

Estudio experimental comparativo del efecto analgésico y antiinflamatorio de Copaiba frente a morfina e indometacina

Comparative experimental study of analgesic and anti-inflammatory effects between copaiba versus morphine and indomethacin

Flor Elena Arenas Canchuja,¹ Karen Arévalo Lazo,² Carlos Contreras²

RESUMEN

Objetivo. Demostrar los efectos analgésicos y antiinflamatorios del aceite de Copaiba; así como comparar sus efectos frente a Morfina e Indometacina. **Materiales y métodos.** Estudio experimental realizado en el Laboratorio de Farmacología de la Universidad Ricardo Palma en noviembre del 2010, se utilizó el modelo de analgesia periférica con el uso del "Hot plate test" a 55°C en 9 ratones suizos machos distribuidos en 3 grupos: control negativo, Copaiba y morfina. Se utilizó el método del edema plantar para determinar el efecto antiinflamatorio en 6 ratas albinas Wistar machos, distribuidos en 3 grupos: control negativo, Copaiba e indometacina. Se les indujo edema plantar con carragenina (1%), 0.1 ml por pata y el edema fue determinado usando un paquímetro analógico. Se midió un basal 30 minutos antes de la administración de los fármacos y posteriormente cada 30 minutos durante 3 horas tras la administración oral del aceite de Copaiba (100mg/Kg), morfina (1mg/kg) e indometacina (10mg/kg) en sus respectivos modelos. **Resultados.** El tratamiento con aceite de Copaiba tuvo un tiempo de reacción al calor 3.17s mayor que el basal. El tiempo de reacción en el tratamiento con morfina fue 0.39s mayor que el basal. El tratamiento con aceite de Copaiba tuvo un aumento de 0.50 ml tras la inducción del edema plantar. Sin embargo, con el tratamiento de indometacina esta diferencia fue de 0.04 ml. **Conclusión.** El aceite de Copaiba presenta efectos analgésicos y antiinflamatorios, siendo superiores a la morfina y similares a la indometacina respectivamente.

Palabras clave: Copaiba; Morfina; Indometacina; Analgésico; Antiinflamatorio.

SUMMARY

Objective. Demonstrate the analgesic and anti-inflammatory Copaiba oil effects, and compare their effects in front to morphine and indomethacin respectively. **Materials and methods.** Experimental study conducted at the Pharmacology Laboratory of the Universidad Ricardo Palma in November of 2010, where the model of peripheral analgesia was used with the "hot plate test" at 55°C in 9 male Swiss mice distributed in three groups: negative control, Copaiba and morphine. The plantar edema method was used to determine the anti-inflammatory effect in six male Wistar albino rats, divided into three groups: negative control, Copaiba and indomethacin. The plantar edema was induced with carrageenan (1%), 0.1 ml per leg and edema was determined using an analog pachymeter. A baseline of 30 minutes was measured before drug administration and then every 30 minutes during three hours after oral administration of the Copaiba oil (100mg/kg), morphine (1mg/kg) and indomethacin (10mg/kg) in their respective models. **Results.** The treatment with Copaiba oil had a heat reaction time of 3.17s greater than the baseline. The reaction time in the treatment with morphine was 0.39s higher than the basal. Treatment with Copaiba oil had an increase of 0.50ml after plantar edema induction. However, with indomethacin treatment this difference was 0.04 ml. **Conclusion.** The results show that the Copaiba oil has analgesic and anti-inflammatory effects, being superior to morphine and similarly to the indomethacin respectively.

Keywords: Copaiba; Morphine; Indomethacin; Analgesic; Anti-inflammatory.

1. Interna de la facultad de medicina humana de la Universidad Ricardo Palma.

2. Médico Anestesiólogo, Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

INTRODUCCIÓN

El aceite de Copaiba es una resina obtenida del exudado del árbol de la *Copaifera* sp. perteneciente a la familia Fabaceae-Caesalpinoideae.¹ El nombre científico es *Copaifera officinalis* L. Éste árbol silvestre habita en las regiones amazónicas altas y bajas, en los departamentos de Loreto, Madre de Dios y Ucayali, en el Perú. Dentro de sus características cabe recalcar que en sus hojas se desarrollan unas glándulas que contienen aceite resinoso con agradable aroma.

