



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ

Ana Paula Rodrigues de Oliveira

Efeito do Óleo Essencial do *Croton sonderianus* Muell.
Arg. sobre o Trato Gastrointestinal.

FORTALEZA – CEARÁ

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ

Ana Paula Rodrigues de Oliveira

Efeito do Óleo Essencial do *Croton sonderianus* Muell.
Arg. sobre o Trato Gastrointestinal.

Dissertação apresentada ao Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual do Ceará como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador (a):

Prof^a. Dra. Andreлина Noronha Coelho de Souza.

FORTALEZA – CEARÁ

2008

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
MESTRADO ACADÊMICO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

Título do Trabalho: Efeito do Óleo Essencial do *Croton sonderianus* Muell. Arg.
sobre o Trato Gastrointestinal.

Autora: Ana Paula Rodrigues de Oliveira

Aprovada em: 04 / 01 / 2008

Conceito obtido: Satisfatório

Banca examinadora

Profa. Dra. Andreлина Noronha Coelho de Souza

Orientadora

Prof. Dr. José Henrique Leal Cardoso

Membro da banca examinadora

Prof. Dra. Maria Gonçalves Pereira

Membro da banca examinadora

O48e Oliveira, Ana Paula Rodrigues de Oliveira

Efeito do óleo essencial do *Croton sonderianus* Muell. Arg. sobre o trato gastrointestinal / Ana Paula Rodrigues de Oliveira. – Fortaleza, 2008.

120p.;il.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Andreлина Noronha Coelho de Souza

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas) – Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde.

1. *Croton sonderianus*. 2. Atividade gastroprotetora. 3. Fisiologia. I. Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde.

CDD: 612

“Há duas formas para viver sua vida: Uma é acreditar que não existem milagres. A outra é acreditar que todas as coisas são um milagre”.

Albert Einstein

A Deus, pela proteção e saúde,
por iluminar os meus caminhos em busca
do conhecimento e realização pessoal

Aos meus pais José Vanildo de Oliveira e Odilma Rodrigues de Oliveira
(*in memoriam*), sem o apoio deles teria sido muito difícil, senão
impossível chegar até aqui

Ao meu marido Rudicley pelo amor, companheirismo e paciência

Aos meus irmãos Ana Patricia e Júnior, sempre do meu lado

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo.

Ao meu querido pai José Vanildo de Oliveira, pelo incentivo e confiança. Parabéns pelo excelente pai que és. E obrigada por continuar dando todo apoio que preciso.

A minha querida mãe Odilma Rodrigues de Oliveira (*in memoriam*) por todo o afeto e apoio. Você foi um exemplo de matriarca. Tenho certeza que esteve e ainda está ao meu lado. Saudades da tua filha que te ama incondicionalmente.

Ao meu amado marido Francisco Rudicley de Sousa, por seu amor e compreensão e por ter me ajudado tanto na fase final deste trabalho. Agradeço a Deus por ter colocado você no meu caminho.

Ao meu irmão e querido filho José Vanildo Rodrigues de Oliveira “Júnior”, obrigada pelos momentos de descontração e brincadeira. Obrigada pelo seu sorriso, beijos e abraços.

A minha irmã Ana Patricia Rodrigues de Oliveira, pela pessoa forte, corajosa, determinada e verdadeira. Uma grande amiga.

As minhas inesquecíveis amigas e companheiras, Sabrina e Juliana, que caminhamos juntas desde a nossa graduação, sempre com muito companheirismo e ajuda mútua. Obrigada pelas conversas e conselhos, por compartilhar momentos de angústia, dificuldades, erros, acertos e alegrias. Vocês são especiais.

As minhas grandes amigas de faculdade, Aline, Carol, Daniely, Gerusa, Milena e Priscila, nunca esquecerei de vocês e dos momentos maravilhosos que passamos juntas.

A todos da minha família que me apoiaram nessa minha jornada.

A Prof^a. Dra. Andreлина Noronha Coelho de Sousa, minha orientadora, por todo o conhecimento dispensado durante todo esse período e por me aceitar como sua orientanda, mesmo sem me conhecer. Obrigada pelos ensinamentos transmitidos e confiança em mim depositada.

Ao Prof^o. Ms. Ariclécio Cunha de Oliveira, um grande amigo. Agradeço a atenção a todas as vezes que precisei. Com certeza, você fez muito mais do que a sua obrigação. Sem a sua ajuda, esse trabalho não seria concluído. Muito obrigada.

A Prof^a. Ms. Sônia Maria, por ter sido a primeira na UECE a acreditar no meu trabalho e no meu potencial. Obrigada pelo incentivo, dedicação e amizade que sempre me deu, me ajudaram a chegar até aqui.

A todos os colegas, docentes e funcionários do Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas.

As bolsistas de iniciação científica do laboratório, Elizabeth e Mariana pelos momentos de descontração, conversas e bastante ajuda durante os experimentos.

A FUNCAP pelo apoio financeiro.

A Universidade Estadual do Ceará (UECE) pela oportunidade de realização deste curso de Mestrado.

Obrigada a todos os que mencionei e aqueles que mesmo sem estarem descritos aqui, contribuíram de alguma forma para essa conquista.

RESUMO

O *Croton sonderianus*, conhecido popularmente como marmeleiro preto, apresenta descrição de diversas propriedades medicinais, dentre elas as ações diurética, digestiva e antimicrobiana. Na medicina popular é utilizado via oral, para hemorragia uterina, dor de estômago, vômitos e diarreia. No presente estudo, o óleo essencial do *Croton sonderianus* (OECson), foi avaliado em modelos experimentais de lesões gástricas agudas induzidas pelo etanol e indometacina em camundongos, e utilizando ratos no modelo de estresse por retenção e frio. A administração oral do OECson nas doses de 1, 3, 10, 30 e 100 mg/kg, 60 minutos antes da indução do agente ulcerogênico mostrou uma proteção significativa contra as lesões causadas pelo etanol. As doses mais eficientes na redução das lesões gástricas induzidas por etanol foram de 30 e 100 mg/kg, apresentando uma redução de 62,48 e 81,44%, respectivamente, quando comparadas ao controle. O OECson nas doses de 3, 10, 30 e 100 mg/kg também foi capaz de reduzir as lesões causadas pelo agente agressor indometacina, mostrando nas doses de 30 e 100 mg/kg, uma redução de 45,98 e 48,28%, respectivamente, quando comparados ao grupo controle. No modelo de retenção por estresse e frio, o OECson na dose de 100 mg/Kg, v.o., não foi capaz de reduzir, significativamente as lesões. No entanto, o omeprazol 10mg/kg, um potente inibidor da secreção gástrica comparado ao controle promoveu uma inibição estatisticamente significativa de 67,14% nas lesões gástricas. O pré-tratamento com o OECson nas doses de 30 e 100mg/kg v.o., não interferiu na secreção de muco gástrico e grupos sulfidrílicos não-protéicos quando comparado ao grupo tratado com salina (controle). No modelo de trânsito intestinal, O OECson, quando administrado 30 minutos antes do marcador, reduziu significativamente a porcentagem percorrida pelo marcador de trânsito intestinal, somente na dose de 30 mg/kg de 70,95% para 42,21%. Nas doses de 10, 100 e 300mg/kg, o OECson não alterou de maneira significativa o trânsito. Quando administrado 60 minutos antes do marcador o OECson reduziu significativamente o trânsito na dose de 30 e 100 mg/kg em 53,16% e 53,71% respectivamente. Foram avaliados os possíveis mecanismos destes efeitos, e os resultados sugerem um envolvimento de receptores μ -opiídeos no efeito anti-trânsito do OECson, como na morfina. O retardo no trânsito causado pelo OECson e morfina foi significativamente bloqueado pela naloxona, um antagonista de receptores μ -opiídeos, mas não foi pela ioimbina, um antagonista de receptores α_2 -adrenérgicos, sugerindo um mecanismo opiíde e não adrenérgico. O OECson, aumentou significativamente o esvaziamento gástrico, e devido a esse fator, ele pode está atuando para promover a proteção da mucosa gástrica através do aumento da motilidade gastrointestinal, assim, o esvaziamento gástrico aumentado diminuiria a quantidade de ácido presente no estômago e reduziria o efeito agressor do ácido. Baseado nos resultados experimentais obtidos neste trabalho, o OECson apresenta efeito antiulcerogênico, justificando o seu uso popular medicinal nos tratamentos dos distúrbios gastrointestinais.

ABSTRACT

Croton sonderianus, popularly known as “Marmeleiro preto”, present description of various medicinal properties, as actions diuretic, digestive e antimicrobial. In popular medicine is reputed per os, for the stomach ache, uterine bleeding, and in the control of vomitions and diarrhea. The present study, the essential oil of *Croton sonderianus* (OECson) evaluated in experimental models of gastric lesions induced by ethanol, indomethacin in mice and cold restraint stress in rats. Oral administration of OECson at doses of 1, 3, 10, 30 and 100 mg/kg, 60 min before ulcer inducer agent showed significant protection against gastric damage caused by ethanol. The doses more efficient in reduction of gastric lesions induced by ethanol were of 30 and 100 mg/kg, presenting in reduction of 62,48 and 81,44 %, respectively when compared to control. OECson at doses of 3, 10, 30 and 100 mg/kg also was capable of to reduce the lesions caused by aggressor agent indomethacin, showed at doses of 30 and 100 mg/kg, in reduction of 45,98 e 48,28 % respectively when compared to control group. In model of cold restraint stress, the OECson at dose of 100 mg/kg (p.o.), it failed to reduce, significantly in the lesions. However, omeprazole (10 mg/kg), powerful inhibitor of gastric secretion compared to control promoted inhibition statistically significant of 67, 14 % in the gastric lesions. The pretreatment with OECson at doses of 30 and 100 mg/kg (p.o.), failed to in secretion of gastric mucus and nonprotein sulfidryl content when compared to control group. In model of intestinal transit, OECson when administrated 30 min before of charcoal, suppressed significantly the percentage traveled by charcoal of intestinal transit, alone at dose of 30 mg/kg of 70,95 % for 42,21 %. At doses of 10, 100 and 300 mg/kg, OECson was not significantly altered the transit. When administrated 60 min before of charcoal, OECson suppressed significantly the transit at doses of 30 and 100 mg/kg in 53,16% and 53,71%, respectively. Were evaluated the mechanisms possible of the effects, the results suggests an μ -opioid receptors involvement in the anti-transit effect of the OECson, as for morphine. The delay in transit caused by OECson and morphine was significantly blocked by naloxone, a μ -opioid receptors antagonist but not by yohimbine, an α_2 -adrenoceptor antagonist, suggesting an opioid mechanism and not an adrenergic one. OECson, increased significantly the emptying gastric, and due to effect, could be that for promote protection of the gastric mucosal through in the increase of the gastrointestinal motility, like this, the emptying gastric increased were reduce the amount of acid present at stomach were reduce the aggressor effect of the acid. Joint us experimental results obtained on the present study, OECson present antiulcerogenic effect, confirmed the popular medicinal use us treatments of the gastrointestinal disturbances.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	12
LISTA DE QUADROS	15
LISTA DE FIGURAS	16
LISTA DE TABELAS	17
1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1. Flora medicinal.....	19
1.2. Óleos essenciais.....	22
1.3. O Gênero <i>Croton</i>	23
1.4. <i>Croton sonderianus</i> Muell. Arg.....	25
1.5. Anatomo-fisiologia gástrica.....	29
1.6. Distúrbio do Trato Gastrointestinal: Úlcera.....	36
1.7. Motilidade Gastrointestinal.....	46
1.8. Justificativa.....	49
2. OBJETIVOS.....	52
2.1. Geral.....	52
2.2. Específicos.....	52
3. METODOLOGIA.....	54
3.1. Materiais.....	54
3.1.1. Plantas (folhas do <i>Croton sonderianus</i> Muell. Arg).....	54
3.1.2. Animais.....	54
3.1.3. Drogas, reagentes e corantes.....	55
3.2. Métodos.....	56
3.2.1. Óleo essencial do <i>Croton sonderianus</i> Muell. Arg.....	56
3.2.2. Modelos Experimentais para Avaliação da Atividade	

Antiúlcera.....	58
3.2.2.1. Modelo de lesão gástrica aguda induzida por etanol.....	58
3.2.2.2. Modelo de lesão gástrica aguda induzida por indometacina.....	59
3.2.2.3. Modelo de lesão gástrica aguda induzida por estresse com retenção e frio.....	59
3.2.2.4. Avaliação das áreas de lesões gástricas experimentais.....	59
3.2.2.5. Determinação do muco da mucosa gástrica.....	60
3.2.2.6. Determinação de grupos sulfidrílicos da mucosa gástrica...	60
3.2.3. Avaliação do efeito do OECson na motilidade gastrointestinal.....	61
3.2.3.1. Efeito sobre o trânsito gastrointestinal.....	61
3.2.3.2. Efeito sobre o esvaziamento gástrico.....	62
3.2.4. Análise estatística.....	62
4. RESULTADOS.....	62
4.1. Avaliação da Atividade Antiúlcera.....	62
4.1.1. Efeito do OECson em lesões gástricas induzidas por etanol.....	64
4.1.2. Efeito do OECson em lesões gástricas induzidas por indometacina.....	64
4.1.3. Efeito do OECson em lesões gástricas induzidas por estresse de retenção ao frio.....	71
4.1.4. Efeito do OECson sobre o muco gástrico.....	71
4.1.5. Efeito do OECson sobre os grupos sulfidrílicos (SH).....	71
4.2. Efeito do OECson na Motilidade Gastrointestinal <i>in vivo</i>	71
4.2.1. Efeito do OECson sobre o trânsito gastrointestinal.....	77
	77

4.2.2. Efeito da L-arginina na inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.....	
4.2.3. Efeito da naloxona e ioimbina na inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.....	77
4.2.4. Efeito dos canais de K ⁺ ATP dependentes na inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.....	84
4.2.5. Efeito do OECson sobre o esvaziamento gástrico.....	84
5. DISCUSSÃO.....	94
6. CONCLUSÕES.....	105
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	107

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	porcentagem
°C	Grau Celsius
Ach	Acetilcolina
AINEs	Antiinflamatórios não esteroidais
ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AMPc	Monofosfato de Adenosina
ATP	Trifosfato de Adenosina
Ca ⁺²	Íon Cálcio
CAT	Catalase
CCK	Colecistocinina
Cl ⁻	Íon Cloreto
cm	Centímetros
COX	Enzima ciclooxigenase
COX 1	Enzima ciclooxigenase 1
COX 2	Enzima ciclooxigenase 2
COXIBs	Inibidores seletivos da Ciclooxigenase 2
DAG	Diacilglicerol
DAINEs	Drogas antiinflamatórias não esteroidais
DTNB	Ácido 5,5'-Ditio-bis-2-nitrobenzóico
ECL	Células Enterocromafins
EDTA	Tetracetato de etilenodiamina dissódico
E.P.M	Erro Padrão da Média
FSMG	Fluxo sangüíneo da mucosa gástrica
g	Grama
GP _x	Glutaciona peroxidase
GR	Glutaciona redutase
GSH	Glutaciona reduzida
h	Horas
H ₂	Receptores Histaminérgicos do tipo H ₂
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio

H ⁺	Íon Hidrogênio
H ⁺ /K ⁺	ATPase – Bomba de prótons
HCl	Ácido clorídrico
HCO ₃ ⁻	Íon bicarbonato
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ID	Intestino Delgado
IL - 1 β	Interleucina 1 beta
IP ₃	Trifosfato de inositol
i.p.	Via intraperitoneal
K ⁺	Íon Potássio
Kg	Quilograma
LPS	Lipopolissacarídios
LTs	Leucotrienos
M	Molar
M ₁	Receptor muscarínico subtipo 1
M ₃	Receptor muscarínico subtipo 3
mg	Miligrama
min	Minutos
mL	Mililitro
NaOH	Hidróxido de sódio
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintase
NOS _c	Óxido nítrico sintase constitutiva
NOS _i	Óxido nítrico sintase induzida
OECson	Óleo essencial do <i>Croton sonderianus</i>
OH ⁻	Radical hidroxil
PAF	Fator de agregação plaquetária
PGI ₂	Prostaciclina
PGs	Prostaglandinas
pH	Potencial de ionização
PIG	Polipeptídeo Inibidor Gástrico
PIV	Polipeptídeo Intestinal Vasoativo
PKA	Proteína quinase A

PKC	Proteína quinase C
ROS	Espécies reativas de oxigênio
rpm	Rotações por minuto
s.c.	Via subcutânea
SH	Grupos sulfidrílicos
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNE	Sistema Nervoso Entérico
SH-NP	Grupos sulfidrílicos não-protéicos
SOD	Superóxido Desmutase
TGI	Trato Gastrointestinal
TNF - α	Fator de necrose tumoral alfa
UECE	Universidade Estadual do Ceará
UFC	Universidade Federal do Ceará
v.o.	Via oral
vs	Versus

LISTA DE QUADROS

Quadro 01	Hormônios gastrointestinais.....	33
Quadro 02	Fatores agressores e defensores da mucosa gástrica.....	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Áreas ocupadas com <i>Croton sonderianus</i> Muell. Arg. no Nordeste brasileiro.....	26
Figura 02	Aspecto dos ramos do <i>Croton sonderianus</i> Muell. Arg.....	28
Figura 03	Anatomia do estômago.....	30
Figura 04	Efeito do OECson nas lesões gástricas induzidas por Etanol	65
Figura 05	Aspecto macroscópico das lesões gástricas induzidas por etanol.....	66
Figura 06	Efeito do OECson nas lesões gástricas induzidas por Indometacina.....	68
Figura 07	Aspecto macroscópico das lesões gástricas induzidas por indometacina.....	69
Figura 08	Efeito do OECson nas lesões gástricas induzidas por Estresse de retenção e frio.....	72
Figura 09	Aspecto macroscópico das lesões gástricas induzidas por estresse de retenção e frio.....	73
Figura 10	Efeito do OECson sobre a produção de muco.....	75
Figura 11	Efeito do OECson sobre a produção de grupos sulfidrílicos.	76
Figura 12	Efeito do OECson administrado 30 minutos antes do marcador sobre o trânsito intestinal normal.....	78
Figura 13	Efeito do OECson administrado 60 minutos antes do marcador sobre o trânsito intestinal normal.....	80
Figura 14	Efeito da L-arginina sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.....	82
Figura 15	Efeito da naloxona sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.....	85
Figura 16	Efeito da ioimbina sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.....	87
Figura 17	Efeito da glibenclamida sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.....	89
Figura 18	Efeito do OECson sobre o esvaziamento gástrico.....	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Constituintes químicos do OECson em porcentagem do peso do óleo.....	57
Tabela 02	Efeito do OECson nas lesões gástricas induzidas por Etanol.....	67
Tabela 03	Efeito do OECson nas lesões gástricas induzidas por Indometacina.....	70
Tabela 04	Efeito do OECson nas lesões gástricas induzidas por estresse de retenção e frio.....	74
Tabela 05	Efeito do OECson administrado 30 minutos antes do marcador sobre o trânsito intestinal normal.....	79
Tabela 06	Efeito do OECson administrado 60 minutos antes do marcador sobre o trânsito intestinal normal.....	81
Tabela 07	Efeito da L-arginina sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.....	83
Tabela 08	Efeito da naloxona sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.....	86
Tabela 09	Efeito da ioimbina sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.....	88
Tabela 10	Efeito da glibenclamida sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.....	90
Tabela 11	Efeito do OECson sobre o esvaziamento gástrico em ratos	92

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Flora medicinal

As plantas oferecem diversos compostos que podem apresentar efeitos sobre organismos animais. Esses efeitos, dependendo dos princípios ativos e/ou concentração destes produtos, podem ser benéficos (na terapêutica) ou tóxicos. Os principais produtos ativos são provenientes, sobretudo, do metabolismo secundário vegetal. As plantas medicinais se destacam como amplas fontes de novos recursos terapêuticos, e é a partir das mesmas que a indústria farmacêutica desenvolve os medicamentos. Até o começo do século XIX a maior parte dos medicamentos utilizados pelo homem era essencialmente de origem natural (BARROS, 2006).

Cerca de um terço dos medicamentos mais prescritos e vendidos no mundo foram desenvolvidos a partir de produtos naturais, e os cientistas puderam compreender fenômenos complexos permitindo que enzimas, receptores, canais iônicos e outras estruturas biológicas fossem identificados, isolados e clonados, graças aos produtos naturais (CALIXTO, 2003). As fórmulas sintéticas predominam no mercado da saúde, em consequência do desenvolvimento da farmacologia (BARROS, 2006). No entanto, uma das consequências desta evolução do setor farmacêutico, é a disposição do mercado de retornar aos medicamentos procedentes de produtos naturais. A indústria pode encontrar na natureza uma fonte inexaurível de novas estruturas químicas a serem descobertas e, como implicação, desenvolver novos medicamentos que serão possíveis alternativas terapêuticas para o tratamento de doenças que ainda não apresentam cura ou tratamento apropriado. A possibilidade de explorar o mercado de medicamentos de origem natural é muito atrativa para a indústria, pois este é um dos setores que mais cresce, e representa cerca de 24% do faturamento bruto das indústrias (CALIXTO, 2001).

Entre o período de 1981 a 2002, foram introduzidos, no mundo inteiro, 877 novos fármacos, sendo que 61% foram obtidos ou baseados em produtos naturais. Atualmente o mercado mundial de fitoterápicos gira em torno de aproximadamente

22 bilhões de dólares por ano (NEWMAN, 2003). Dentro desta perspectiva, o esperado é que o Brasil fosse um país privilegiado, considerando sua extensa e diversificada flora (aproximadamente um terço da flora mundial). Entretanto, nosso país não tem uma atuação destacada no mercado mundial de fitoterápicos, ficando inclusive atrás de países menos desenvolvidos tecnologicamente (YUNES *et al.*, 2001). Os principais fatores que explicam isto é a falta de investimentos em muitos dos segmentos da cadeia produtiva de plantas medicinais que levam a pesquisa para o desenvolvimento de novos fármacos. Além dos grandes financiamentos para a utilização de alta tecnologia, faltam também às parcerias entre universidades, centros de pesquisa e as indústrias (CALIXTO, 2001).

Conforme Di Stasi (1996) é imprescindível ressaltar que produto natural não é sinônimo de planta medicinal. As plantas medicinais são exclusivamente espécies vegetais, que apresentam grande potencial para o desenvolvimento de novos medicamentos. Os produtos de origem natural que apresentam efeito farmacológico importante são especialmente provenientes das plantas superiores, das toxinas animais e dos microorganismos (DI STASI, 1996; CALIXTO, 2003). É essencial qualificá-las de acordo com procedimentos como a identificação botânica, composição do solo, fatores ambientais (luz, umidade, temperatura) que influenciam o teor de princípios ativos presentes, época da colheita, transporte, secagem e armazenamento do produto. Na pesquisa para o desenvolvimento de novos fármacos a partir de plantas medicinais, deve-se considerar o emprego de estratégias que avaliem o tipo de estudo a ser realizado, a planta escolhida para o estudo (seu emprego pela medicina popular - levantamento etnofarmacológico), a preparação do extrato, os modelos experimentais a serem utilizados, a reprodutibilidade dos estudos, as doses e as concentrações a serem testadas. A seleção das espécies a serem estudadas também é de grande importância, visto que uma escolha imprópria da planta implica em desperdício de tempo e recursos (BRITO, 1996).

Cerca de 80% da população mundial utiliza, preferencialmente, a medicina tradicional nos cuidados primários de saúde, sendo que a maior parte das terapias tradicionais envolve o uso de plantas *in natura* ou produtos manufaturados a partir de seus extratos ou princípios ativos (WHO, 1991). Em alguns países de clima

tropical como o Brasil, a abundância de plantas medicinais oferece acesso a diversos produtos utilizados, através da automedicação, na prevenção e tratamento de doenças (MATOS *et al.*, 2001, LORENZI & MATOS, 2002).

Apesar de sua rica flora, que representa mais de 20 % das espécies de plantas medicinais conhecidas no mundo (PETROVICK *et al.*, 1997), muito pouco tem sido feito no Brasil para estudar o seu potencial como fonte de novas bases medicamentosas ou mesmo como fitoterápicos (FERREIRA, 1998).

Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, o uso terapêutico de plantas medicinais e seus manufaturados ajudam a reduzir a importação de drogas, e ainda aumenta o desenvolvimento econômico (FERREIRA, 1998). Atualmente, o número de plantas nativas do Brasil usadas *in natura* ou industrializadas como fitomedicamentos já ultrapassa uma centena (CALIXTO, 2000).

Em especial na região Nordeste, o uso de plantas medicinais em preparações caseiras assume relevante importância no tratamento de patologias que afetam principalmente as famílias de baixa renda, em virtude da deficiência da assistência médica, da influência da transmissão dos hábitos culturais e, também, da disponibilidade da flora (MATOS & MATOS, 1989).

