



INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO TOCANTINS

CAMPUS ARAGUATINS

CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

RUICHERLY MAGDA PEREIRA DA SILVA

**ESTUDO *IN SILICO* DE SUBSTÂNCIAS COM POTENCIAL ANTI-
INFLAMATÓRIO NO ÓLEO DE COPAÍBA (*Copaifera langsdorffii*).**

ARAGUATINS-TO

2023

RUICHERLY MAGDA PEREIRA DA SILVA

**ESTUDO *IN SILICO* DE SUBSTÂNCIAS COM POTENCIAL ANTI-
INFLAMATÓRIO NO ÓLEO DE COPAÍBA (*Copaifera langsdorffii*).**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do Título
de Conclusão do Curso Superior de
Licenciatura em Ciências Biológicas do
Instituto Federal do Tocantins, *Campus* -
Araguatins.

Orientadora: Prof. Me. Carla Cristina da Silva
Coorientador: Dr. Ilsamar Mendes Soares

ARAGUATINS-TO

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Bibliotecas do Instituto Federal do Tocantins

S586e Silva, Ruicherly Magda Pereira da
Estudo in silico de substâncias com potencial anti-inflamatório no
óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii*) / Ruicherly Magda Pereira da
Silva. – Araguatins, TO, 2023.
47 p. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências
Biológicas) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do
Tocantins, Campus Araguatins, Araguatins, TO, 2023.

Orientadora: Ma. Carla Cristina da Silva
Coorientador: Dr. Ilsamar Mendes Soares

1. Óleo de copaíba. 2. Óleos essenciais. 3. Atividade anti-
inflamatória. I. Silva, Carla Cristina da. II. Soares, Ilsamar Mendes. III.
Título.

CDD 570

A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio, deste documento é autorizada para fins
de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica do IFTO com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a).



Ministério da Educação
Secretaria de Educação Profissional e Tecnológica
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins
Campus Araguatins

FOLHA DE APROVAÇÃO

TÍTULO: ESTUDO IN SILICO DE SUBSTÂNCIAS COM POTENCIAL ANTIINFLAMATÓRIO NO ÓLEO DE COPAÍBA (COPAIFERA LANGSDORFFII)

AUTOR: Ruicherly Magda Pereira da Silva
ORIENTADOR: Prof.ª Me. Carla Cristina da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins, Campus Araguatins, como parte das exigências para a conclusão do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas.

Aprovada em 26 de abril de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Carla Cristina da Silva, Servidora**, em 26/04/2023, às 15:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Barros Carvalho, Servidora**, em 26/04/2023, às 15:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Roberta de Freitas Souza Lobo, Servidora**, em 26/04/2023, às 15:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.iftto.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1949744** e o código CRC **E7FC8BB9**.

Aos meus eternos amigos e irmãos Victor Hugo Freire Lima e Salvador Alves Moreira Neto (*in memoriam*). Vocês estarão sempre vivos dentro das melhores lembranças que carrego comigo.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, sou grata a Deus que me sustentou e deu forças para chegar até aqui, pois sem ele no centro da minha vida eu não seria nada além de uma folha solta que o vento espalha.

Agradeço a minha família que sempre foi meu porto seguro e minha base. Meus irmãos, minha avó, meu primo Jetonys, mas em especial a minha mãe que é minha rainha, meu exemplo de força, fé, coragem e garra. Ela que sempre fez de tudo para que eu não desistisse; que trabalhou mais do que podia para me manter, que sempre apoiou minhas decisões, que enxugou minhas lágrimas, me manteve segura, protegida, amada e sustentada mesmo com a distância e as dificuldades que surgiram durante esse tempo.

Agradeço ao meu namorado Dynael que sempre foi meu parceiro, que me apoiou em tudo e que sempre me colocava pra cima quando eu achava que não ia dar certo. Agradeço pelas infinitas vezes que você me fez eu me sentir útil, capaz, inteligente e corajosa quando eu não encontrava nada disso em mim.

Agradeço de forma grandiosa a professora Carla. Você foi mais que orientadora. Você foi amiga, parceira, por vezes motorista (de tanto que me dava carona). Quem diria que você suportaria me orientar durante tanto tempo e sem desistir de mim, mesmo quando eu chorava, ficava desesperada, mandava mensagem nos domingos e feriados. Obrigada por tudo!

Sou grata a todos os meus amigos de faculdade, pois chamar-los de colegas iria ser pouco demais. Obrigada pela amizade, pelo companheirismo e pelo apoio. Rener, Helislaine, Silvana, Deyvilla, Cleiton, Pedro Henrique, Marcos, Adriellis, Marta, Meurilúcia e todos os outros que fizeram parte da minha vida durante esses anos de IF. Talvez alguns nem saibam o que fizeram por mim durante esse tempo, mas eu nunca me esquecerei.

Agradeço ao IFTO, que trouxe conhecimento e transformação para mim, que foi minha casa, onde passei muitos dos melhores dias da minha vida e onde conheci meus melhores amigos que se tornaram família para mim.

Agradeço todos os meus professores que me ensinaram alguma lição; seja ela sobre docência, ecologia ou só sobre a vida. Em especial a professora Juliana que foi quem inspirou a minha paixão pela biologia e me fez querer cursar biologia. Foi a melhor decisão da minha vida. Muito obrigada!

“Coragem não é ausência do medo, mas a decisão de que algo é mais importante que o medo. O corajoso pode não viver para sempre, mas o cauteloso nunca vive plenamente.”

Meg Cabot

RESUMO

A humanidade avançou em muitos aspectos durante sua existência e retirou das plantas muitas possibilidades para sua sobrevivência, alimentação, até mesmo tratamento para suas enfermidades. Os óleos produzidos a partir das plantas revelam isso, já que possuem importância econômica na área cosmética, na culinária, psicoterápica e farmacêutica. O óleo de copaíba (*Copaifera langsdorffii*) por sua vez apresenta características anti-inflamatórias, anti-fúngicas, expectorante quando administrado de forma natural por muitas pessoas. O presente trabalho tem como objetivo testar, através de ensaios *in silico*, se os compostos fitoquímicos voláteis presentes no óleo de copaíba apresentam potencial anti-inflamatório contra a ciclooxigenase, umas das enzimas responsáveis pelo processo inflamatório, principalmente na etapa inicial da inflamação. Dentre os compostos voláteis do óleo de copaíba testou-se a interação entre a enzima ciclooxigenase e os 14 mais abundantes, utilizando o anti-inflamatório comercial diclofenaco monossódico como controle positivo. Para cada fitoquímico foram testadas diversas posições dentro do sítio ativo da proteína e, dentre essas, foram selecionadas as 9 posições com melhores valores de interação para verificação da média e melhor de valor de interação proteína-ligante. Após testes de ancoragem molecular de 14 fitoquímicos presentes no óleo essencial de copaíba, foram constatados que 10 compostos apresentaram interações com o sítio ativo da enzima melhores do que o controle positivo (diclofenaco monossódico), sendo os fitoquímicos α -cubebeno, α -cadinol e ácido caurenóico os que apresentaram valores muito superiores aos do controle positivo.

Palavras-chave: Óleo de copaíba; Óleos essenciais; Atividade anti-inflamatória; *In silico*; Ciclooxigenase.

ABSTRACT

Humanity has advanced in many ways during its existence and has removed from plants many possibilities for survival, food, and even treatment for its illnesses. Oils produced from plants prove this, as they have economic importance in the cosmetic, culinary, psychotherapeutic and pharmaceutical areas. Copaiba oil (*Copaifera langsdorffi*) in turn has anti-inflammatory, anti-fungal, expectorant characteristics when administered naturally by many people. The present work aims to test, through in silico assays, if the volatile phytochemical compounds present in copaiba oil have anti-inflammatory potential against cyclooxygenase, one of the enzymes responsible for the inflammatory process, mainly in the initial phase of inflammation. Among the volatile compounds of copaiba oil, the interaction between the cyclooxygenase enzyme and the 14 most abundant ones was tested, using the commercial anti-inflammatory diclofenac monosodium as a positive control. For each phytochemical, several feelings were examined within the active site of the protein and, among these, 9 positions with the best interaction values were selected to verify the mean and best protein-ligand interaction value. After molecular anchoring tests of 14 phytochemicals present in copaiba essential oil, it was found that 10 compounds tolerated better with the active site of the enzyme than the positive control (monosodium diclofenac), being the phytochemicals α -cubebene, α -cadinol and caurenoic acid those that presented values much higher than those of the positive control.

Keywords: Copaiba oil; Essencial oils; Anti-inflammatory activity; In silico; Cyclooxygenase.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Alterações no tamanho do cérebro humano (UNESP, 2016).....	14
Figura 2: Folhas de <i>Copaifera langsdorffii</i> (FUNBIO, 2022).	20
Figura 3: Flores da <i>Copaifera langsdorffii</i> (TIMBLINDIM, 2008).	20
Figura 4: Fruto da <i>Copaifera langsdorffii</i> (BAITELLO, 2016).	20
Figura 5: Sementes da <i>Copaifera langsdorffii</i> (Arbo Center, 2022).	21
Figura 6: Extração de óleo-resina a partir do método racional (ASSIS, 2021. Amazonia Hub).....	21
Figura 7: Diclofenaco posicionado no arcabouço do sítio ativo da COOX-2.	25
Figura 8: Interações do diclofenaco com os resíduos de aminoácidos presentes no arcabouço do sítio ativo da COX-2.	26
Figura 9: Estruturas dos fitoquímicos presentes no óleo de copaíba (<i>C. langsdorffii</i>) ensaiados com a enzima COX-2	27
Figura 10: α -cubebeno posicionado no arcabouço da COX-2.	28
Figura 11: α -cadinol posicionado no arcabouço do sítio ativo da COX-2.....	29
Figura 12: Ácido caurenóico posicionado no arcabouço do sítio ativo da COX-2.	30
Figura 13: α -humuleno posicionado no arcabouço da COX-2.	31
Figura 14: Germacreno D posicionado no arcabouço da COX-2.....	31
Figura 15: Bicyclogermacreno posicionado no arcabouço da COX-2.....	31
Figura 16: Germacreno B posicionado no arcabouço da COX-2.....	32
Figura 17: δ -cadineno posicionado no arcabouço da COX-2	32
Figura 18: Globulol posicionado no arcabouço da COX-2.	33
Figura 19: β -elemeno posicionado no arcabouço da COX-2	34
Figura 20: β -cariofileno posicionado no arcabouço da COX-2.	34
Figura 21: α -bergamoteno posicionado no arcabouço da COX-2.....	34
Figura 22: Ácido copálico posicionado no arcabouço da COX-2.....	35

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1- Características gerais da copaíba (<i>C. langsdorffii</i>).....	18
---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ABIHPEC	Associao Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos.
COX-2	Ciclooxigenase-2
EUA	Estados Unidos da América
OMS	Organizao Mundial da Saúde
COFEN	Conselho Federal de Enfermagem
AA	cido Araquidnico
AIE	Anti-inflamatórios esteroidais
AINE	Anti-inflamatórios No-esteroidais
OPAS	Organizao Pan-Americana da Saúde
AVC	Acidente Vascular Cerebral

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores de energia livre de Gibbs (em kcal/mol) para as interações dos fitoquímicos voláteis com a COX-2.....	27
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 O uso dos óleos vegetais na atualidade	13
2.1.1 Uso cosmético	13
2.1.2 Uso culinário.....	14
2.1.3 Uso Psicoterapêutico.....	15
2.2. O processo inflamatório	16
2.2.1. Ação dos medicamentos anti-inflamatórios.....	17
2.3 Óleo de copaíba.....	18
2.4 Estudo <i>in silico</i>	22
3 MATERIAIS E MÉTODOS	23
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS	37
NGUYEN, T. K.; NGUYEN, T.; NGUYEN, L.; NGUYEN, K.; THI, N. H. V.; TRAN, L. T. T.; NGO, T. X. T.; PHAM, P. T. V.; TRAN, M. H. Machine learning-based screening of MCF-7 human breast cancer cells and molecular docking analysis of essential oils from <i>Ocimum basilicum</i> against breast cancer. Journal of Molecular Structure. 2022. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022286022012832 Acesso em: 02 de março de 2023	41

1 INTRODUÇÃO

Torna se cada vez mais comum vermos a utilização de óleos e gorduras na vida diária das pessoas. O corpo humano, por exemplo, necessita consumir fontes energéticas para ser mantido em condições ideais de sobrevivência e entre estas fontes encontram-se os carboidratos, que funcionam como combustível quando quebrado na respiração celular, liberando assim energia para as funções vitais, e os lipídios, que, além da função energética, compõe membranas plasmáticas e organelas celulares e é armazenado no tecido adiposo. Quando a presença de carboidratos é escassa, os lipídios são quebrados e liberam assim a energia exigida pelo metabolismo (ALVES, 2013).

De acordo com Reda (2008) os óleos e gorduras são substâncias insolúveis em água (hidrofóbicas), que podem ser de origem animal (gorduras) ou vegetal (óleos). Tanto os óleos, quanto as gorduras possuem componentes que podem estar separados em duas grandes categorias que são os triacilglicerídeos, que são definidos como produtos da esterificação de uma molécula de glicerol com até três moléculas de ácidos graxos, e não glicerídeos: em todos os óleos e gorduras, encontram-se pequenas quantidades de componentes não-glicerídeos.