Sus propiedades medicinales fueron conocidas por los indios americanos latinos quienes lo empleaban para el tratamiento de ciertas afecciones durante el siglo XVI,² conocimiento que surgió de las observaciones sobre el comportamiento de animales heridos quienes frotaban su cuerpo sobre los troncos del árbol de la Copaiba. En el año 1972, la FDA aprobó la utilización del aceite de Copaiba³ y actualmente su resina es comercializada en Brasil en forma de cápsulas y de aceite crudo por sus efectos antiinflamatorios⁴ y antisépticos.⁵ En estudios científicos se han demostrado que dentro de sus propiedades también se encuentran efectos analgésicos,⁵ antitumorales,⁶ antimicrobianos,⁷ antiulcerogénicos,⁴ cicatrizantes de heridas, entre otros.

En cuanto a su propiedad antiinflamatoria, varios estudios³ han puesto en práctica modelos como la inhibición del edema inducido por carragenina para evidenciar ésta propiedad, obteniendo como resultado efectos antiinflamatorios y el análisis de baja toxicidad (DL50 3,79 ml / kg) de la misma. Otro modelo utilizado es el "edema de la pata de rata"⁸ el cual se basa en la variación de volumen de las patas traseras de los animales después de aplicación de estímulos inflamatorios como la carragenina siendo previamente tratados con disoluciones de Copaiba. En estudios anteriores se observó una reducción del edema entre el 20% al 40% con Copaiba, porcentajes menores a los que presentaron los grupos pre-tratados con otros antiinflamatorios (44%).

Se ha demostrado que sus propiedades se deben a sus principios activos, y también se ha determinado por cromatografía que la Copaiba está compuesta

por dipertenoides, que son los determinantes en su acción antiinflamatoria.⁹ El ácido kaurenico previene el daño tisular¹⁰ en donde mediadores inflamatorios como las especies reactivas del oxígeno, aminas vasoactivas y eicosanoides desempeñan un papel destacado.¹¹ La acción anti-edematosa de los aceites esenciales extraídos del pericarpio de Copaiba depende de la composición terpenoides,¹¹ creyéndose que los sesquiterpenos presentes en la resina son responsables de la inhibición de la inflamatoria.¹² El spathulenol, isómero que proviene del sesquiterpeno, es activa frente a procesos inflamatorios que regulan la respuesta inmune celular.¹³ Ciertos estudios postulan que el posible efecto antiinflamatorio radica en la inhibición de las isoformas de la COX.¹⁴

En cuanto a su propiedad analgésica, existen estudios en los cuales se realizó una comparación entre los efectos antinociceptivos de la Copaiba frente a morfina en ratas induciéndoles dolor con ácido acético en el abdomen, obteniendo como resultado un gran efecto analgésico de la resina del árbol Copaiba.¹⁵ Se denota que la actividad antinociceptiva puede estar relacionada con la reducción en la liberación de los mediadores de la inflamación, por el bloqueo de los receptores, por el bloqueo en el sistema de eicosanoides, entre otros, estos mecanismos basados en componentes químicos del aceite de Copaiba que podrían actuar inhibiendo la fosfolipasa A2 o bloqueando las ciclooxigenasas,¹⁶ como anteriormente ha sido mencionado.

La Copaiba, es capaz de inducir efectos antinociceptivos en aquellos previamente tratados con naloxona (5 mg / kg) en estudios que utilizaron el modelo de la placa caliente para estudiar dicho efecto en ratones. El efecto de la naloxona contra el aceite de Copaiba es comparable con los obtenidos con naloxona contra morfina en la columna vertebral. El mecanismo de acción parece ser por lo menos, en parte, resultado de una acción directa sobre los receptores opioides (subtipo μ) en la médula espinal. Otro mecanismo que se postula es a través de la disminución directa en la actividad evocada por las fibras C en los axones ascendentes o por la disminución en la producción de PG responsable de la estimulación de dichas fibras.¹⁷

En el Perú no existen estudios donde se demuestre la propiedad anti-inflamatoria y analgésica del aceite de Copaiba; a pesar de ello, en la Amazonía peruana su utilización es común, demostrando así la gama de beneficios que ofrece la medicina tradicional. Es importante, partiendo de lo previamente mencionado, ahondar más en la investigación científica de dichas propiedades y así aprovechar los recursos naturales sin atentar contra la supervivencia de la flora amazónica pues este aceite tiene la particularidad de ser obtenido de las hojas sin necesidad de talar la planta de origen.