As plantas medicinais brasileiras são consideradas como altamente promissoras, mas são pouco conhecidas do ponto de vista científico. Além disso, produtos estão sendo consumidos sem que sua eficácia e segurança tenham sido comprovadas. No mercado brasileiro, a maioria dos produtos é constituída por cápsulas contendo pós de plantas rasuradas, para os quais não existem comprovações de eficácia e segurança (BLUMENTHAL *et al.*, 2000).

Como resultado final de uma série de sugestões apresentadas por diferentes segmentos da sociedade, foi estabelecido uma legislação para a área de fitoterápicos (Portaria 6/SVS de 31/1/1995), que definiu claramente a definição de fitoterápico, um medicamento com componentes ativos exclusivamente de origem vegetal, e que deve apresentar comprovação de eficácia, segurança e qualidade. Também determinou prazos para a realização de estudos de eficácia e toxicidade

para os produtos já existentes no mercado, estabelecendo bases para uma maior aceitação desses produtos. Essa legislação exerceu um papel importante e foi reformulada em 2000 (Resolução RDC no.17 de 24/2/2000), vale ressaltar que a base do documento foi mantida. Também foi de grande relevância o estabelecimento de uma divisão direcionada especificamente para fitoterápicos no Ministério da Saúde e na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (ANVISA, 2000).

Dentre as patologias mais freqüentes que levam a população a buscar atendimento nas unidades de saúde estão os distúrbios do trato gastrointestinal, que possuem tratamento bastante complexo. A colaboração do paciente, respeitando os protocolos terapêuticos, é essencial para a cura da doença. Como os medicamentos comumente prescritos podem produzir efeitos adversos (como o hidróxido de alumínio que pode causar constipação), acabam levando o paciente a desistir do tratamento. Além do mais, o fato de que os medicamentos indicados apresentam alto custo dificulta o seu uso pela população com baixa renda. Isto pode ser minimizado com a oferta de alternativas como as plantas medicinais (SANTOS, 2007).

1.2 Óleos essenciais

Segundo Simões *et al.* (1999), os óleos essenciais são misturas complexas de substâncias químicas voláteis, lipofílicas, geralmente odoríficas e líquidas.

De acordo com a sua complexa composição, os óleos essenciais demonstram uma imensa variedade de ações farmacológicas, tornando-os potenciais fontes para o desenvolvimento de novas drogas (SANTOS, 1997).

Essa complexidade química permite que os óleos essenciais possuam uma diversidade de efeitos biológicos, tais como, antimicrobiano (RAO *et al.*, 1997; MILHAU *et al.*, 1997; LIMBERGER *et al.*, 1998; SANTOS *et al.*, 1998), diuréticos e hipotensores (LUZ *et al.*, 1984; MENDONÇA, 1989; BEZERRA, 1994; COELHO-DE-

SOUZA *et al.*, 1998; CONSOLINI *et al.*, 1999; LAHLOU *et al.*, 1999) anti-hemorroidário (PRUDENTE *et al.*, 1993), miorelaxante e antiespasmódico (COELHO-DE-SOUZA, 1997; COELHO-DE-SOUZA *et al.*, 1997, 1998; MAGALHÃES, 1997; MAGALHÃES *et al.*, 1998; BEZERRA *et al.*, 2000; LIMA *et al.*, 2000), analgésico e antiinflamatório (MENEZES *et al.*, 1990; SANTOS *et al.*, 1997a; ABDON, 2000; OLIVEIRA, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2001; AMARAL, 2004), antireumático, antipirético e depressor do sistema nervoso central (MECKES *et al.*, 1996; SANTOS *et al.*, 1996, 1997b), anticonvulsivante (SANTOS *et al.*, 1997b), e gastroprotetor (PAIVA *et al.*, 1998; AMARAL, 2004). Além de possuírem ainda comprovadas atividades antioxidante (THEODOLOZ *et al.*, 1988), inibidora do crescimento de células neoplásicas (SAENZ *et al.*, 1996; SIANE *et al.*, 1999) e de alguns tipos de vírus, incluindo herpes simples tipo I (SIDDIQUI *et al.*, 1996), influenza e HIV (HAYASHI *et al.*, 1995).

Várias tipos de óleos extraídos a partir de plantas utilizadas na medicina popular brasileira, apresentam atividade gastroprotetora, como por exemplo, *Croton zehntineri* (BARRETO, 2005), *Croton cajucara*, *Nigella sativa*, *Amomum subulatum*, *Lippia sidoides* (MORAIS, 2007).

A importante observação dos efeitos no trato gastrintestinal do OECson neste estudo específico vem se somar aos existentes na literatura e observar um possível potencial terapêutico antiulcerogênico.

1.3 O Gênero *Croton*

A família Euphorbiaceae é composta de cerca de 300 gêneros e 8000 espécies ocorrendo em abundância no mundo inteiro, preferencialmente nas regiões tropicais e temperadas (LAWRENCE, 1951; ALLEN, 1976; JOLLY, 1977). Os gêneros com maior número de espécies são o *Euphorbia* e o *Croton* (WILSON, 1976). As espécies componentes vão desde ervas a trepadeiras e árvores de grande porte, sendo geralmente produtoras de látex. Alguns representantes conhecidos na flora brasileira são a seringueira – *Hevea brasiliensis*, nativa da região amazônica, a mandioca – *Manihot esculenta* e a mamona – *Ricinus comunis* (SILVEIRA, 1979).

Esta família foi classificada em quatro subfamílias: Crotonoideae, Phyllanthoideae, Porantheroideae e Ricinocarpoideae. A subfamília Crotonoideae é dividida em duas tribos: Crotoneae e Euphorbiaceae (PAX & HOFFMAN, 1931).

O gênero *Croton* é o segundo maior da família Euphorbiaceae e pertencem à subfamília Crotonoideae e tribo Crotoneae (BRAGA, 1976). É bastante distribuído nas regiões tropical e subtropical sendo rico em constituintes com variadas atividades biológicas (DOURADO, 2003). Sua importância é bastante evidente na flora nordestina devido a sua larga ocorrência e dispersão nos cerrados, matas dos tabuleiros litorâneos, matas pluviais e, principalmente nas caatingas do Nordeste brasileiro (DUCKE, 1959). De acordo, com as denominações populares, as espécies de *Croton* nativas no Nordeste do Brasil, podem ser agrupadas em quatro categorias, a saber: canelas silvestres, marmeleiros, velames e outras espécies de *Crotons* (FERNANDES *et al.*, 1971).

As espécies do gênero *Croton* apresentam, em geral, folhas com dimensões 8,0 - 22,0 cm de comprimento e 5,0 - 12,0 cm de largura, com revestimento piloso, inteiras, ou raramente trilobadas, com estípulas muitas vezes características, principalmente nos ramos jovens. Apresentam-se algumas vezes com pêlos estrelados, outras, com pêlos lepidotos ou escamosos. As flores de ambos os sexos são pequenas, esbranquiçadas e dispostas em racemos mais ou menos alongados. O fruto é uma cápsula tricoca, com tamanho de 2 a 6 mm de diâmetros e geralmente as sementes são escuras e oleaginosas. Muitas espécies são odoríferas, estando o óleo essencial distribuído em todos os órgãos da planta, preferencialmente nas folhas e na casca do caule (MONTE, 1980).

Recentes trabalhos realizados em nosso laboratório têm demonstrado importantes efeitos farmacológicos de várias espécies do gênero *Croton*, nativas da caatinga nordestina, entre eles: *Croton zehntneri*, *Croton argyrophylloides*, *Croton nepetaefolius* e *Croton sonderianus* (OLIVEIRA *et al.*, 1999; ABDON, 2000; OLIVEIRA, 2001; CARNEIRO LOUREIRO, 2003; MARQUES-CANUTO, 2005). Vale salientar que os óleos essenciais destas espécies possuem constituições químicas diferentes.

O *Croton zehntneri* Pax et Hoff., é conhecido popularmente como canela-de-cunhã, encontrado no Nordeste brasileiro. É bastante utilizado na medicina popular para tratar distúrbios nervosos, como irritabilidade, ansiedade e convulsões, bem como no alívio de distúrbios gástricos (BERNARDI *et al.*, 1991). O óleo essencial desta espécie tem mostrado diversas atividades biológicas, tais como: antinociceptiva (OLIVEIRA *et al.*, 2001), antiedematogênica (OLIVEIRA *et al.*, 1999), antiespasmódica (COELHO-DE-SOUZA *et al.*, 1997; 1998) e bloqueadora da transmissão neuromuscular (ALBUQUERQUE *et al.*, 1995).

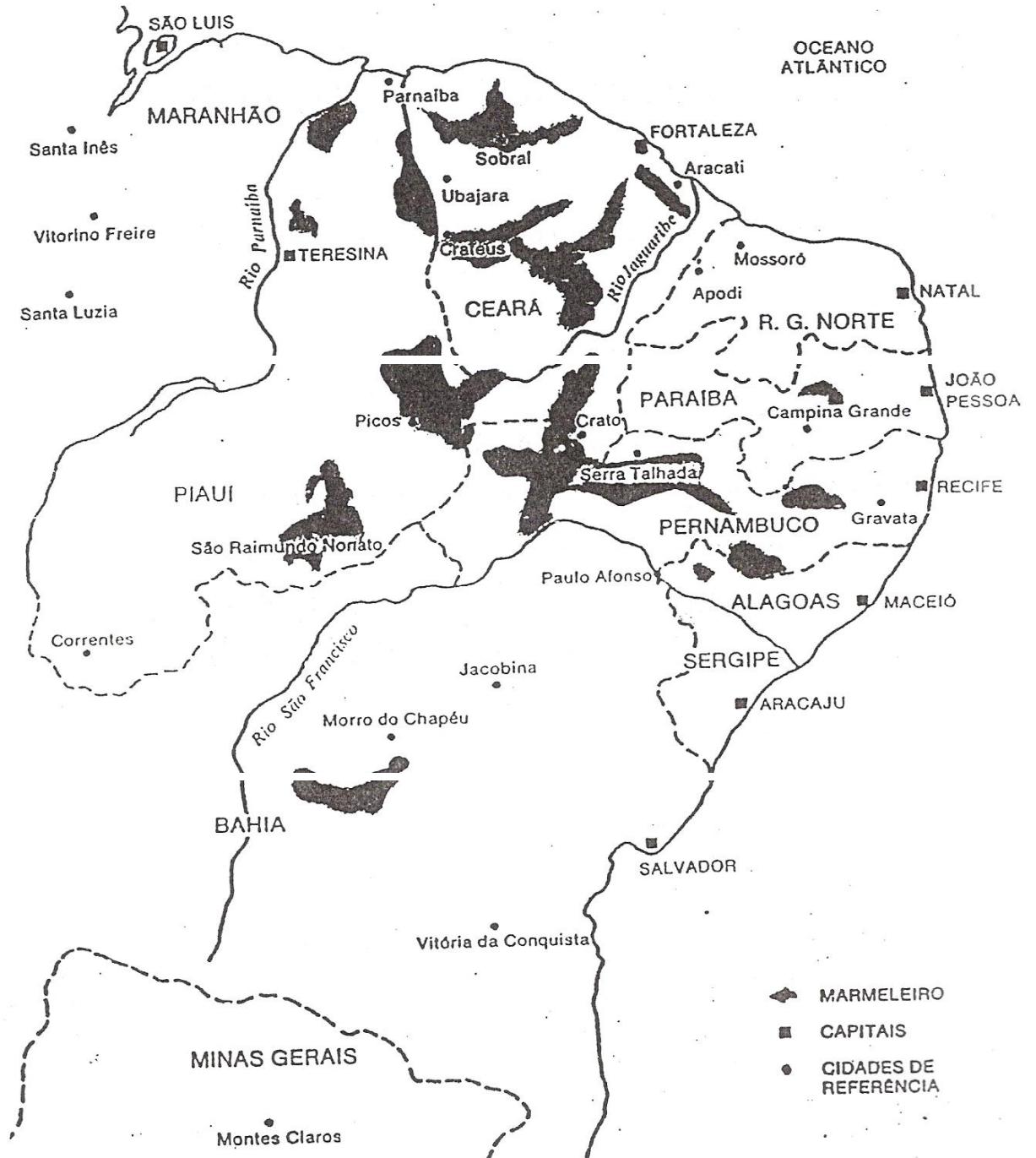
Conhecido popularmente como marmeleiro prateado, o *Croton argyrophylloides* Muell. Arg cresce em abundância na caatinga nordestina. Recentemente alguns trabalhos têm mostrado relevantes resultados sobre determinadas atividades biológicas dessa espécie, entre elas, destacam-se, atividade antioxidante (CATUNDA JR, 2002), antibacteriana (FORTES *et al.*, 2003), antinociceptiva e antiedematogênica (MARQUES-CANUTO, 2005).

O *Croton nepetaefolius*, popularmente conhecido como marmeleiro sabiá ou marmeleiro vermelho é uma árvore de pequeno porte, abundantemente encontrada nas regiões do Nordeste do Brasil, inclusive no Ceará. É bastante utilizado na medicina popular como carminativo, estomáquico e no tratamento de cólicas intestinais (DANTAS, 1979). Esta espécie tem mostrado diversas atividades farmacológicas, tais como, antinociceptiva e antiedematogênica (ABDON, 2000), antimicrobiana (LE MOS *et al.*, 1992), antiespasmódica (MAGALHÃES *et al.*, 2004), miorelaxante (MAGALHÃES *et al.*, 2003) e hipotensora (LAHLOU *et al.*, 1999; 2000).

1.4 *Croton sonderianus* Muell. Arg.

Popularmente conhecido como marmeleiro preto ou marmeleiro escuro, devido o seu tronco e ramos possuírem um aspecto geralmente escuro, o *Croton sonderianus* é o mais abundante dos marmeleiros nordestinos encontrados na caatinga. É encontrado principalmente na região entre as bacias do rio São Francisco e Parnaíba. O mapa da Figura 01 mostra as regiões Nordestinas onde o marmeleiro preto pode ser encontrado (SILVEIRA, 1979).

Figura 01 – Áreas ocupadas com *Croton sonderianus* no Nordeste brasileiro



O *Croton sonderianus* apresenta-se como arbusto, nas capoeiras do sertão, ou árvore, quando cresce nas matas. A Figura 02 destaca os ramos de marmeleiro preto. Segundo Matos (1997), fornece boa lenha para queima, sendo bastante utilizada como material para cercas de varas e preparação de gaiolas para pesca da lagosta. Na medicina popular é utilizado via oral, para inchaço (FRANCO & BARROS, 2006), hemorragia uterina, hemoptise, dor de estômago, vômitos e diarréia (MATOS, 1999).

Em sua composição química são encontrados diterpenos do tipo cleistantano, beierano, caurano (GONZALEZ *et al.*, 1981) e labdano (ROENGSUMRAM *et al.*, 1999). Estudos farmacológicos dos extratos orgânicos e substâncias isoladas, das raízes de *Croton sonderianus*, coletadas em Sobral-Ceará, revelaram significativa atividade biológica. O Ácido 3,4-seco-traquilobanóico, um dos constituintes químicos isolados das raízes de *Croton sonderianus* apresentou atividade antimicrobiana contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Saccharomyces cerevisiae* e atividade fungicida contra *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophyts* e *Polyporus sanguineus* (MCCHESENEY *et al.*, 1991). Pesquisas recentes, publicadas com o óleo essencial do *Croton sonderianus* têm demonstrado um efeito antinociceptivo (CARNEIRO LOUREIRO, 2003; AMARAL, 2004), além de outras atividades farmacológicas, como antiinflamatória e gastroprotetora (AMARAL, 2004).

O *Croton sonderianus* também apresenta importância na criação de ovinos, apresentando um alto valor nutritivo e boa digestibilidade para o uso em forragens para suplementação animal (ARAÚJO *et al.*, 1996).

Figura 02 – Aspecto dos ramos do *Croton sonderianus* Muell. Arg.

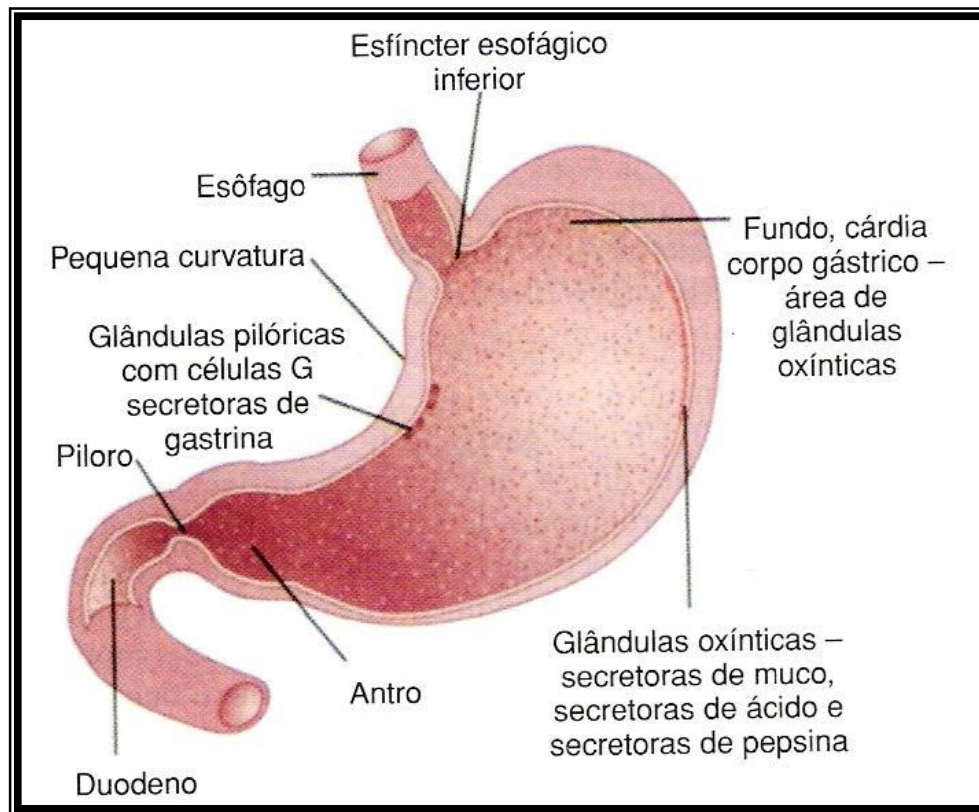


1.5 Anatomo-fisiologia gástrica

O trato gastrointestinal fornece ao organismo suprimento contínuo de águas, eletrólitos e nutrientes. Para desempenhar essa função, são necessários fatores imprescindíveis. São eles, o movimento do alimento ao longo do tubo digestivo, a secreção de sucos digestivos e a digestão do alimento, a absorção dos produtos digestivos, da água e de eletrólitos, a circulação do sangue através dos órgãos gastrointestinais para transportar as substâncias absorvidas e o controle de todas essas funções pelo sistema nervoso e hormonal.

O estômago é uma região do trato gastrointestinal em forma de “J”, imediatamente abaixo do músculo diafragma. Sua porção superior está conectada ao esôfago. A porção inferior esvazia-se no duodeno. Ele é dividido em quatro regiões principais: cárdia, fundo, corpo e pilórica (TORTORA, 2000; MAHAN & ESCOTT-STUMP, 2002), como observado na Figura 03. É delimitado do esôfago pelo esfíncter gastro-esofágico e do duodeno pelo esfíncter pilórico ou piloro. A mucosa gástrica contém muitas glândulas profundas. Na região próxima ao cárdia e ao piloro existem as glândulas secretoras de muco (GANOG, 2003). Na região do corpo e fundo (mucosa oxíntica) existem as glândulas gástricas e na região antral (mucosa pilórica) existem as glândulas pilóricas (CONTRAN *et al.*, 1996).

Figura 03 – Anatomia do estômago



FONTE: MAHAN & ESCOTT-STUMP, 2002.

Histologicamente, o estômago está organizado em quatro camadas, ordenadas de dentro para fora em mucosa, submucosa, muscular e serosa (CUNHA MELO *et al.*, 1993). A mucosa gástrica constitui uma das mais importantes barreiras do organismo pelas suas funções, sua estrutura e pelos processos patológicos que se instalam nela. A submucosa está intimamente ligada à camada muscular e à mucosa gástrica. Esta camada tem uma grande importância nos processos de absorção pela sua riqueza em vasos sanguíneos e linfáticos, além de abrigar um importante plexo nervoso, o plexo submucoso (plexo de Meissner) (CUNHA MELO *et al.*, 1993). A muscular é uma camada espessa de músculo. Na boca, faringe e parte superior do esôfago, ela consiste basicamente em músculo estriado esquelético que é responsável pela deglutição voluntária. No restante do trato gastrointestinal, a camada muscular consiste de músculo liso, usualmente disposto internamente com fibras circulares e externamente com fibras longitudinais. As contrações involuntárias do músculo liso auxiliam fisicamente a degradação do

alimento, misturando-o com as secreções digestivas e propelindo-no através do trato. Entre as camadas musculares longitudinais e circulares encontra-se o plexo mioentérico (plexo de Auerbach). A camada serosa é a mais externa do trato. Ela é uma membrana serosa composta de epitélio escamoso simples e tecido conjuntivo e é responsável por secretar um líquido seroso, que permite ao trato deslizar facilmente contra outros órgãos (TORTORA, 2000).

As glândulas gástricas são glândulas tubulares ramificadas que desembocam suas secreções nas fossetas gástricas. Estão localizadas na lâmina própria e nunca ultrapassam a muscular da mucosa (CONTRAN *et al.*, 1999). Estas são compostas por diferentes tipos de células que secretam seus produtos no estômago: células mucosas do colo, que secretam muco; células principais ou zimogênicas, responsáveis por secretar uma enzima gástrica inativa denominada pepsinogênio; células parietais ou oxínticas, que produzem ácido clorídrico, este é responsável por ajudar na conversão de pepsinogênio na enzima ativa pepsina, e o fator intrínseco envolvido na absorção de vitamina B12 (TORTORA, 2000).

As secreções gástricas são controladas por mecanismos neurais, hormonais e parácrinos. A mucosa estomacal possui neurônios intrínsecos que fazem parte do sistema nervoso entérico (SNE), sendo este o terceiro componente do sistema nervoso autônomo (SNA), além do simpático e parassimpático (PAIVA *et al.*, 1998).

Essa perfeita contextura biológica do estômago possui complexo sistema de controle funcional comandado pela integração do SNC e SNE, com a participação de várias substâncias, peptídicas ou não, de origem endócrina, parácrina e nervosa, entre elas, acetilcolina, noradrenalina, 5-hidroxitriptamina, histamina, substância P, prostaglandinas, colecistocinina, polipeptídeo intestinal vasoativo, secretina, gastrina, angiotensina, somatostatina, neuropeptídeo Y, adenosina trifosfato, encefalinas e outras (ELFVIN *et al.*, 1993).

O SNE é formado por dois principais plexos nervosos; o plexo mioentérico

(plexo de Auerbach) e o plexo submucoso (plexo de Meissner). O plexo mioentérico é responsável pela inervação das camadas musculares e regulação da função motora. O plexo submucoso regula absorção e secreção gastrointestinal. Os plexos estão interconectados e suas células ganglionares recebem, do vago, fibras parassimpáticas pré-ganglionares essencialmente colinérgicas e, em sua maior parte, excitatórias (peristaltismo e abertura dos esfíncteres). As fibras simpáticas eferentes podem possuir terminações nos plexos, no ponto em que inibem a secreção de acetilcolina (BERNE *et al.*, 2004).

O estímulo vagal é um importante regulador da secreção ácida, atuando diretamente sobre as células parietais e, em menor proporção, pela liberação colinérgica de gastrina. Observa-se que a resposta cefálica elevada de ácido decorre do estímulo vagal aumentado (ZATERKA *et al.*, 1996).

A regulação da secreção gástrica é dividida em três fases. A primeira fase atua pelo mecanismo neuroendócrino, via liberação de neurotransmissores, como a acetilcolina das fibras parassimpáticas, via nervo vago. O estímulo vagal é um importante regulador da secreção ácida, atuando diretamente sobre as células parietais. A segunda fase atua pela regulação hormonal onde ocorre liberação de hormônios, como gastrina e somatostatina. A terceira fase atua pela regulação parácrina onde as secreções são liberadas localmente na parede do trato gastrointestinal. Vale salientar que a histamina e as prostaglandinas são importantes substâncias parácrinas (JOHNSON, 1994).

Os hormônios do trato gastrointestinal (Quadro 01) provêm tanto das secreções endócrinas como das parácrinas. As secreções endócrinas são principalmente peptídeos sintetizados pelas células endócrinas, sendo a gastrina a mais importante. As secreções parácrinas são liberadas por células especiais encontradas em toda a parede do trato gastrointestinal. Estes hormônios agem sobre as células vizinhas e, no estômago, o mais importante deles é a histamina (PAIVA *et al.*, 1998).