O uso de óleos e gorduras vêm crescendo em grande escala na atualidade e cada vez mais nos deparamos com os mesmos tomando espaço nas prateleiras dos supermercados e até das farmácias, resultados dos inúmeros benefícios prometidos e alguns, até comprovados que trazem esses produtos. Entre estes óleos, o óleo de copaíba tem grande destaque em diversas finalidades já que apresentou atividade anti-inflamatória evidenciada por diferentes metodologias, efeitos que permitiram validar as principais atividades atribuídas ao óleo pela medicina popular (PARENTE et al., 2006). Em virtude da popularização do uso destas substâncias, estudos relacionados à efetividade dos potenciais biológicos de produtos de origem natural são de grande relevância, para garantir a segurança na sua utilização.

Uma alternativa para esses estudos é a utilização de ferramentas de bioinformática, que vem sendo largamente utilizadas no planejamento de novos fármacos e no estudo das interações, garantindo resultados confiáveis nos estudos das interações ligante-biomolécula, biomolécula-biomolécula e ligante-ligante (PIMENTEL; BUENO; SEIXAS, 2016).

Neste sentido, o foco do presente trabalho foi estudar as interações entre os fitoquímicos presente no óleo extraído da copaíba, planta típica do Cerrado Tocantinense e comumente utilizada pela população regional, com a enzima ciclooxygenase-2 (COX-2), enzima envolvida na cascata do ácido araquidônico, com o objetivo de avaliar o potencial anti-inflamatório destes fitoquímicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O uso dos óleos vegetais na atualidade

A prática de se utilizar as plantas de acordo com a necessidade humana é milenar. Da alimentação ao curandeirismo, as plantas sempre tiveram um papel importante na história, mesmo que de forma indireta, estando presentes em diversos eventos, cotidianos ou não, na história da humanidade. Mesmo vivendo uma época em que os produtos sintéticos e industrializados vêm tomando espaço, de acordo com Ceccatto (2018) 92% da população brasileira usa alguma planta medicinal, e desta parcela 46% cultivam essas plantas em casa.

“O primeiro escrito encontrado sobre plantas medicinais datou de 1500 a.C., hoje conhecido como Papiro de Ebers, catalogou uma centena de plantas com finalidades terapêuticas. Indícios encontrados no Egito, Grécia, e ao redor de todo o mundo, comprovam a íntima relação do homem com as plantas.” (QUALICORP, 2021)

As plantas são seres vivos que têm a capacidade de produzir o seu próprio alimento a partir de um processo chamado fotossíntese, assim como liberação de gases e transporte interno são mecanismos utilizados pelo metabolismo primário da planta. Contudo a planta precisa dispor de outros mecanismos que garantam defesa, adaptação e sobrevivência no ambiente em que está inserida. Para isso, a planta produz uma série de moléculas, denominadas metabólitos secundários, que podem ser encontrados nos extratos brutos ou nos óleos extraídos e que estão distribuídos de formas e em quantidades diferentes em cada parte da planta (AMARAL, 2022).

Levando em consideração os aspectos químicos dos óleos, podemos classificá-los de acordo com suas estruturas como monoterpenos, sesquiterpenos, álcoois, aldeídos, ésteres, fenóis, éteres e óxidos, peróxidos, furanos, lactonas e ácidos, e, por sua atividade bioquímica, em grupos funcionais (NASCIMENTO; PRADE, 2020).

2.1.1 Uso cosmético

Pode-se dizer com clareza que o mercado da beleza é um dos mais promissores na atualidade. De acordo com uma pesquisa publicada na Forbes (2020) realizada pelo provedor

de pesquisa de mercado Euromonitor International, o Brasil ocupa a quarta posição no ranking dos maiores mercados de beleza e cuidado pessoal do mundo, ficando atrás somente de Estados Unidos da América (EUA), China e Japão. Só no ano de 2018 esse ramo movimentou cerca de 30 bilhões de dólares. De acordo com a Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC, 2022) este setor também é responsável por empregar mais 5,6 milhões de pessoas, divididas na indústria, franquia, consultoria/venda direta e salões de beleza.

Para acompanhar esse crescimento, a indústria cosmética procura inovar e ampliar sua gama de produtos a partir da busca de matérias -prima que contenham em sua composição química substâncias que satisfaçam a necessidade de seus consumidores. Um exemplo disso é a procura por óleos vegetais, que são uma rica fonte de ácidos graxos e têm sido utilizados com sucesso em produtos cosméticos (CALLEGARI; CREN; ANDRADE, 2014).

2.1.2 Uso culinário

A forma como as pessoas se alimentava mudou muito ao longo do tempo. Na pré-história, na Era Paleolítica supõe-se que a dieta dos nossos primeiros ancestrais era composta basicamente de frutas, folhas, ovos e grãos rudimentares (RESENDE, 2018). Sucedendo esse período, Resende (2018) expõe que com o uso de ferramentas e a prática da caça e pesca o consumo carnívoro se intensificou, possibilitando assim o desenvolvimento da massa encefálica, graças à quantidade de energia consumida com a inclusão das proteínas na dieta dos primeiros homens.



Figura 1: Alterações no tamanho do cérebro humano (UNESP, 2016).

O homem desenvolveu suas habilidades, descobriu o fogo, aprimorou novas práticas como a agricultura e a pecuária e a cada mudança, sua forma de preparar seus alimentos também se diversificou, permitindo uma dieta alimentar mais rica e um expressivo crescimento dos

grupos humanos (SOUSA, [2018 ou 2019]). Óleos e gorduras também foram incluídos, não só na alimentação, mas para muitas outras finalidades. Na idade antiga, os óleos e gorduras não eram usados apenas no uso culinário, mas também como moeda de troca (FABER, 2017).

Hoje, na culinária, podemos encontrar os mais diversos tipos de óleos. De acordo com a Fundação Cargill (2021) entre os óleos de cozinha destaca-se o óleo de soja, mas além deste existem outros como o óleo de girassol, de milho, algodão, canola, coco, azeite de oliva, óleo de palma (azeite de dendê), óleo de uva, óleo de gergelim, entre outros, essenciais para grelhar, temperar, cozer, assar e compor bolos e saladas.

2.1.3 Uso Psicoterapêutico

No primeiro ano da pandemia de COVID-19, a prevalência global de ansiedade e depressão aumentou cerca 25%, de acordo com estimativa da OMS (Organização Mundial da Saúde) (COFEN, 2022). O Brasil ocupa o topo do ranking de país mais ansioso da América Latina (BRASIL, 2022), com cerca de 9,3% dos brasileiros sofrendo de ansiedade patológica (G1,2023).

A depressão é a principal causa de incapacidade em todo o mundo e estima-se que mais de 300 milhões de pessoas, de todas as idades, sofram com esse transtorno, de acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde. A OPAS/OMS aponta ainda a importância da genética em algumas formas de depressão, apesar de indivíduos sem histórico familiar também apresentarem o transtorno. (BRASIL, 2022)

Dados preocupantes como estes têm levado as pessoas à procura não apenas de ansiolíticos ou antidepressivos, mas também por meios alternativos, que possam contribuir para a diminuição dos sintomas causados pela depressão e ansiedade. Dentre as terapias complementares mais utilizadas, destaca-se a aromaterapia, que é definida como o uso de óleos essenciais no tratamento de doenças físicas e psicológicas do organismo (ALVES, 2018). Entre os medicamentos mais indicados estão os tranquilizantes à base de benzodiazepinas, que proporcionam um alívio dos sintomas da ansiedade a curto ou longo prazo. Porém, o uso por muito tempo dessas substâncias gera riscos à saúde, como a dependência e a desatenção. (FREITAS; BUCKVIESER, 2022).

Da gama de óleos que são utilizados dentro do tratamento dessas doenças, o óleo que mais se tem evidências e estudos, e que conseqüentemente por isto, é o mais utilizado nos dias de hoje é o óleo essencial de Lavanda (*Lavandula angustifolia*) (ALVES, 2018), mas não é o único que mostra eficácia nesse tipo de tratamento. Outros óleos, como o óleo essencial de vetiver (*Vetiveria zizanioides*), bergamota (*Citrus bergamia*), camomila romana

(*Chamaemelum nobile*), Ylang Ylang (*Cananga odorata*), olíbano (*Boswellia carteri*), rosa (*Rosa damascena*) (FORBES, 2019) entre outros, também são largamente utilizados no tratamento de distúrbios relacionados à depressão e ansiedade.

2.1.4 Uso fármaco

As plantas trouxeram ao homem alimento, moradia, proteção e também cura para as suas enfermidades e, graças a elas, a forma de fazer medicina passou por grandes transformações ao longo do tempo. Antigas civilizações têm suas próprias referências históricas acerca das plantas medicinais. Muito antes de aparecer qualquer forma de escrita, o homem já utilizava as plantas, algumas como alimento e outras como remédios (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017). Os diversos efeitos medicinais proporcionados pelas plantas e seus extratos devem-se à presença de um elevado rol de substâncias químicas que exercem várias atividades fisiológicas fundamentais para a planta (FERREIRA, 2014).

Dos produtos de origem vegetal, os óleos têm propriedades funcionais importantes, que justificam o uso fármaco e fitoterápico dos mesmos. Podem apresentar ação antimicrobiana, ação antifúngica, antiparasitária e anti-inflamatória (SARTO; JUNIOR, 2014).

2.2. O processo inflamatório

No organismo humano, o processo inflamatório inicia-se com a lesão da membrana celular. Quando isso ocorre, uma série de reações bioquímicas são desencadeadas, podendo gerar diversos sintomas observáveis, como calor, que pode ser local ou generalizado, rubor, característico por vermelhidão no local da lesão, edema, dor e perda da função (NUNES, 2019). A dor, geralmente um dos primeiros sintomas que aparecem, é resposta da ativação de uma via metabólica denominada cascata do ácido araquidônico, catalisada principalmente por duas enzimas, uma cicloxigenase e uma peroxidase. Estas enzimas catalisam a reação de formação de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico (ROSA, 2016).

A ativação da via ocorre no momento em que a membrana celular sofre alguma lesão. A partir daí, um ácido graxo, denominado ácido araquidônico (AA), um dos constituintes da membrana fosfolipídica, é liberado pela ação de enzimas fosfolipase. O AA, derivado do ácido linoleico, é substrato da reação de formação de prostaglandinas, catalisada pelas enzimas cicloxigenase e peroxidase. As enzimas que constituem essa via são bastante conhecidas e, a

partir disso, uma série de fármacos foi desenvolvida para auxiliar no tratamento anti-inflamatório.

Os fármacos anti-inflamatórios podem ser classificados em anti-inflamatórios esteroidais (AIE) e não-esteroidais (AINE) e ambos atuam na cascata do ácido araquidônico, por mecanismos distintos.

2.2.1. Ação dos medicamentos anti-inflamatórios

Os anti-inflamatórios esteroidais - AIE, ou glicocorticóides, são moléculas similares ao cortisol e atuam na inibição da enzima fosfolipase, impedindo a liberação de AA, substrato da cascata do ácido araquidônico. Possui atividade imunossupressora e anti-inflamatória e seus efeitos colaterais estão relacionados ao metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, podendo gerar retenções e inchaços relacionados ao acúmulo de água e outras biomoléculas.

Os anti-inflamatórios não-esteroidais – AINE, são os mais largamente utilizados, tendo mais de 50 moléculas registradas no mercado. Esta classe de moléculas inibe a enzima cicloxigenase, tanto a tipo I quanto a II. Dipirona e ibuprofeno podem inibir os dois tipos de cicloxigenases, sendo menos seletivos e podendo causar problemas gástricos, já que a cicloxigenase I está associada à produção e liberação de ácido no estômago. Já os demais fármacos comerciais inibem somente a cicloxigenase tipo II, sendo mais seletivos e consequentemente, reduzindo a incidência de efeitos gastrointestinais e hemodinâmicos negativos. (SCHNEID, 2021)

Porém, diversos estudos comprovam outros efeitos colaterais mais graves relacionados ao uso frequente de AINE. Rosa (2016) descreve a relação do agravamento de episódios de asma com o uso de AINE. De acordo com o autor, ao inibir a formação de prostaglandinas, pela inibição da enzima cicloxigenase, o ácido araquidônico disponível é convertido em leucotrienos pela ação da enzima lipoxigenase, através de reação paralela. Os leucotrienos formados tem ação broncoconstritora, podendo agravar episódios de asma e de outros problemas respiratórios crônicos.

Batlouni (2010) também descreve outros efeitos adversos graves do uso de AINE, como desequilíbrio do balanço pró-trombótico/antitrombótico, em virtude do uso prolongado de AINE, podendo levar à problemas cardiovasculares graves, além da perda do efeito protetor da regulação superior da COX-2 na isquemia miocárdica e no infarto do miocárdio.

As prostaglandinas homeostáticas geradas pela ação da cicloxigenase I são importantes na regulação da função renal. O uso prolongado de AINE pode reduzir a produção destes

importantes eicosanóides, podendo levar à vasoconstrição renal aguda e, em alguns casos, causar insuficiência renal (WHELTON, 1999).

Estudos envolvendo mais de 90 ensaios clínicos relacionaram o uso de AINE com maior quantidade de eventos cardiovasculares negativos, principalmente em pacientes hipertensos. O uso de indometacina e napoxeno elevaram a pressão arterial média em 3,59 e 3,74 mmHg, respectivamente. Esses aumentos são decorrentes das reduções dos níveis de prostaglandinas e renina, importantes reguladores da pressão arterial (POPE et al., 1993).

Haag e colaboradores (2008) também avaliaram a relação do uso de AINE com eventos cerebrovasculares, como AVC. De acordo com o estudo feito com 7636 indivíduos, o uso frequente de AINE em indivíduos com idade média de 70 anos aumentou a probabilidade de acidentes cerebrovasculares.