El objetivo general del presente estudio es el demostrar los efectos analgésicos y antiinflamatorios del aceite de Copaiba, comparando los efectos analgésicos de la Copaiba frente a la morfina y los efectos antiinflamatorios de la Copaiba frente a la indometacina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental para establecer el efecto analgésico y antiinflamatorio del aceite de Copaiba que se obtuvo del exudado del árbol de la *Copaifera* sp procedente de la selva peruana (Tarapoto, San Martín); siendo procesado en el laboratorio de Farmacología de la Universidad Ricardo Palma, disolviéndose con dimetilsulfóxido para obtener aceite de Copaiba al 50%, el cual para el efecto analgésico y antiinflamatorio, se administró vía oral en dosis de 0,2ml por 10g en ratones y 2ml por 10g en ratas, respectivamente; siendo los animales seleccionados por muestreo no probabilístico por conveniencia.

En la evaluación del efecto analgésico del aceite de Copaiba se buscó demostrarlo como compararlo con la Morfina; para esto se indujo algesia en los ratones mediante el uso del "Hot plate test" o test de la placa caliente. Se usó 9 ratones suizos machos (20 a 25 g), alimentados con agua un día antes de la prueba, formándose tres grupos (3 por grupo) que constituyen un grupo basal negativo, grupo con administración oral de morfina (1mg/kg o 1mg/ml []) y grupo con administración oral del aceite de Copaiba al 50% (100mg/kg). Se midió un basal 30 minutos antes de la administración del aceite de Copaiba y morfina en la placa caliente a una temperatura

de 55°C, midiendo el tiempo que demoraba cada ratón en levantar y lamerse la pata (Figura 1). Se pesó cada ratón y se les administró por vía oral el aceite de Copaiba y morfina según el grupo correspondiente por medio de una jeringa de tuberculina (1ml), en las dosis mencionadas anteriormente; grabándose el tiempo de reacción de los tres grupos al lamerse sus patas y saltar a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos tras la administración inicial; procediéndose luego a analizar el efecto y comparación por tablas, gráficos de barras y líneas del programa Excel 2007.

En el análisis del efecto antiinflamatorio atribuido al aceite de Copaiba se buscó demostrarlo como compararlo al efecto de la indometacina, en este caso por el método de inducción del edema plantar. Para esto se emplearon 6 ratas albinas Wistar machos (120-200mg), los cuales fueron distribuidos en 3 grupos (2 por grupo) de los cuales un grupo fue el control negativo, otro de indometacina (control positivo) y el otro de aceite de Copaiba. Estas fueron alimentadas con agua un día previo al experimento.

Treinta minutos antes de la aplicación del agente inflamatorio para la inducción del edema los grupos fueron pesados y recibieron por vía oral los tratamientos con la disolución del aceite de Copaiba al 50%, indometacina (10mg/kg o 10mg/ml []) para el control positivo y NaCl 0,9% para el control negativo. Luego se indujo un edema plantar, que se basa en la variación del volumen de las patas traseras después de un estímulo inflamatorio, por medio de la aplicación de carreginina (1%), 0.1ml por pata en la pata derecha e igual volumen pero de solución salina en la pata izquierda (Figura 2). El edema producido en las patas de cada animal se determinó por la diferencia entre las medidas de la pata izquierda y derecha usando un parquímetro analógico. Las patas fueron medidas antes de la aplicación de la sustancia proinflamatoria, y cada treinta minutos durante 3h después de la aplicación del estímulo; procediéndose luego a analizar el efecto y comparación por tablas, gráficos de barras y líneas del programa Excel 2007.

Los animales de experimentación fueron obtenidos de la compra al laboratorio de farmacología de

la Universidad Ricardo Palma, y al término del estudio, los animales de experimentación no fueron sacrificados.