Quadro 01 – Hormônios gastrointestinais

Hormônios	Origem	Localização	Funções
CCK	Células I	Cérebro, íleo distal e cólon	Ingestão alimentar; secreção de suco pancreático, inibe esvaziamento gástrico e melhora a motilidade intestinal.
Gastrina	Células G	Antro	Aumenta a secreção ácida gástrica e a motilidade gástrica e intestinal.
GIP ¹	Células K	Duodeno e jejuno	Inibe a secreção gástrica e motilidade, em altas doses; em doses menores apresenta pouco efeito significativo.
Glucagon	Células A	TGI superior	Hiperglicemiante
Grelina	-	Estômago	Controle da ingestão alimentar e secreção de hormônios do crescimento
Guanilina	Células mucosas	TGI	Eleva a secreção de Cl ⁻ no lúmen intestinal
Motilina	Células ECL	Estômago, ID e cólon	Contração da musculatura lisa do estômago e duodeno
Neurotensina	Neurônios e células da mucosa	Íleo	Inibe a motilidade e aumenta o fluxo sanguíneo
Secretina	Células S	Porção superior do ID	Aumenta a secreção de HCO ₃ ⁻ , diminui secreção ácida gástrica e promove contração do piloro
Somatostatina	Células D	Mucosa do TGI e pâncreas	Inibe a secreção ácida gástrica e motilidade, inibe a secreção pancreática exócrina, contrai vesícula biliar e promove a absorção de glicose, aminoácidos e

			triglicerídeos
Substância P	Neurônios e células endócrinas	TGI	Aumenta a motilidade do intestino delgado
VIP	Neurônios	TGI e cérebro	Relaxamento dos esfíncteres do TGI, vasodilatação periférica e inibição da secreção ácida gástrica

¹ Também conhecido como peptídeo insulínico dependente de glicose

FONTE: GANOG, 2003.

A estimulação da secreção ácida pela acetilcolina e pela gastrina se dá através de mecanismos semelhantes que aumentam os níveis de cálcio livre no citoplasma da célula parietal. Esses transmissores ligam-se a receptores específicos da membrana celular. Nestas situações, os receptores estão acoplados às enzimas fosfolipases que catalisam a quebra dos fosfolípidos de membrana em trifosfato de inositol (IP₃) e diacilglicerol (DAG). Na seqüência, o segundo mensageiro (IP₃) estimula a liberação de cálcio dos estoques intracelulares que, por sua vez, ativa a proteína quinase C (PKC) levando à fosforilação das proteínas responsáveis pela ativação da bomba de prótons, H⁺/K⁺ - ATPase. Depois de ativada, a bomba de prótons promove a secreção de íon H⁺ para o lúmen gástrico em troca de íon K⁺ (BERNE *et al.*, 2004).

Vale ressaltar que a histamina, principal mediador da secreção do ácido gástrico, age através da ligação aos receptores histaminérgicos H₂, por um mecanismo diferente envolvendo proteína G. Os receptores H₂ estão acoplados ao sistema adenilatociclase. A ligação da histamina a esses receptores estimula a conversão do ATP (trifosfato de adenosina) intracelular em AMPc que, na seqüência, ativa proteínas-quinases específicas (PKA) que também fosforilam proteínas envolvidas na ativação da bomba de prótons (PFEIFFER *et al.*, 1990).

Em condições fisiológicas, a mucosa gástrica não tem propensão a ser digerida de forma proteolítica através da sua própria secreção endógena de pepsina e ácido clorídrico (TEORELL, 1939). No estômago existe um equilíbrio entre fatores

agressores e os mecanismos gastroprotetores (Quadro 02) (GLAVIN & SZABO, 1992). Algumas situações clínicas como a doença prolongada, o estresse, traumatismo, queimaduras, choque séptico ou hemorrágico, lesões cranianas ou falência múltipla dos órgãos, promovem uma susceptibilidade do epitélio da mucosa às lesões gástricas (BERK *et al.*, 1991).

Os mecanismos gastroprotetores são denominados, de acordo com o seu local de ação, em mecanismos de proteção pré-epitelial, epitelial e subepitelial. Os fatores pré-epiteliais constituem a única barreira física identificável entre o lúmen e a superfície da mucosa gástrica, sendo composta pela barreira muco bicarbonato e os fosfolipídios que revestem a camada celular. Os fatores epiteliais são localizados na superfície das células epiteliais, e compostos por elementos com diversas funções que atuam sinergicamente no sentido de promover rápido reparo da superfície quando esta é lesada, além de permitir que haja um “habitat” físico-químico favorável às defesas da mucosa gástrica. A proteção subepitelial tem como principal fator o fluxo sanguíneo. Este atua como substrato para a função normal da célula epitelial, além de ter papel preponderante na manutenção da integridade da barreira muco bicarbonato. Atribui-se o controle do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica as prostaglandinas (FORSELL, 1988).

Quadro 02 - Fatores agressores e defensores da mucosa gástrica

Fatores agressores	Fatores defensores
Ácido clorídrico	NO
Pepsina	Sulfidrilas
Gastrina	Gangliosídeos
Proteases	Prostaglandinas
Radicais livres	Dopamina
Isquemia	Muco
Leucotrienos	Bicarbonato
Etanol	Interleucinas
Nicotina	Poliaminas
AINEs	Fluxo sanguíneo da mucosa
Estresse	
<i>Helicobacter pylori</i>	

FONTE: GLAVIN & SZABO, 1992.

1.6 Distúrbio do Trato Gastrointestinal: Úlcera

Existem relatos comprovando que a humanidade tem convivido com úlcera gástrica desde o século IV antes de Cristo. Para o tratamento destes distúrbios era aconselhada, há mais de doze séculos, a neutralização ácida. Desta época até os dias atuais ocorreram grandes avanços na terapêutica e no entendimento da patogênese, sucedendo assim o conhecimento a respeito dos inibidores da bomba de prótons e do *Helicobacter pylori* (HOOGERWERF & PASRICHA, 2001).

A úlcera é definida como uma abertura na mucosa do trato digestivo, que se estende através da muscular da mucosa à submucosa ou mais profundamente. Nas formas mais graves da doença pode haver sangramento ou perfuração da

parede gástrica com extravasamento de líquido gástrico para o saco peritoneal (THOMOPOULOS *et al.*, 2004).

Os estudos epidemiológicos indicam que a prevalência de úlceras pépticas na população geral é de aproximadamente 5 a 10 %, com variações regionais (SCHLESINGER *et al.*, 1992; KREISS & BLUM, 1996). As úlceras ocorrem mais freqüentemente no duodeno, onde mais de 95 % ocorrem na sua primeira porção, e 90 % estão localizadas próximo da junção do piloro com a mucosa duodenal. No estômago, as úlceras se localizam mais comumente no antro (60 %) e na junção do antro com o corpo, na pequena curvatura (25 %). A incidência de úlceras gástricas parece ser levemente maior em homens em relação às mulheres (1,3: 1), sendo que a faixa etária de maior ocorrência das úlceras duodenais é de 30-55 anos, e das úlceras gástricas é de 50-70 anos (ABITOL, 2005).

A fisiopatologia da úlcera péptica pode ser observada como um desequilíbrio entre os fatores agressivos e as defesas locais da mucosa (GOODMAN & GILMAN, 1996). Teoricamente, este desequilíbrio ocorre em 3 condições: com a redução dos mecanismos de defesa, com o aumento dos fatores agressores ou a associação de ambos (CHAPADEIRO *et al.*, 1987). Embora o tratamento seja dirigido mais freqüentemente para a redução de fatores agressivos, ele pode também fortalecer as defesas das mucosas do estômago e do duodeno com os chamados agentes citoprotetores (GOODMAN & GILMAN, 1996).

Uma série de elementos contribui para que o equilíbrio entre esses fatores seja rompido, muitos dos quais por mecanismos inteiramente desconhecidos. Entre eles, podem ser citados os fatores geográficos, sexuais, psicossomáticos, hereditários, tabagismo, dietéticos, etilismo e a infecção por *Helicobacter pylori* (GOODMAN & GILMAN, 1996).

Robert *et al* (1979) propuseram o termo citoproteção para relatar o efeito das prostaglandinas (PGs) em prevenir úlceras induzidas por etanol através de um outro mecanismo, que não seria inibindo secreção ácida. Então, o termo antiúlcera

foi reservado para compostos com efeitos, primariamente, atribuídos a inibição da secreção ácida. Entretanto, há controvérsias, e o estudo histológico revela que os danos na superfície do epitélio gástrico não foram prevenidos pela administração de PGs (LACY & ITO, 1982). Assim, Robert (1984) definiu citoproteção como sendo a proteção que ocorre abaixo do epitélio. A citoproteção adaptativa se daria pela produção endógena de PGs no estômago, na presença de irritantes leves, como álcool à 10-20% (ROBERT *et al.*, 1983).

O mecanismo exato pelo qual as PGs contribuem para a citoproteção gástrica, ainda não foi totalmente esclarecido. Porém, já é conhecido que as prostaglandinas endógenas têm um papel importante mediando muitos aspectos da defesa da mucosa gastrointestinal (MAITY *et al.*, 2003). Possíveis fatores contribuem para esta citoproteção, entre eles, incluem-se, inibição da produção de radicais livres (GRYOLEWSKI *et al.*, 1987), aumento da síntese de muco (WALLACE & WHITTLE, 1985) proteção celular primária (WILLAMS & TUIRINBERG, 1981), manutenção (LEUNG *et al.*, 1985) e aumento do fluxo sanguíneo (KONTUREK & ROBERT, 1982), aumento da secreção de bicarbonato (SMEDIFORS & JOHNSON, 1986), secreção de fosfolipídios (LICHTENBERGER *et al.*, 1985) e prevenção da depleção e aumento dos níveis teciduais de compostos sulfidrílicos (SZABO *et al.*, 1981; MILLER *et al.*, 1985; WEISSMAN, 1991).

Por outro lado, a principal consequência da redução na produção de PGs, que pode contribuir para a patogênese da ulceração da mucosa gastroduodenal, inclui a redução na secreção de muco, inibição da secreção de bicarbonato (HCO_3^-), redução no fluxo sanguíneo da mucosa, alteração na estrutura microvascular, e um aumento na secreção ácida gástrica e de pepsinogênio (FORNAI *et al.*, 2005).

As PGs geradas em uma úlcera gástrica, pela COX-2, parecem ter um papel de suma importância na cicatrização das úlceras, estimulando a proliferação celular, gerando angiogênese e a restauração da integridade da mucosa. Ao contrário das PGs produzidas pela COX-1, que é constitutiva, responsável pela regulação do fluxo sanguíneo da mucosa e secreção epitelial de muco e HCO_3^- , as PGs oriundas da COX-2 influenciam na proliferação epitelial e inibição da aderência

de leucócitos no endotélio. As PGs geradas pela COX-1 inibem a ação da COX-2 no TGI. Em situações onde a mucosa é exposta a agentes lesivos, ou quando a mucosa está lesada, ou com úlceras, há uma inibição da COX-1 e imediato aumento da expressão da COX-2. Assim, parece que a COX-2 está relacionada com a ulceração e inflamação da mucosa gástrica (Revisado por KONTUREK *et al.*, 2005).

As úlceras gástricas parecem ser um dos principais efeitos adversos dos antiinflamatórios não esteroidais (AINES), os quais são amplamente usados no tratamento da dor, febre e inflamação (BAYIR *et al.*, 2006). Ambos os efeitos dos AINES, adversos e terapêuticos, são atribuídos a sua capacidade de reduzir a produção de PGs, através da inibição de COX. Várias linhas de evidência indicam que a patogênese da lesão gastrointestinal induzida por AINES também depende de vias independentes de PGs, como fosforilação oxidativa, redução na proliferação celular da mucosa e ativação de neutrófilos, seguido pelo aumento de adesão endotelial. Estes mecanismos, juntamente com os relacionados à inibição da síntese de PGs, acarretam à oclusão de microvasos e ulterior super produção de metabólitos reativos a oxigênio. Estas substâncias são capazes de induzir lesão tecidual oxidativa, que parece ter papel importante na fisiopatologia da ulceração digestiva induzida por AINES (FORNAI *et al.*, 2005).

Pesquisas baseadas nos estudos da atividade dos dois tipos de COX, culminaram com o desenvolvimento dos inibidores seletivos da COX-2, os COXIBs. Estes compostos promovem inibição específica e efetiva sobre a COX-2, induzida/inflamatória, poupando a atividade da COX-1, fisiológica. Entretanto, o conceito de que uma única e exclusiva isoforma da COX esteja implicada nos processos de homeostase/patogenia tem sido questionado (MOREAU *et al.*, 2005).

Dentre os antiinflamatórios, a aspirina tem sido a mais estudada, em razão do seu amplo emprego pela sua propriedade antitérmica-antiflogística e ação antiagregante plaquetária (utilizada na prevenção de infarto do miocárdio). Embora tenha sido proposto que a deficiência de PGs endógenas, causada pela inibição da ciclooxigenase pelas drogas antiinflamatórias não-esteroidais (DAINE's), o exato mecanismo patogênico desse processo ainda precisa ser elucidado (WALLACE & FIORUCCI, 2003). De acordo com Naito *et al.* (1993), a peroxidação lipídica

mediada por radicais livres derivados de oxigênio também tem um papel relevante na injúria gástrica induzida por DAINÉ's.

O NO é um importante transmissor endógeno, produzido pela ação da NO sintase induzida (NOSi) ou constitutiva (NOSc), e ambas as enzimas tem sido detectadas na mucosa gástrica de ratos (NATALE *et al.*, 2004). A ação da NOSc é dependente de cálcio e a da NOSi é independente de cálcio (BAYIR *et al.*, 2006). A NOSc inclui a NOS endotelial e a NOS neuronal. Elas são expressas em condições fisiológicas, enquanto que a NOSi não existe em condições normais, sendo induzida por certas citocinas, como lipopolissacarídeos (LPS) ou fator de necrose tumoral - α (TNF - α) (NISHIO *et al.*, 2006).

É demonstrado na literatura que o NO pode ter efeito protetor ou prejudicial na fisiopatologia da gastroproteção (NATALE *et al.*, 2004). Embora a produção de NO pela NOSc seja importante na manutenção da integridade da mucosa, recentes estudos demonstram que o NO atua de maneira bifásica na resposta ulcerogênica da mucosa gastrointestinal, dependendo da isoforma da NOS. Ou seja, o NO produzido pela NOSc apresentaria em efeito protetor, e o NO originário da NOSi teria um efeito pró-ulcerogênico (NISHIO *et al.*, 2006).

É conhecido que a liberação local de NO contribui para a manutenção da integridade do TGI, pela regulação de várias funções (SUGAMOTO *et al.*, 2001). O NO é importante no controle da secreção ácida e alcalina, no fluxo sanguíneo da mucosa gástrica e na secreção de muco gástrico (BAYIR *et al.*, 2006). Conforme Sugamoto *et al.* (2001), a ação do NO na secreção de HCO_3^- induzida por ácido, pelo menos parcialmente, é devido o estímulo realizado pela ação das PGs.

O mecanismo básico que se segue à administração de etanol é a redução do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, (FSMG) seguida de estase sanguínea (GUTH *et al.*, 1984). O FSMG regulado por estímulos neurais e humorais é modulado por fatores metabólicos locais, tais como PGs, leucotrienos (LTs), fator de agregação plaquetária (PAF) e outros mediadores químicos na mucosa. Fatores derivados do endotélio vascular como o óxido nítrico (NO) formado pela enzima NOSc dependente de Ca^{2+} , são reconhecidos como mediadores que regulam a

circulação no estômago. A supressão de NO aumenta a susceptibilidade da mucosa gástrica a lesões (MONCADA *et al.*, 1991; WHITTLE, 1994; SATO *et al.*, 1995). O NO assim como as PGs exercem seu efeito citoprotetor estimulando a secreção de muco e bicarbonato e mantendo o FSMG (MacNAUGHTON *et al.*, 1989; WHITTLE *et al.*, 1990). Outro fator relevante é que nas lesões gástricas induzidas por etanol ocorre uma diminuição do muco da parede do estômago, o qual é considerado um fator protetor da mucosa (AL-HARBI *et al.*, 1997).

O muco, secretado pelas células mucosas do estômago, atuam como a primeira linha de defesa da mucosa gástrica e a protege de fatores agressores endógenos e exógenos. Ele também tem um papel importante na cicatrização das úlceras, abreviando a recuperação da mucosa lesada (MAITY *et al.*, 2003). É importante ressaltar que estudos em ratos observaram uma relação inversa na espessura da camada de muco e na acidificação intracelular do epitélio gástrico (PHILLIPSON *et al.*, 2002).

Segundo Phillipson *et al.* (2002) a camada de muco, que recobre a parede gástrica luminal, pode ser dividida em duas: uma mais superficial, pouco aderida, podendo ser facilmente removida; e outra mais interna, bastante aderida à mucosa gástrica. As propriedades físicas e importância fisiológica das diferentes camadas de muco são desconhecidas, assim como sua composição e possíveis diferenças na sua permeabilidade ao ácido gástrico.

A produção de bicarbonato pelas células epiteliais superficiais é estimulada pelas PGs endógenas, NO e neurônio aferentes sensíveis a capsaicina, e regulada pelo ácido luminal (KAGAWA *et al.*, 2003). Para cada próton secretado pela célula parietal, um íon bicarbonato é liberado de sua membrana basolateral por capilaridade, até a superfície do epitélio gástrico. Este transporte de HCO_3^- durante a secreção ácida é possivelmente importante para a manutenção de um pH neutro na superfície epitelial, enquanto que o pH luminal é baixo (PHILLIPSON *et al.*, 2002).

No estômago a mucosa gástrica é coberta por células epiteliais justapostas, contínuas à camada de muco, para o qual o HCO_3^- é secretado gerando um gradiente de pH através do muco, que neutraliza qualquer difusão de H^+ do

lúmen gástrico em direção às células epiteliais superficiais e assim prevenindo a sua acidificação e danos. Como o HCO_3^- é secretado na camada de muco, sua secreção é bastante efetiva na neutralização do H^+ luminal (Revisado por KONTUREK *et al.*, 2004).

O fornecimento de sangue oxigenado para a mucosa gástrica é um fator relevante e determinante para a integridade da mucosa gástrica. A elevação do fluxo sangüíneo é importante para a proteção da mucosa gástrica, quando a barreira protetora mucosa do estômago é rompida e ocorre retrodifusão de H^+ para as células da mucosa (MAITY *et al.*, 2003). Todos os mecanismos de defesa e reparo dependem de um suporte competente de fluxo sangüíneo. Situações de isquemia comprometem a proteção da mucosa gastrointestinal e podem levar a proliferação bacteriana e doenças sistêmicas (Revisado por HOLZER, 2000).

Lesões na mucosa do TGI são comumente associadas com distúrbios na microcirculação. Danos causados pelo etanol envolvem a degranulação de mastócitos, que liberam mediadores com ações adversas variadas. A degranulação de mastócitos e a liberação de fator ativador de plaquetas (PAF) são também responsáveis pelo efeito do *Helicobacter pylori* em diminuir o fluxo sangüíneo da mucosa gástrica, em ratos (Revisado por HOLZER, 2000).

Os distúrbios microcirculatórios que acompanham os danos na mucosa podem estar relacionados a um desequilíbrio nos mensageiros endoteliais vasculares, como a endotelina-1, NO, e prostaciclina (PGI₂). Enquanto a produção fisiológica de NO pela NOS_c é favorável, a produção exagerada de NO pela NOS_i agrava os distúrbios vasculares e da mucosa como observado nos estômagos de ratos estressados e diabéticos (Revisado por HOLZER, 2000).

No que diz respeito às enzimas antioxidantes, é de suma importância destacar que o metabolismo celular normal envolve a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Contudo, a geração exagerada de ROS pode afetar e prejudicar o funcionamento celular. As ROS ocasionam inflamação e morte celular, através da modulação das vias de transdução do sinal, por afetar as enzimas redox-sensíveis e fatores de transcrição, por auxiliar a atividade de proteases e por estimular a

expressão de mediadores inflamatórios e moléculas de adesão (UZUN *et al.*, 2005).

As ROS são produzidas como decorrência da respiração aeróbica e da oxidação de substratos, e acarretam danos oxidativos nos tecidos. As ROS incluem radicais livres como os radicais hidroxil ($\bullet\text{OH}$), ou ânions superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$) e espécies de radicais não livres, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O papel das ROS na patogênese das lesões gástricas experimentais agudas induzidas por estresse, etanol e AINES é bem conhecido. Causam peroxidação lipídica nas membranas, por atacar ácidos graxos insaturados. Quando atacam o DNA celular, pode gerar a formação de câncer como consequência de uma mutação (BAYIR *et al.*, 2006).

Organismos aeróbicos possuem sistemas de defesa antioxidantes, compreendendo antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos contra efeitos tóxicos das ROS. Estes antioxidantes são a superóxido desmutase (SOD), glutational peroxidase (GPx), catalase (CAT), glutational reduzida (GSH), glutational redutase (GR), α - tocoferol, vitamina C, β - caroteno, vitamina A e flavonóides (BAYIR *et al.*, 2006).

Os compostos sulfidrílicos estão envolvidos na manutenção da integridade gástrica, principalmente quando as ROS estão envolvidas na fisiopatologia da lesão tecidual. A GSH participa em muitos aspectos do metabolismo oxidativo, incluindo retirada de hidroperóxidos, proteção contra radiação ionizada e manutenção do padrão fisiológico de proteínas sulfidrílicas. É descrito que o ciclo redox da GSH está designadamente envolvido na proteção das células epiteliais gástricas contra a lesão gerada pelo etanol (NATALE *et al.*, 2004).

Disfunções no sistema de defesa antioxidante da mucosa gástrica e sua relação com o desenvolvimento de lesões da mucosa gástrica são observadas em ratos tratados com composto 48/80, um degranulador de mastócitos (OHTA *et al.*, 1997). Isso ocorre devido à liberação aguda de histamina e serotonina (TAKEUCHI *et al.*, 1986) que acarreta uma diminuição rápida do fluxo para a mucosa gástrica que se recupera após 24 horas (TAKEMURA *et al.*, 1990).

Estudos demonstraram que ratos com um único tratamento com composto 48/80 desenvolvem lesão da mucosa gástrica com diminuição da atividade da glutathione peroxidase, vitamina E e conteúdo de hexosamina. Apresentaram também aumento da infiltração de neutrófilos, da atividade da xantina oxidase e conteúdo de peróxidos de lipídeos no tecido da mucosa gástrica. O fluxo da mucosa gástrica também foi reduzido formando a lesão da mucosa. Este fluxo é recuperado com a progressão da lesão (OHTA *et al.*, 1997). Outros estudos mostraram que em ratos tratados somente com composto 48/80, a infiltração de neutrófilos no tecido da mucosa gástrica participa da formação e progressão da lesão, enquanto que o sistema xantina-xantina oxidase participa principalmente na progressão da lesão (OHTA *et al.*, 1999a). O composto 48/80 promove liberação endógena aguda de serotonina e de histamina que contribui para a formação e progressão da lesão. O ácido gástrico não possui papel importante na patogênese da lesão gástrica induzida por composto 48/80 (OHTA *et al.*, 1997; OHTA *et al.*, 1999a; OHTA *et al.*, 1999b).

A *Helicobacter pylori*, bactéria espiralada, gram-negativa microaerofílica, que não forma esporos e possui flagelo polar, descrita inicialmente por Bizzozero em 1893, (BIZZOZERO, 1893) e redescoberta por Marshall e Warren na década de 80, (WARREN & MARSHALL, 1983) tem papel de destaque na etiopatogenia da úlcera péptica, gastrite crônica e câncer gástrico (GADHI, *et al.*, 2001; ARROYO *et al.*, 2004).

A ocorrência da infecção gástrica por *Helicobacter pylori* é elevada no mundo inteiro e atinge 40% e 80% nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, respectivamente. Apesar das numerosas pesquisas, o seu modo de transmissão na população permanece incógnito. Existem relatos que ambas vias de transmissão, oral-oral e oral-fecal, ocorre em humanos. O homem parece ser o principal reservatório do agente infeccioso (CZESNIKIEWICZ-GUZIK *et al.*, 2005)

A *Helicobacter pylori* apresenta como fatores de virulência os fatores de colonização gástrica: os flagelos, a enzima urease que converte a uréia em amônia e bicarbonato e fatores de adesão; e os fatores lesivos a mucosa: produtos da urease, LPS, quimiocinas, citocinas, proteínas pró-inflamatórias, proteínas do

choque térmico (“heat shock protein” - HspA e HspB), proteases que hidrolisam proteínas do muco, e produção de NO que promove lesões nas células do hospedeiro (Revisado por KONTUREK *et al.*, 2006).

Foi revisado por Fox & Wang (2002) que a *Helicobacter pylori* é conhecido por causar muitas doenças gástricas, inclusive o câncer gástrico. Na ausência de erradicação da *Helicobacter pylori*, a infecção tende ter vida longa e a resposta imune não é efetiva no combate ao agente. Na maioria dos casos de infecção natural, a resposta imune do hospedeiro caminha para inflamação crônica, promovendo atrofia e neoplasia da mucosa. Com a erradicação do organismo infeccioso a inflamação tende a resolução, o que, em muitos casos, pode resultar na redução do risco de atrofia e câncer gástrico.