Assim, a busca por substâncias naturais, que venham auxiliar no tratamento de inflamações e que tenham menos efeitos colaterais tornam-se necessários. Comunidades tradicionais como as abordadas no estudo de Silva et al. (2019) geralmente apresentam uma elevada gama de conhecimentos empíricos acerca de plantas e animais. Porém, estudos são necessários para determinar as potencialidades dessas plantas de maneira exata, bem como as quantidades mínimas necessárias para garantir seus efeitos biológicos sem potencializar os efeitos adversos.

Dentre as plantas utilizadas nessas comunidades tradicionais, o óleo de copaíba ganha destaque, por sua diversidade de usos. Nestas comunidades, o óleo de copaíba é largamente utilizado para minimizar o efeito inflamatório de diversas naturezas.

2.3 Óleo de copaíba

A copaíba (*Copaifera langsdorffii*) ou bálsamo, copaú, copaí, cupaúva, óleo pardo, pau-d'óleo ou oleiro (Carvalho, 2003) é uma árvore semicaducifólia com área de incidência na Floresta pluvial, no Cerrado e Caatinga brasileira. É um gênero que ocorre na África (quatro espécies), América Central (quatro espécies), América do Sul (37 espécies) e, provavelmente, na Ásia (uma espécie). Pertence a classe das dicotiledôneas, ordem fabales e família das Leguminosae, subfamília Caesalpinoideae e gênero *Copaifera* (CARVALHO, 2018). Pode atingir cerca de 5 a 15 metros de altura em média na floresta pluvial, enquanto no Cerrado ou Caatinga ela apresenta um porte menor que varia entre 1,80 até 10 metros de altura e uma DPA de 20 a 60 centímetros (CARVALHO, 2003). No quadro 1 estão descritas algumas de suas características.

Quadro 1: Características gerais da copaíba (*C. langsdorffii*)

Nomes populares no Brasil:	bálsamo; caobi; capaíba; capaúba, coopaíba,; copaí, copaúba; copaíba-preta; copaíba-da-várzea;copaibeira; copaibeira-de-minas; copaúva; cupaúva; cupiúva; oleiro; óleo, e no; óleo-amarelo; óleo-capaíba, na; óleo-copaíba, óleo-pardo, no Paraná; óleo-vermelho...
Forma biológica:	Árvore semicaducifólia, com 5 a 15 m de altura e 20 a 60 cm de DAP, podendo atingir 35 m de altura e 100 cm de DAP, na idade adulta, na floresta pluvial. No Cerrado e na Caatinga, apresenta porte menor, 1,80 a 10 m de altura, e nos campos rupestres da Serra da Bocaina, em Minas Gerais, tem porte arbustivo com 1,20 m de altura.
Tronco:	cilíndrico, tortuoso e curto; fuste até 12 m de altura. (figura 2)
Ramificação:	Ramificação racemosa. Copa larga, com folhagem pouco densa, com folhagem muito decorativa, pela tonalidade avermelhada que toma no início da primavera, inconfundível.
Casca:	espessura de até 17 mm. A casca externa é vermelho-escuro nas árvores jovens e marrom a cinza-escuro nas árvores velhas, áspera, desprendendo-se facilmente em lâminas nas árvores jovens e em quadrículos ou placas retangulares nas árvores adultas. A casca interna é rosa-clara, exalando resina fragante e com sabor muito amargo.
Folhas:	compostas, alternas, paripinadas, com até seis pares de folíolos, com 2 a 4,5 cm de comprimento e 1 a 2 cm de largura, com pecíolo de 1 a 1,5 cm de comprimento e glanduloso. As folhas novas, de cor rosa-clara, constituem elemento valioso para a identificação. (figura 2)
Flores:	zigomorfas, apétalas, com quatro sépalas livres, com corola branco-amarelada a creme-rosada, de 4 a 6 mm de comprimento ou 8 mm de diâmetro, quando perfeitamente abertas. São perfumadas, efêmeras, e dispostas em panículas terminais, que recobrem quase toda a copa, com até 10 cm de comprimento, contendo 5 a 35 flores. (figura 3)
Fruto:	legume unispermo, deiscente, estipitado, obliquamente elipsóide, de cor avermelhada quando jovem, passando a marrom quando maduro, rico em óleo, de 4 a 5 cm de comprimento por 2 a 3 cm de largura (Crestana ; Beltrati, 1988). Ao se abrir, expõe a semente única que permanece ligada a ele pelo funículo. (figura 4)
Semente:	elipsóide, exalbuminosa, testa lisa, negra e brilhante; parcialmente envolta por um arilo de origem funicular, consistente, amarelo-alaranjado que recobre o hilo linear curto e a micrópila; a chalaza é pouco distinta A semente mede de 10 a 19 mm de comprimento por 7 a 10 mm de diâmetro. (figura 5)

Fonte: Elaborado com base em textos de CARVALHO, 2003. Embrapa



Figura 2: Folhas de *Copaifera langsdorffii* (FUNBIO, 2022).



Figura 3: Flores da *Copaifera langsdorffii* (TIMBLINDIM, 2008).



Figura 4: Fruto da *Copaifera langsdorffii* (BAITELLO, 2016).



Figura 5: Sementes da *Copaifera langsdorffii* (Arbo Center, 2022).

Como exposto por Costa et al. (2006) o óleo extraído da copaíbeira era usado como cicatrizante e anti-inflamatório. Uma prática comum entre os índios, mas que se disseminou entre viajantes e médicos vindos da Europa, que sofriam pela escassez de medicamentos na Colônia. Com o passar do tempo, o óleo manteve seu papel de importância na vida das pessoas e hoje é indispensável na produção de fitoterápicos, cosméticos e até como fixador de tintas.

Existem em média três maneiras diferentes de se obter o óleo resina da copaíba, que podem ser a partir da extração tradicional, no qual uma grande abertura do tronco da árvore é realizada, o que inutiliza a planta e desperdiça grandes quantidades de óleo; extração total, em que se retira todo o óleo a partir de árvores derrubadas e abertas; e, por fim, a extração racional que é mais adequada e sustentável, onde é feita uma pequena abertura no tronco da árvore com um cano posicionado, para direcionamento do óleo para o ambiente externo (figura 6) (YAMAGUCHI; GARCIA, 2012).

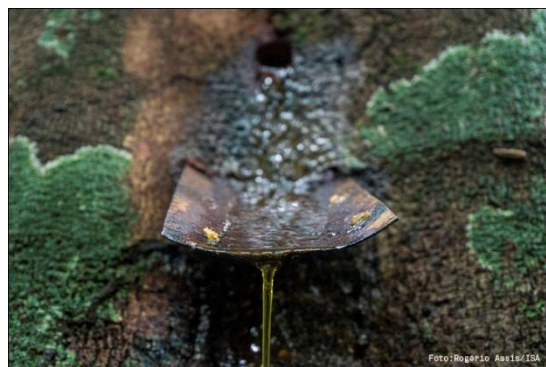


Figura 6: Extração de óleo-resina a partir do método racional (ASSIS, 2021. Amazonia Hub).

A partir do óleo-resina é extraído o óleo essencial de copaíba, que é composto por sesquiterpenos oxigenados e também por hidrocarbonetos sesquiterpênicos (CARVALHO; MILKE, 2014). Parte desses sesquiterpênicos são os responsáveis pela capacidade medicinal desse óleo, que é utilizado com inúmeras finalidades, das mais diferentes naturezas, e tem sido

há vários anos alvo de vários estudos, visando comprovar as atividades biológicas empíricas ou adaptá-las a novas terapias (PIERI; MUSSI; MOREIRA, 2009).

Mesmo com tantos estudos que evidenciam a eficácia farmacológica do gênero *Copaifera*, o investimento em pesquisas desse tipo ainda é muito inferior, em virtude dos altos custos dos testes farmacológicos. Neste sentido, a busca por ensaios de menor custo e que garantam eficácia nos resultados se faz necessária. Assim, a cada dia, novas ferramentas computacionais são desenvolvidas, com intuito de auxiliar nestes testes e ampliar os conhecimentos acerca de produtos naturais.

2.4 Estudo *in silico*

O campo da Ciência avança todos os dias em algum sentido e um desses avanços significativos se dá graças à evolução tecnológica. Ciência e Tecnologia estão presentes em todos os aspectos da vida moderna, desde o desenvolvimento de novos medicamentos até a criação de novas formas de energia e por isso assumem um papel fundamental na evolução da sociedade (Tavares, 2022). Ferramentas que atendem da simples necessidade de comunicação entre pessoas distantes até algoritmos capazes de resolver qualquer questão ou até revolucionar a medicina que por sua vez desfruta desses avanços tecnológicos, seja na descoberta de doenças a partir de exames computadorizados, inteligência artificial (IA), impressão 3D, cirurgias robóticas e tratamentos diversos (Pronep, 2022).

A tecnologia também facilitou a descoberta e a produção de novos medicamentos ao longo do tempo. De acordo com Viana (2021), as etapas de estudos para desenvolvimento, produção e testes para aprovação de um novo medicamento poderia durar décadas, só na fase de testes finais tinham fármacos que ficavam durante 17 ou 18 anos, sem falar nas etapas anteriores.

A Bioinformática é um campo interdisciplinar, pois é nada mais nada menos do que a fusão da biologia com a informática (UFSM-PET, 2020); e dentro desse campo é abrangido tudo e qualquer técnica computacional aplicada ao estudo de sistemas biológicos (Feltes, 2014). O estudo *in silico* (uma técnica da bioinformática) é um método aplicado por meio de análise de dados em uma determinada espécie ou gênero auxiliando o conhecimento através de análise molecular computacional. Estes estudos avaliam o grau de compatibilidade entre diferentes genes e a partir disso melhora os métodos e técnicas nas diversas áreas das ciências biológicas (GARCIA et al., 2015).

O uso do estudo *in silico* tem se tornado cada vez mais importante na pesquisa científica, especialmente nas áreas de biologia, química e farmacologia. Esse tipo de estudo é realizado por meio de simulações computacionais, onde são utilizados modelos matemáticos e algoritmos para analisar e prever o comportamento de moléculas, proteínas e outros compostos em diferentes condições.

Uma das principais vantagens do estudo *in silico* é a possibilidade de reduzir os custos e o tempo necessário para a realização de experimentos *in vitro* e *in vivo*. Além disso, o uso de simulações computacionais permite que os pesquisadores avaliem um grande número de compostos e variações em um curto período de tempo, o que pode acelerar o processo de descoberta de novos medicamentos e tratamentos para diversas doenças.

Outra vantagem do estudo *in silico* é a possibilidade de realizar análises mais precisas e detalhadas do comportamento de moléculas e proteínas. Isso ocorre porque as simulações computacionais permitem que os pesquisadores visualizem e analisem as interações moleculares em nível atômico, o que pode ser difícil ou impossível de ser realizado em experimentos *in vitro* ou *in vivo* (VALLE, 2009).

Além disso, o estudo *in silico* pode ser utilizado para prever a toxicidade e os efeitos colaterais de novas drogas e compostos, o que pode ser extremamente útil para evitar riscos à saúde humana e animal. Essa previsão é realizada por meio de simulações que avaliam a interação das moléculas com diferentes sistemas biológicos, permitindo que os pesquisadores identifiquem possíveis problemas antes mesmo de iniciar os testes em animais ou humanos (MOSCHEM; GONÇALVES, 2022).

Apesar de todas as vantagens, é importante ressaltar que o estudo *in silico* não pode substituir completamente os experimentos *in vitro* e *in vivo*. Isso ocorre porque as simulações computacionais ainda não são capazes de reproduzir completamente as complexas interações que ocorrem nos sistemas biológicos reais. Portanto, é fundamental que os resultados obtidos por meio do estudo *in silico* sejam validados por meio de experimentos *in vitro* e *in vivo* antes de serem aplicados em humanos ou animais (DIAS, 2018).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A partir do perfil fitoquímico traçado por de Sousa (2011) foram selecionados 14 compostos presentes no óleo essencial de copaíba (*C. langsdorffii*), utilizando a abundância no óleo essencial como critério de seleção. Os compostos ensaiados foram α -cubebeno (CID 442359), α -copaeno (CID 442355), β -elemeno (CID 6918391), β -cariofileno (CID 5281515), α -bergamoteno (CID 86608), α -humuleno (CID 5281520), germacreno D (CID 5317570), biciclogermacreno (CID 13894537), δ -cadineno (CID 3032853), germacreno B (CID 5281519), globulol (CID 101716), α -cadinol (CID 6428423), ácido copálico (CID 11162521) e ácido caurenóico (CID 73062). e tiveram suas estruturas tridimensionais obtidas a partir do banco de dados PubChem.

As estruturas dos fitoquímicos foram otimizadas utilizando o software AutoDock Tools e suas interações com a enzima cicloxigenase tipo 2 (COX-2, PDB 1PXX) foram realizadas utilizando o software AutoDock Vina (TROTT e OLSON, 2010).

O sítio ativo da enzima teve suas coordenadas determinadas a partir de técnica de triangulação, usando como pontos de referência as coordenadas dos resíduos de aminoácidos arginina-120, tirosina-385 e serina-530, constituintes do sítio ativo e envolvidos na atividade catalítica da enzima (ROWLINSON et al., 2003).

As imagens dos fitoquímicos posicionados no arcabouço da proteína cicloxigenase tipo 2 (COX-2) foram obtidos através do software PyMol (Anaconda Python).