RESULTADOS

En la tabla 1, se muestran los resultados finales obtenidos al momento de cada medición en los dos grupos de medicamento y en el grupo control. Se demuestra el efecto analgésico de la Copaiba con respecto al basal pues el tiempo de reacción ante la placa caliente crece en el primer ratón y en el tercero en casi 6 segundos y en el segundo en 2 segundos en la primera medición; y el efecto se mantiene hasta por 90 minutos donde empieza a disminuir, manteniéndose por encima del basal 3 a 2 segundos hasta los 150 minutos, y un segundo más hasta los 180 minutos. Recaltar que el tercer ratón presentó cola de Strauss y convulsiones después de la primera administración, y por ello se lo sacrificó después de esta. En el grupo de administrados con morfina se observó una prolongación del tiempo de reacción de casi dos segundos con respecto al basal y una mejor acción a partir de los 60 minutos, descendiendo los valores por debajo del basal a partir de los 90 minutos.

Tabla 1. Modelo de analgesia periférica.

MODELO DE ANALGESIA PERIFERICA											
Grupos experimentales	Peso (g)	Volumen a administrar (ml)	Basal	Promedio Basal	30 min (seg)	60 min (seg)	90 min (seg)	120 min (seg)	150 min (seg)	180 min (seg)	Promedio (seg)
CONTROL	17.5	0.175	12.22	9.21	11.09	10.42	9.69	3.59	3.49	3.28	6.75
	20.0	0.200	9.61		10.45	12.18	9.64	5.70	5.19	4.44	
	22.5	0.225	5.79		6.44	4.64	6.36	6.17	4.29	4.35	
COPAIBA	24.5	0.490	5.42	7.73	11.57	10.96	10.74	9.26	11.34	10.56	10.90
	18.7	0.370	7.37		9.69	11.12	12.65	10.17	8.55	8.07	
	16.0	0.320	10.40		16.98	X	X	X	X	X	
MORFINA	17.5	0.017	7.54	8.27	8.94	11.80	11.66	8.87	8.70	6.61	8.66
	20.0	0.020	5.45		8.95	9.15	9.01	6.04	5.44	5.34	
	15.7	0.015	11.82		14.82	16.77	7.96	5.27	5.35	5.20	

Tabla 2. Modelo de efecto antiinflamatorio.

MODELO ANTIINFLAMATORIO											
Grupos experimentales	Peso (g)	Volumen a administrar (ml)	Basal	Promedio basal	30 min (seg)	60 min (seg)	90 min (seg)	120 min (seg)	150 min (seg)	180 min (seg)	Promedio (seg)
CONTROL	150.0	1.50	0.40	0.40	0.40	0.75	0.80	1.30	1.70	2.00	1.28
	190.0	1.90	0.40		0.40	0.80	1.10	2.00	2.10	2.00	
COPAIBA	127.5	2.55	0.40	0.50	0.40	0.70	0.75	1.00	1.35	1.30	1.00
	170.0	3.40	0.60		0.60	0.75	0.90	1.10	1.50	1.60	
INDOMETACINA	144.0	0.14	1.50	1.45	1.50	1.55	1.60	1.60	1.50	1.40	1.49
	173.0	0.17	1.40		1.40	1.45	1.45	1.50	1.60	1.30	

En las figuras 3 y 4, se observan el efecto analgésico superior de la Copaiba frente al grupo control, cuya diferencia entre sus promedios en cuanto a la respuesta al calor en ratones fue de 4.15 segundos. Por otra parte, comparando con el efecto analgésico de la morfina, esta diferencia fue de 2.24 segundos, siendo la Copaiba la que mostró mejor efecto analgésico y con mayor duración del mismo. Además, a pesar que se observó un efecto máximo de analgesia a los 60 minutos en el grupo al cual se le administró morfina con respecto al del aceite de Copaiba, su efecto decae inmediatamente, tanto es así que a los 90 minutos se observa que la diferencia con el grupo control es mínima. En cambio, el aceite de Copaiba muestra un efecto analgésico máximo a los 30 minutos de haber sido aplicado, mostrando un periodo de mayor duración en su efecto hasta los 180 minutos, siendo sostenido y superior al del grupo de morfina.