Os danos na mucosa gástrica proporcionado pela *Helicobacter pylori* resultam da sua capacidade de chegar até as células da mucosa gástrica e promover danos, seguidos pelo aumento da expressão e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 α (IL-1 α), interleucina 8 e TNF- α . Esta ação afeta a secreção ácida gástrica e altera a taxa gastrina-somatostatina, assim como a atividade secretora das células mucosas, produtoras de muco/HCO₃⁻, e a qualidade de aderência da camada de muco, resultando na gastrite aguda e, posteriormente, crônica (KONTUREK *et al.*, 2005).

A bactéria *Helicobacter pylori* também induz a formação de COX-2, afetando os mecanismos protetores da mucosa, pela geração de substância pró-inflamatórias, incluindo as ROS. Isto renova a afirmação de que a erradicação da bactéria pode restaurar, pelo menos em parte, o distúrbio na integridade da mucosa e reverter o curso da gastrite (KONTUREK *et al.*, 2005).

Como a patogênese da *Helicobacter pylori* está relacionada a diversos fatores, inclusive sua mobilidade, que lhe permite atravessar tanto o suco gástrico como a camada de muco. Estudos demonstraram que os microrganismos com melhor mobilidade são mais patogênicos do que aqueles cuja motilidade é intermediária ou diminuída (EATON *et al.*, 1992).

1.7 Motilidade Gastrointestinal

As fibras do músculo liso gastrointestinal encontram-se arranjadas em feixes de milhares de fibras musculares. Na camada muscular longitudinal, estes feixes estendem-se longitudinalmente para baixo, na camada muscular circular estes estendem-se ao redor do músculo liso gastrointestinal. A conexão entre os feixes das diversas camadas musculares é feita através de estruturas de baixa resistência elétrica, chamadas de gap junctions (junções em fenda), que permitem o movimento de íons de uma célula para outra (MOSS & HOFMANN, 1992).

Vale ressaltar que nem todas as fibras de um mesmo feixe recebem terminações nervosas, calcula-se que na camada circular do tubo digestivo, existam de 25 a 78 junções neuromusculares para cada 1.000 células musculares no feixe (HOYLE & BURNSTOCK, 1989).

Os sinais elétricos que iniciam as contrações musculares podem seguir rapidamente seu percurso de uma fibra para a outra no interior de cada feixe, porém mais rapidamente ao longo de seu comprimento do que lateralmente. Cada feixe de fibras musculares lisas é separado, em parte, do próximo, por tecido conjuntivo frouxo, todavia, os feixes musculares fundem-se entre si em numerosos pontos, de modo que na realidade, cada camada muscular representa uma rede ramificada de feixes musculares lisos. Cada camada muscular funciona como sincício, ou seja, quando um potencial de ação é desencadeado em qualquer parte no interior da massa muscular, percorre, geralmente, todas as direções pelo músculo. A distância que ele percorre depende da excitabilidade do músculo, algumas vezes cessa após alguns milímetros, outras vezes, percorre muitos centímetros ou, até mesmo, toda a extensão e largura do trato gastrointestinal. Além disso, existem algumas conexões entre as camadas musculares longitudinal e circular, de modo que a excitação de uma delas freqüentemente excita a outra também (MOSS & HOFMANN, 1992; BERNE *et al.*, 2004).

O músculo liso do trato gastrointestinal é excitado por atividade elétrica intrínseca e lenta e quase contínua ao longo das membranas das fibras musculares.

Essa atividade apresenta dois tipos básicos de ondas elétricas, as ondas lentas e ondas em ponta. Vale ressaltar que a voltagem do potencial de repouso da membrana do músculo liso gastrointestinal pode variar em diferentes níveis, e esse fator pode exercer relevantes efeitos no controle da atividade motora do trato gastrointestinal (HOYLE & BURNSTOCK, 1989; FANG *et al.*, 1993; GUYTON & HALL, 2002).

De acordo com Berne *et al.* (2004), alguns músculos lisos do trato gastrointestinal exibem contrações tônicas e/ou contrações rítmicas. Em alguns casos, a contração tônica é causada por potenciais em ponta repetitivos e contínuos, quanto mais elevada a frequência, maior o grau de contração. Em outros momentos, é causada por hormônios, ou outros fatores, que desencadeiam a despolarização parcial e contínua da membrana muscular lisa, sem provocar potencial de ação. Além disso, pode acontecer pela entrada contínua de Ca^{2+} para o interior da célula, determinada por processos que não estão associados a alterações do potencial de membrana.

O SNE é um sistema nervoso próprio do trato gastrointestinal, o qual é constituído por dois plexos principais, o plexo mioentérico e o plexo submucoso (FANG *et al.*, 1993). O plexo mioentérico é responsável, principalmente, pelo controle da motilidade gastrointestinal e o plexo submucoso controla o fluxo sangüíneo local e as secreções. Os sistemas simpático e parassimpático podem interagir com o SNE, ativando ou inibindo as suas funções (GRUNDY, 2006; PARAN, 2006).

Quando estimulado, os principais efeitos do plexo mioentérico são: aumento da contração tônica da parede intestinal, elevação da intensidade das contrações rítmicas, ligeiro aumento da frequência do ritmo de contração e maior velocidade de condução das ondas excitatórias ao longo da parede intestinal, resultando no movimento mais rápido das ondas peristálticas. Contudo o plexo mioentérico não deve ser considerado totalmente excitatório, visto que alguns dos neurônios são inibitórios, entre esses estímulos inibitórios estão, a inibição dos esfíncteres pilórico e da válvula íleocecal (GUYTON & HALL, 2002).

Alguns hormônios exercem papel relevante na motilidade gastrointestinal. A CCK aumenta a contratilidade da vesícula biliar, expelindo assim, a bile para o intestino delgado, onde desempenha papel importante na emulsificação de substâncias gordurosas, permitindo sua digestão e absorção; inibe moderadamente a motilidade gástrica e retarda o esvaziamento gástrico. A secretina, exerce efeito inibidor sobre a maior parte do trato gastrointestinal. O PIG promove leve efeito ao reduzir a atividade motora do estômago e, portanto, ao reduzir a velocidade do esvaziamento do conteúdo gástrico no duodeno (BERNE *et al.*, 2004).

Existem dois tipos funcionais de movimentos no trato gastrointestinal, são os movimentos de propulsivos e os de mistura. O peristaltismo é o movimento propulsivo básico do trato, teoricamente pode ocorrer peristaltismo em ambas as direções, a partir do ponto estimulado, porém em condições normais, ele desaparece rapidamente na direção oral, enquanto prossegue na direção anal (SCHEMANN, 2005).

A medida que penetra no estômago, o alimento forma círculos concêntricos na porção oral, de modo que o alimento, situa-se mais próximo da abertura esofágica, e o alimento que já encontrava-se lá, localiza-se mais próximo da parede gástrica. Quando o estômago contém alimento, surgem ondas constritoras peristálticas fracas, denominadas de ondas de mistura, que movem-se em direção ao antro, ao longo da parede gástrica. Quanto mais as ondas progredem do corpo do estômago em direção ao antro, elas tornam-se mais intensas, e em alguns momentos, extremamente fortes, formando anéis constritores peristálticos, impulsionados pelos potenciais de ação, que forçam o conteúdo antral, sob pressão cada vez mais elevada, em direção ao piloro (GUYTON & HALL, 2002).

O esvaziamento gástrico é promovido pelas intensas contrações peristálticas do antro. E é dificultado por graus variáveis de resistência à passagem do quimo no piloro (SCHEMANN, 2005). Segundo Guyton & Hall (2002) na maior parte do tempo, as contrações rítmicas do estômago, são fracas e funcionam principalmente para misturar o alimento com as secreções gástricas. Com o tônus pilórico normal, as ondas peristálticas empurram o quimo para o duodeno, produzem a mistura no estômago e exercem ação bombeadora.

A regulação da velocidade do esvaziamento gástrico é proveniente do estômago e duodeno (SCHEMANN, 2005). Entre os fatores gástricos que promovem o esvaziamento, estão: o efeito do volume do alimento gástrico, onde o aumento do volume de alimento promove maior esvaziamento gástrico, devido a um estiremento na parede gástrica que desencadeia reflexos mioentéricos locais na parede, acentuando a atividade da bomba pilórica; e o efeito do hormônio gastrina, que promove aumento da atividade da bomba pilórica e ajuda a estimulação do esvaziamento gástrico. Entre os fatores duodenais que inibem o esvaziamento, destacamos: os reflexos nervosos, que inibem as contrações propulsivas da bomba pilórica e produzem aumento do tônus do esfíncter pilórico; o papel das gorduras, que estimulam a produção e liberação de hormônios, além de inibir a atividade da bomba pilórica e aumentar ligeiramente a força de contração do esfíncter pilórico e CCK, promove o bloqueio da motilidade gástrica causada pela gastrina (HEADING *et al.*, 1992).

Conforme Guyton & Hall (2002), não só os sinais nervosos afetam o peristaltismo do intestino delgado, como também diversos fatores hormonais. Esses hormônios incluem a gastrina, serotonina, CCK e a insulina que potencializam a motilidade intestinal. Por outro lado, a secretina e o glucagon inibem a motilidade intestinal.

1.8 Justificativa

Nos dias atuais, o desenvolvimento de fitoterápicos tem recebido muita atenção tanto por parte da comunidade científica, quanto pelas indústrias farmacêuticas. Apesar da grande aceitação e seu extenso uso terapêutico pela população em geral, principalmente a de baixa renda, as plantas medicinais têm sido relativamente pouco avaliadas cientificamente, sendo assim necessário, a realização de estudos mais detalhados no sentido de verificar e assegurar sua qualidade, segurança e eficácia.

Dessa maneira, a importância deste estudo, se justifica na confirmação da propriedade gastroprotetora do *Croton sonderianus* Muell. Arg., tendo como base o seu emprego na medicina tradicional.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a ação gastroprotetora do óleo essencial do *Croton sonderianus* (OECson), através dos modelos de úlcera gástrica, induzidas experimentalmente, assim como a sua ação na motilidade gastrointestinal.

2.2 Específicos

- Investigar o efeito gastroprotetor do OECson em modelos de úlcera gástrica aguda induzida por etanol;
- Verificar a atividade gastroprotetora do OECson em modelos de úlcera gástrica aguda induzida por indometacina;
- Averiguar o efeito gastroprotetor do OECson em modelos de úlcera gástrica aguda induzida por estresse por retenção e frio;
- Estudar o possível envolvimento de fatores defensores da mucosa gástrica, como muco e grupos sulfidrílicos não-protéicos, no mecanismo de ação do OECson;
- Investigar o efeito do OECson sobre a motilidade gastrointestinal, avaliando uma possível participação de mecanismo opióide, α_2 -adrenérgico ou nitrérgico;
- Averiguar o efeito do OECson no esvaziamento gástrico.

METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

3.1 Materiais

3.1.1 Plantas (folhas do *Croton sonderianus* Muell. Arg)

Este trabalho foi realizado com o OECson extraído a partir de plantas coletadas em março de 2003, na Serra de Ibiapaba, próximo à cidade de Viçosa, no Ceará. Sua identificação botânica foi confirmada pelos doutores Francisco J. Abreu Matos do Laboratório de Produtos Naturais e Afrânio Fernandes, Universidade Federal do Ceará (UFC). Uma amostra está depositada no Herbário Prisco Bezerra (UFC).

3.1.2 Animais

Todos os animais utilizados nos experimentos foram provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual do Ceará (UECE), mantidos em caixa de propileno a 26 ± 2 °C, em ciclo claro-escuro de 12h, tendo acesso livre à água e ração.

- Ratos albinos, *Rattus norvegicus*, variedade *Wistar*, adultos, de ambos os sexos, pesando 150-300 g.
- Camundongos albinos. *Mus musculus*, variedade *Swiss-webster*, adultos, de ambos os sexos e pesando 20-30 g.

Todos os animais utilizados nos modelos de lesão aguda foram mantidos em jejum de 16-36 horas, com livre acesso à água até 1h antes do experimento, e livre acesso à glicose 5%, adicionada à água.

Este trabalho tem a aprovação do Comitê de Ética da Universidade Estadual do Ceará.

3.1.3 Drogas, Reagentes e Corantes

	Origem
Ácido 5,5'-Ditio-bis-2-nitrobenzóico - DTNB	Sigma
Ácido acético P.A	Synth
Álcool etílico absoluto P.A.	Quimex
Azul de Alcian	Sigma
Carvão ativo	Reagen
Cimetidina	Sigma
Cloreto de Magnésio P.A.	Cinética Química
Éter etílico comercial	Cinética
Fenolftaleína	ICN Biomedicals. Inc.
Goma arábica	Sigma
Glibenclamida	Sigma
Glutation reduzido	Sigma
Hidróxido de sódio	Merck
Indometacina	Sigma
L-arginina	Sigma
Sulfato de Morfina	Sigma
Cloridrato de Naloxona	Sigma
Sacarose P.A.	Pro analysis
Tampão Tris	Sigma
Tetracetato de etilenodiamina dissódico - EDTA	Sigma
Tween 80	Sigma
Vermelho de fenol	ICN Biomedicals. Inc.

3.2 Métodos

3.2.1 Óleo essencial do *Croton sonderianus* Muell. Arg.

A extração do óleo essencial foi feita no laboratório de química da UECE pela Profa. Dra. Selene Maia de Moraes, utilizando o método de hidrodestilação. Esse processo, conhecido também como destilação por arraste com vapor d'água, consiste em picar as folhas, colocá-las em um frasco de vidro conectado em uma extremidade a um sistema que produz vapor d'água e na outra a um condensador com água fria circulante. Quando o vapor d'água passa através das folhas, arrasta o óleo essencial e passa pelo condensador. Após a condensação, a fase aquosa com os solutos é separada de uma fase oleosa, o óleo essencial. A composição do óleo que foi utilizado nesse estudo foi determinada por cromatografia gasosa e espectrometria de massa. A Tabela 01 mostra os constituintes químicos do OECson em porcentagem do peso do óleo.

As emulsões de óleo essencial de *Croton sonderianus* (OECson) foram preparadas nas doses de 1, 3, 10, 30, 50, 100 e 300 mg/Kg, em água potável contendo 0,1 % de Tween 80 (veículo).

Tabela 01. Constituintes químicos do OECson em porcentagem do peso do óleo.

Constituinte Químico	Teor no Óleo (%)
Alfa-pineno	10,5
Beta-pineno	1,4
Beta-mirceno	1,9
Alfa-felandreno	1,2
Beta-felandreno	18,2
Beta-E-ocimeno	0,6
Gama-terpineno	0,9
Alfa-terpinoleno	1,2
Terpin-4-ol	0,5
Delta-elemeno	1,3
Alfa-cubebeno	0,5
Ciclosativeno	0,4
Alfa-copaeno	0,9
Beta-burbuneno	0,4
Cipereno	2,5
Trans-cariofileno	10,4
Beta-gurjuneno	1,3
Aromadendreno	2,6
Gama-muuroleno	9,9
Trans-beta-guaieno	16,5
Alfa-bisaboleno	1,1
Gama-cadineno	0,6
Delta-cadineno	2,5
Alfa-cadineno	0,9
Germacreno B	1,1
Espatunelol	0,5
Outros	10,2
Total	100,0

3.2.2 Modelos Experimentais para Avaliação da Atividade Antiúlcera

Como a etiologia da úlcera péptica é multifatorial, foram utilizados na indução de úlceras, três modelos experimentais agudos. As lesões gástricas agudas foram induzidas por etanol (ROBERT *et al*, 1979), por antiinflamatório não esteroidal indometacina (DJAHANGUIRI,1969) e por estresse de retenção a frio (SENAY & LEVINE, 1967). Tais modelos são os mais utilizados porque representam os agentes etiológicos mais comuns envolvidos na patologia da úlcera gástrica humana.

Esses modelos fornecem maiores informações quando outros parâmetros são determinados, simultaneamente, como dosagem de muco e de grupos sulfidrílicos não-protéicos, complementando assim a avaliação do processo ulcerativo (CORNE *et al*, 1974).

Em todos esses modelos experimentais de úlcera, as lesões agudas foram expressas como percentual da área lesionada do estômago em relação a área total (área ulcerada dividida pela área total do estômago multiplicado por 100). Essas áreas lesionadas foram mensuradas por meio da imagem do estômago ulcerado e calculada por um programa de análise de imagem “Scion Image” (KHAN, 2003).

3.2.2.1 Modelo de lesão gástrica aguda induzida por etanol

Em concentrações elevadas (75% ou mais), o álcool induz uma proporção significativa de úlceras independente da secreção ácida. A lesão caracteriza-se pela presença de focos hiperêmicos e hemorrágicos indicando o comprometimento do fluxo sanguíneo pelo agente lesivo (GLAVIN & SZABO, 1992). De acordo com o método de Robert *et al*. (1979), camundongos *swiss* albinos, mantidos em jejum por 18 horas, com livre acesso à água até 1 hora antes do experimento, foram tratados, via oral, com veículo (Tween 80) ou óleo essencial de *Croton sonderianus*. Uma hora após os tratamentos, os animais receberam pela mesma via, etanol 75% (0,4 ml/camundongo) e 1 hora depois foram sacrificados, por deslocamento cervical.

3.2.2.2 Modelo de lesão gástrica aguda induzida por indometacina

Neste modelo (DJAHANGÛIRI, 1969), as úlceras são induzidas por inibição da síntese das PGs, cuja função fisiológica é estimular a secreção de muco e inibidor a secreção ácida. Para indução de úlcera gástrica, foi administrado o agente lesivo, indometacina, 30 mg/Kg, via subcutânea (s.c), 1 hora após a administração, por via oral (v.o), do óleo essencial ou do veículo (Tween 80, 0,1%). Os animais, camundongos *swiss*, mantidos em jejum por 36 horas foram sacrificados por deslocamento cervical, 8 horas após a administração da indometacina.

3.2.2.3 Modelo de lesão gástrica aguda induzida por estresse de retenção e frio

O estresse induzido por imobilização de ratos a frio produz lesões hemorrágicas agudas da mucosa gástrica, semelhante às úlceras induzidas por estresse no homem. A patogenia das lesões gástricas nesse modelo não é bem conhecida, mas parece ser relacionada principalmente ao aumento da contratilidade muscular gástrica (GARRICK *et al.*, 1986) e à redução do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica (KLEIMAN *et al.*, 1988). A secreção ácida gástrica, neste caso, tem pouca participação na formação das lesões, uma vez que permanece inalterada ou até inibida (KLEIMAN *et al.*, 1988). Utilizando o método de Senay & Levine (1967), ratos mantidos em jejum por 24 horas, foram tratados, via oral, com OECson, omeprazol (10 mg/kg) ou veículo (Tween 80, 0,1%). Após 1 hora os ratos foram anestesiados com éter e imobilizados com fita crepe. A seguir foram colocados em câmara fria (4 °C) por três horas e, depois sacrificados.

3.2.2.4 Avaliação das áreas de lesões gástricas experimentais

Os estômagos foram escaneados e as imagens capturadas foram salvas no formato TIFF no disco rígido do computador previamente calibrado na resolução de 600 dpi.

A imagem de cada estômago foi interpretada por um programa de análise de imagens desenvolvido pelo Instituto Nacional de Saúde EUA, conhecido como “Scion Image”, e a área foi calculada utilizando um filtro específico para cada tipo de

lesão gástrica (KHAN, 2003). Os valores das lesões gástricas foram expressos em percentuais, encontrados a partir da divisão da área ulcerada pela área total do estômago.

3.2.2.5 Determinação do muco da mucosa gástrica

A determinação do muco foi feita de acordo com o método descrito por Corne (1974). Esse método consiste em determinar mucopolissacarídeos solúveis utilizando-se Azul de Alcian como corante específico para mucinas acídicas (PEARSE, 1968).

Segmentos glandulares de estômagos de ratos com lesão gástrica induzida por etanol, foram pesados e transferidos para uma câmara contendo 7 ml de solução de Azul de Alcian 0,1% e deixados corar por 2 horas. A seguir, o excesso de corante foi removido através de duas lavagens sucessivas com 7 ml de sacarose 0,25 mol/L sendo a primeira lavagem feita durante 15 minutos e a segunda durante 45 minutos. O corante complexado com o muco da parede glandular foi extraído com 5 ml de cloreto de magnésio (0,5 mol/l) agitando-se intermitentemente por 1 minuto, a cada 30 minutos, durante duas horas. A solução sobrenadante, de coloração azul, obtida por essa extração, foi misturada com éter dietílico (4 ml da solução: 4 ml de éter dietílico) e agitada até formar uma emulsão que, depois de centrifugada para separar a fase aquosa e eliminar o resíduo, a absorbância (412 nm) foi lida em espectrofotômetro.

3.2.2.6 Determinação dos grupos sulfidrílicos da mucosa gástrica

Foi feita pelo método de Sedlak & Lindsay, 1988 o qual baseia-se na reação do reagente de Ellman, o 5,5`-ditiobis (ácido 2-nitrobenzóico) (DTNB) com o tiol livre originando um dissulfeto misto, mais ácido 2-nitro-5-tiobenzóico. A medida do produto de reação formado é feita por leitura da absorbância a 412 nm.

Segmentos glandulares de estômago obtidos de rato com lesão gástrica induzida por etanol foram pesados e homogeneizados em 5 ml de EDTA 0,02 M gelado. Alíquotas de 4 ml do homogenato foram misturadas com 3,2 ml de água destilada e 0,8 ml de ácido tricloroacético 50%. Essa mistura foi agitada intermitentemente por 10-15 minutos e, depois, centrifugada a 3000 g, durante 15 minutos. Alíquotas de 2 ml do sobrenadante foram misturadas com 4 ml de TRIS (0,4 M, pH 8,9) e 0,1 ml de DTNB 0,01 mol/l. As absorvâncias foram lidas em espectrofotômetro dentro de 5 minutos após a adição do DTNB.

3.4 Avaliação do efeito do OECson na motilidade gastrointestinal

3.4.1 Efeito sobre o trânsito gastrointestinal

A avaliação do trânsito gastrointestinal foi realizada seguindo o método de Stickney e Northup, 1959. Para aferição do trânsito intestinal, diferentes grupos de camundongos receberam OECson ou veículo por via oral. Após 30 min ou 60 min todos os animais receberam, pela mesma via uma suspensão aquosa de carvão ativado a 10%, (0,4 ml/animal) em 5% de goma arábica. Os animais foram sacrificados após 20 minutos, e removido o intestino até o ceco. Foi medido o comprimento total do intestino (da região gastropilórica até a junção ileocecal) e a distância percorrida pelo carvão (do piloro à última porção do intestino que contiver pelo menos 1 cm contínuo de carvão). O cálculo da porcentagem do percurso do carvão foi obtido em função do comprimento total do intestino. Os percentuais do trânsito intestinal foram calculados pela distância percorrida pelo carvão, dividindo pelo comprimento total do intestino (junção ileocecal). Para avaliação do possível mecanismo de ação, foram realizados alguns experimentos: 1) Para avaliar a participação da via nitrérgica, L-arginina (600 mg/kg, i.p.) foi administrada 10 minutos antes do OECson (30 mg/kg, v.o.); 2) Para avaliar a participação da via α_2 -adrenérgica, ioimbina (1 mg/kg, i.p.) foi administrada 10 minutos antes do OECson (30 mg/kg, v.o.); 3) Para avaliar a participação da via opióide, naloxona (2 mg/kg, s.c.) foi administrada 20 minutos antes do OECson (30 mg/kg, v.o.) ou morfina (10 mg/kg, s.c.); e 4) e para avaliar a participação de canais de K^+ ATP dependentes, a

glibenclamida (1 mg/kg, v.o.) foi administrada 30 minutos antes do OECson (30 mg/kg, v.o.).

3.4.2 Efeito sobre o esvaziamento gástrico

No método de Gupta & Brans, 1978, para se avaliar o esvaziamento gástrico, os animais receberam OECson ou veículo (Tween 80), via oral. Após 45 minutos foi administrado o vermelho de fenol (0,5 mg/kg, v.o.). Passados 15 minutos da administração do vermelho de fenol os animais foram sacrificados por deslocamento cervical, o piloro e a cárdia foram amarrados, para a remoção do estômago, depois foram lavados externamente, abertos ao longo da grande curvatura e seu conteúdo gástrico foi coletado em um béquer. A superfície interna do estômago foi lavada utilizando 7 ml de água destilada e o volume obtido foi centrifugado a 1500 g por 15 minutos. Posteriormente foi adicionado 1 ml de NaOH a 1 ml de sobrenadante. Os resultados foram interpolados em curva padrão de vermelho de fenol para calcular a concentração do corante retido no estômago.