O diclofenaco monossódico foi utilizado como controle positivo. Sua estrutura tridimensional foi obtida no banco de dados PubChem (CID 5018304) e sua estrutura cristalina foi otimizada utilizando o software AutoDock Tools. Os dados obtidos a partir das análises foram descritos nos resultados a partir de uma tabela com os valores de interação entre ligante (fitoquímico) e receptor (cicloxigenase). Estes valores apresentam de forma prática, a capacidade de cada fitoquímico de se ligar ao sítio da proteína evitando que o ácido araquidônico se ligue.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo da estrutura da enzima cicloxigenase-2 apresentou 3 resíduos de aminoácidos responsáveis pela atividade catalítica desta. Ao interagirem com alguma molécula diferente do substrato ácido araquidônico, levam à inibição temporária da COX-2. São estes a arginina-120, a tirosina-385 e a serina-530. As interações proteína-ligante foram testadas e comparadas ao ligante diclofenaco como controle positivo, e as demais interações foram comparadas ao controle. Ele foi escolhido como controle, visto que em concentrações terapêuticas ele apresenta ligação às proteínas plasmáticas de mais de 99% e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas cerca de 30 minutos após a administração (GELLER et al., 2012).

Os inibidores que interagem com este sítio atuam por meio de inibição competitiva, disputando o sítio com o substrato ácido araquidônico. A figura 7 mostra a molécula de diclofenaco posicionada no arcabouço do sítio ativo e a figura 8 mostra a interação do diclofenaco com os resíduos de aminoácidos, sendo as linhas tracejadas as ligações de hidrogênio presentes e os semicírculos representando as interações hidrofóbicas presentes.

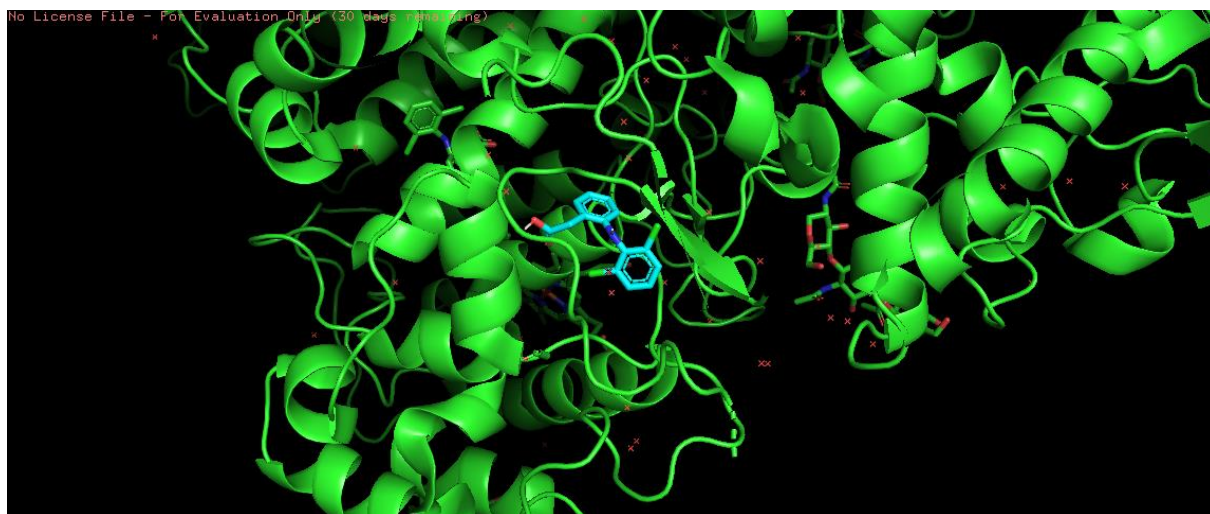


Figura 7: Diclofenaco posicionado no arcabouço do sítio ativo da COX-2.

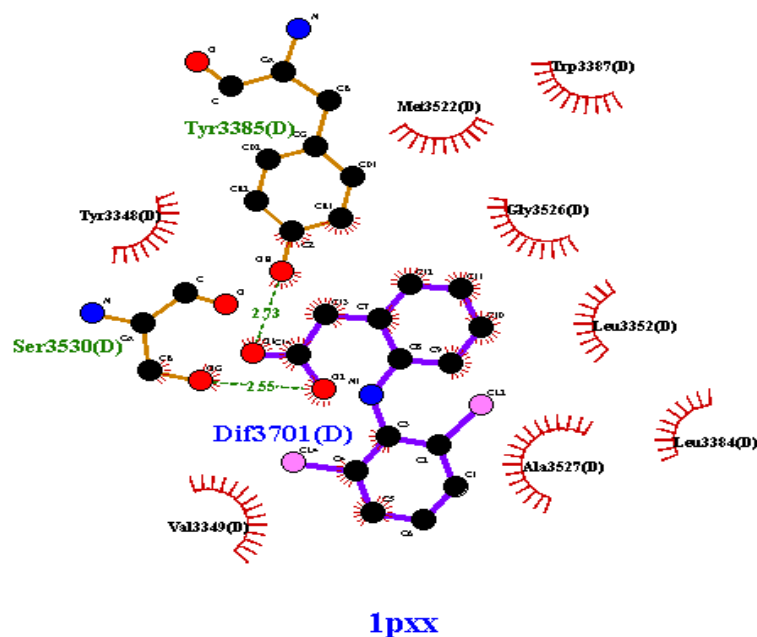


Figura 8: Interações do diclofenaco com os resíduos de aminoácidos presentes no arcabouço do sítio ativo da COX-2.

A partir dessa informação, foram realizados os testes de interação da cicloxigenase tipo 2 (PDB 1PXX) com os fitoquímicos voláteis presentes no óleo da copaíba. Dentre estes foram testados 14 compostos fitoquímicos: α -cubebeno, α -copaeno, β -elemeno, β -cariofileno, α -humuleno, germacreno D, biciclogermacreno, δ -cadineno, germacreno B, globulol, α -cadinol, ácido copálico e ácido caurenóico. Um levantamento bibliográfico realizado por Santos et al. (2022) demonstrou que a *C. langsdorffii* é amplamente utilizada em todo o território brasileiro, para fins terapêuticos diversos, tendo suas principais aplicações voltadas ao tratamento de processos inflamatórios e de cicatrização. As estruturas dos fitoquímicos estão apresentadas na figura 9.

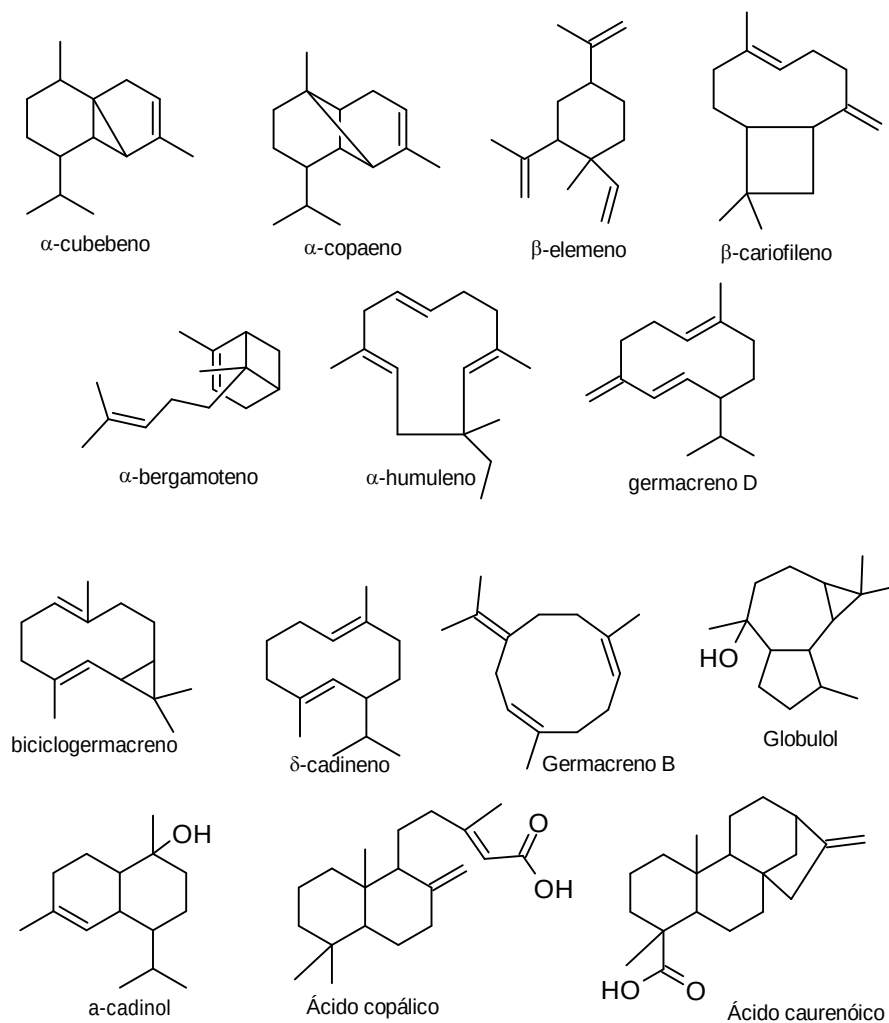


Figura 9: Estruturas dos fitoquímicos presentes no óleo de copaíba (*C. langsdorffii*) ensaiados com a enzima COX-2

Para cada fitoquímico foram ensaiadas 9 posições diferentes dentro do sítio ativo da COX-2 e determinado os valores de afinidade, em kcal/mol, para cada posição. A tabela 1 apresenta os valores de afinidade média e o melhor valor de interação para cada fitoquímico ensaiado.

Tabela 1: Valores de energia livre de Gibbs (em kcal/mol) para as interações dos fitoquímicos voláteis com a COX-2

Complexo (receptor-ligante)	Valor médio de interação (kcal/mol)	Melhor valor de interação
Complexo 1 (1PXX- α -cubebeno)	- 7,03	- 7,70
Complexo 2 (1PXX- α -copaeno)	- 6,70	- 7,40
Complexo 3 (1PXX- β -elemeno)	- 5,90	- 6,40

Complexo 4 (1PXX- β -cariofileno)	- 6,10	- 7,00
Complexo 5 (1PXX- α -bergamoteno)	- 6,25	- 6,60
Complexo 6 (1PXX- α -humuleno)	- 6,11	- 7,90
Complexo 7 (1PXX- germacreno D)	- 6,73	- 7,50
Complexo 8 (1PXX- bicyclgermacreno)	- 5,74	- 7,80
Complexo 9 (1PXX- δ -cadineno)	- 6,93	- 8,10
Complexo 10 (1PXX - germacreno B)	- 6,86	- 7,70
Complexo 11 (1PXX - globulol)	- 6,72	- 7,70
Complexo 12 (1PXX - α -cadinol)	- 7,64	- 8,40
Complexo 13 (1PXX -ácido copálico)	- 6,27	- 6,80
Complexo 14 (1PXX -ácido caurenóico)	- 7,14	- 7,90
Controle positivo (1PXX-diclofenaco)	- 6,93	- 7,50

A figura 10 apresenta o fitoquímico α -cubebeno posicionado no arcabouço da COX-2 (complexo 1).

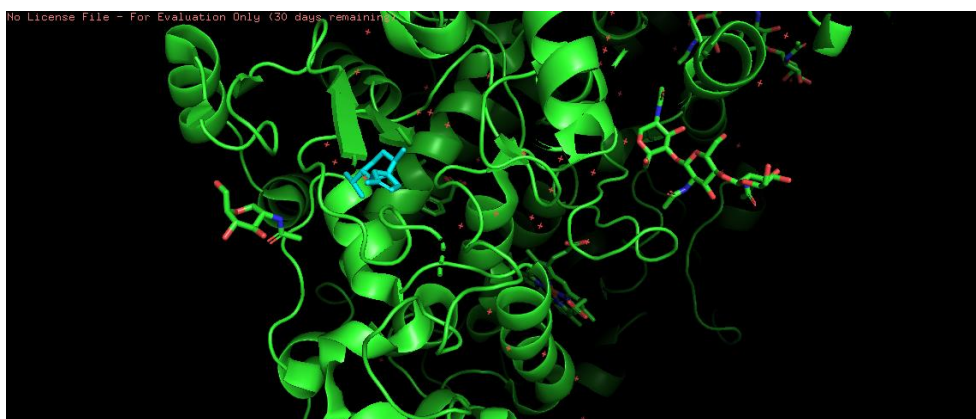


Figura 10: α -cubebeno posicionado no arcabouço da COX-2.

O fitoquímico α -cubebeno apresentou valor médio de afinidade no sítio ativo de - 7,03 kcal/mol, ligeiramente superior ao do controle positivo diclofenaco (- 6,93 kcal/mol) e melhor valor de afinidade de - 7,7 kcal/mol, também superior ao do controle positivo. Estes valores demonstram que o α -cubebeno pode interagir de maneira energeticamente mais favorável com

o sítio ativo, podendo ser um inibidor mais eficaz da COX-2. Ensaios de mecanismo de inibição que demonstrem quais resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo interagem com o α -cubebeno poderiam reforçar a hipótese de que este fitoquímico poderia ser um melhor inibidor da COX-2. Park et al. (2013) demonstraram que o α -cubebeno exerce efeito neuroprotetor sobre os macrófagos do sistema nervoso central, reduzindo efeitos inflamatórios estimulados pela produção de β -amilóide.