El efecto antiinflamatorio de los grupos se observa en la tabla 2, recalando que en el grupo de aceite de Copaiba se demostró su efecto antiinflamatorio al coincidir las medidas del basal y de los 30 minutos posterior a la administración del aceite de Copaiba, teniendo efecto breve, pues para la segunda medición (60 min) el edema se incrementa y en las posteriores mediciones se hace notar un incremento notable en relación al basal, sobre todo a los 150 minutos en adelante. Mientras que los resultados del efecto antiinflamatorio de la indometacina, se observó que en relación a la medición basal existió una mínima variación en la progresión del edema, presentando éste su máxima expresión a recién a los 90 minutos y manteniéndose así en las siguientes 2 mediciones hasta que a los 180 minutos

donde comienza a presentar incluso una ligera disminución, demostrando así un efecto antiinflamatorio más prolongado de la indometacina.

En la figura 5, se observa que el grupo control aumenta como se esperaba ya que no se administró ningún fármaco anteriormente, contrastando así con el efecto del aceite de Copaiba cuyo edema disminuye moderadamente, a diferencia de la indometacina que denota un mejor efecto antiinflamatorio que la Copaiba ya que no solo impide que se eleven los valores sino que también muestra un efecto más prolongado. Ocurre lo mismo en la figura 6, donde se contrasta los promedios, recalcando que en el grupo de indometacina se obtuvo un volumen similar a su basal por su efectiva acción antiinflamatoria que no dejó que el edema progrese, superando así al aceite de Copaiba.



Figura 1. Ratón en la prueba de placa caliente, al momento de reacción.



Figura 2. Prueba de edema de pata de rata inducido por carragenina.

DISCUSIÓN

Se observó que el efecto analgésico periférico es más potente al utilizar el aceite de Copaiba frente a morfina. Dicho efecto se puede atribuir a un probable mecanismo de acción sobre receptores opioides tipo μ .¹⁸ Además de lo mencionado, el

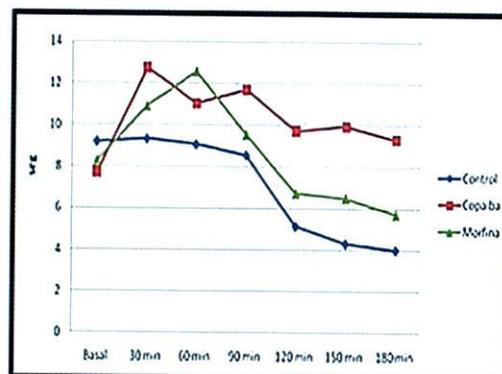


Figura 3. Comparación de los efectos analgésicos entre control, Copaiba y morfina.



Figura 4. Promedio final y basal según las mediciones hechas en analgesia.

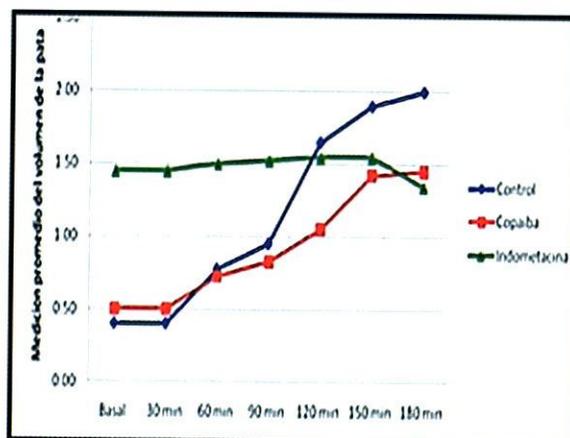


Figura 5. Comparación de los efectos antiinflamatorios entre el control, copaiba e indometacina.