3.5 Análise estatística

Os resultados foram expressos em média \pm E.P.M (erro padrão da média) onde n representa o número de animais em cada experimento. Foram considerados estatisticamente diferentes os resultados que apresentaram probabilidade de ocorrência da hipótese de nulidade menor que 5% ($p < 0,05$), e em alguns resultados menor que 1 % ($p < 0,01$). Para comparação das médias foram utilizados análise de variância (ANOVA) e testes paramétricos.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Avaliação da Atividade Antiúlcera

4.1.1 Efeito do OECson em lesões gástricas induzidas por etanol

As Figuras 04 e 05 e a Tabela 02 demonstram os resultados referentes ao efeito do tratamento com OECson sobre as lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos.

O OECson nas doses de 1, 3, 10, 30 e 100 mg/kg reduziu de forma significativa ($p < 0,01$) o percentual da área ulcerada em relação a área total do estômago para $3,35 \pm 0,25$; $2,18 \pm 0,24$; $2,44 \pm 0,25$; $1,88 \pm 0,20$ e $0,93 \pm 0,04$, respectivamente, quando comparados ao controle ($5,01 \pm 0,31$), este resultado mostra que a redução do percentual de área ulcerada é dose-dependente.

4.1.2 Efeito do OECson em lesões gástricas induzidas por indometacina

Os efeitos do OECson, comparado com o grupo controle, pré-tratado com veículo, nas lesões gástricas induzidas por indometacina são mostrados nas Figuras 06 e 07 e Tabela 03.

Neste modelo, as úlceras são induzidas por inibição da síntese de prostaglandinas, cuja função fisiológica é estimular a secreção de muco e bicarbonato, além de inibir a secreção ácida estimulada por indometacina.

A indometacina (30 mg/kg, s.c.), um agente agressor da mucosa, produziu lesões gástricas cuja média do percentual da área com lesão em relação à área total do estômago foi de $0,87 \pm 0,04$. Este efeito foi reduzido, significativamente ($p < 0,05$) pelo OECson nas doses de 3, 10, 30 e 100 mg/kg, v.o., ($0,56 \pm 0,11$; $0,58 \pm 0,05$; $0,47 \pm 0,07$ e $0,45 \pm 0,08$, respectivamente).

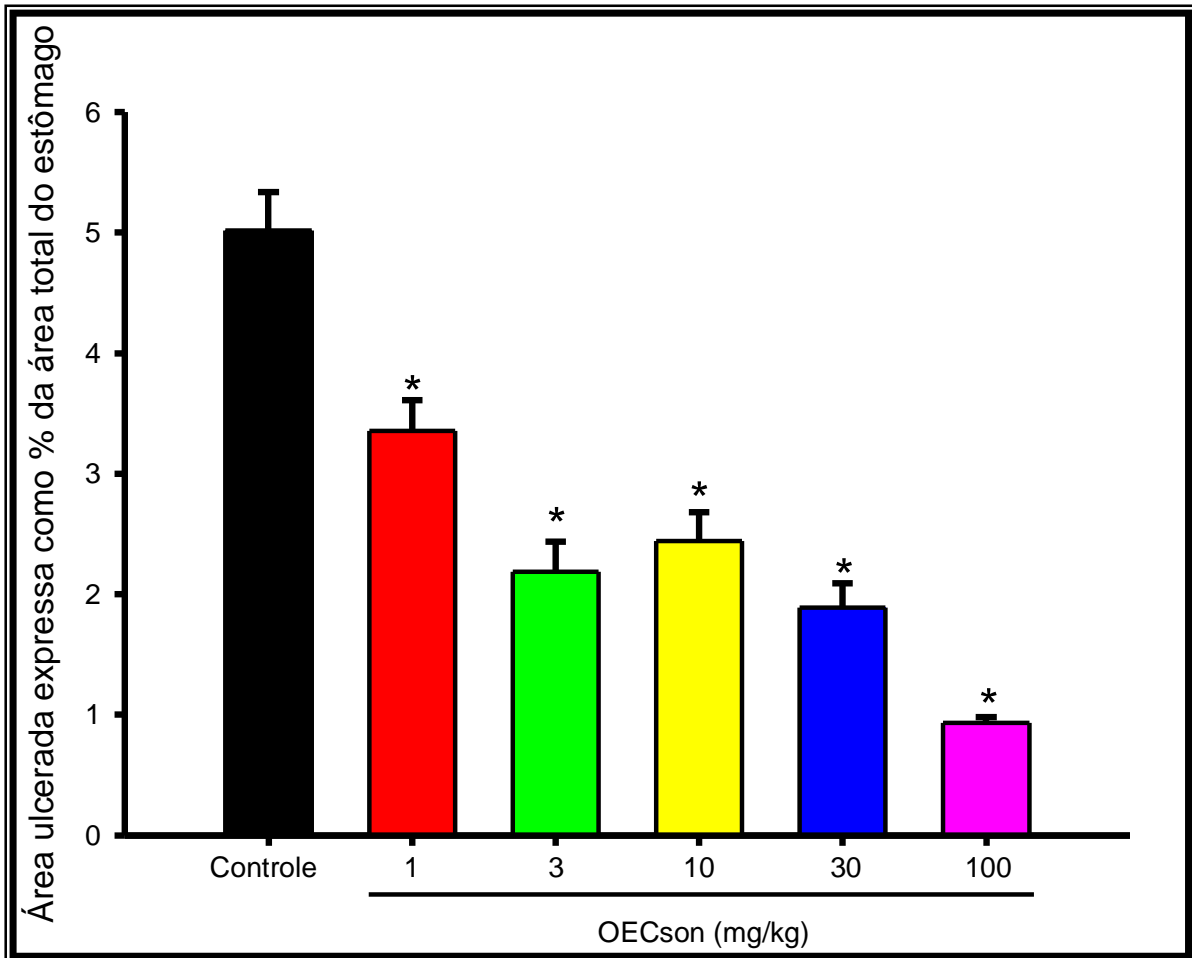
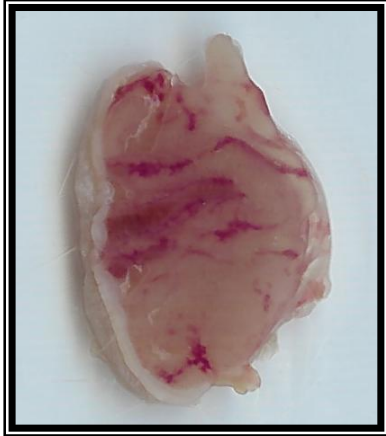
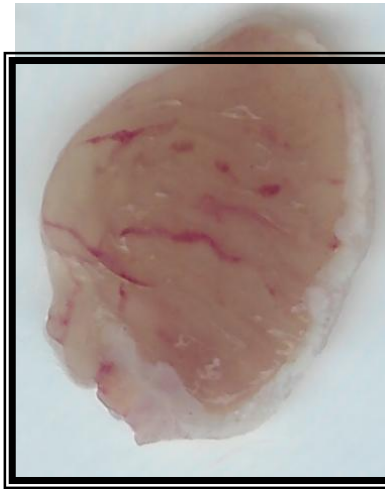


Figura 04 - Efeito do OECson nas lesões gástricas induzidas por Etanol. O OECson (1, 3, 10, 30 e 100 mg/kg, v.o) e veículo (Controle) foram administrados 60 minutos antes da administração oral de etanol 75% (0,4 ml/camundongo). Valores estão expressos como média \pm E.P.M da variação de porcentagem de área ulcerada. Foram utilizados grupos de 09 a 11 animais. * $p < 0,01$ vs controle (Teste t-Student Newman Keuls).

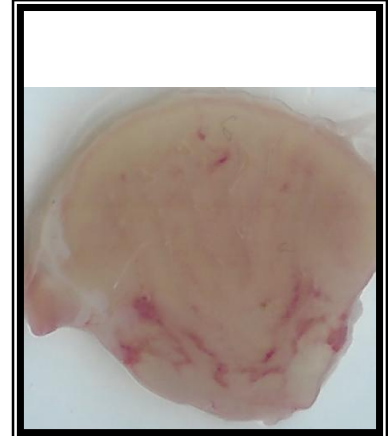
Figura 05 - Aspecto macroscópico das lesões gástricas induzidas por etanol.



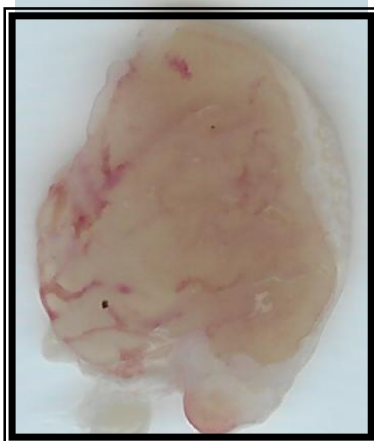
a. Estômago tratado com etanol v.o. 75 %



b. Estômago pré-tratado com OECson 1 mg/kg v.o.



c. Estômago pré-tratado com OECson 3 mg/kg v.o.



d. Estômago pré-tratado com OECson 10 mg/kg v.o.



e. Estômago pré-tratado com OECson 30 mg/kg v.o.



f. Estômago pré-tratado com OECson 100 mg/kg v.o.

Tabela 02 - Efeito do OECson nas lesões gástricas induzidas por Etanol.

Tratamento	Dose (mg/kg, v.o)	Área ulcerada expressa como % da área total
Controle	-	5,01 ± 0,31
OECson	1	3,35 ± 0,25* (33,13 %)
OECson	3	2,18 ± 0,24* (56,49 %)
OECson	10	2,44 ± 0,25* (51,30 %)
OECson	30	1,88 ± 0,20* (62,48 %)
OECson	100	0,93 ± 0,04* (81,44 %)

Valores estão expressos como média ± E.P.M.

*p<0,01 comparados ao controle (Teste t-Student-Newman-Keuls).

n = 9 – 11 animais

Os valores entre parênteses compreendem o percentual de inibição da lesão gástrica em relação ao controle.

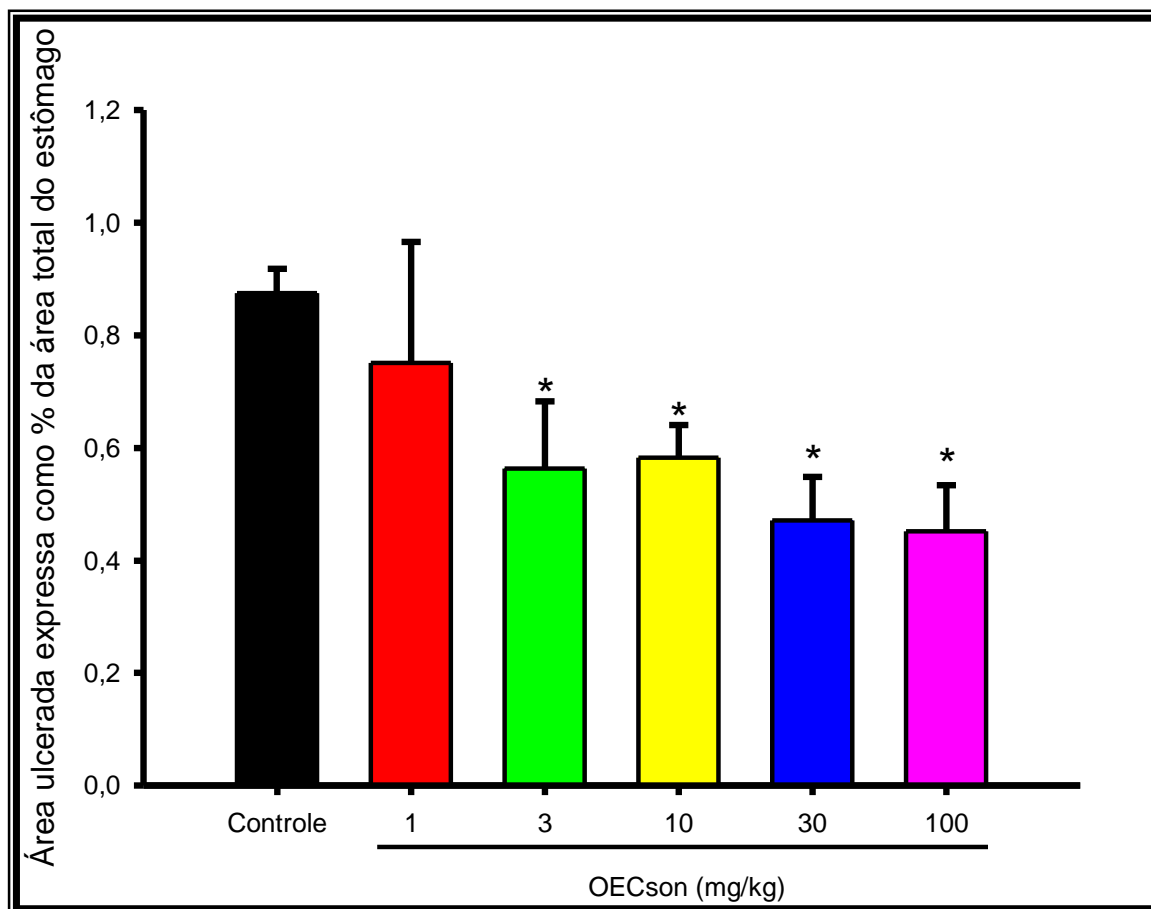
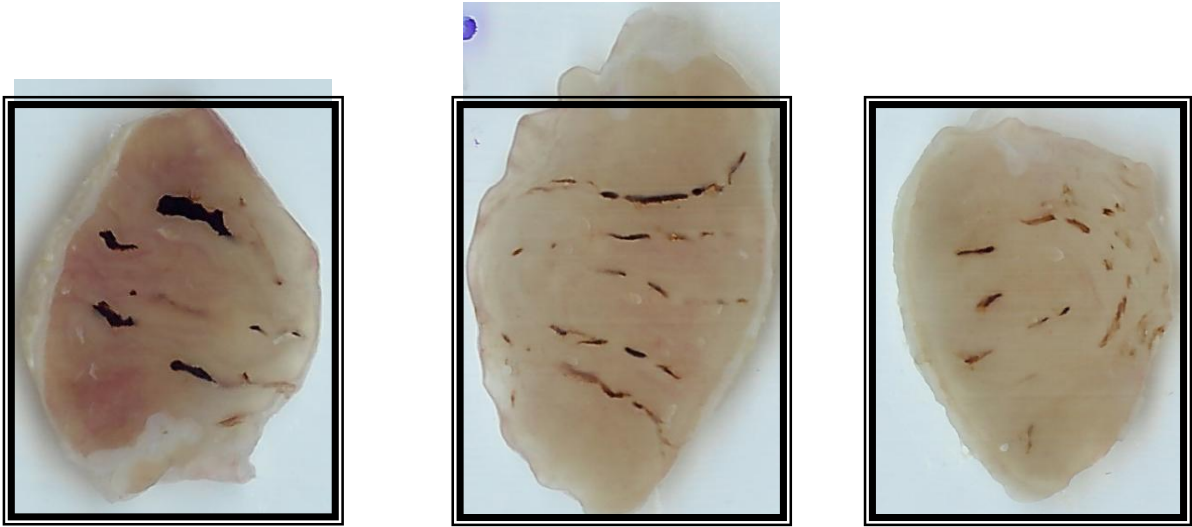


Figura 06 - Efeito do OECson nas lesões gástricas induzidas por Indometacina. O OECson (1, 3, 10, 30 e 100 mg/kg, v.o) e veículo (Controle) foram administrados 60 minutos antes da administração de indometacina (30 mg/Kg, s.c.). Valores estão expressos como média \pm E.P.M da variação de porcentagem de área ulcerada. Foram utilizados grupos de 10 a 12 animais. * $p < 0,05$ vs controle (Teste t-Student Newman Keuls).

Figura 07 - Aspecto macroscópico das lesões gástricas induzidas por indometacina.



a. Estômago tratado com indometacina s.c. 30 mg/kg

b. Estômago pré-tratado com OECson 1 mg/kg v.o.

c. Estômago pré-tratado com OECson 10 mg/kg v.o.



d. Estômago pré-tratado com OECson 10 mg/kg v.o.



e. Estômago pré-tratado com OECson 30 mg/kg v.o.



f. Estômago pré-tratado com OECson 100 mg/kg v.o.

Tabela 03 - Efeito do OECson nas lesões gástricas induzidas por Indometacina.

Tratamento	Dose (mg/kg, v.o)	Área ulcerada expressa como % da área total
Controle	-	0,87 ± 0,04
OECson	1	0,75 ± 0,21 (13,79 %)
OECson	3	0,56 ± 0,11* (35,63 %)
OECson	10	0,58 ± 0,05* (33,33 %)
OECson	30	0,47 ± 0,07* (45,98 %)
OECson	100	0,45 ± 0,08* (48,28 %)

Valores estão expressos como média ± E.P.M.

*p<0,05 comparados ao controle (Teste t-Student-Newman-Keuls).

n = 10 - 12 animais

Os valores entre parênteses compreendem o percentual de inibição da lesão gástrica em relação ao controle.

4.1.3 Efeito do OECson em lesões gástricas induzidas por estresse de retenção ao frio.

Neste modelo por estresse de retenção ao frio, são produzidas lesões hemorrágicas agudas da mucosa gástrica, semelhante às úlceras induzidas por estresse no homem.

As Figuras 08 e 09 e a Tabela 04 mostram os efeitos causados pelo estresse com retenção ao frio nos ratos pré-tratados com o veículo, omeprazol 10 mg/kg e o OECson 100 mg/kg.

Como pode ser observado, o grupo pré-tratado com o veículo (controle) apresentou uma média do percentual da área com lesão em relação à área total do estômago de $2,13 \pm 0,51$. Este efeito foi reduzido pelo omeprazol 10 mg/kg, o que promoveu uma inibição estatisticamente significativa ($p < 0,05$) de 67,14 % ($0,70 \pm 0,18$). O pré-tratamento dos animais com OECson na dose de 100 mg/Kg, v.o., não foi capaz de reduzir, significativamente essas lesões.

4.1.4 Efeito do OECson sobre o muco gástrico.

O pré-tratamento com o OECson nas doses de 30 e 100 mg/kg por via oral, não interferiu na secreção de muco gástrico ($0,0650 \pm 0,09$ e $0,0523 \pm 0,01$, respectivamente) quando comparado ao grupo tratado apenas com veículo ($0,0655 \pm 0,01$) como demonstrado na Figura 10.

4.1.5 Efeito do OECson sobre os grupos sulfidrílicos (SH).

O pré-tratamento com o OECson nas doses de 30 e 100 mg/kg por via oral, não interferiu na secreção de grupamentos sulfidrílicos ($0,0090 \pm 0,01$ e $0,0086 \pm 0,01$, respectivamente) quando comparado ao grupo tratado apenas com veículo ($0,0102 \pm 0,03$) como mostrado na Figura 11.

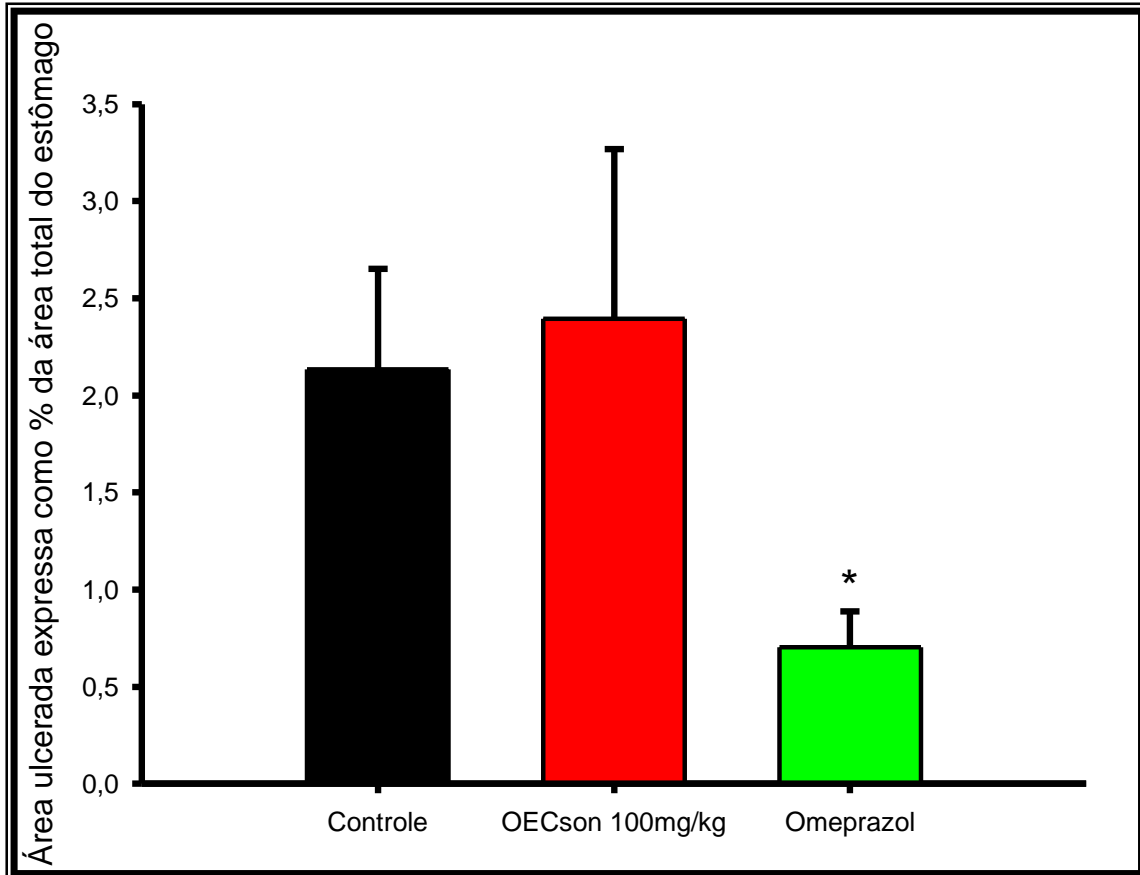
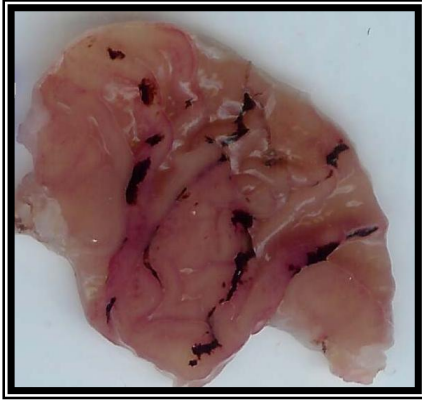
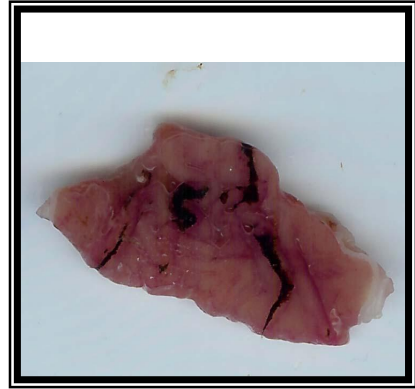


Figura 08 - Efeito do OECson nas lesões gástricas induzidas por estresse de retenção e frio. O OECson (100 mg/kg, v.o), omeprazol (10 mg/kg) e veículo (Controle) foram administrados 60 minutos antes da indução de úlcera por estresse de retenção e frio. Valores estão expressos como média \pm E.P.M da variação de percentagem de área ulcerada. Foram utilizados grupos de 12 animais. * $p < 0,05$ vs controle (Teste t-Student Newman Keuls).

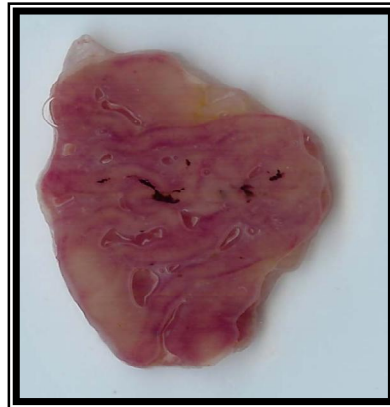
Figura 09 - Aspecto macroscópico das lesões gástricas induzidas por estresse de retenção e frio.



a. Estômago submetido a estresse de retenção e frio (4°C)



e. Estômago pré-tratado com OECson 100 mg/kg v.o.



f. Estômago pré-tratado com omeprazol 10 mg/kg v.o.

Tabela 04 - Efeito do OECson nas lesões gástricas induzidas por estresse de retenção e frio.

Tratamento	Dose (mg/kg, v.o)	Área ulcerada expressa como % da área total
Controle	-	2,13 ± 0,51
OECson	100	2,39 ± 0,87
Omeprazol	10	0,70 ± 0,18* (67,14 %)

Valores estão expressos como média ± E.P.M.

*p<0,05 comparados ao controle (Teste t-Student-Newman-Keuls).

n = 12 animais

Os valores entre parênteses compreendem o percentual de inibição da lesão gástrica em relação ao controle.