Além do α -cubebeno, outras moléculas apresentaram desempenho similar na inibição do COX-2, sendo estas o α -cadinol, com valores médio de afinidade e melhor valor de afinidade de - 7,64 kcal/mol e - 8,40 kcal/mol, respectivamente, e o ácido caurenóico, com valores médio de afinidade e melhor valor de afinidade de - 7,14 kcal/mol e - 7,90 kcal/mol, respectivamente. Estudos realizados por Nguyen et al. (2022) demonstraram que diversos fitoquímicos presentes no óleo essencial de *Ocimum basilicum* apresentaram efeito citotóxico contra linhagens de células de câncer de mama MCF-7, estando o α -cadinol dentre os fitoquímicos que apresentaram efeito citotóxico significativo. Lima et al. (2022) associam a citotoxicidade dos fitoquímicos à presença de estruturas cíclicas de THF (tetrahidrofuranos), geralmente causadas pela inibição da atividade do complexo I mitocondrial, resultando em apoptose.

As figuras 11 e 12 apresentam os fitoquímicos α -cadinol e ácido caurenóico posicionados no arcabouço do sítio ativo da COX-2.

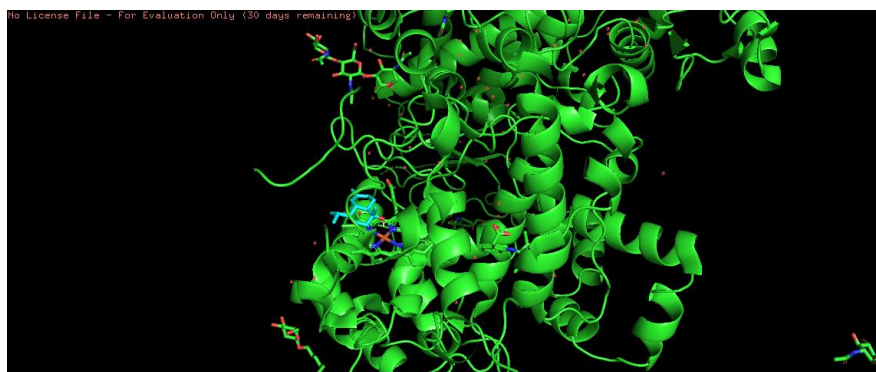


Figura 11: α -cadinol posicionado no arcabouço do sítio ativo da COX-2.

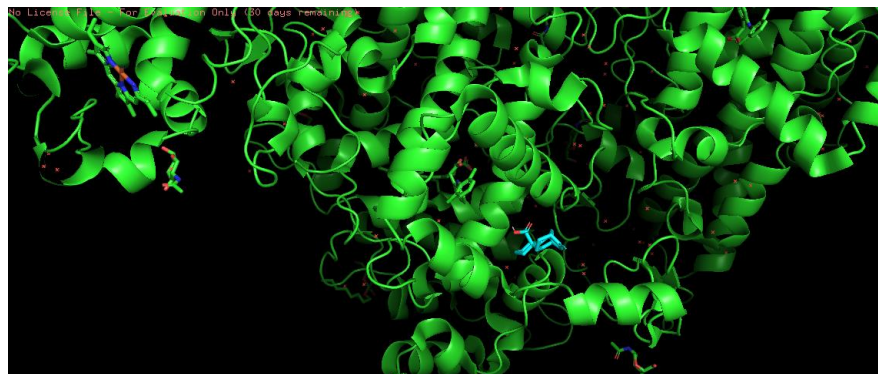


Figura 12: Ácido caurenóico posicionado no arcabouço do sítio ativo da COX-2.

Alguns fitoquímicos apresentaram melhores valores de interação superiores ao do controle positivo diclofenaco, com valor médio de interação inferior ou igual ao do diclofenaco. Isso implica que poucas posições de ancoragem dos fitoquímicos na enzima COX-2 são energeticamente favoráveis, porém, ainda são ótimos inibidores. Dentre eles, temos α -humuleno, germacreno D, biciclogermacreno, germacreno B, δ -cadineno e globulol. Isso pode ser explicado em virtude da alta rigidez das estruturas, em função da presença de grandes ou múltiplas estruturas cíclicas e/ou do número de insaturações presentes, que conferem maior rigidez à estrutura do fitoquímico, reduzindo sua maleabilidade e consequente adequação ao sítio ativo da enzima. Uma análise dos resíduos de aminoácidos que interagem com estes fitoquímicos pode indicar se estes irão apresentar capacidade inibidora da enzima COX-2. Embora apresentem valores de interação proteína-ligante menores, o uso destes compostos pode ser mais vantajoso, em função de sua baixa toxicidade. A avaliação de segurança do fitoquímico δ -cadineno, utilizado como ingrediente de fragrâncias, demonstrou que este não possui efeito genotóxico, fototóxico, não apresenta toxicidade reprodutiva, os níveis de uso declarados estão em concentrações abaixo das que geram sensibilização da pele e as concentrações dos voláteis apresentam-se abaixo dos valores considerados para ser caracterizado como composto tóxico à respiração (API et al., 2022). A capacidade medicinal de muitos desses fitoquímicos não só de tratar processos inflamatórios, mas também na ação contra outros organismos como é corroborado por Constantin et. al (2001) ao identificar atividade antimicrobiana significativa nos fitoquímicos biciclogermacreno, β -cariofileno germacreno-D frente a *S. aureus* e *Candida albicans*. As figuras 13 a 18 apresentam, respectivamente, os fitoquímicos α -humuleno, germacreno D, biciclogermacreno, germacreno B, δ -cadineno e globulol posicionados no arcabouço da COX-2.



Figura 13: α -humuleno posicionado no arcabouço da COX-2.

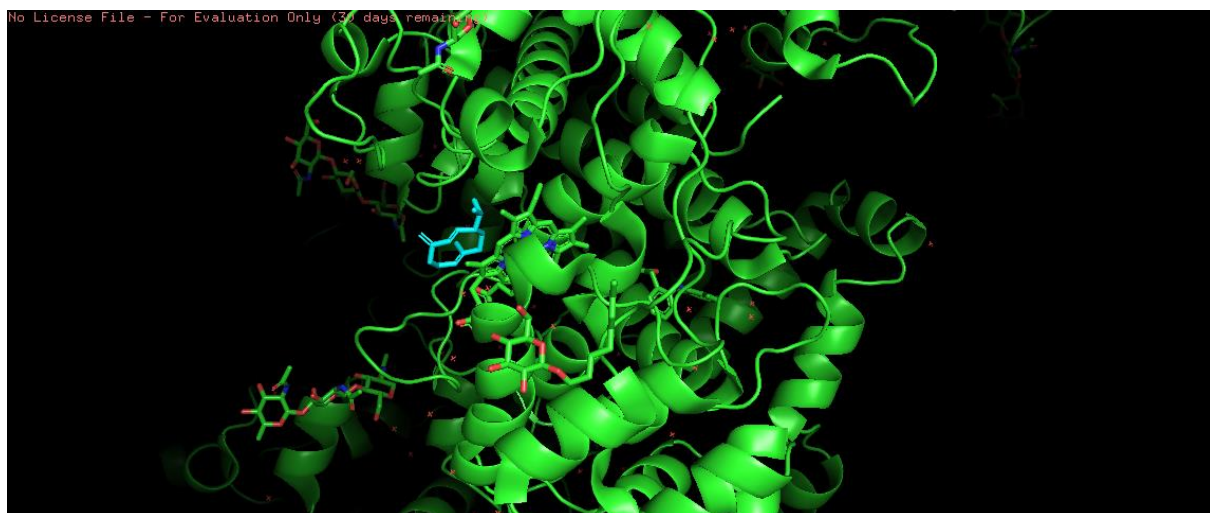


Figura 14: Germacreno D posicionado no arcabouço da COX-2.

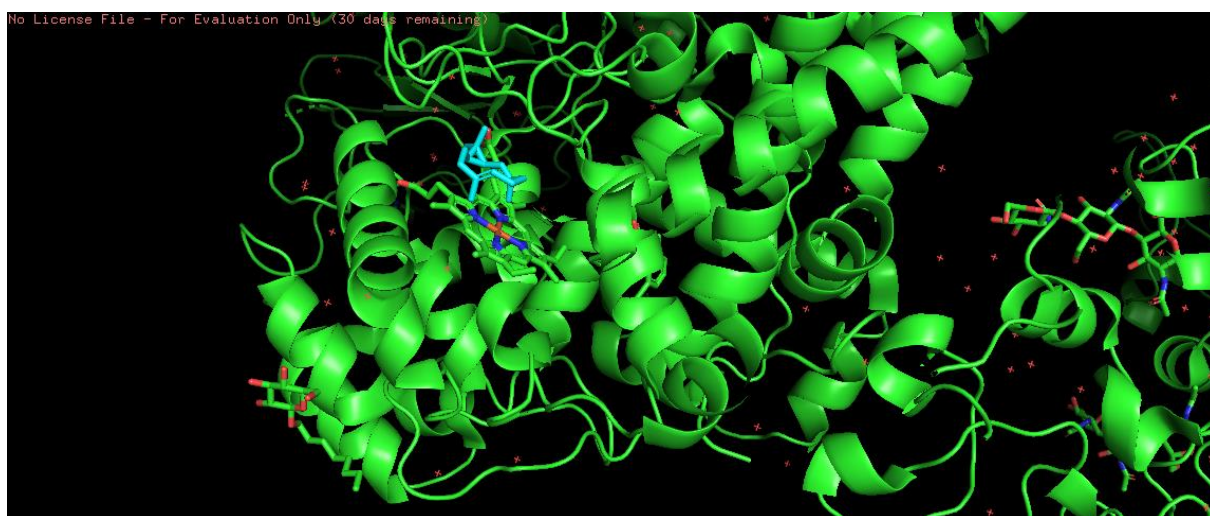


Figura 15: Biciclogermacreno posicionado no arcabouço da COX-2.

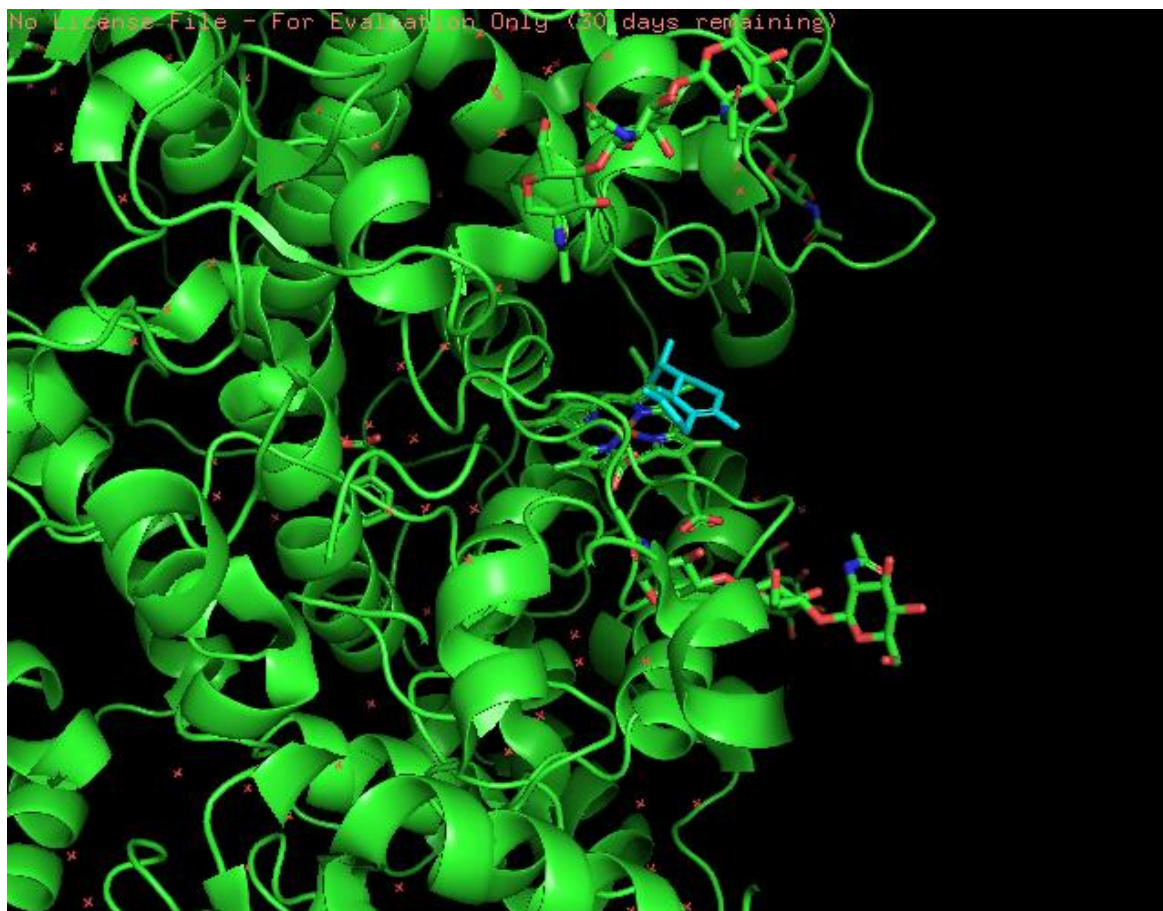


Figura 16: Germacreno B posicionado no arcabouço da COX-2.