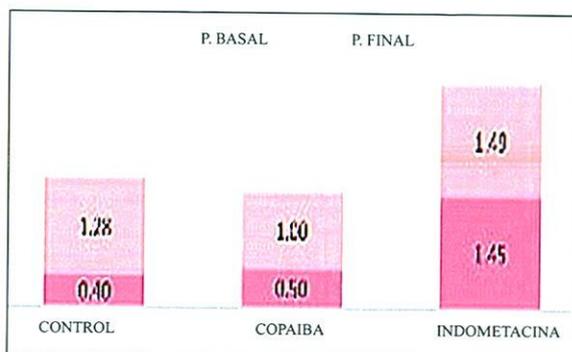


Figura 6. Promedio final y basal según las mediciones hechas en efecto antiinflamatorio.

efecto de inicio rápido con un efecto máximo temprano es característico de la evolución temporal de la acción de los agonistas opioides (por ejemplo, morfina) que median la analgesia a través de mecanismos centrales en condiciones normales y afecciones inflamatorias.¹⁹

Al analizar estudios anteriores, quienes utilizaron el mismo método pero con mayor cantidad de animales, obtuvieron efectos similares al presente estudio. Los estudios mencionados también atribuyen al aceite de Copaiba un efecto analgésico mediado por la disminución directa en la actividad evocada por las Fibras C de los axones ascendentes, o la disminución en la producción de PG responsables de la estimulación de estas mismas.¹⁷ El aceite de Copaiba se compone principalmente de sesquiterpenos (hidrocarburos y compuestos oxigenados) y diterpenos,³ y sus efectos analgésicos se deben a la inhibición de liberación de mediadores como la histamina, serotonina, la bradicinina, las citocinas y eicosanoides con un aumento en los niveles de líquido peritoneal de estos.¹⁶ Dichos mediadores son capaces de aumentar la permeabilidad vascular, así como para reducir el umbral de la nocicepción y estimular la terminal nerviosa de las fibras nociceptivas,²⁰ (Figura 1).

Las dosis que se administraron del aceite de Copaiba fueron mayores a los de morfina, esto se explica por las diferencias en la composición y concentración que presentan, además el aceite de Copaiba no es una droga pura ni sintética. Aquellos estudios en los cuales utilizaron la prueba de analgesia periférica, atribuyen la acción de larga duración del aceite de Copaiba a una lenta eliminación de sus componentes en el cerebro, basados en su solubilidad en lípidos.²¹

Los ratones recibieron dosis orales del aceite de Copaiba y es importante recalcar que el pH del estómago pudo interferir con su absorción pudiendo absorber mucho o menor compuesto por la característica de su solubilidad en grasas.⁴ Sumado a esto, su efecto de eliminación lenta en el cerebro,²² explica su efecto tóxico por sobredosis manifestada en signos de disnea, cola de Straus y convulsiones en un ratón. Teniendo en cuenta las reacciones adversas de los agonistas opioides, que pueden generar crisis convulsiva y depresión respiratoria por excitación de neuronas

piramidales hipocampales por inhibición de la liberación de GABA por las interneuronas,¹ confirmaría aún más su mecanismo de acción.

Después de la aplicación de carragenina, el edema en la pata de las ratas se mostró como tiempo-dependiente. Según algunos modelos de estudios realizados para la experimentación de sustancias con supuestos efectos anti inflamatorios, la carragenina actúa como sustancia proinflamatoria estimulando la producción de prostaglandinas y promoviendo procesos inflamatorios inmunológicos y angiogénicos.²²

En el grupo tratado con la disolución de aceite de Copaiba se obtuvieron resultados que nos hacen suponer efectos antiinflamatorios, ya que al momento de inducir el edema, se observó en las primeras mediciones ausencia de variación, recién en la medición realizada a los 120 minutos se observó una considerable disminución de su efecto antiinflamatorio evidenciado en el aumento del edema inducido por la carragenina. En contraste con el grupo con indometacina, en quienes se obtuvieron resultados antiinflamatorios en las mediciones posteriores a los 120 minutos. Si bien no se evidenció diferencia significativa entre ambos grupos en las mediciones iniciales, el efecto antiinflamatorio de la indometacina se destacó alrededor de los 180 minutos, cuando su acción se mostró potente y sostenida.