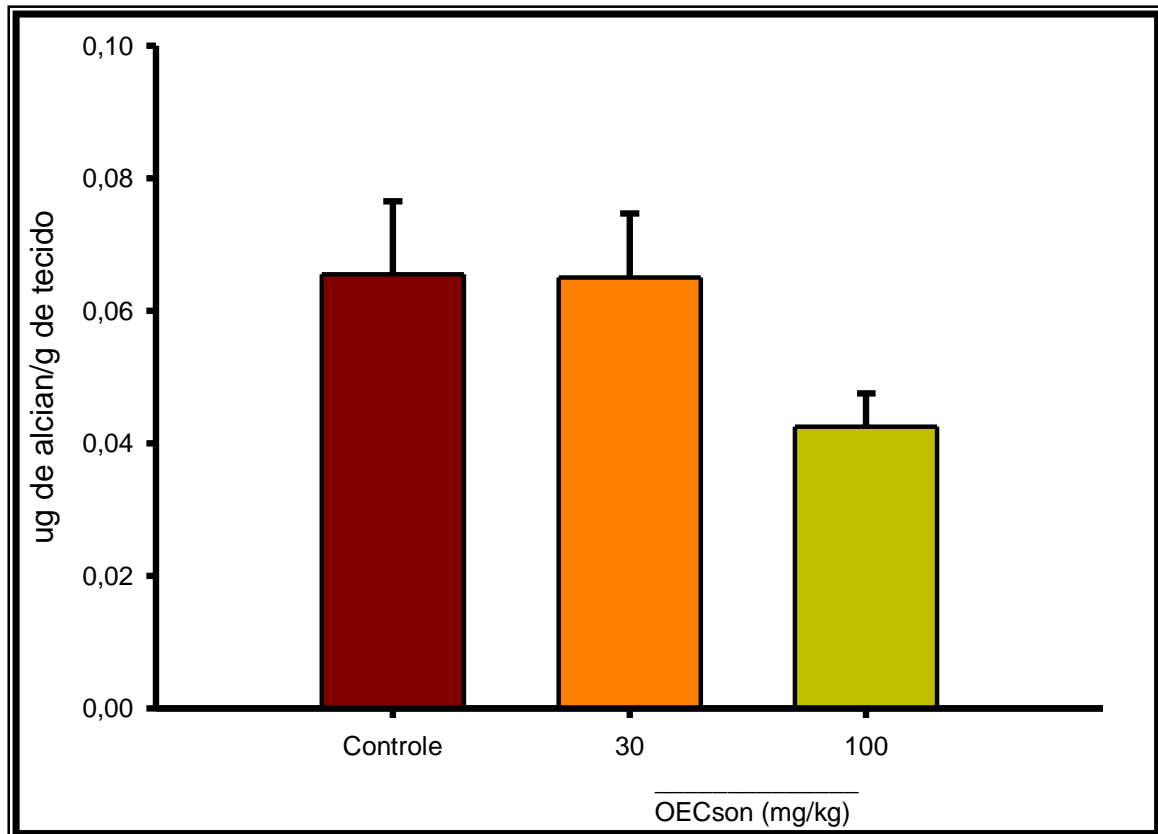


Figura 10 - Efeito do OECson sobre a produção de muco. O OECson (30 e 100 mg/kg) e veículo (Controle) foram administrados por via oral. Cada coluna representa a média da porcentagem da concentração de azul de alcian por g de tecido. As barras verticais indicam E.P.M. Foram utilizados grupos de 7 a 9 animais. Os grupos apresentaram $p > 0,05$ comparado ao controle (Teste t-Student Newman Keul).

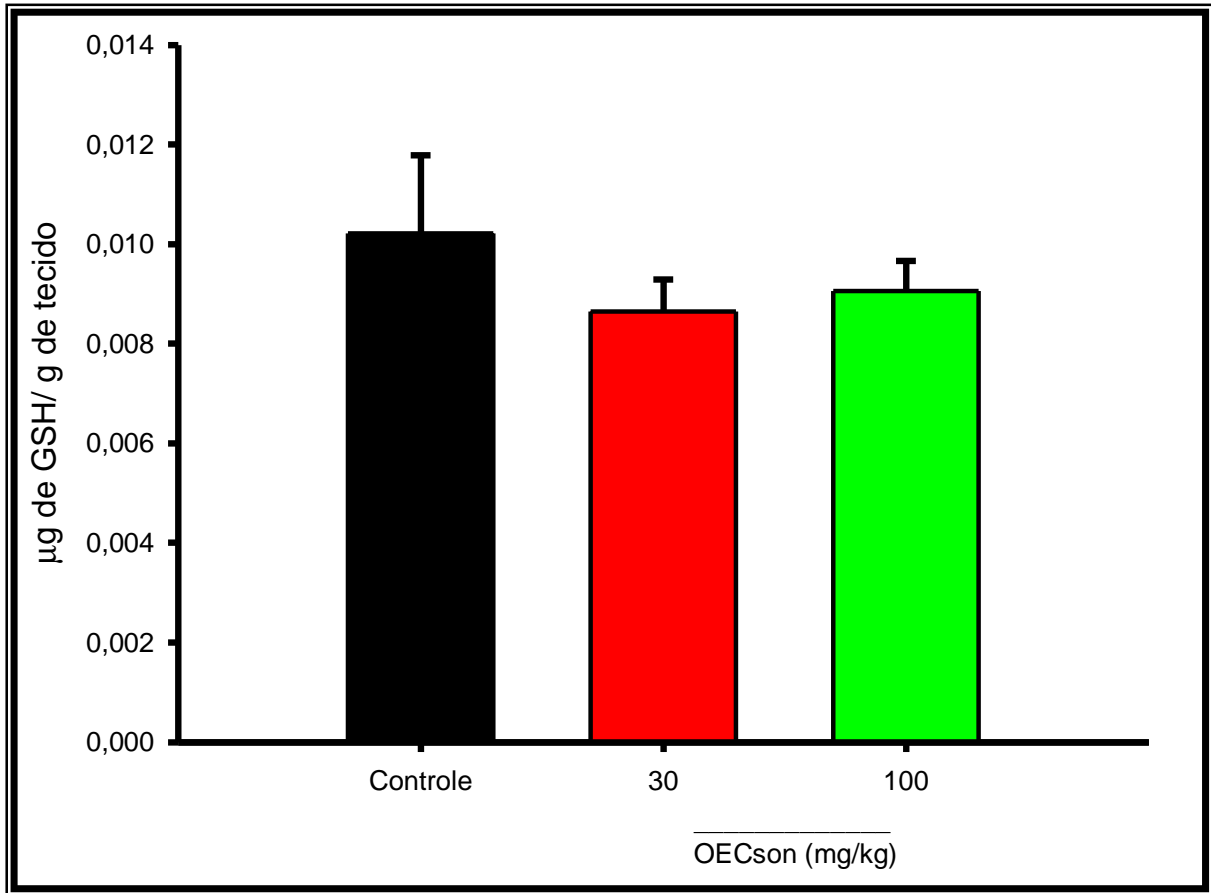


Figura 11 - Efeito do OECson sobre a produção de grupos sulfidrílicos. O OECson (30 e 100 mg/kg) e veículo (Controle) foram administrados por via oral. Cada coluna representa a média da percentagem da concentração de GSH por g de tecido. As barras verticais indicam E.P.M., n = 12 animais. Os grupos apresentaram $p > 0,05$ comparado ao controle (Teste t-Student Newman Keul).

4.2 Efeito do OECson na Motilidade Gastrointestinal *in vivo*

4.2.1 Efeito do OECson sobre o trânsito gastrointestinal.

Na Figura 12 e Tabela 05 estão apresentados os resultados encontrados para o efeito do OECson sobre o trânsito gastrointestinal.

O OECson, quando administrado 30 minutos antes do marcador (carvão ativo), reduziu significativamente na dose de 30 mg/kg a porcentagem percorrida pelo marcador de trânsito intestinal 42,21% em relação ao controle (70,95%). Nas doses de 10, 50, 100 e 300 mg/kg, o OECson não alterou de maneira significativa o trânsito.

Como mostrado na Figura 13 e Tabela 06, quando administrado 60 minutos antes do marcador o OECson reduziu significativamente o trânsito na dose de 30 e 100 mg/kg para 53,16% e 53,71%, respectivamente, em relação ao controle.

Para avaliação do possível mecanismo de ação do OECson em reduzir o trânsito intestinal, foi escolhida a dose de 30 mg/kg administrado 30 minutos antes do marcador, uma vez que esta demonstrou ser a dose que apresentou melhor efeito.

4.2.2 Efeito da L-arginina na inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.

O efeito inibitório do OECson na dose de 30 mg/kg ($41,82 \pm 4,42\%$) no trânsito gastrointestinal não foi alterado de maneira significativa pelo pré-tratamento com L-arginina (600 mg/kg) ($33,94 \pm 5,72\%$) quando comparado ao controle ($71,10 \pm 2,37\%$) (Figura 14 e Tabela 07). Quando administrada sozinha, a L-arginina inibiu significativamente a propulsão intestinal do carvão em camundongos ($42,61 \pm 4,52\%$), comparada ao controle ($71,10 \pm 2,37\%$), mas estatisticamente, não houve alteração no efeito do OECson. Quando a L-arginina foi administrada com o OECson a porcentagem de inibição do trânsito foi de 52,27 %.

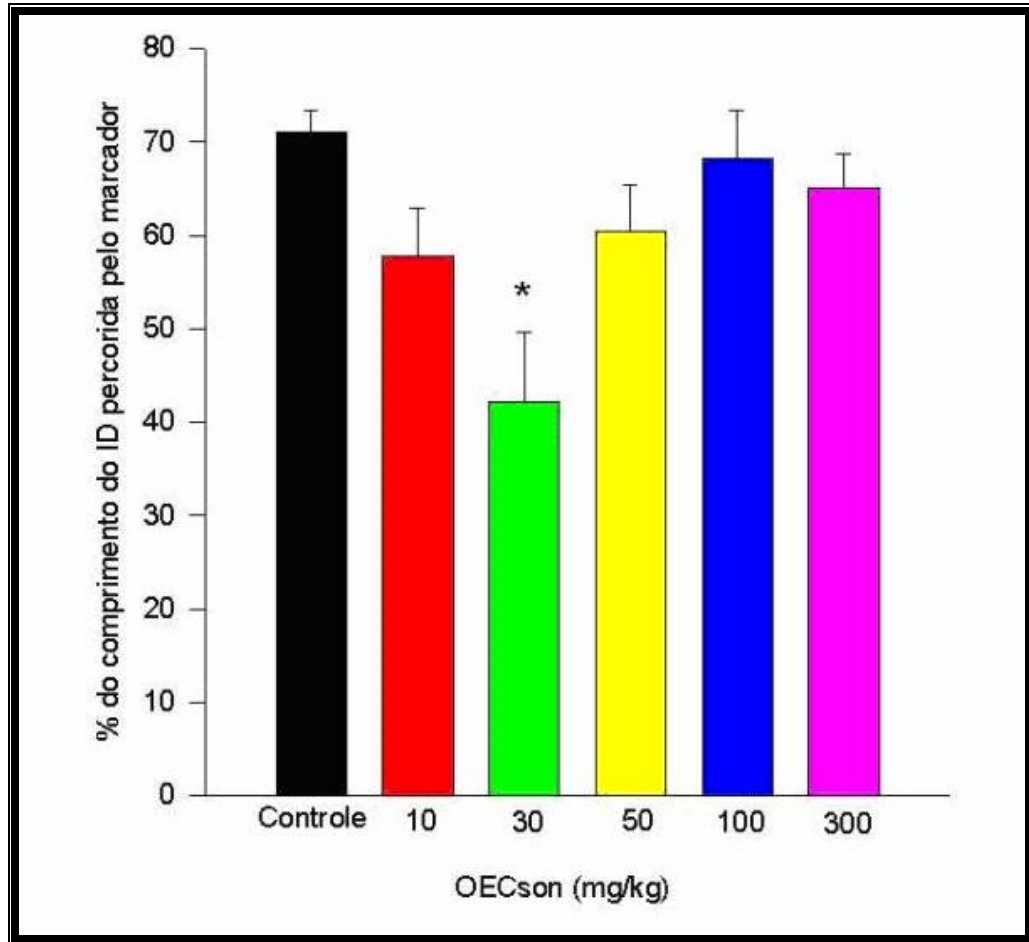


Figura 12 - Efeito do OECson administrado 30 minutos antes do marcador sobre o trânsito intestinal normal. O OECson (10, 30, 50, 100 e 300 mg/kg, v.o) e veículo (Controle) foram administrados 30 minutos antes da administração do carvão ativo. Foram utilizados grupos de 07 animais. * $p < 0,05$ vs controle (ANOVA e Teste t-Student Newman Keuls).

Tabela 05 - Efeito do OECson administrado 30 minutos antes do marcador sobre o trânsito intestinal normal.

Tratamento	Dose (mg/kg, v.o)	% do trânsito intestinal
Controle	-	70,95 ± 2,45
OECson	10	53,73 ± 5,08 (24,27 %)
OECson	30	42,21 ± 7,35 * (40,50 %)
OECson	50	60,46 ± 4,96 (14,79 %)
OECson	100	68,20 ± 5,08 (3,88 %)
OECson	300	65,03 ± 3,71 (8,34 %)

Os dados representam a média ± E.P.M. da porcentagem do trânsito intestinal. O OECson foi administrado 30 minutos antes da administração do marcador (carvão ativo 10% em 5% de goma arábica). Foram utilizados grupos de 07 animais. Os valores entre parênteses compreendem o percentual de diminuição no percurso do carvão ativado. *p<0,05 vs controle (ANOVA e Teste t-Student Newman Keuls).

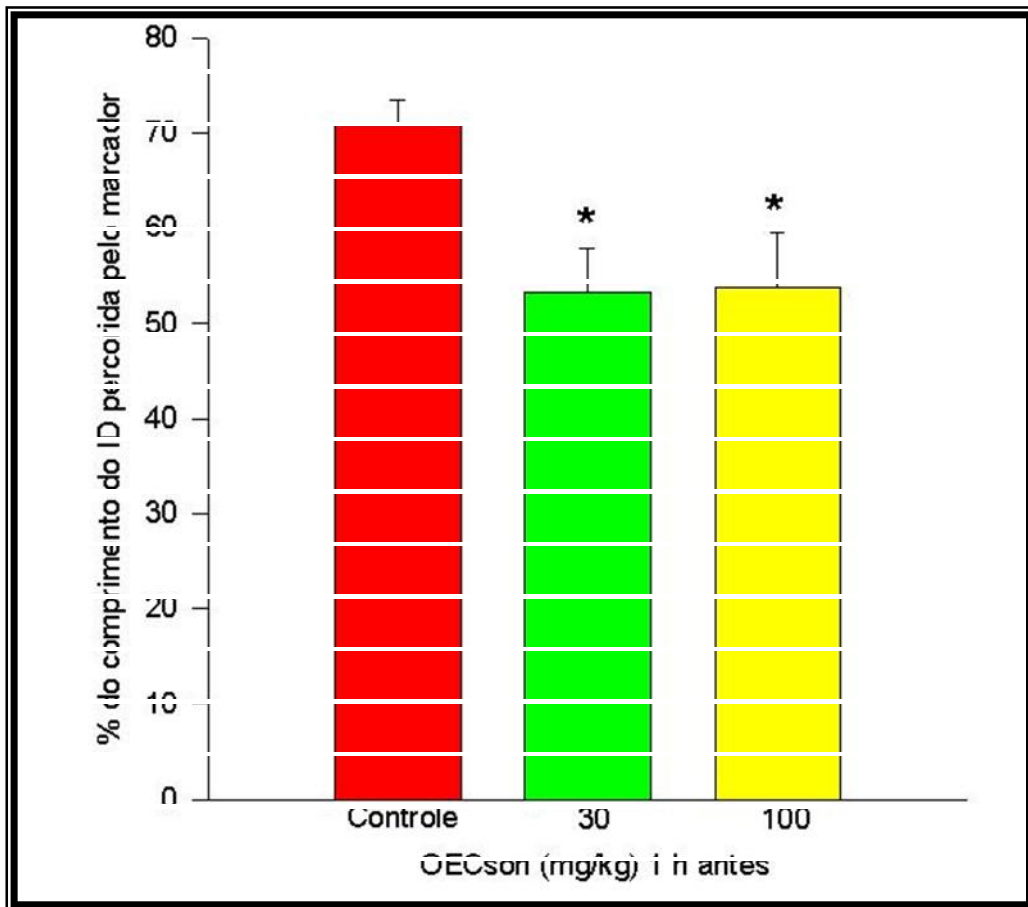


Figura 13 - Efeito do OECson administrado 60 minutos antes do marcador sobre o trânsito intestinal normal. O OECson (30 e 100 mg/kg, v.o) e veículo (Controle) foram administrados 60 minutos antes da administração do carvão ativo. Foram utilizados grupos de 06 animais. * $p < 0,05$ vs controle (ANOVA e teste de Student Newman Keuls).

Tabela 06 - Efeito do OECson administrado 60 minutos antes sobre o trânsito intestinal normal.

Tratamento	Dose (mg/kg, v.o)	% do trânsito intestinal
Controle	-	70,95 ± 2,45
OECson	30	53,16 ± 4,61 * (25,07 %)
OECson	100	53,71 ± 5,85 * (24,30 %)

Os dados representam a média ± E.P.M. da porcentagem do trânsito intestinal. O OECson foi administrado 60 minutos antes da administração do marcador (carvão ativo 10% em 5% de goma arábica). Foram utilizados grupos de 06 animais. Os valores entre parênteses compreendem o percentual de diminuição no percurso do carvão ativado. * $p < 0,05$ vs controle (ANOVA e teste de Student Newman Keuls).

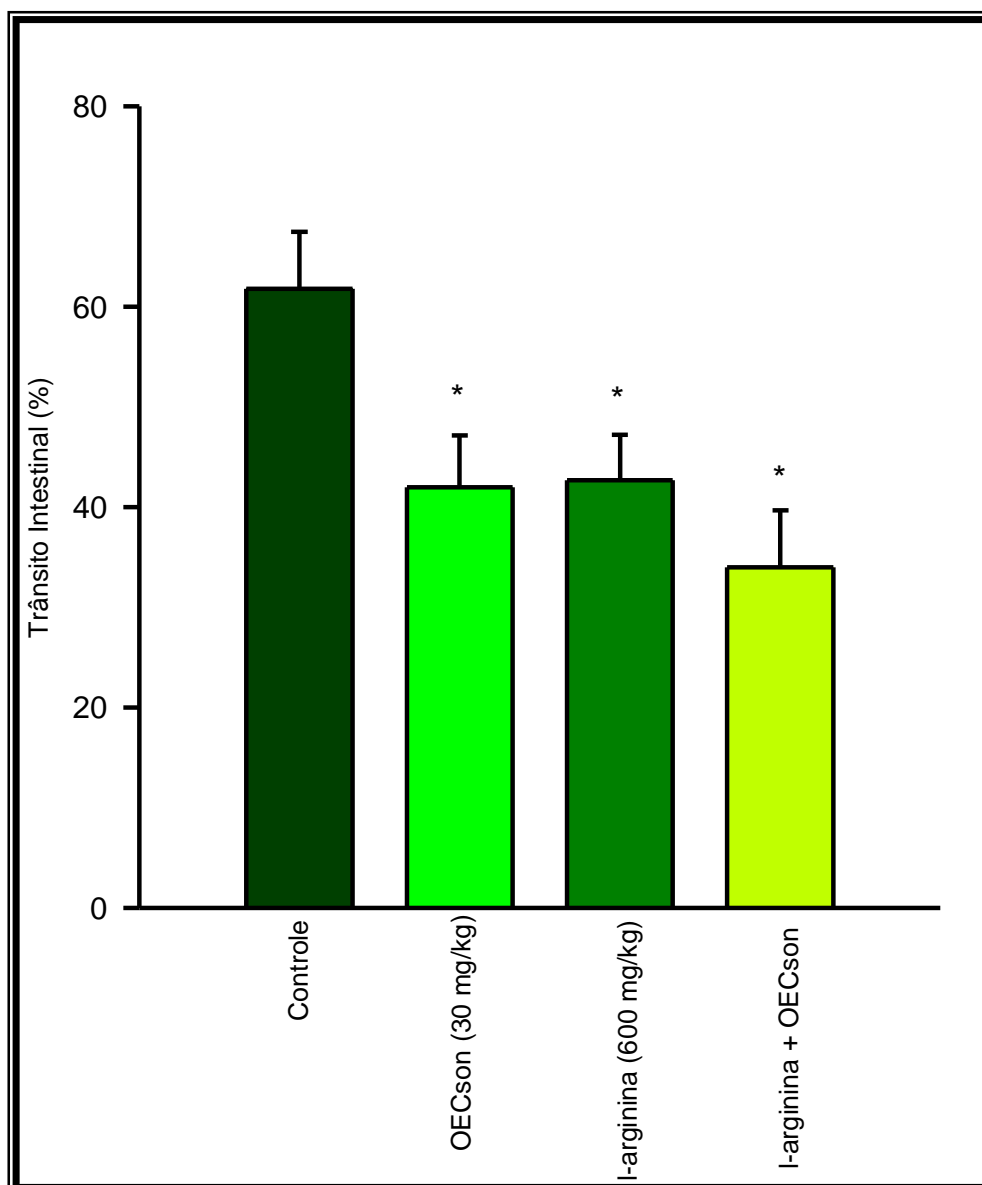


Figura 14 - Efeito da L-arginina sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson. O OECson (30 mg/kg, v.o.), veículo (Controle) e L-arginina (600 mg/kg, i.p.) foram administrados 30 minutos antes da administração do carvão ativo. Foram utilizados grupos de 07 animais. * $p < 0,05$ vs controle (ANOVA e teste de Student Newman Keuls).

Tabela 07 - Efeito da L-arginina sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.

Tratamento	Dose (mg/kg)	% do trânsito intestinal	% de inibição
Controle	-	71,10 ± 2,37	-
OECson	30 (v.o.)	41,82 ± 4,42 *	41,19 %
L-arginina	600 (i.p.)	42,61 ± 4,52 *	40,07 %
L-arginina + OECson	600 (i.p.) + 30 (v.o.)	33,94 ± 5,72 *	52,27 %

Os dados representam a média ± E.P.M. da porcentagem do trânsito intestinal. O OECson (30 mg/kg, v.o.), veículo (Controle) e L-arginina (600 mg/kg, i.p.) foram administrados 30 minutos antes da administração do marcador (carvão ativo 10% em 5% de goma arábica). A % de inibição corresponde o percentual de diminuição no percurso do carvão ativado. Foram utilizados grupos de 07 animais. * p<0,05 vs controle (ANOVA e teste de Student Newman Keuls).

4.2.3 Efeito da naloxona e ioimbina na inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.

Como mostrado na Figura 15 e Tabela 08, quando comparado ao grupo controle ($71,10 \pm 2,37\%$) o efeito inibitório do OECson (30 mg/kg) no trânsito gastrointestinal foi significativamente antagonizado ($41,82 \pm 4,42\%$) pelo pré-tratamento com naloxona (2 mg/kg) ($56,30 \pm 2,68\%$), um antagonista dos receptores opióides, mas não pela ioimbina (1 mg/kg) ($32,60 \pm 3,95\%$), um agente bloqueador de receptores α_2 -adrenérgicos (Figura 16 e Tabela 09). A naloxona na dose testada, não produziu efeito significativo ($55,26 \pm 3,95\%$), no trânsito normal ($71,10 \pm 2,37\%$).

4.2.4 Efeito dos canais de K^+ ATP dependentes na inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.

A glibenclamida (1 mg/kg, v.o.), um bloqueador dos canais de K^+ ATP dependentes foi capaz de reverter a redução do trânsito gastrointestinal induzido pelo OECson como mostrado na Figura 17 e Tabela 10.

4.2.5 Efeito do OECson sobre o esvaziamento gástrico

A Figura 18 e a Tabela 11 ilustram o efeito do OECson na dose de 30 mg/kg, v.o, sobre o esvaziamento gástrico. Como pode ser observado, o grupo pré-tratado com o veículo (controle) apresentou uma média da concentração de vermelho de fenol de $2,38 \pm 0,35$. Já o grupo que recebeu o tratamento com OECson na dose de 30 mg/kg, reduziu a concentração de vermelho de fenol no estômago para $1,36 \pm 0,13$, aumentando, assim, significativamente o esvaziamento gástrico.