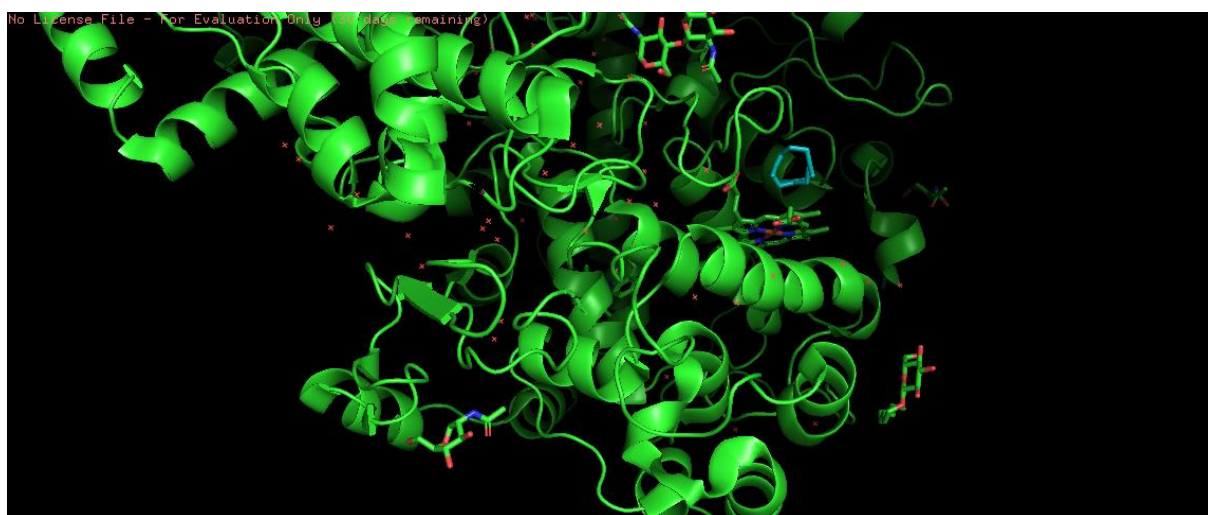


Figura 17: δ -cadineno posicionado no arcabouço da COX-2

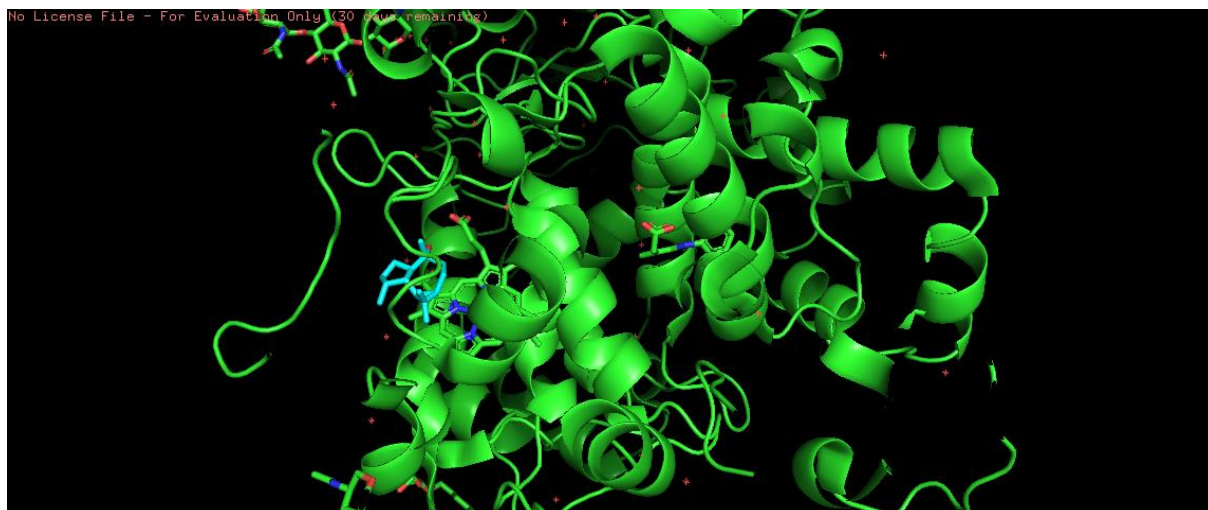


Figura 18: Globulol posicionado no arcabouço da COX-2.

Os outros quatro fitoquímicos ensaiados apresentaram parâmetros de interação médio e melhor valor de interação inferiores ao do controle positivo diclofenaco. A análise da ancoragem entre a COX-2 e estes fitoquímicos mostrou que estes posicionaram-se fora do arcabouço da COX-2. Porém, os valores de interação apresentados por estes fitoquímicos são relevantes, demonstrando a existência de interação significativa entre a COX-2 e estes ligantes. Investigações posteriores podem elucidar a hipótese de que estes fitoquímicos também podem atuar como inibidores da COX-2 por outros mecanismos de inibição. As figuras 20 a 23 apresentam a ancoragem dos fitoquímicos β -elemeno, β -cariofileno, α -bergamoteno e ácido copálico com o sítio ativo da COX-2. O ácido copálico possui atividade antimicrobiana, de acordo com SOUZA et al. (2011), e ainda apresenta propriedades larvicidas, antiparasitárias e até antitumorais. Isso demonstra que apesar do teste ter demonstrado valores não tão significativos de interação, o fitoquímico ácido copálico e outros podem apresentar atividade anti-inflamatória.

O número de estudos realizados sobre estes fitoquímicos se faz entender a importância dos mesmos, no que se refere ao tratamento de uma inflamação e isso é constatado por Portapilla (2014) e outros autores que declaram que na literatura o α -copaeno, β -humuleno, α -cubebeno, β -cariofileno são alguns dos fitoquímicos presentes no óleo da copaíba que mais tenham evidências publicadas.

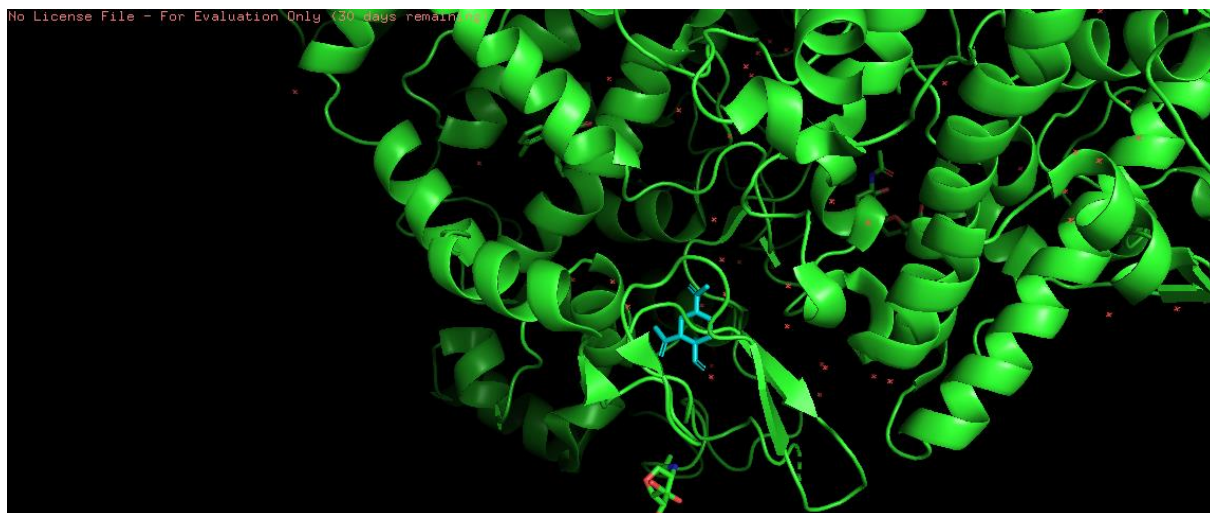


Figura 19: β -elemeno posicionado no arcabouço da COX-2

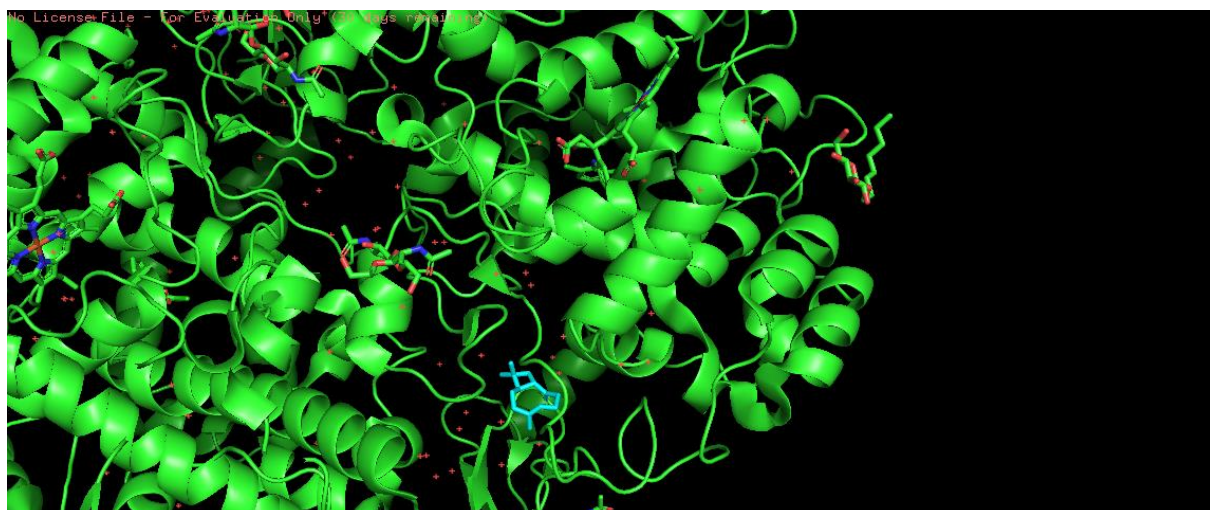


Figura 20: β -cariofileno posicionado no arcabouço da COX-2.

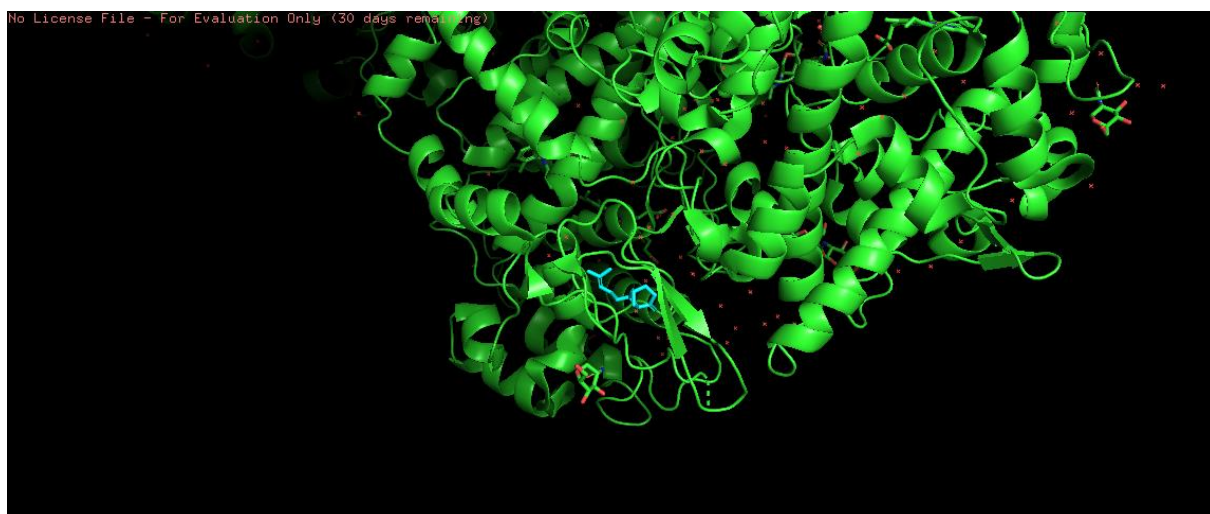


Figura 21: α -bergamoteno posicionado no arcabouço da COX-2.

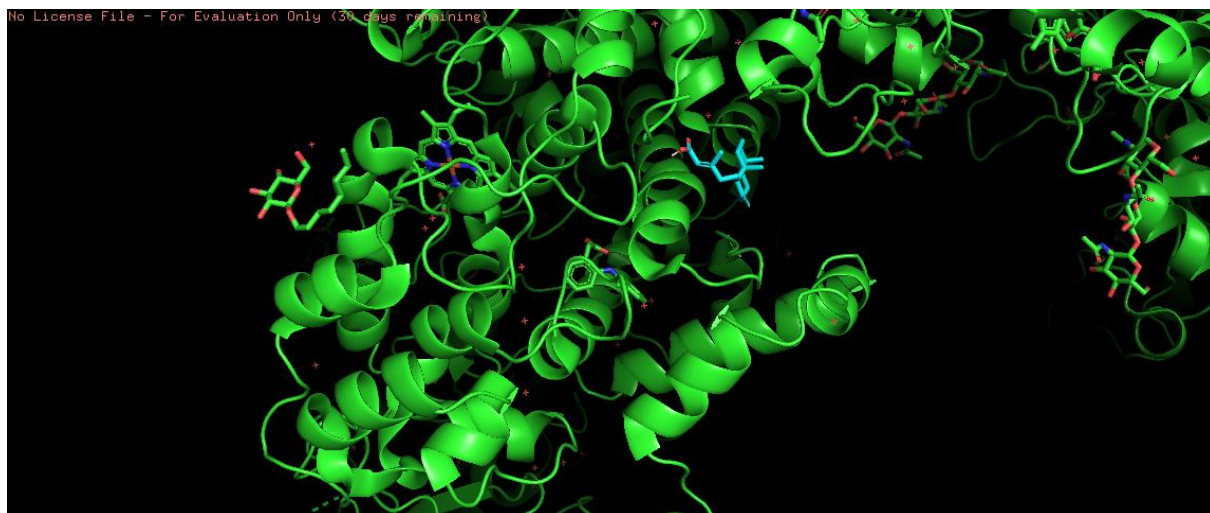


Figura 22: Ácido copálico posicionado no arcabouço da COX-2.