Los resultados obtenidos tienen su respaldo en la literatura, que afirma el potencial antiinflamatorio del aceite de Copaiba, esto explicado por un componente que tiene en su haber: el ácido kaurenóico (un tipo de diterpeno).⁹ Los sesquiterpenos le confieren dicha propiedad previniendo el daño tisular⁹ donde mediadores inflamatorios desempeñan un papel de importancia.²³ Además, se le han atribuido efectos de tipo inhibitorio sobre una enzima de membrana unida al hemo liberado de los gránulos de almacenamiento por activación de los neutrófilos en inflamación, que cataliza la formación de especies reactivas.²⁴ El de mayor importancia es el β -caryophyleno el cual tiene efecto antiinflamatorio y de acción frente al edema.⁹ La Copaiba actúa mediante la disminución de infiltración leucocitaria además de una inhibición de la liberación de la prostaglandina E_2 , por inhibición de la COX-1 y COX-2,^{8,25,26} pero

en los resultados del estudio no se obtuvo una inhibición del edema, sino más bien sólo un buen control en la fase inicial, lo que lleva a pensar que su efecto no posee mucha duración ni potencia en la inhibición del edema como en otros estudios realizados, aunque durante un período corto si fue efectivo. La explicación puede atribuirse a la existencia de diferentes disoluciones con una determinada concentración de aceite de Copaiba (y sus sesquiterpenos) lo cual puede producir diferentes valores porcentuales de inhibición del edema.¹¹ La disolución con la que se trabajó contaba con 50% de aceite de Copaiba y 50% de Dimetilsulfoxido, considerándola apropiada, ya que, de haberse empleado una mayor cantidad se podrían producir otros efectos no deseados, como en el experimento de analgesia, donde se produjo una aparente depresión respiratoria.

No se encontraron limitaciones en la realización del presente estudio.

El presente estudio concluye que el aceite de Copaiba presenta efectos analgésicos y antiinflamatorios. Presenta efectos analgésicos de mayor potencia con mayor duración frente a la morfina. Su efecto antiinflamatorio es de menor potencia frente a la indometacina.

Dado los resultados sería importante ahondar en la investigación al conseguir mayor financiamiento para lograr que estos mismos efectos sean demostrados a mayor escala y que el aceite de Copaiba pueda ser patentado en nuestro país, dando beneficio a un producto propio de nuestra selva peruana.

Fuentes de financiamiento: Recursos propios de los investigadores.

Conflictos de interés: El presente trabajo ha sido realizado sin ningún fin lucrativo. Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés en la publicación de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Romero AL, Baptistella LH, Imamura PM. Absolute configuration of some dinorlabdanes from the copaiba oil. *J. Braz. Chem. Soc.* 2009;20(6):1036-1040.
- Arroyo J, Almora Y, Quino M, Martínez J, Condorhuamán M, Flores M, et al. Efecto citoprotector y antisecreto del aceite de *Copaiba officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas. *Anales de la Facultad de Medicina.* 2009 Abr./Jun;70(2).
- Veiga J, Valdir F, Pinto AC. O gênero *copaifera*. *L. Quím. Nova.* 2002;25(2):273-286.
- Basile AC, Sertie JA, Freitas PCD, Zanini AC. Antiinflammatory activity of oleoresin from Brazilian *Copaiba*. *J Ethnopharmacol.* 1998 Jan; 22(1):101-9.
- Matos N, Moraes C, Paredes S, Elie M, Dias P. Antinociceptive activity of Amazonian *Copaiba* oils. *Journal of Ethnopharmacology.* 2007 Feb 12;109(3):486-492.
- Ohsaki A, Yan LT, Shigeru I, Edatsugi H, Iwata D, Komoda Y. The isolation and in vivo potent antitumor activity of clerodane diterpenoid from the oleoresin of the Brazilian medicinal plant, *Copaiba*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* 1994; 4:2889-92.
- Kang R, Helms R, Stout MJ, Jaber H, Chen Z, Nakatsu T. Antimicrobial activity of the volatile constituents of *Penilla frutescens* and its synergistic effects with polygodial. *J Agric Food Chem.* 1992;40: p. 2328-30.
- Pereira F, Martins F, Correa R, Moreira M, Costa A, Dos Santos M, et al. Composição Química e Atividade Anti-inflamatória do Óleo Essencial do Pericarpo de *Copaifera langsdorffii* Desf. de acordo com Hidrodestilações Sucessivas. *Latin American Journal of Pharmacy.* 2008;3:371.
- Veiga VF, Rosas EC, Carvalho MV, Henriques MGMO, Pinto AC. Chemical composition and anti-inflammatory activity of *copaiba* oils from *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke, *Copaifera reticulata* Ducke and *Copaifera multijuga* Hayne—A comparative study. *Journal of Ethnopharmacology.* 2007;112(2):250.
- Paiva LAF, Gurgela LA, et al. Anti-inflammatory effect of kaurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorffii* on acetic acid-induced colitis in rats. *Vascular Pharmacology.* 2003;39:306.
- Seo HG, Takata L, Nakamura M, Tatsumi H, Fujii J, Taniguichi N. Induction of nitric oxide synthase and concomitant suppression of superoxide dismutases in experimental colitis in rats. *Arch. Biochem. Biophys.* 1995;324:41-47.
- Veiga VF, Zunino L, Calixto JB, Patitucci ML, Pinto AC. Phytochemical and antioedematogenic studies of commercial *copaiba* oils available in Brazil. *Phytother Res.* 2001 Sep;15(6):476-80.
- Chao LK, Hua KF, Hsu HY, Cheng SS, Liu JY, Chang ST. Study on the antiinflammatory activity of essential oil from leaves of *Cinnamomum osmophloeum*. *J Agric Food Chem.* 2005 Sep 7;53(18):7274-8.
- Esteves I, Souza IR, Rodrigues M, Cardoso LGV, Santos LS, Sertie JAA, et al. Gastric antiulcer and anti-inflammatory activities of the essential oil from *Casearia sylvestris* Sw. *J. Ethnopharmacol.* 2005 Nov;101(1-3):191-6.
- Matheus ME, Berrondo LF, Vieitas EC, Menezes FS, Fernandes PD. Evaluation of the antinociceptive properties from *Brillantaisia palisotii* Lindau stems extracts. *Journal of Ethnopharmacology.* 2005 May;102(3):377-381.
- Deraedt R, Jougné S, Delevalce F, Falhout M. Release of prostaglandin E and F in an algogenic reaction and its inhibition. *European Journal of Pharmacology.* 1980 Feb; 61(1):17-24.
- Rossi GC, Pasternak GW, Bodnar RJ. Synergistic

