite e por mais 18 dias.
Índice artrítico.....:	Parâmetros inflamatórios – volume da pata e aparência e gravidade das lesões secundárias na cauda e na orelha (pontuação artrítica 0 a 5) – previamente definidas (BRACHT et al., 2012) foram utilizados para determinar o índice artrítico.
Principais conclusões...:	– Os animais induzidos a artrite experimental por adjuvantes de Freund desenvolveram poliartrite, sendo confirmada por critérios pré-estabelecidos para índice artrítico. – O óleo de copaíba apresentou ações sistêmicas anti-inflamatórias (redução do edema de pata, do inchaço das adrenais e os dos gânglios linfáticos e da atividade da mieloperoxidase plasmática) e antioxidantes (anulou os aumentos de grupos proteicos de carbonilo e espécies reativas de oxigênio no fígado) em ratos artríticos. Contudo, observou-se modificações prejudiciais no metabolismo (redução da glicogenólise e glicólise hepática) e morfologia dos hepatócitos (dilatação sinusoidal, distorção da arquitetura normal de hepatócitos, perda de disposição em cordas e maior presença de células de Kupffer).

O uso de fitoterápicos utilizados para complementar e auxiliar no tratamento de doenças reumáticas, como a artrite, vem sendo amplamente empregado, principalmente devido aos seus efeitos anti-inflamatórios (DA ROSA; MACHADO, 2007; SINGH; FURST; BHARAT, 2012;

SOEKEN; MILLER; ERNST, 2003). Com isso, o número de estudos em relação a essa temática vem aumentando cada vez mais. Dentre as plantas comumente utilizadas para o tratamento de artrite estão *Oenothera biennis* (Óleo de prímula) da família botânica das Onagraceae (AL-OKBI, 2014;



CAMERON; GAGNIER; CHRUBASIK, 2011; GELMINI et al., 2013; VASILJEVIC et al., 2016), *Ribes nigrum* L. (óleo de groselha negra) pertencente à família das Grossulariaceae (ARNOLD et al., 2015; LEVENTHAL; BOYCE; ZURIER, 1994), *Borago officinalis* L. (óleo de borragem), planta herbácea da família Boraginaceae (AL-KHAMEES et al., 2011; ASADI-SAMANI; BAHMANI; RAFIEIAN-KOPAEI, 2014; ZURIER et al., 1996), *Salix* spp. (casca do salgueiro) na família Salicaceae (BIEGERT et al., 2004; BONATERRA et al., 2010; WOOD, 2015), *Tripterygium wilfordii* Hook F. (TwHF), única espécie do gênero monotípico *Tripterygium*, pertencente à família de Celastráceas (CIBERE et al., 2003; JIANG et al., 2017; WANG et al., 2017), *Uncaria tomentosa* (Extrato de unha de gato) da família botânica Rubiaceae (CASTILHOS et al., 2015; MUR et al., 2002) e *Tanacetum parthenium* (Extrato de tanaceto) pertencente à família Asteraceae (PAREEK et al., 2011; PATTRICK; HEPTINSTALL; DOHERTY, 1989).

Da Rosa e Machado (2007) em uma revisão de literatura sobre o uso de plantas medicinais para o tratamento de doenças reumáticas e Del Grossi Moura et al. (2017) em uma revisão sistemática sobre o tratamento de osteoartrites por plantas medicinais citaram diversos fitoterápicos para o tratamento de doenças reumáticas, contudo o uso do óleo de copaíba não foi incluído, o que corrobora com os achados deste manuscrito.

Os efeitos anti-inflamatórios dos diferentes fitoterápicos usados para o tratamento de doenças reumáticas são atribuídos a diversos componentes químicos, o que varia de acordo com a planta empregada, tais como o ácido gamolênico (semente oleosa da primula) (AL-OKBI, 2014; CAMERON; GAGNIER; CHRUBASIK, 2011; GELMINI et al., 2013; VASILJEVIC et al., 2016), salicina (casca do salgueiro) (BIEGERT et al., 2004; BONATERRA et al., 2010; WOOD, 2015), triptolideo e o triptolidideo (TwHF) (CIBERE et al., 2003; JIANG et al., 2017; WANG et al., 2017), alcalóides oxindólicos (Unha de gato) (CASTILHOS et al., 2015; MUR et al., 2002) e partenólideo (Extrato de tanaceto) (PAREEK et al., 2011; PATTRICK; HEPTINSTALL; DOHERTY, 1989).