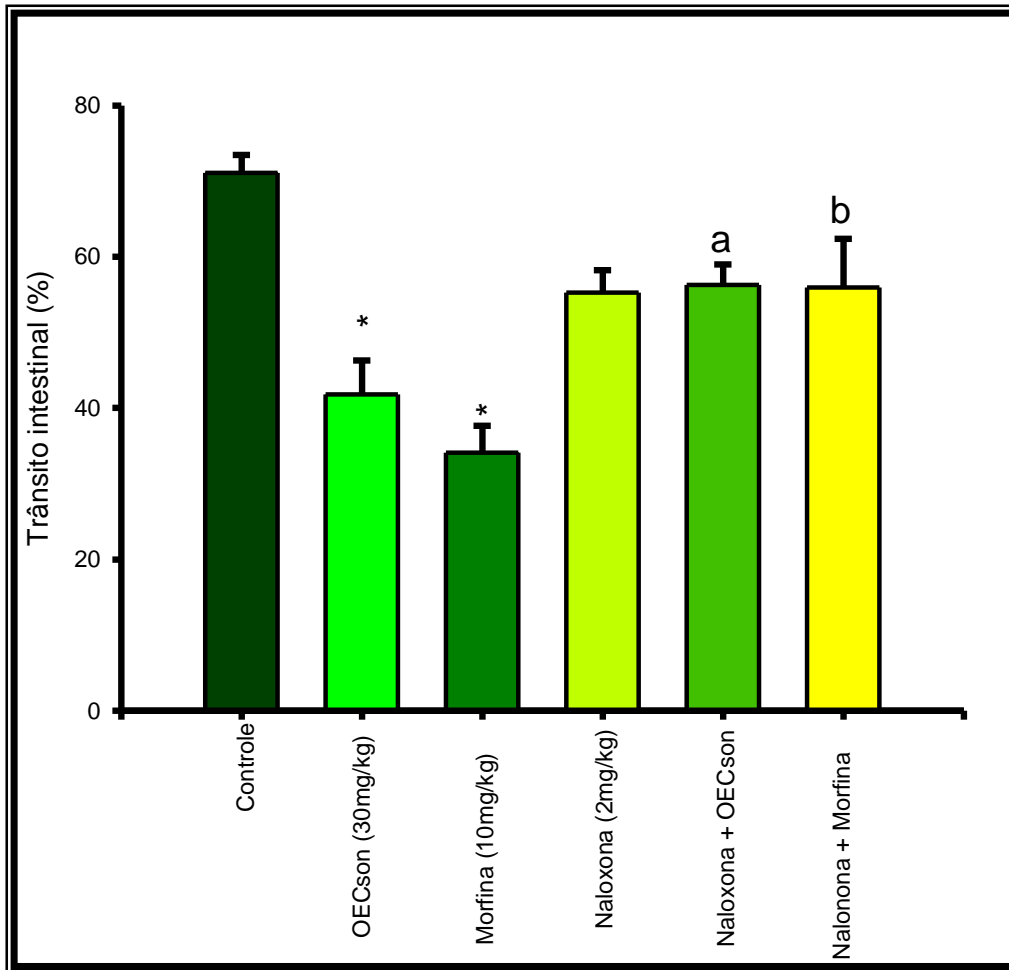


Figura 15 - Efeito da naloxona sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson. O OECson (30 mg/kg, v.o.), veículo (Controle), naloxona (2 mg/kg, s.c.) e morfina (10 mg/kg, s.c.) foram administrados 30 minutos antes da administração do carvão ativo. Foram utilizados 07 animais por grupo. * $p < 0,05$ vs controle. a - $p < 0,05$ vs. OECson. b - $p < 0,05$ vs. Morfina (ANOVA e teste de Student Newman Keuls).

Tabela 08 - Efeito da naloxona sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.

Tratamento	Dose (mg/kg)	% do trânsito intestinal	% de inibição
Controle	-	71,10 ± 2,37	-
OECson	30 (v.o.)	41,82 ± 4,42 *	41,19 %
Morfina	10 (s.c.)	34,12 ± 3,51 *	52,02 %
Naloxona	2 (s.c.)	55,26 ± 2,98	22,28 %
Naloxona + OECson	2 (s.c.) + 30 (v.o.)	56,30 ± 2,68 ^a	20,82 %
Naloxona + Morfina	2 (s.c.) + 10 (s.c.)	55,96 ± 6,40 ^b	21,30 %

Os dados representam a média ± E.P.M. da porcentagem do trânsito intestinal. O OECson (30 mg/kg, v.o.), veículo (Controle), naloxona (2 mg/kg, s.c.) e morfina (10 mg/kg, s.c.) foram administrados 30 minutos antes da administração do marcador (carvão ativo 10% em 5% de goma arábica). Foram utilizados 07 animais por grupo. A % de inibição corresponde o percentual de diminuição no percurso do carvão ativado. * p<0,05 vs controle. a - p<0,05 vs. OECson. b - p<0,05 vs. Morfina (ANOVA e teste de Student Newman Keuls).

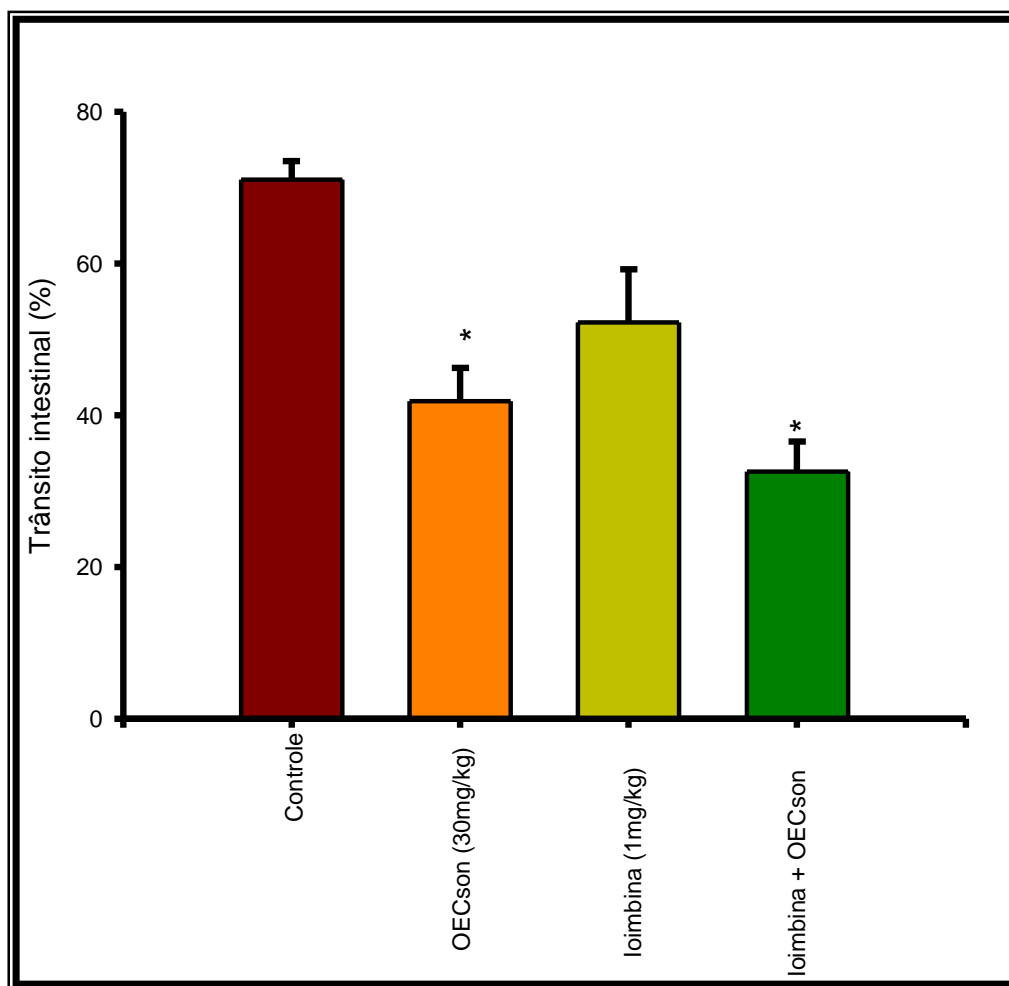


Figura 16 - Efeito da ioimbina sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson. O OECson (30 mg/kg, v.o.), veículo (Controle), ioimbina (1 mg/kg, i.p.) foram administrados 30 minutos antes da administração do carvão ativo. Foram utilizados 07 animais por grupo. * $p < 0,05$ vs controle (ANOVA e teste de Student Newman Keuls).

Tabela 09 - Efeito da ioimbina sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.

Tratamento	Dose (mg/kg)	% do trânsito intestinal	% de inibição
Controle	-	71,10 ± 2,37	-
OECson	30 (v.o.)	41,82 ± 4,42 *	41,19 %
Ioimbina	1 (i.p.)	52,24 ± 7,02	26,53 %
Ioimbina + OECson	1 (i.p.) + 30 (v.o.)	32,60 ± 3,95 *	54,15 %

Os dados representam a média ± E.P.M. da porcentagem do trânsito intestinal. O OECson (30 mg/kg, v.o.), veículo (Controle), ioimbina (1 mg/kg, i.p.) foram administrados 30 minutos antes da administração do marcador (carvão ativo 10% em 5% de goma arábica). Foram utilizados 07 animais por grupo. A % de inibição corresponde o percentual de diminuição no percurso do carvão ativado. *p<0,05 vs controle (ANOVA e teste de Student Newman Keuls).

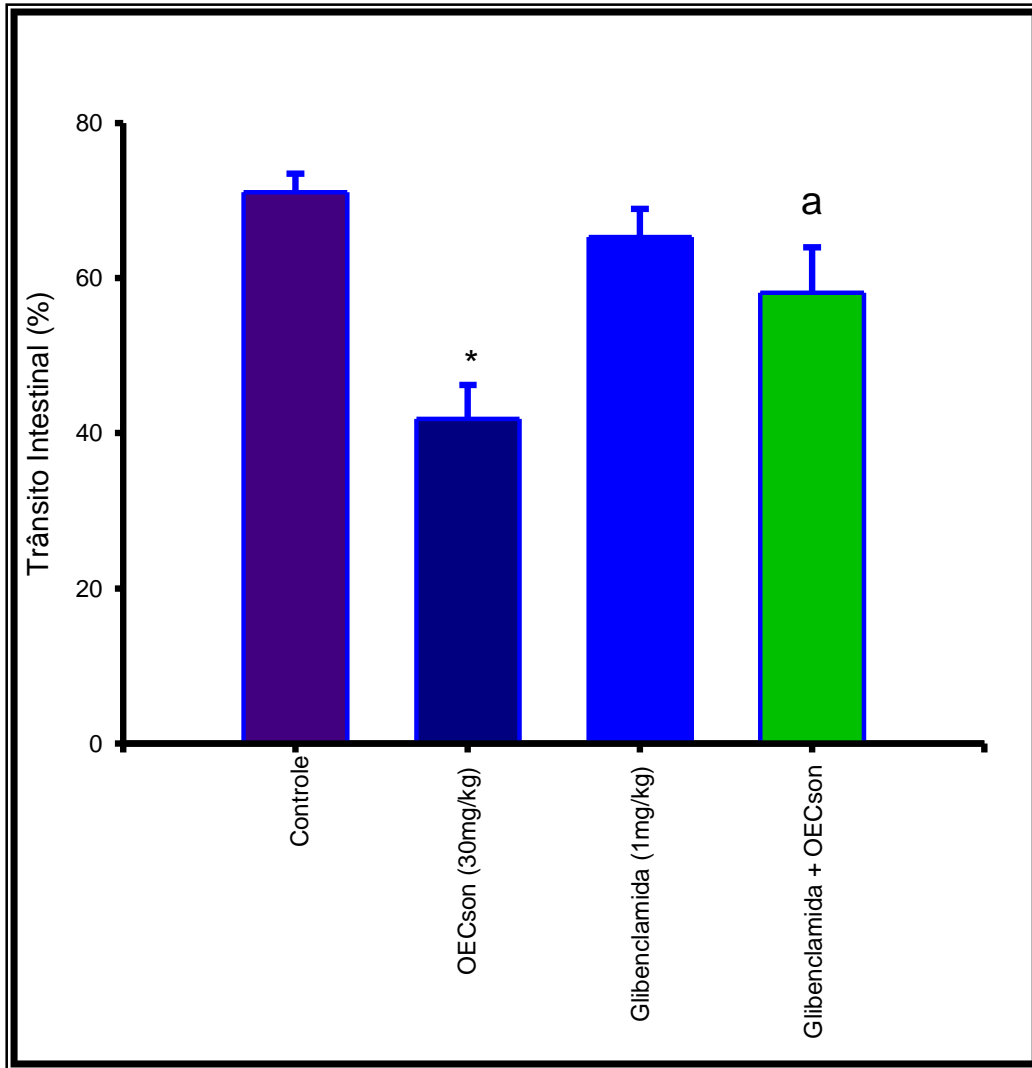


Figura 17 - Efeito da glibenclâmida sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson. O OECson (30 mg/kg, v.o.), veículo (Controle) e glibenclâmida (1 mg/kg, v.o.) foram administrados 30 minutos antes da administração do carvão ativo. Foram utilizados 07 animais por grupo. * $p < 0,05$ vs controle. a - $p < 0,05$ vs. OECson (ANOVA e teste de Student Newman Keuls).

Tabela 10 - Efeito da glibenclamida sobre a inibição do trânsito gastrointestinal causado pelo OECson.

Tratamento	Dose (mg/kg)	% do trânsito intestinal	% de inibição
Controle	-	71,10 ± 2,37	-
OECson	30 (v.o.)	41,82 ± 4,42 *	41,19 %
Glibenclamida	1 (v.o.)	65,26 ± 3,68	8,21 %
Glibenclamida + OECson	1 (v.o.) + 30 (v.o.)	58,08 ± 5,86 ^a	18,31 %

Os dados representam a média ± E.P.M. da porcentagem do trânsito intestinal. O OECson (30 mg/kg, v.o.), veículo (Controle) e glibenclamida (1 mg/kg, v.o.) foram administrados 30 minutos antes da administração do marcador (carvão ativo 10% em 5% de goma arábica). Foram utilizados 07 animais por grupo. A % de inibição compreende o percentual de diminuição no percurso do carvão ativado. *p<0,05 vs controle. a - p<0,05 vs. OECson (ANOVA e teste de Student Newman Keuls).

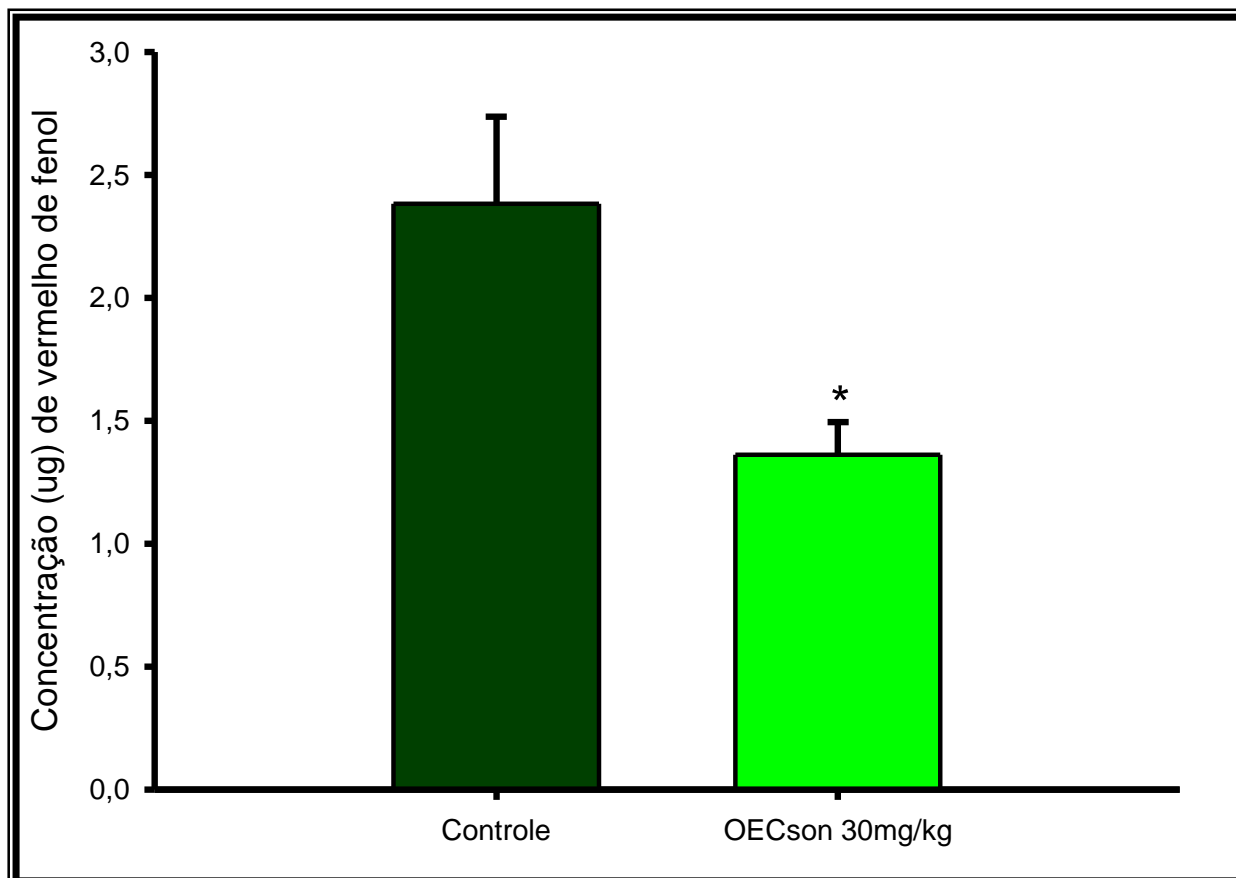


Figura 18 - Efeito do OECson sobre o esvaziamento gástrico. O OECson (30 mg/kg, v.o) e veículo (Controle) foram administrados 45 minutos antes da administração do vermelho de fenol. Foram 07 animais por grupo* $p < 0,05$ vs controle (ANOVA e Teste t-Student Newman Keuls).

Tabela 11 - Efeito do OECson sobre o esvaziamento gástrico.

Tratamento	Dose (mg/kg, v.o)	μg de vermelho de fenol/volume total no estômago
Controle	-	$2,38 \pm 0,35$
OECson	30	$1,36 \pm 0,13^*$

Valores estão expressos como média \pm E.P.M.

* $p < 0,05$ comparados ao controle (Teste t-Student-Newman-Keuls).

n = 07 animais

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O óleo essencial de uma planta é o conjunto de substâncias voláteis que lhe confere o aroma. Ele é extraído da planta, geralmente, pelo método de arraste do vapor d'água. Na sua composição química entram substâncias de diferentes grupos químicos como terpenos, sesquiterpenos, fenóis, aldeídos, álcoois, ácidos orgânicos, ésteres, cetonas etc. Além de conterem também vitaminas, hormônios, antibióticos e/ou anti-sépticos.

Os óleos essenciais extraídos de plantas possuem um papel bastante significativo na economia do homem, principalmente, por suas aplicações na indústria de cosméticos e perfumaria. Muitos dos óleos essenciais e seus constituintes apresentam várias atividades farmacológicas, e a pesquisa destes pode, talvez, produzir novos compostos fitoquímicos, a custos mais baixos, estimulando assim a indústria farmacêutica (SANTOS *et al.*, 1996).

É bem conhecido que o trato gastrointestinal é um sistema complicado, que envolve muitos fatores, incluindo, nervos, neurotransmissores, neuropeptídeos, e hormônios moduladores destas atividades ou funções. Por isso, vários mecanismos podem estar envolvidos nas atividades farmacológicas identificadas nos estudos com o OECson.

Existem evidências sugerindo que o consumo excessivo de álcool tem um importante papel na etiologia da úlcera péptica em humanos (STERMER, 2002). Apesar destas lesões produzidas pelo agente necrozante em roedores não representarem integralmente as características da úlcera que se desenvolve em humanos (pois essas lesões nos roedores são superficiais e temporalmente agudas), esse modelo tem validade preditiva para a pesquisa de novas drogas potencialmente efetivas para o uso clínico. Sendo assim, o etanol é largamente utilizado para induzir experimentalmente úlceras gástricas em animais (LOGUERCIO *et al.*, 1993).

Estudos têm demonstrado que o efeito do etanol na mucosa gástrica está relacionado à produção de radicais livres, devido ao dano direto às células da mucosa gástrica e conseqüentemente, peroxidação lipídica e à diminuição dos níveis de compostos que contêm os grupos sulfidril (SH) não protéicos na mucosa gástrica (MIZUI & DOTEUCHI, 1986). Os compostos com grupo SH tais como a glutathiona e os agentes que modificam os grupos SH protegem a mucosa gástrica dos fatores agressivos, pois, limitam a produção de radicais livres, por ligação com glutathiona, que é o maior componente endógeno do “pool” dos grupos sulfidril (SH) não protéicos, sendo assim relatado como protetor celular (KONTUREK *et al.*, 1984; AVILA *et al.*, 1996). O papel protetor destes grupos SH endógenos foi demonstrado em ferimento gástrico induzido por etanol (AVILA *et al.*, 1996).

Os danos causados pelo etanol na mucosa gástrica devem-se ao distúrbio na microcirculação da mucosa, isquemia e aparecimento de radicais livres, inibição das prostaglandinas e diminuição da produção de muco. Entre outros fatores está também a degranulação dos mastócitos e liberação de mediadores vasoativos como a histamina, que age na microvasculatura, desencadeando uma série de eventos que podem conduzir danos ao tecido submucoso (OATES & HAKKINEN, 1988; SAMONINA *et al.*, 2004).

Os resultados obtidos no modelo de úlceras induzidas pelo etanol em camundongos, apresentaram-se com proteção significativa de 62,48 e 81,44%, usando doses do OECson de 30 e 100 mg/kg, respectivamente. O OECson também apresentou potente efeito gastroprotetor, mesmo em doses baixas, atingindo mais de 50% de efeito protetor com as doses de 3 e 10 mg/kg. O etanol produz lesões necrotizantes na mucosa gástrica por ação direta tóxica, reduzindo a secreção de bicarbonato e a produção de muco (MARHUENDA *et al.*, 1993). Os produtos da via da 5-lipooxigenase pode também ter um papel importante no desenvolvimento de úlcera, induzida por agentes irritantes como o etanol (LANGE *et al.*, 1985). Koo *et al.* (1986) sugerem que há depleção de muco da parede gástrica nas úlceras induzidas pelo etanol, sendo este o mecanismo provável pela lesão gástrica.

Os resultados descritos acima são relevantes haja vista que Tambe *et al.* (1996) mostraram que o *trans*-cariofileno, um sesquiterpeno encontrado no OECson, quando administrado via oral exerceu efeito citoprotetor gástrico, sendo capaz de inibir drasticamente as injúrias na mucosa gástrica de ratos induzidas por agentes necrosantes (etanol e HCl). Portanto, podemos especular que o efeito do OECson neste modelo, deve-se, pelo menos em parte, a presença deste constituinte na sua composição química.

Drogas antiinflamatórias não-esteroidais, como indometacina, são conhecidas como indutoras de úlcera gástrica durante o curso da terapia antiinflamatória por múltiplos mecanismos, incluindo ação irritante local, aumento da secreção ácida gástrica, redução do fluxo sanguíneo e inibição da síntese da prostaglandinas pela via das ciclooxygenases (COX) (RAINSFORD, 1987). Foram caracterizadas duas isoformas da enzima COX, ciclooxygenase-1 (COX-1) constitutiva, que produz PGs capazes de proteger o estômago, fortalecendo fatores defensivos da mucosa gástrica, tais como a estimulação da síntese de muco promovendo a manutenção da mucosa gástrica; e ciclooxygenase-2 (COX-2) induzida por estímulos inflamatórios e que produz PGs participantes do processo da dor e que intensificam a inflamação (SMITH & DEWITT, 1995). A secreção de muco e bicarbonato também é regulada pela biossíntese de prostaglandinas, e as drogas antiinflamatórias não-esteroidais podem reduzir a secreção de ambos aumentando a susceptibilidade de lesões da mucosa gástrica (FIORUCCI *et al.*, 2001).

Com o objetivo de avaliarmos a capacidade do OECson em inibir os danos gástricos causados pelas DAINes, realizamos um teste bastante utilizado para estudo de drogas antiulcerogênicas, o modelo de úlcera induzida por indometacina (LANZA *et al.*, 1995; GONZALEZ *et al.*, 2001). O OECson (30 e 100 mg/kg) promoveu uma significativa inibição do processo de ulceração induzido por indometacina. Vale ressaltar que o OECson (3 e 10 mg/kg) também foi capaz de produzir uma proteção contra as lesões gástricas induzidas pela indometacina. Esse resultado indica um possível envolvimento da estimulação da síntese de prostaglandinas.

Nas lesões gástricas induzidas pelo estresse, os resultados indicam que o OECson não previne os danos na mucosa gástrica. O omeprazol (10 mg/kg) promoveu uma inibição de 67,14%, com significância estatística. LAUDANNO *et al.* (1995) constataram em modelos de úlceras gástricas induzidas pelo estresse, em ratos, proteção de 99% quando administraram omeprazol 30mg/kg ou lansoprazol 30mg/kg.