- brainstem interactions for morphine analgesia. *Brain Research*. 1993;8:171-180.
18. Perrot S, Guilbaud G, KV. Differential behavioural effects of peripheral and systemic morphine and naloxone in a rat model of repeated acute inflammation. *Anesthesiology*. 2001;94(5):870-875.
 19. Millan MJ, Czlonkowski A, Pilcher CWT, Almeida OFX, Millan MH, Colpaert FC, et al. A model of chronic pain in the rat: functional correlates of alterations in the activity of opioid systems. *Journal of Neuroscience*. 1987;7:77-87.
 20. Martinez V, Thakur S, Mogil JS, Taché Y, Mayer EA. Differential effects of chemical and mechanical colonic irritation on behavioral pain response to intraperitoneal acetic in mice. *Pain*. 1999;81:163-185.
 21. Gomesa N, Rezende C, Paredes S, Matheusa ME, Cunha A, Dias P. Characterization of the antinociceptive and anti-inflammatory activities of fractions obtained from *Copaifera multijuga* Hayne. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;177-182.
 22. Vitalone HL, Torres GN. Efecto de la carragenina e indometacina sobre el crecimiento de un fibrosarcoma murino. Universidad Nacional de Tucumán. 2000;60:225-228.
 23. MacPherson B, Pfeiffer C. Experimental production of diffuse colitis in rats. *Digestion*. 1978;17:135-150.
 24. Kettel AJ, Geyde CA, Winterbourn CC. Mechanism of inactivation of myeloperoxidase by 4-aminobenzoic acid hydrochloride. *Biochem J*. 1997; 321(2): p.503-508.
 25. Benre R. Estudio farmacológico de diversos terpenos naturales inhibidores de fosfolipasa A2 y 5-lipooxigenasa. Universidad de Valencia. 2000.
 26. Díaz RE. Farmacología de Terpenoide de *Helianthus annuus* L. Universidad de Valparaíso, Chile. 2007.

Correspondencia: Flor Elena Arenas Canchuja.

Dirección: Calle Islas Malvinas 156-158.

Urb Benjamín Doif. La Perla - Callao.

Teléfono: (511) 992678922.

Correo electrónico: farenas88@hotmail.com