O componente do óleo de copaíba responsável pelo efeito anti-inflamatório ainda não

foi definitivamente confirmado, mas vários estudos conferem essa atividade principalmente ao β -cariofileno (CALLEJA et al., 2013; LEANDRO et al., 2012; VEIGA et al., 2007). Igualmente, o mecanismo anti-inflamatório do óleo de copaíba ainda não foi comprovado adequadamente, contudo, Gelmini et al. (2013) analisando a ação dos componentes químicos do óleo de copaíba sob a secreção de citocinas, demonstrou que há uma inibição da translocação do complexo proteico NF- κ B do citossol para o núcleo, resultando na inibição da expressão e liberação de citocinas pró-inflamatórias.

Os efeitos terapêuticos, assim como tóxicos, do óleo de copaíba variam de acordo com a dose empregada. Nos estudos de Castro Ghizoni et al. (2017), ambas as doses (580 mg/kg e 1.150 mg/kg) utilizadas apresentaram-se parcialmente efetivas como um anti-inflamatório, entretanto a dose maior também foi tóxica ao fígado. Esses resultados contradizem estudos anteriores sobre dose tóxica do óleo de copaíba, os quais sugerem que seja superior a 2.000 mg/kg, e que portanto, doses inferiores a essa concentração são seguras para uso terapêutico (BASILE et al., 1988; SACHETTI et al., 2009).

A discrepância dos estudos sobre dose tóxica do óleo de copaíba pode ser justificada pelo fato de que os diferentes autores, ao estimarem a toxicidade aguda (DL₅₀, dose letal mediana) do óleo-resina de copaíba elegeram como critérios de avaliação apenas alterações comportamentais ou óbito dos animais estudados. Em contraste, Castro Ghizoni et al. (2017) apesar de não ter realizado o teste de toxicidade, verificou por análises bioquímicas e histopatológicas, que as doses empregadas modificou a morfologia e o funcionamento dos hepatócitos, e que por esse motivo o considerou tóxicas à essas células.

Sachetti et al. (2009), além de determinar a DL₅₀ em ratos após administração oral do óleo de copaíba, adicionalmente, conduziu uma avaliação preliminar do potencial neurotóxico do óleo-resina nesses animais, o qual testou doses consecutivas de 300 mg/kg e 2000 mg/kg. Nesse estudo, os resultados de toxicidade aguda demonstraram que a administração do óleo-resina de copaíba não causou mortalidade e/ou morbidade até a dose testada de 2000 mg/kg e foi categorizada como "categoria 5", ou seja, toxicidade letal aguda maior que 2000 mg/kg. Além disso, também não foram verificados efeitos neurotóxicos nas doses testadas.



Um teste de toxicidade oral aguda do óleo de copaíba também foi realizado por Teixeira et al. (2017) que seguiu o Guia 425/2008 da Organização de Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), no qual a estimativa da DL₅₀ foi baseada usando o método de teste limite (OECD, 2008). Nesse estudo a dose estabelecida foi de 200 mg/kg/dia, que demonstrou ser de baixa toxicidade e efetiva para modulação da resposta inflamatória.

A genotoxicidade do óleo de copaíba também foi analisada nos estudos de Alves et al. (2017), que por meio do teste do micronúcleo do sangue periférico e o ensaio do cometa, verificou que a dose de 400 mg/kg, causou danos no DNA dos hepatócitos de camundongos Swiss do sexo masculino. Corroborando com os dados sobre o uso de doses mais baixas em relação a dose utilizada por Castro Ghizoni et al. (2017), Basile et al. (1988) estimou o valor DL₅₀ do óleo de copaíba em 379 mg/kg (321- 447) em ratos, como não tóxica e efetiva.

Portanto, apesar de haver estudos que demonstraram as doses entre 200 e 2000 mg/kg como sendo não tóxica, os dados corroboram com a necessidade de que as doses empregadas sejam determinadas com cautela, sendo necessária mais investigações para estipular uma dose segura (CASTRO GHIZONI et al., 2017; SACHETTI et al., 2009).