Em um estudo sobre a capacidade anti-inflamatória do óleo de copaíba, por exemplo, no tratamento de placa dental entre cães, o mesmo demonstrou que tem cobertura positiva sobre bactérias que formam placa dentária em cães (PIERI, 2012).

Nos casos em que o óleo foi usado com humanos, um estudo realizado por Gelmini et al. (2013) o consumo gradativo e contínuo do óleo resina (via oral e cutânea) por pacientes com psoríase apresentaram melhoras nos sinais típicos da doença (GELMINI et. al, 2013). E em doenças inflamatórias do sistema respiratório como asma, dor de garganta e bronquite, ou infecções cutâneas como feridas, queimaduras e hematomas de acordo com Stupp et al. (2008) o óleo essencial de copaíba era amplamente utilizado e com relatos de significativa eficácia desse produto.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os fitoquímicos majoritários presentes no óleo de copaíba apresentaram valores de interação satisfatórios comparados ao controle positivo diclofenaco. Entre os compostos que mais se destacaram estão α -cadinol, α -cubebeno e ácido caurenóico. Porém, os demais fitoquímicos também apresentaram valores de interação interessantes e que devem ser considerados em testes *in vitro* e *in vivo*.

Estudos como esses evidenciam que o gênero copaíba e em especial os óleos produzidos a partir dessa planta possuem atividade anti-inflamatória, antimicrobiana e outras, ao mesmo tempo em que a mesma, ainda precisa ser muito estudada.

Estudos futuros irão verificar os resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da COX-2 que interagem com cada fitoquímico testado, com o intuito de confirmar as interações com o sítio ativo e inibição da enzima COX-2. Os estudos *in silico* associados aos testes descritos na literatura tornam o uso do óleo de copaíba mais racional e seguro.

REFERÊNCIAS

- ABIHPEC. **Panorama do Setor Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos**. ABIHPEC - Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. Janeiro de 2022. São Paulo-SP. Disponível em: https://abihpec.org.br/site2019/wp-content/uploads/2022/02/Panorama_do_Setor_Atualizado_Janeiro22.pdf. Acesso em: 27 de janeiro de 2023
- ALVES, B. **Óleo essencial de Lavanda (*Lavandula angustifolia*) no tratamento da ansiedade**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química)- Coordenadoria do Curso de Química, Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei, 2018. Disponível em: <https://www.ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/coqui/TCC/Monografia-TCC-Barbara.pdf> . Acesso em: 13 de Janeiro de 2023
- ALVES, V. M. Os desafios da escola pública paranaense na perspectiva do professor pde. Entendendo o metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios. Dia a dia Educação. **Cadernos PDE**. Volume II. IES-Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta Grossa-Paraná. 2013 Disponível em: http://www.diaadiaeducacao.pr.gov.br/portals/cadernospde/pdebusca/producoes_pde/2013/2013_uepg_bio_pdp_vandercy_de_meira_alves.pdf . Acesso em: 04 de Novembro de 2022.
- AMARAL, L. R. **Manual: aromaterapia**. Humalin. Manual. São Paulo. 2022 Disponível em: <https://humalin.com.br/wp-content/uploads/2022/06/Manual-de-Aromaterapia.pdf>. Acesso em: 27 de janeiro de 2023
- API, A. M.; BELSITO, D; BOTELHO, D; BRUZE, M; BURTON, G. A.; BUSCHMANN, J.; CANCELLIERI, M. A.; DAGLI, M. L.; DATE, M.; DEKANT, W.; DEODHAR, C.; FRYER, A. D.; JONES, L.; JOSHI, K.; KUMAR, M.; LAPCZYNSKI, A.; LAVELLE, M.; LEE, I.; LIEBLER, D. C.; MOUSTAKAS, H. N. A. M.; PENNING, T. M.; RITACCO, G.; ROMINE, J.; SADEKAR, N.; SCHULTZ, T. W.; SELECHNIK, D.; SIDDIQI, F.; SIPES, I. G.; SULLIVAN, G.; THAKKAR, Y.; TOKURA. RIFM fragrance ingredient safety assessment, candinene, CAS registry number 29350-73-0. Elsevier. **Food and Chemical toxicology**. Washington-EUA.2022. Disponível em: www.elsevier.com/locate/foodchemtox Acesso em 28 de Abril de 2023
- ARBOR CENTER. **Sementes de Copaíba (*Copaífera langsdorffii* Desf.)**. 2022. São Paulo-SP. Disponível em: <https://www.sementesarborcenter.com.br/sementes-de-copaiba.html> Acesso em: 06 de novembro de 2022
- ASSIS R. **Extração de óleo-resina a partir do método racional**. Amazonia Hub. 2021. Disponível em: <https://amazoniahub.com/materias-primas-amazonicas/> Acesso em: 07 de novembro de 2022.
- BAITELLO, J. B. **Frutos da copaíba**. Meio Ambiente, Infraestrutura e Logística de São Paulo. São Paulo-SP. 2016. Disponível em: <https://www.infraestruturameioambiente.sp.gov.br/2016/03/copaiba-o-balsamo-da-floresta/> Acesso em: 06 de novembro de 2022

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo- SP. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/tF6ntrTM9pyt8r9Tmvtgfm/> Acesso em 17 de fevereiro de 2023

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Na América Latina, Brasil é o país com maior prevalência de depressão**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/brasil-enfrenta-uma-segunda-pandemia-agora-na-saude-mental_103538.html#:~:text=No%20primeiro%20ano%20da%20pandemia,Mental%20e%20amplia%C3%A7%C3%A3o%20dos%20atendimentos. Acesso em: 13 de Janeiro de 2023

CALLEGARI, F. C.; CREN, E. C. S. M.; ANDRADE, M. H. C. de. Perspectivas da utilização dos óleos da Macaúba (*Acrocomia Aculeata*) no desenvolvimento de Cosméticos. **XX Congresso Brasileiro de Engenharia Química**. Florianópolis – SC. 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/270890189_PERSPECTIVAS_DA_UTILIZACAO_DOS_OLEOS_DA_MACAUBA_ACROCOMIA_ACULEATA_JACQ_LODD_EX_MART_NO_DESENVOLVIMENTO_DE_COSMETICOS. Acesso em: 17 de fevereiro de 2023.

CARVALHO, L. O.; MILKE, L. T. Importância Terapêutica do Óleo-Resina de Copaíba: Enfoque Para Ação Antiinflamatória e Cicatrizante. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 11, n. 2, p. 12, 2014. DOI: 10.5216/ref. V 11 i2. 27852. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/27852>. Acesso em: 04 de Novembro de 2022.

CARVALHO, M G C. **Desenvolvimento de Plantas de Copaifera Langsdorffii Desf. em Viveiro e na Recuperação de Nascentes em Condições de Cerrado**. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Florestais e Ambientais) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Florestais e Ambientais. Universidade Federal do Tocantins- Campus Universitário de Gurupi. Gurupi-TO. 2018. Disponível em: <http://repositorio.uft.edu.br/bitstream/11612/1023/1/Marla%20Guedes%20Cordeiro%20Carvalho%20-%20Disserta%C3%A7%C3%A3o.pdf>. Acesso em: 04 de Novembro de 2022.

CARVALHO, P E R. Espécies Arbóreas Brasileiras: copaíba. **Embrapa**. Vol 1. 2003. Goiânia- GO. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/231686/1/Especies-Arboreas-Brasileiras-vol-1-Copaiba.pdf>. Acesso em: 05 de novembro de 2022.

CECCATO I. **Planta curativa faz sucesso no Brasil**. Central de Notícias Uninter.02 de fevereiro de 2018. Disponível em: <https://www.uninter.com/noticias/plantas-curativas-fazem-sucesso-entre-brasileiros#:~:text=Oito%20entre%2010%20pessoas%20da,de%2025%25%20para%20a%20ind%C3%BAstria>. Acesso em: 05 de Novembro de 2022.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (COFEN). **Brasil vive uma segunda pandemia, agora na Saúde Mental**. Brasília-DF: COFEN, 2022. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/brasil-enfrenta-uma-segunda-pandemia-agora-na-saude-mental_103538.html#:~:text=No%20primeiro%20ano%20da%20pandemia,Mental%20e%20amplia%C3%A7%C3%A3o%20dos%20atendimentos. Acesso 13 de Janeiro de 2023

CONSTANTIN, M. B.; SARTORELLI, P.; LIMBERGER, R.; HENRIQUES, A.T.; STEPPE, M.; FERREIRA, M. J. P.; OHARA, M. T.; EMERENCIANO, V. P.; KATO, M. J. Essential Oils from Piper cernuum and Piper regnellii: Antimicrobial Activities and Analysis by GC/MS and ¹³C-NMR. **Planta Med.** 67, 2001, p. 771-773. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Massuo-Kato/publication/11624122_Essential_Oils_from_Piper_cernuum_and_Piper_regnellii_Antimicrobial_Activities_and_Analysis_by_GCMS_and_13_C-NMR/links/0deec517fdb4a1b627000000/Essential-Oils-from-Piper-cernuum-and-Piper-regnellii-Antimicrobial-Activities-and-Analysis-by-GC-MS-and-13-C-NMR.pdf Acesso: 17 de abril de 2023

COSTA, P da; TONINI, H; KAMINSKI, P E; TURCATEL, R. Copaíba (Copaifera L.): Taxonomia, Morfologia Distribuição Geográfica e Usos. **Embrapa**. Boa Vista, RR. 2006. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/693837/1/doc122006CopaibaP atr9500cia.pdf>. Acessado em 05 de novembro de 2022.

DIAS, G. T. **Avaliação da Toxicidade *In Silico* e das Atividades Hemolítica, Antioxidante e Antibacteriana *In vitro* das Formas Óleo Essencial e Óleo Essencial Microencapsulado De Lippia Pedunculosa**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso, Centro de Ciências da Saúde – CCS Departamento de Ciências Farmacêuticas- DCF, Curso de Farmácia. Universidade Federal da Paraíba – UFPB, João Pessoa-PB. 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/17643/1/GTD11092018.pdf>. Acesso em: 02 de Março de 2023

FABER, M. História Antiga e Medieval. **História Livre.com**. Apostila de História- Ensino Médio, EJA e Pré-Vestibular. 1ª Edição, março de 2017 Disponível em: http://www.historialivre.com/apostilas/apostila_1_2017.pdf. Acesso em: 06 de novembro de 2022

FELTES, B C; et.al. **O que é Bioinformática?Bioinformática: da Biologia à Flexibilidade Molecular**.VERLI, Hugo. (org.). 1º edição. São Paulo. 2014. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/166105/001012172.pdf?sequence=1> Acesso em: 16 de fevereiro de 2023

FERREIRA, A. R. A. **Uso de óleos essenciais como agentes terapêuticos**. Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde. Dissertação de Mestrado-Ciências Farmacêutica. Porto-Portugal. 2014. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4513/1/PPG_21290.pdf Acesso em: 14 de Janeiro de 2023

FORBES. J. C. **Os 7 óleos essenciais para a ansiedade**. 23 de Julho, 2019. Disponível em: <https://forbes.com.br/escolhas-do-editor/2019/07/os-melhores-oleos-essenciais-para-ansiedade/#foto7>. Acesso em: 13 de Janeiro de 2023

FORBES. M. W. **Brasil é o quarto maior mercado de beleza e cuidados pessoais do mundo**. 04 de Julho de 2020
Leia mais em: <https://forbes.com.br/principal/2020/07/brasil-e-o-quarto-maior-mercado-de-beleza-e-cuidados-pessoais-do-mundo/> Acesso em: 13 de Janeiro de 2023

FREITAS, K. C. dos S. de; BUCKVIESER, S. C. dos S. Aromaterapia: uma nova linha de tratamento contra a ansiedade. **Repositório UNIFACAMP**. Centro Universitário Campo Limpo Paulista -UNIFACCAMP, Campo Limpo Paulista-SP. 2022. Disponível em: <https://www.unifaccamp.edu.br/repository/artigo/arquivo/30092022011255.pdf>. Acesso em: 13 de Janeiro de 2023

FUNDAÇÃO CARGILL. Tipos de óleo de cozinha: saiba quais são eles. **Site institucional da Fundação Cargill**. Novembro de 2021. São Paulo-SP. 2021. Disponível em: <https://fundacaocargill.org.br/tipos-de-oleo-de-cozinha/> Acesso em: 17 de fevereiro de 2023

FUNBIO. **Folhas de Copaíba**. 2022. Disponível em: https://www.funbio.org.br/bolsa_funbio/estimativa-da-variabilidade-genetica-e-avaliacao-do-sistema-reprodutivo-de-copaifera-multijuga-hayne-em-populacoes-naturais-na-amazonia-ocidental/folhas-de-copaiba/ Acesso em 06 de novembro de 2022

GARCIA, M. F. K. S.; SILVA, P. S.; NOVA, M. X. V.. Análise in silico das sequências gênicas de leishmania chagasi, um auxílio ao diagnóstico molecular. **Natural Resources**, Aquidabã, v.5, n.1, p.45-49, 2015. Disponível em: <https://www.sustenere.co/index.php/naturalresources/article/view/SPC2237-9290.2015.001.0004/673>. Acesso em: 01 de Março de 2023

GELLER, M.; KRYMCHANTOWSKI, A. V.; STEINBRUCH, M.; CUNHA, K. S.; RIBEIRO, M. G.; OLIVEIRA, L.; OZERI D.; DAHER, J. P. L. Utilização do diclofenaco na prática clínica: revisão das evidências terapêuticas e ações farmacológicas. **Archives of Internal Medicine**. São Paulo, 2012. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n1/a2677.pdf> Acesso em: 17 de Abril de 2023