5. Conclusão

A presente revisão sistemática detectou a carência de informações experimentais envolvendo a aplicação do óleo essencial de copaíba e sua ação na artrite induzida em ratos. Tais informações são necessárias, pois se trata de um composto amplamente utilizado por populações nativas da Amazônia e, além disso, bem recebida e empregada no primeiro mundo como analgésico, bactericida e anti-inflamatório para uma variedade de sintomas. A validação do óleo de copaíba como tratamento efetivo contra a AR poderia aliviar os pacientes dos danosos efeitos colaterais das drogas atualmente preconizadas pelas agências públicas de saúde.

Agradecimentos

A Universidade Federal do Amazonas e seu Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada pelo apoio institucional aos autores; A FAPEAM pela bolsa de pós-graduação concedida ao primeiro autor.

Divulgação

Este artigo de revisão sistemática é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. O(s) autor(es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consultas - Arpynflan**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351594570201236/>>. Acesso em: 4 nov. 2017.

AL-KHAMEES, W. A. et al. **Status Epilepticus Associated with Borage Oil Ingestion** *Journal of Medical Toxicology*, 2011.

AL-OKBI, S. Y. Nutraceuticals of anti-inflammatory activity as complementary therapy for rheumatoid arthritis. **Toxicology and Industrial Health**, v. 30, n. 8, p. 738–749, 2014.

ALAMANOS, Y.; VOULGARI, P. V; DROSOS, A. A. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 36, n. 3, p. 182–188, 1 dez. 2006.

ALVES, J. M. et al. Copaifera multijuga oleoresin and its constituent diterpene (–)-copalic acid: Genotoxicity and chemoprevention study. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 819, p. 26–30, 1 jul. 2017.

AMILIA DESTRYANA, R. et al. Antioxidant and Anti-inflammation Activities of Ocotea, Copaiba and Blue Cypress Essential Oils in Vitro and in Vivo. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 91, n. 9, p. 1531–1542, 5 set. 2014.

AMMON, H. P. T. **Boswellic acids in chronic inflammatory diseases** *Planta Medica*, 2006.

ARAB, H. H.; EL-SAWALHI, M. M. Carvedilol alleviates adjuvant-induced arthritis and subcutaneous air pouch edema: modulation of oxidative stress and inflammatory mediators. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 268, n. 2, p. 241–248, 2013.

ARNOLD, E. et al. Inhibition of Cytosolic



- Phospholipase A2 α (cPLA2 α) by Medicinal Plants in Relation to Their Phenolic Content. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 20, n. 8, p. 15033–48, 2015.
- ASADI-SAMANI, M.; BAHMANI, M.; RAFIEIAN-KOPAEI, M. The chemical composition, botanical characteristic and biological activities of *Borago officinalis*: A review. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 7, n. S1, p. S22–S28, 2014.
- BASILE, A. C. et al. Anti-inflammatory activity of oleoresin from Brazilian *copaifera*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 22, n. 1, p. 101–109, 1988.
- BENDELE, A. et al. Animal Models of Arthritis: Relevance to Human Disease. **Toxicologic Pathology**, v. 27, n. 1, p. 134–142, 2 jan. 1999.
- BERMAN, A. Y. et al. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. **npj Precision Oncology**, v. 1, n. 1, p. 35, 2017.
- BIEGERT, C. et al. Efficacy and safety of willow bark extract in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: results of 2 randomized double-blind controlled trials. **The Journal of rheumatology**, v. 31, n. 11, p. 2121–2130, 2004.
- BONATERRA, G. A. et al. Anti-inflammatory effects of the willow bark extract STW 33-I (Proaktiv®) in LPS-activated human monocytes and differentiated macrophages. **Phytomedicine**, v. 17, n. 14, p. 1106–1113, 2010.
- BRACHT, A. et al. Oxidative changes in the blood and serum albumin differentiate rats with monoarthritis and polyarthritis. **SpringerPlus**, v. 5, n. 1, p. 36, 15 dez. 2016.
- BRACHT, L. et al. Effects of simvastatin, atorvastatin, ezetimibe, and ezetimibe+ simvastatin combination on the inflammatory process and on the liver metabolic changes of arthritic rats. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 26, n. 6, p. 722–734, 2012.
- CALLEJA, M. A. et al. The antioxidant effect of β -caryophyllene protects rat liver from carbon tetrachloride-induced fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation. **British Journal of Nutrition**, v. 109, n. 3, p. 394–401, 2013.
- CAMERON, M.; GAGNIER, J. J.; CHRUBASIK, S. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, n. 2, p. CD002948, 2011.
- CASTILHOS, L. G. et al. Effect of *Uncaria tomentosa* extract on purinergic enzyme activities in lymphocytes of rats submitted to experimental adjuvant arthritis model. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, n. 1, 2015.
- CASTRO GHIZONI, C. V. et al. Anti-Inflammatory and Antioxidant Actions of Copaiba Oil Are Related to Liver Cell Modifications in Arthritic Rats. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 118, n. 10, p. 3409–3423, 2017.
- CIBERE, J. et al. A randomized double blind, placebo controlled trial of topical *Tripterygium wilfordii* in rheumatoid arthritis: reanalysis using logistic regression analysis. **J Rheumatol**, v. 30, n. 3, p. 465–467, 2003.
- CIPRIANI, P. et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. **Clinical therapeutics**, v. 36, n. 3, p. 427–435, 2014.
- CROFFORD, L. J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. **Arthritis research & therapy**, v. 15, n. 3, p. S2, 2013.
- CURTIS, C. L. et al. n-3 Fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 2, p. 721–724, 2000.
- CURTIS, C. L. et al. Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritic cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids. **Arthritis & Rheumatism**, v. 46, n. 6, p. 1544–1553, jun. 2002.
- DA ROSA, C.; MACHADO, C. A. Plantas medicinais utilizadas no tratamento de doenças reumáticas: revisão Herbal medications for the treatment of rheumatics disease: a review. **Rev. Bras. Farm**, v. 88, n. 1, 2007.
- DE AZEVEDO, A. B. C.; FERRAZ, M. B.; CICONELLI, R. M. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. **Value in Health**, v. 11, n. 5, p. 869–877, 2008.
- DE LIMA SILVA, J. J. et al. Effects of *Copaifera langsdorffii* Desf. on Ischemia-Reperfusion of Randomized Skin Flaps in Rats. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 33, n. 1, p. 104–109, 4 jan. 2009.
- DEL GROSSI MOURA, M. et al. **Oral herbal medicines marketed in Brazil for the treatment of osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis** *Phytotherapy Research*, 2017.
- DENG, G.-M. Animal Models in Rheumatoid Arthritis. In: **Encyclopedia of Medical Immunology**. New York, NY: Springer New York,



2014. p. 36–38.

DONALDSON, L. F.; SECKL, J. R.; MCQUEEN, D. S. A discrete adjuvant-induced monoarthritis in the rat: effects of adjuvant dose. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 49, n. 1–2, p. 5–10, 1993.

ELMALI, N. et al. Effects of resveratrol in inflammatory arthritis. **Inflammation**, v. 30, n. 1–2, p. 1–6, 2007.

FIGUEREDO, C. A. DE; GURGEL, I. G. D.; GURGEL JUNIOR, G. D. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, n. 2, p. 381–400, 2014.

GABRIEL, S. E.; MICHAUD, K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. **Arthritis Research & Therapy**, v. 11, n. 3, p. 229, 2009.

GEGOUT, P. et al. Characterization of zymosan-induced arthritis in the rat: Effects on joint inflammation and cartilage metabolism. **Life Sciences**, v. 55, n. 17, 1994.

GELMINI, F. et al. GC–MS profiling of the phytochemical constituents of the oleoresin from *Copaifera langsdorffii* Desf. and a preliminary in vivo evaluation of its antipsoriatic effect. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 440, n. 2, p. 170–178, jan. 2013.

GIBOFSKY, A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. **The American journal of managed care**, v. 18, n. Suppl 13, p. 295–302, 2012.

JIANG, Q. et al. Will Chinese external therapy with compound *Tripterygium wilfordii* hook F gel safely control disease activity in patients with rheumatoid arthritis: Design of a double-blinded randomized controlled trial. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n. 1, 2017.