GELMINI F; BERETTA G; ANSELMINI C; CENTINI M; MAGNI P; RUSCICA, M; CAVALCHINI, A; FACINO R M. 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**. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22939967/> Acesso em: 01 de Março de 2023

HAAG, M. D. M.; MICHIEL, J. B.; HOFMAN, A.; KOUDSTAAL, P. J.; BRETELIER, M. M. B.; STRICKER, B. H. C. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. **Archives of Internal Medicine**. 2008; 168 (11): 1219-24. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/tF6ntrTM9pyt8r9Tmvtgfm/?lang=en>. Acesso em: 01 de Março de 2023

LIMA, N. N. das C.; FAUSTINO, D. C.; ALLAHADADI, K. J.; FRANÇA L S de A; PINTO L C. Acetogenins from Annonaceae plants potente antitumor and neurotoxic compounds. **Pharma nutrition**. Salvador-BA. 2022. Disponível em: www.Elsevier.com/locate/phanu. Acesso em 28 de Abril de 2023

MOSCHEM, J. da C.; GONÇALVES P R. Toxicologia in silico como possibilidade para análise de impacto toxicológico. **Health and Biosciences**. v.3, n.2, 2022. São Paulo- SP. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences/article/view/38633/25584>. Acesso em: 03 de Março de 2023

MONTEIRO, S. C.; BRANDELLI, C. L. C. **FARMACOBOTÂNICA: Aspectos Teóricos e aplicação**. 1º ed. **Artmed Editora**. Rio de Janeiro. 2017. Disponível em: <https://statics-submarino.b2w.io/sherlock/books/firstChapter/28283344.pdf> Acesso em: 16 de fevereiro de 2023

NASCIMENTO, A.; PRADE, A. C. K. Aromaterapia: o poder das plantas e dos óleos essenciais. **Observa PICS- Fiocruz**. Coleção- Cuidado integral no Covid. Recife –PE. 2020. ISBN 978-65-88180-01-3 Disponível em: <http://157.86.210.20/wp-content/uploads/2020/08/Cuidado-integral-na-Covid-Aromaterapia-ObservaPICS.pdf>. Acesso em: 04 de Novembro de 2022.

NGUYEN, T. K.; NGUYEN, T.; NGUYEN, L.; NGUYEN, K.; THI, N. H. V.; TRAN, L. T. T.; NGO, T. X. T.; PHAM, P. T. V.; TRAN, M. H. Machine learning-based screening of MCF-7 human breast cancer cells and molecular docking analysis of essential oils from *Ocimum basilicum* against breast cancer. **Journal of Molecular Structure**. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022286022012832> Acesso em: 02 de março de 2023

NUNES, A. de S. **Inflamação: fenômenos vasculares, Migração de células e Mediadores**. Curso de Ciências Biológicas – Imunologia (Integral). Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas- Universidade de São Paulo (USP). São Paulo. 2019 Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/6563358/mod_resource/content/1/BMI0296%20Aula%203%20-%20Inflama%C3%A7%C3%A3o.pdf. Acesso em: 16 de fevereiro de 2023

PARENTE, L. M. L.; BRITO, L. A. B.; ALVES, E. C.; PAULA, J. R.; JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P.; LINO JÚNIOR, R. de S.; PAULO, N. M. **Óleo de Copaíba: características Farmacológicas e Atividade Anti-inflamatória**. Projetos extras. UFG- Universidade Federal do Goiás. Goiânia-GO. 2006. Disponível em: https://projetos.extras.ufg.br/conpeex/2006/porta_arquivos/posgraduacao/21451131-LeilaMariaLealParente.pdf Acesso em: 04 de novembro de 2022

PARK, S. Y.; PARK, S. J.; PARK, N. J.; WOO, H. J.; LEE, S. J.; CHOI, Y. W. A-Iso cubebene exerts neuroprotective effects in amyloid beta stimulated microglia activation. **Neuroscience Letters-Elsevier**. Pusan. República da Coréia. 2013. Disponível em: www.elsevier.com/locate/neulet Acesso em 28 de Abril de 2023.

PIERI, F. A.; MUSSI, M. C.; MOREIRA, M. A. S. **Atividade antimicrobiana do óleo de copaíba (copaifera langsdorffii) e seus constituintes, e avaliação do bioproduto obtido na inibição de bactérias da placa dental de cães**. Tese de doutorado, Doctor Scientiae, Pós-Graduação em Medicina Veterinária- Universidade Federal de Viçosa. 2012. Viçosa-MG. Disponível em: <https://www.locus.ufv.br/bitstream/123456789/1467/1/texto%20completo.pdf>. Acesso em 17 de fevereiro de 2023.

PIMENTEL, A. L.; BUENO, P. S. A.; SEIXAS, F. A. V. **Ferramentas de bioinformática na caracterização de alvos de medicamentos**. Universidade Estadual de Maringá. Programa de Pós-Graduação Em Ciências Biológicas. Maringá-PR. 2016 Disponível em: <http://www.pbc.uem.br/arquivos/mc7-2016.pdf>. Acesso em: 16 de Fevereiro de 2023

POPE, J. E.; ANDERSON, J. J.; FELSON, D. T. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. **Archives of Internal Medicine**. 1993; 153: 477-84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35704141/> Acesso em: 01 de março de 2023

Por que o Brasil tem a população mais ansiosa do mundo. **Portal G1**, 27 de fev. 2023. Brasília. Disponível em: <https://g1.globo.com/saude/noticia/2023/02/27/por-que-o-brasil-tem-a-populacao-mais-ansiosa-do-mundo.ghtml>. Acesso em: 13 de janeiro de 2023

PORTAPILLA, G. B. **Determinação do potencial tripanocida de derivados do ácido copálico**. Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Rio Preto-SP. 2014 Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60135/tde-26112014-143911/publico/Dissertacao_Corrigida_Completa.pdf Acesso em 17 de abril de 2023

PRONEP. A evolução da ciência e tecnologia para a saúde. **Pronep.com**, Rio de Janeiro. 2022. Disponível em: <https://www.pronep.com.br/blog/experiencia-do-paciente/a-evolucao-da-ciencia-e-tecnologia-para-a-saude/> Acesso em: 16 de fevereiro de 2023

QUALICORP. **Fitoterapia, a prática milenar**. 2021. Disponível em <https://www.qualicorp.com.br/qualiviva/saude-e-bem-estar-qualiviva/fitoterapia-a-pratica-milenar/>. Acesso em: 04 de Novembro de 2022.

REDA, S. Y.; CARNEIRO, P. I. B. Óleos e gorduras: aplicações e implicações. **Revista Analítica**. Volume 27. Unipampa. Ponta Grossa- Paraná. 2008. Disponível em: <https://cursos.unipampa.edu.br/cursos/engenhariadealimentos/disciplinas/files/2008/04/art07.pdf>. Acesso em: 04 de Novembro de 2022.

RESENDE, V. H. S. **O uso de óleos e gorduras ao longo da história humana**. 2018. Trabalho de conclusão de curso (Técnico em alimentos integrado ao ensino médio) - Instituto Federal de São Paulo - Campus Barretos, Barretos. 2018. Disponível em: <https://brt.ifsp.edu.br/phocadownload/userupload/213354/O%20USO%20DE%20LEOS%20E%20GORDURAS%20AO%20LONGO%20DA%20HISTRIA%20HUMANA.pdf> Acesso 06 de novembro de 2022

ROSA, B. L. da. **Uso de AINES associados à antileucotrienos em pacientes asmáticos: Seus Riscos e Alternativas**. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso. FIOCRUZ. Central de cursos de extensão e pós-graduação lato sensu, Curso de tecnologia industrial farmacêutica (TIF). Rio de Janeiro. 2016. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/14554/3.pdf;jsessionid=ADA9882C09247FA1F5B4F0E954D24907?sequence=3>. Acesso em 04 de março de 2023.

ROWLINSON, S. W., KIEFER, J. R., PRUSAKIEWCZ, J. J., PAWLITZ, J. L., KOZAK, K. R., KALGUTKAR, A. S., STALLINGS, W. C., KUTUMBAIL, R. G., MARNETT, L. J. A Novel Mechanism of Cyclooxygenase-2 Inhibition Involving Interactions with Ser-530 and Tyr-385. **Journal of Biological Chemistry**. Vol. 278 (46), p. 45763-45769. Acesso em: 23 de Fevereiro de 2023

SARTO, M. P. M.; JUNIOR, G. Z. Atividade antimicrobiana de Óleos Essenciais. **Revista Uningá Review**. Maringá-PR. Vol.20, n.1, p.98-102 2014 Disponível em: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/admin,+Gerente+da+revista,+6.pdf. Acesso em: 04 de novembro de 2022.

SCHNEID, G. Ácido araquidônico, inflamação e anti-inflamatórios. **Sanar Med**. 2021. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/acido-araquidonico-inflamacao-e-anti-inflamatorios-colonistas>. Acesso em: 03 de março de 2023

SILVA, T. L. S. da; ROSAL, L. F.; OLIVEIRA, M. F. S.; BATISTA, R. F.; MONTÃO, D. P. CONHECIMENTOS SOBRE PLANTAS MEDICINAIS DE COMUNIDADES TRADICIONAIS EM VISEU/PA: Valorização e Conservação. **Revista Brasileira de Agroecologia**. 2019. Disponível em: <https://revistas.aba-agroecologia.org.br/rbagroecologia/article/view/22522> Acesso em: 18 de fevereiro de 2023

SOUSA, J. P. B. de. **Copaifera langsdorffii: estudo fitoquímico, validação de métodos cromatográficos e análise sazonal**. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 129 p. 2011. Acesso em: 06 de Novembro de 2023

SOUSA, R. G. Revolução Neolítica. **Brasil Escola**, [2018 ou 2019] Disponível em: <https://mundoeducacao.uol.com.br/historiageral/revolucao-neolitica.htm>. Acesso em: 06 de novembro de 2022

SOUZA, A. B.; MARTINS, C. H.; SOUZA, M. G.; FURTADO, N. A.; HELENO, V. C.; de SOUSA, J. P.; ROCHA, E. M.; BASTOS, J. K.; CUNHA, W. R.; VENEZIANI, R. C.; AMBRÓSIO, S. R. Antimicrobial activity of terpenoids from *Copaifera langsdorffii* Desf. against cariogenic bacteria. **Phytother Research**. 2011 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20632306/> Acesso em: 17 de abril de 2023

STUPP, T. de F.; SIERAKOWSKI, R. A. M. R.; DESCHAMPS, F. C.; WISNIEWSKI Jr, A.; BIAVATTI, M. W. 2008. Characterization and potential uses of *Copaifera langsdorffii* seeds and seed oil. **Bioresour Technology**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17574847/> Acesso em: 07 de março de 2023

TAVARES, J. Ciência e tecnologia e o seu papel na evolução da sociedade. **Mindtek**. Rio de Janeiro. 2022. Disponível em: <https://www.mindtek.com.br/2022/10/a-ciencia-e-tecnologia-na-sociedade/#:~:text=As%20tend%C3%AAncias%20de%20ci%C3%AAncia%20e,nossas%20vidas%20nos%20pr%C3%B3ximos%20anos>. Acesso em: 16 de fevereiro de 2023

TIMBLINDIM. **Flores da Copaifera langsdorffii**. Campo Grande- MS 2008. Disponível em: <https://timblindim.wordpress.com/arvores/copaiba/>. Acesso em: 06 de novembro de 2022

TROTT O.; OLSON A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. **Journal of Computational Chemistry** 31 .2010. 455-461. DOI 10.1002/jcc.21334 Disponível em: <http://vina.scripps.edu> Acesso em: 18 de abril de 2023

UFSM- PET. Programa de Educação Tutorial- Universidade Federal de Santa Maria. **O que é a Bioinformática?** Santa Maria-RS. 2020. Disponível em: <https://www.ufsm.br/pet/sistemas-de-informacao/2020/12/03/o-que-e-a-bioinformatica> Acesso em: 16 de fevereiro de 2023

UNESP. **Alterações no tamanho do cérebro humano-** Evolução Humana e Aspectos Socio-Culturais. 2016. Disponível em: <https://www2.assis.unesp.br/darwinnobrasil/humanev3.htm> Acesso em: 06 de novembro de 2022

VALLE, M. *In silico* – uma alternativa viável aos experimentos in vivo? **SBNEC**. 2009. <http://blog.sbnec.org.br/2009/05/in-silico-uma-alternativa-viavel-aos-experimentos-in-vivo/>. Acesso em: 07 de março de 2023

VIANA, J. A. Bioinformática no Desenvolvimento de Medicamentos. **Bioinformatics**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal-RN. 2021. Disponível em: <https://bioinfo.imd.ufrn.br/transcricaoemdia/novidades/ne-012>. Acesso em: 16 de fevereiro de 2023

WHELTON, A. M. D. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. **The American Journal of Medicine**. Elsevier. Baltimore-Maryland, EUA. 1999 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934399001138> Acesso em: 17 de fevereiro de 2023

YAMAGUCHI, M. H.; GARCIA, R. F. Óleo de copaíba e suas propriedades medicinais: revisão bibliográfica. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 5, n. 1, p. 137-146, 2012 file:///C:/Users/Usuario/Downloads/2082-Texto%20do%20artigo%20-%20Arquivo%20Original-7991-1-10-20120516.pdf. Acesso em: 18 de fevereiro de 2023