KITAS, G. D.; GABRIEL, S. E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 70, n. 1, p. 8–14, 2011.

KOBAYASHI, C. et al. Pharmacological evaluation of *Copaifera multijuga* oil in rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 49, n. 3, p. 306–313, 16 mar. 2011.

LEANDRO, L. M. et al. **Chemistry and biological activities of terpenoids from copaiba (*Copaifera* spp.) oleoresins** *Molecules*, 2012.

LEVENTHAL, L. J.; BOYCE, E. G.; ZURIER, R. B.

Treatment of rheumatoid arthritis with blackcurrant seed oil. **Rheumatology**, v. 33, n. 9, p. 847–852, 1994.

LEVÊQUE, D. et al. Pharmacokinetic drug–drug interactions with methotrexate in oncology. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 4, n. 6, p. 743–750, 2011.

MARQUES NETO, JF; GONÇALVES, ET; LANGEN, LF; CUNHA, MF; RADOMINSKI, S; OLIVEIRA, SM; CURY, SE; MEDEIROS, F; SAMPAIO, G. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 33, n. 5, p. 169–73, 1993.

MARTINS-DA-SILVA, R. C. V.; PEREIRA, J. F.; LIMA, H. C. DE. **O gênero *Copaifera* (Leguminosae — Caesalpinioideae) na Amazônia brasileira** *Rodriguésia* Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/23499872>>. Acesso em: 3 fev. 2018

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SISTEMA DE INFORMAÇÕES HOSPITALARES DO SUS (SIH/SUS). **Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil - Artrite reumatóide e outras poliartropatias inflamatórias**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>>. Acesso em: 3 out. 2017.

MUR, E. et al. Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. **The Journal of rheumatology**, v. 29, n. 4, p. 678–81, 2002.

NICOL, S.; FOSTER, J.; KAWAGUCHI, S. The fishery for Antarctic krill - recent developments. **Fish and Fisheries**, v. 13, n. 1, p. 30–40, 2012.

NISSSEN, S. E. et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 375, p. 2519–2529, 2016.

NOZAKI, Y. et al. Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the uptake of methotrexate by human kidney slices. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 322, n. 3, p. 1162–1170, 2007.

OECD. **Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure**. [s.l.] OECD Publishing, 2008.



- OLIVEIRA, F. M. DE; LYRA, I. N.; ESTEVES, G. S. G. Avaliação microbiológica e físico-química de iogurtes de morango industrializados e comercializados no município de Linhares-ES. **Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais**, v. 15, n. 2, p. 147–155, 2013.
- OLSEN, N. J.; STEIN, C. M. New Drugs for Rheumatoid Arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 21, p. 2167–2179, 20 maio 2004.
- PAIVA, L. A. . et al. Protective effect of *Copaifera langsdorffii* oleo-resin against acetic acid-induced colitis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 93, n. 1, p. 51–56, jul. 2004.
- PAREEK, A. et al. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. **Pharmacognosy reviews**, v. 5, n. 9, p. 103–10, jan. 2011.
- PATRICK, M.; HEPTINSTALL, S.; DOHERTY, M. Feverfew in rheumatoid arthritis: a double blind, placebo controlled study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 48, n. 7, p. 547–9, 1989.
- PEARSON, C. M.; WOOD, F. D. Studies of polyarthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant. I. General clinical and pathologic characteristics and some modifying factors. **Arthritis & Rheumatology**, v. 2, n. 5, p. 440–459, 1959.
- PEARSON, C. M.; WOOD, F. D. Studies of arthritis and other lesions induced in rats by the injection of mycobacterial adjuvant: VII. Pathologic details of the arthritis and spondylitis. **The American journal of pathology**, v. 42, n. 1, p. 73, 1963.
- RIZZO, L. V.; CAMARGO, L. F. A. Pesquisa clínica no Brasil. **Einstein (São Paulo)**, v. 11, n. 1, p. vii–viii, mar. 2013.
- ROCHA, F. A. C. et al. Periarthritis promotes gait disturbance in zymosan-induced arthritis in rats. **Inflammation Research**, v. 48, n. 9, p. 485–490, 1999.
- SACHETTI, C. G. et al. Avaliação da toxicidade aguda e potencial neurotóxico do óleo-resina de copaíba (*Copaifera reticulata* Ducke, Fabaceae). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19, n. 4, p. 937–941, 2009.
- SAFAYHI, H. et al. Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 261, n. 3, p. 1143–6, 1992.
- SALLIOT, C.; VAN DER HEIJDE, D. Long term safety of methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients: a systematic literature research. **Annals of the rheumatic diseases**, 2008.
- SATO, E. I. et al. Estudo da prevalência da artrite reumatóide em população de origem japonesa em Moji das Cruzes, São Paulo. **Rev. bras. reumatol**, p. 133–6, 1990.
- SCHEIMAN, J. M. NSAID-induced gastrointestinal injury: A focused update for clinicians. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 50, n. 1, p. 5–10, 2016.
- SCHETT, G. **Erosive arthritis Arthritis Research and Therapy**, 2007.
- SINGH, J.; FURST, D.; BHARAT, A. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. **Arthritis Care & Research**, v. 64, n. 5, p. 625–39, 2012.
- SMOLEN, J. S. et al. **New therapies for treatment of rheumatoid arthritis Lancet**, 2007.
- SMOLEN, J. S. et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 73, n. 1, p. 3–5, 2014a.
- SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 73, n. 3, p. 492–509, 23 mar. 2014b.
- SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 76, n. 6, p. 960–977, 2017.
- SOEKEN, K. L.; MILLER, S. A.; ERNST, E. **Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review Rheumatology**, 2003.
- TAPPIN, M. R. R. et al. Análise química quantitativa para a padronização do óleo de copaíba por cromatografia em fase gasosa de alta resolução. **Química Nova**, v. 27, n. 2, p. 236–240, 2004.
- TEIXEIRA, F. B. et al. Copaiba oil-resin (*Copaifera reticulata* Ducke) modulates the inflammation in a model of injury to rats' tongues. **BMC complementary and alternative medicine**, v.



CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

17, n. 1, p. 313, 14 jun. 2017.

THYSS, A. et al. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. **The Lancet**, v. 327, n. 8475, p. 256–258, 1986.

TOBÓN, G. J.; YOUINOU, P.; SARAUX, A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. **Journal of Autoimmunity**, v. 35, n. 1, p. 10–14, 2010.

UHLIG, T.; MOE, R. H.; KVIEN, T. K. The Burden of Disease in Rheumatoid Arthritis. **PharmacoEconomics**, v. 32, n. 9, p. 841–851, 25 set. 2014.

VASCONCELOS, C. P. P. DE. **Pré-condicionamento e tratamento com misturas de óleos de ômega-3, 6 e 9 sobre a inflamação e a reabsorção óssea na doença periodontal experimental**, 29 abr. 2013. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/26332>>. Acesso em: 3 fev. 2018

VASILJEVIC, D. et al. Evaluation of the effects of different supplementation on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 35, p. 1909–1915, 2016.

VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C. O gênero *Copaifera* L. **Química Nova**, v. 25, n. 2, p. 273–286, maio 2002.

VEIGA, V. F. et al. 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**, v. 112, n. 2, p. 248–254, jun. 2007.

VILELA, C. A. A.; ARTUR, P. O. Secagem do açafrão (*Curcuma longa* L.) em diferentes cortes geométricos TT - Drying of *Curcuma longa* L. in different shapes. **Food Science and Technology (Campinas)**, v. 28, n. 2, p. 387–394, 2008.

WANG, X. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with combination of methotrexate and *Tripterygium wilfordii*: A meta-analysis. **Life Sciences**, v. 171, p. 45–50, 2017.

WOOD, J. N. From plant extract to molecular panacea: a commentary on Stone (1763) "An account of the success of the bark of the willow in the cure of the agues". **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v. 370, n. 1666, p. 20140317, 19 abr. 2015.

YANG, C. S.; WANG, Z. Y. **Tea and cancer** **Journal of the National Cancer Institute**, 1993.

ZURIER, R. B. et al. Gamma-linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, placebo-controlled trial. **Arthritis and rheumatism**, v. 39, n. 11, p. 1808–1817, 1996.