Diversos fatores causados pelo estresse podem levar ao aparecimento de úlceras gástricas. Esses fatores alteram os mecanismos próprios da defesa gástrica como: diminuição da barreira de muco e bicarbonato que neutralizam o ácido que se difunde através da camada, aumentando assim a secreção ácida que resulta numa hiperacidez e diminuição do pH gástrico (MURAKAMI *et al.*, 1985). Também ocorre uma diminuição do fluxo sangüíneo que promove a redução dos níveis de oxigênio causando uma maior suscetibilidade à doença além de produzir radicais livres (DUERKSEN, 2003).

Os inibidores da bomba de próton são anti-secretores gástricos mais potentes (duas a dez vezes) do que os anti-histamínicos H₂, devido ao seu local de ação. Agem na fase final, desde a produção do ácido pelas células parietais à liberação de íons prótons. Ainda que a vida média do fármaco seja muito curta (0,5-1 h), o efeito anti-secretório perdura por mais de 24 h devido a sua ligação irreversível com a bomba de próton (MCTAVISH *et al.*, 1991). Deste modo, produz seu efeito anti-secretor independente do estímulo secretor.

O omeprazol é um potente inibidor da secreção gástrica no homem e nos animais (OLBE *et al.*, 1982). O mecanismo anti-secretório do omeprazol depende do bloqueio da bomba de prótons, H⁺/K⁺ - ATPase na célula parietal (FELLENIOUS *et al.*, 1981). O omeprazol é conhecido pela sua proteção contra as lesões induzidas por muitos agentes ulcerogênicos, como estresse por retenção e frio, choque hemorrágico por provável aumento de muco (HAGA *et al.*, 1988; BLANDIZZI *et al.*, 1994 e 1995), embora algumas evidências indiquem que este inibidor da bomba de prótons não tenha nenhuma proteção contra as lesões causadas pela indometacina e o álcool (PIOTROWSKI *et al.*, 1997; SLOMIANY *et al.*, 1999). É provável que as

funções do omeprazol não sejam somente de um inibidor da bomba de próton, podendo agir também como agente antiinflamatório, um antioxidante ou um estimulador da secreção gástrica de muco.

Na tentativa de determinar a participação de fatores protetores na proteção da mucosa gástrica contra o etanol, quantificamos a concentração de muco gástrico e grupos sulfidrílicos não-protéicos (SH-NP), dois fatores importantes de proteção da mucosa gástrica em animais com lesão gástrica induzida pelo etanol.

O pré-tratamento com OECson (30 e 100 mg/kg) não alterou os níveis da produção de muco. Os resultados obtidos até o momento sugerem que o OECson pode estar exercendo algum mecanismo de citoproteção, que não está envolvido com a manutenção dos níveis de muco.

O muco é um dos principais fatores de defesa da mucosa contra agentes agressivos. Serve como uma barreira física sobre a mucosa e é continuamente secretado por células epiteliais (BI & KAUNITZ, 2003). Sua produção pode ser estimulada por muitos mediadores, entre eles fatores do crescimento, acetilcolina, óxido nítrico e prostaglandinas (ICHIKAWA *et al.*, 2000).

A mucosa gástrica normalmente apresenta altas concentrações de glutathione reduzido (GSH), o principal componente do estoque endógeno de grupos sulfidrílicos não-protéicos (SH-NP) (BOYD *et al.*, 1979). O pré-tratamento com OECson (30 e 100 mg/kg) não alterou os níveis de SH-NP. O fato do OECson não interferir na produção de SH-NP, indica que outros mecanismos, e não a restauração de GSH, podem ser responsáveis pelo efeito gastroprotetor do OECson. No entanto, conforme AYKAÇ *et al.* (1985) o aumento da atividade das enzimas antioxidantes GSH peroxidase e GSH transferase, que são usualmente catalizadas na mucosa gástrica ocorre somente após três semanas de tratamento com o agente agressor. Sendo assim, este mecanismo necessita de investigações posteriores.

Para esclarecermos outras vias envolvidas no mecanismo de ação do efeito protetor gástrico do OECson, será necessário utilizarmos outras técnicas *in*

vivo e *in vitro* de avaliação, como por exemplo, a que avalia a atividade anti-secretora ácida gástrica, como a ligadura pilórica e determinação da H^+ K^+ - ATPase, pois estas técnicas possibilitam observar a influência sobre a taxa de secreção ácida gástrica. Esse é um parâmetro cujo aumento pode causar ulceração na mucosa por reduzir os fatores protetores e lesar diretamente as células da mucosa do estômago, e que, quando inibido, favorece a restauração da mucosa lesada (JAINU & DEVI, 2006). Para isso faz-se necessária a complementação da avaliação que permite um estudo mais específico desses mecanismos.

Os resultados do estudo mostram que o OECson administrado via oral na dose de 30 mg/kg, semelhante a morfina, um agonista opióide, reduziu o trânsito intestinal em camundongos, isto pode indicar uma possível propriedade anti-diarréica, que precisa ser melhor investigada em estudos subseqüentes.

Estudos sugerem que receptores μ -opióides contribuem para o efeito anti-trânsito induzido por opióides em roedores (BURKS *et al.*, 1988), provavelmente envolvendo os canais de K^+ ATP dependentes (POGGIOLI *et al.*, 1995). Os resultados do presente estudo sugerem um envolvimento de receptores μ -opióides no efeito anti-trânsito do OECson, como na morfina. O retardo no trânsito causado pelo OECson e morfina foi significativamente bloqueado pela naloxona, um antagonista de receptores μ -opióides (RAMADABRAM & BANSINATH, 1990), mas não foi pela ioimbina, um antagonista de receptores α_2 -adrenérgicos (STARKE *et al.*, 1975), sugerindo um mecanismo opióide e não um adrenérgico.

A reversão pela naloxona do efeito anti-trânsito do OECson não pode ser explicado somente pela ação direta do OECson nos receptores opióides. Uma possível explicação pode ser dada pelo OECson estimular a liberação de alguns peptídeos endógenos seletivos de receptores μ -opióides semelhantes a endorfinas e endomorfina (HUGHES *et al.*, 1975; ZADINA *et al.*, 1997). Os peptídeos citados anteriormente, embora não estudados por seus efeitos anti-trânsito, vem sendo acompanhados por promover analgesia em camundongos com uma potência similar a da morfina (ZADINA *et al.*, 1997).

A sensibilidade da naloxona para receptores μ -opioides é muito alta em baixas doses, embora em altas doses este bloqueio seja mais sensível aos receptores δ - e ϵ -opioides (STEIN *et al.*, 1989). O fato da reversibilidade do efeito anti-trânsito do OECson com uma baixa dose de naloxona (2 mg/kg) sugere ativação seletiva de receptores μ -opioides nesta ação.

Os efeitos anti-diarréicos da morfina tem sido atribuídos a uma inibição direta da secreção intestinal de fluídos e eletrólitos, encontrados nos efeitos anti-trânsito. Plausivelmente a ação do OECson pelo menos em camundongos pode envolver receptores μ -opioides que seletivamente inibem o trânsito intestinal.

A droga anti-diabética, glibenclamida, é bem conhecida por seus efeitos moduladores nos canais de K^+ ATP dependentes. A glibenclamida bloqueia os canais de K^+ ATP dependentes causando desse modo uma despolarização da membrana e influxo de cálcio através dos canais de Ca^{2+} voltagem dependentes (BOYD, 1988). Estes canais de K^+ ATP dependentes são presentes no músculo liso intestinal, e são abertos por drogas semelhantes a cromakalim e pinacidil (SUN & BENISHIN, 1994; POGGIOLI *et al.*, 1995). Esses canais de K^+ ATP dependentes quando abertos podem hiperpolarizar e relaxar o músculo liso intestinal, estimulando a absorção de NaCl nas células vilosas podendo exercer uma atividade anti-diarréica (POGGIOLI *et al.*, 1995). Interessantemente, os resultados deste estudo mostram que a glibenclamida foi capaz de reverter o efeito inibitório do OECson no trânsito gastrointestinal.

SUNITA *et al.* (1994) tem mostrado que a glibenclamida, que bloqueia os canais de K^+ ATP dependentes, falham em antagonizar a ação intestinal da morfina, mas a cromakalim e pinacidil, abrem os canais de K^+ ATP dependentes, podendo inibir a propulsão intestinal, neste aspecto comparando-se favoravelmente a morfina (POGGIOLI *et al.*, 1995). Essas diferenças podem ser resultado de uma natureza heterogênea de vários tipos de canais de K^+ , a existência de vários subtipos dentro de cada tipo de canal de K^+ (BOLTON & BEECH, 1992; INAGAKI *et al.*, 1996; CLEMENT *et al.*, 1997) e possivelmente de variações na expressão de canais de K^+ entre tecidos e órgãos. Além disso, estudos são necessários para esclarecer o exato

papel dos canais de K⁺ ATP dependentes no efeito anti-trânsito do OECson, usando outros moduladores de canais de K⁺, que não a glibenclamida.

Sendo assim, este estudo demonstrou que o OECson retarda o trânsito intestinal possivelmente envolvendo receptores μ -opioides. No estômago, os opioides são sintetizados e processados localmente e receptores μ -opioides são encontrados na parede gastrointestinal (O'DONOHUE & DORSA, 1982). Portanto sugere-se que o OECson estimula os receptores μ -opioides e retarda o trânsito através de um mecanismo opioide. Isto pode explicar também o fato de o OECson possuir uma atividade analgésica. Esses achados podem também estar relacionados à atividade antinociceptiva do OECson encontrada por CARNEIRO LOUREIRO (2003).

A motilidade intestinal está diretamente relacionada com a velocidade de esvaziamento gástrico. O OECson, aumentou significativamente o esvaziamento gástrico, e devido a esse fator, ele pode estar atuando para promover a proteção da mucosa gástrica através do aumento da motilidade gastrointestinal, assim, o esvaziamento gástrico aumentado diminuiria a quantidade de ácido presente no estômago e reduziria o efeito agressor do ácido. A via colinérgica que inerva a camada de músculo circular do TGI, atuando nos receptores M1 e M3, é a principal responsável pela motilidade gastrointestinal (Revisado por HANSEN, 2003), e a alteração dessa função está relacionada com distúrbios gastroesofágicos.

Os agentes anti-colinérgicos, incluindo a atropina, são conhecidos inibidores da motilidade gástrica, efeito que pode levar à demora na cicatrização das úlceras gástricas, via retardo do esvaziamento gástrico (DRAGSTEDT & WOODWARD, 1970). O esvaziamento gástrico é uma das funções motoras mais relevantes do trato gastrointestinal (HEADING *et al.*, 1992). Entre as suas funções, está a regulação da velocidade de absorção de nutrientes e drogas (McHUGH, 1983) por controlar as interrelações complexas de mecanismos miogênicos neurais e hormonais (COOKE, 1975). O esvaziamento gástrico de líquidos e sólidos é controlado por diferentes partes do estômago. O esvaziamento dos líquidos é

controlado pela pressão fúndica intraluminal, enquanto que as contrações da região antral controlam o esvaziamento de sólidos (WILBUR & KELLY, 1973).

No presente estudo o OECson reduziu o trânsito intestinal em camundongos e foi capaz de aumentar o esvaziamento gástrico. Esta ação do OECson em retardar o trânsito intestinal parece não interferir nos outros achados experimentais, onde ficou bem clara uma eficiente ação gastroprotetora/anti-úlceras do OECson.

Aproximadamente 80% da população de países em desenvolvimento apresentam infecção gástrica por *H. pylori*, essa infecção pode contribuir para o desenvolvimento de doenças como gastrite, úlcera e câncer de estômago. O atual tratamento das úlceras, nas quais existe a presença da bactéria, é realizado com a administração de antibióticos e inibidores de bomba em conjunto, que tornam bastante elevado o custo da terapia. Esse alto custo da terapia é uma dificuldade ao tratamento, principalmente em países em desenvolvimento, levando a falha terapêutica e reincidência da úlcera pela não erradicação da bactéria (BLASER & BERG, 2001).

Vale ressaltar que produtos naturais também podem contribuir para a terapêutica dos distúrbios gástricos, fornecendo um tratamento talvez mais acessível para atender uma grande parcela da população brasileira (70-80%) que não tem poder aquisitivo satisfatório para participar do mercado consumidor (FERREIRA, 1998).

Embora os resultados demonstrem atividade antiulcerogênica do OECson, ainda é muito cedo para estabelecer o exato mecanismo de ação. São necessárias mais investigações complementares, além da avaliação dos seus constituintes para esclarecer os mecanismos de ação.

Baseado nos dados experimentais descritos neste trabalho, onde o OECson produziu efeito antiulcerogênico nos modelos de lesões gástricas induzidas por etanol e indometacina, demonstrou-se que o OECson apresenta efeitos no TGI,

justificando o seu uso popular medicinal nos tratamentos dos distúrbios gastrointestinais.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Os dados obtidos, no presente estudo, com o Óleo essencial de *Croton sonderianus* (OECson) nos permite concluir:

- ü Os dados apresentados neste trabalho estabelecem uma atividade gastroprotetora do OECson em lesões gástricas agudas, induzidas pelo etanol e indometacina. O mecanismo pelo qual esse efeito é produzido, provavelmente envolve a aceleração do esvaziamento gástrico.
- ü O OECson não alterou a secreção de muco gástrico e de grupamentos sulfidrílicos não-protéicos.
- ü O OECson reduziu o trânsito intestinal em camundongos e foi capaz de acelerar o esvaziamento gástrico em ratos.
- ü Este estudo demonstrou que o OECson retarda o trânsito intestinal possivelmente envolvendo receptores μ -opióides, envolvendo provavelmente os canais de K⁺ ATP dependentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDON, A.P.V. Efeito antinociceptivo e antiedematogênico do óleo essencial de *Croton nepetaefolius*. Fortaleza, 2000. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Ceará.

ABITOL, R. A. Doença ulcerosa péptica. In: Medstudents: Rotinas de Clínica Médica. Disponível em: <http://www.medstudents.com.br/rotinas/clinmed/dup.htm>. Acesso em 19/09/07.

ALBUQUERQUE, A.A.; SORENSON, A.L.; LEAL-CARDOSO, J.H. Effects of essential oil of *Croton zehntneri*, and of anethole and estragole on skeletal muscles. *Journal of Ethnopharmacology*, v.49, n.1, p.41-49, 1995.

AL-HARBI, M.M.; QURESHI, S.; RAZA, M.; AHMED, M.M.; AFZAL, M.; SHAH, A.H. Gastric antiulcer and cytoprotective effect of *Commiphora molmol* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v.55, p.141-150, 1997.

ALLEN, A.C. 4 novas espécies de *Croton* L (Eufobiaceae) do Rio Grande do Sul. *Ciência e Cultura*, v.28, p.406, 1976.

AMARAL, J.F. Atividade antiinflamatória, antinociceptiva e gastroprotetora do óleo essencial de *Croton sonderianus* Muell. Arg. Fortaleza, 2004. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. PORTARIA SVS nº 6, de 31 de janeiro de 1995: estabelece definições e procedimentos de registro de produtos fitoterápicos, e dá outras providências (DOU de 06.02.95). REFORMULADA EM 2000. RESOLUÇÃO – RDC N° 17 DE 24/02/2000 – MS/ANVISA: dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.

ARAÚJO, E.C.; VIEIRA, M.E.Q.; CANTARELLI, R.F. Valor nutritivo e consumo voluntário de forrageiras nativas da região semi-árida de Pernambuco. V-Marmeleiro (*Croton sonderianus* Muell. Arg). Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia, Fortaleza - Ceará, p.263-265, 1996.

ARROYO, M.T.; FORNE, M.; de ARGILA, C.M.; FEU, F.; ARENAS, J.; de la VEJA, J.; GARRIGUES, V.; MORA, F.; CASTRO, M.; BUJANDA, L.; COSME, A.; CASTIELLA, A.; GISBERT, J.P.; HERVAS, A.; LANAS, A. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter*, v. 9(3), p. 249-54, 2004.

AVILA, J.R.; LASTRA, C.A.; MARTIN, M.J.; MOTILVA, V.; LUGUE, I.; DELGADO, D.; ESTEBAN, J.; HERRERIAS, J. Role of endogenous sulphhydryl and neutrophil infiltration in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by piroxicam in rats. *Inflammation Research*, v. 45, p. 83-88, 1996.

AYKAÇ, G.; UYSAL, M.; YALCIN, A.S.; KOCAK-TOKER, N.; SIVAS, A.; OZ, H. The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology*, v.36, n.1, p. 71-76, 1985.

BARRETO, J.E.F. Efeito gastroprotetor do óleo essencial de *Croton zehntneri* Pax. Et. Hoff. Fortaleza, 2005. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Ceará.

BARROS, D. Fitomedicamentos na indústria brasileira. *Phytomedica*, ano 1, v. 1. Disponível no endereço: http://www.ache.com.br/arquivo/institucional/phytomedica_jornal/numero5.pdf.

BAYIR, Y.; ODABASOGLU, F.; CAKIR, A.; ASLAN, A.; SULEYMAN, H.; HALICI, M.; KAZAZ, C. The inhibition of gastric mucosal lesion, oxidative stress and neutrophil-infiltration in rats by the lichen constituent diffractaic acid. *Phytomedicine*, v. 13, p. 584–590, 2006.

BERNARDI, M.M.; DE SOUZA-SPINOSA, H.; BATATINHA, M.J.M.; GIORGI, R. Croton zehntneri: possible central nervous system effects in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, v.33, p.285-288, 1991.

BERK, J.E.; HAUBRICH, W.; KALSER, M.H.; ROTH, J.L.A.; FENTON, S. *Bockus Gastroenterologia*. 4 ed. Livraria Editora Santos, 415 p, 1991.

BERNE, R.M.; LEVY, M.N.; KOEPPEN, B.M.; STANTON, B.A. *Fisiologia*. 5 ed. Elsevier Editora Ltda, 2004.

BEZERRA, M.A.C. *Alpinia speciosa* Schum: Estudo das frações fixas e do óleo essencial. Fortaleza, 1994. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará.

BEZERRA, M. A. C.; LEAL-CARDOSO, J. H.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; CRIDDLE, D. N.; FONTELES, M. C. Myorelaxant and antispasmodic effects of the essential oil of *Alpinia speciosa* on rat ileum. *Phytotherapy Research*, v.14, n.7, p.549-551, 2000.

BI, L.C.; KAUNITZ, J.D. Gastroduodenal mucosal defense: an integrated protective response. *Curr. Opin. Gastroenterol*, v.19, p. 526-532, 2003.

BIZZOZERO G. VEBER, die schlauchformigen drusen des magendarmkanal und die beziehungen ihres epithels zu dem oberflachepithel der scheidhaut. *Arch Mikrobiol. Anat.* v.42, p.82-152, 1893.

BLANDIZZI, C; GHERADI, G.; NATALE, G.; MARVEGGIO, C.; DEL TACCA M. Protective action of omeprazole against gastric mucosal injury induced by hemorrhagic shock in rats. *Digestive Disease and Sciences*, v.39, p. 2109-2117, 1994.

BLANDIZZI, C.; GHERADI, G.; NATALE, G.; MARVEGGIO, C.; DEL TACCA M. Mechanisms of protection by omeprazole against experimental gastric mucosal damage in rats. *Digestion*, v.56, p. 220-229, 1995.

BLASER, M. J.; BERG, D. E. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 107, n. 7, p. 767-773, 2001.

BLUMENTHAL, M.; GOLDBERG, A.; BRINCKMANN, J. The complete german commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines. **Boston: Integrative Medicine Communications**. p. 419-421, 2000.

BOLTON, T.B.; BEECH, D.J. Potassium channel modulators. In: WESTON, A.W.; HAMILTON, D.C. *Smooth Muscle Potassium Channels: Their Electrophysiology and Function*. **Blackwell, Oxford**, p. 144–180, 1992.

BOYD, S.C.; SASAME, H.A.; BOYD, M.K. High concentration of glutathione in glandular stomach: possible implications for carcinogenesis. *Science*, v.205, p. 1010-1112, 1979.

BOYD, A.E. Sulfonylurea receptors, ion channels, and fruit flies. *Diabetes*, v. 37, p. 847–850, 1988.

BRAGA, R. *Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará*. 3 ed. **Fortaleza: Escola Superior de Agricultura de Mossoró**, 1976.

BRITO, A.R.M.S. How to study pharmacology of medicinal plants in underdeveloped countries. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 54, p. 131-138, 1996.

BURKS, T.F.; FOX, D.A.; HIRNING, L.D.; SHOOK, J.E.; PORRECA, F. Regulation of gastrointestinal function by multiple opióide receptors. *Life Science*, v.43, p. 2177-2181, 1988.

CALIXTO, J.B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.33, p.179-189, 2000.

CALIXTO, J. B. Estudo farmacológico pré-clínico de plantas medicinais. In: YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna. 1 ed. Chapecó: Argos, 2001.

CALIXTO, J. B. Biodiversidade como fonte de medicamentos. *Ciência e Cultura*, vol.55, no.3, p.37-39, 2003.

CARNEIRO-LOUREIRO, A.C. Efeito antiedematogênico e antinociceptivo do óleo essencial de *Croton sonderianus* Muell. Arg. Fortaleza, 2003. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Ceará.

CATUNDA JÚNIOR, F.E.A.; LUCIANO, J.H.S.; MORAIS, S.M. Atividade antioxidante de óleos essenciais de plantas do Nordeste do Brasil. *Revista Ciência e Tecnologia*, v.4, p.23-29, 2002.

CHAPADEIRO, E.; LOPES, E. R.; RASO, P.; TAFURI, W. L. Bogliolo. Patologia. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987.

CLEMENT, J.P.; KUMJILWAR, K.; GONZALEZ, G.; SCWANSTECHER, M.; PANTEN, U.; ANGUIAR-BRYAN, L.; BRYAN, J. Association and stoichiometry of KATP channel subunits. *Neuron*, v.18, p. 827–838, 1997.

COELHO-DE-SOUZA, A.N. Estudo dos efeitos do óleo essencial do *Croton zehntneri* e de seus principais constituintes, anetol e estragol, sobre parâmetros contráteis de músculo liso. Fortaleza, 1997. Tese (Doutorado em Farmacologia). Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará.

COELHO-DE-SOUZA, A.N.; BARATA, E.L.; MAGALHÃES, P.J.C.; LIMA, C.C.; LEAL-CARDOSO, J.H.: Effects of the essential oil of *Croton zenthneri*, and its constituent estragole on intestinal smooth muscle. *Phytotherapy Research*, v.11, p.299-304, 1997.

COELHO-DE-SOUZA, A.N.; CRIDDLE, D.N.; LEAL-CARDOSO, J.H. Selective and modulatory effects of the essential oil of *Croton zenthneri* on isolated smooth muscle preparations of the guinea pig. *Phytotherapy Research*, v.12, p.189-194, 1998.

CONSOLINI, A. E.; BALDINI, O. A. N.; AMAT, A. G. Pharmacological basis for empirical use of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae) as antihypertensive. *Journal of Ethnopharmacology*, v.66, p. 33-39, 1999.

COOKE, A.R. Control of gastric emptying and motility. *Gastroenterology*, v.68, p. 804-816, 1975.

CORNE, S. J.; MORRISEY, SM.; WOODS. R.J. A method for the quantitative estimation of gastric barrier mucus. *Journal of Physiology (Lond)*, v.242, p.116-117, 1974.

CONTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. *Patologia Estrutural e Funcional*. 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1996.

CONTRAN, R. S., KUMAR, V., COLLINS, T. *Robbins Pathologic Basic of Disease*. 6 ed. Philadelphia, 1999.

CUNHA MELO, J.R.; PAULA CASTRO, L.; LANNA, J.C.B.D.; GUIMARÃES, J.T.; LANNA, J.M.D.S. Anatomia do estômago e anomalias do desenvolvimento. In: DANI, R.; CASTRO, L.D. *Gastroenterologia Clínica*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.1, p. 449-459, 1993.

CZESNIKIEWICZ-GUZIŁ, M.; BIELANSKI, W; GUZIŁ, T.J.; LOSTER, B.; KONTUREK, S.J. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and its implications in gastric

infection, periodontal health, immunology and dyspepsia. *Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 56, Supp 6, p. 77-89, 2005.

DANTAS, T.N.C. Contribuição ao conhecimento químico de plantas do nordeste: *Croton aff nepetafolius*. Fortaleza, 1979. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará.

DI STASI, L. C. Conceitos básicos na pesquisa de plantas medicinais. In: Plantas medicinais: arte e ciência - um guia de estudo interdisciplinar. Editora UNESP, 1996.

DJAHANGUIRI, B- The production of acut ulceration by indomethacin in the rat. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v.4, p.265-267,1969.

DOURADO, R.C.M. Contribuição ao conhecimento químico de plantas do Nordeste do Brasil: *Croton sonderianus* – Euphorbiaceae. Fortaleza, 2003. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual do Ceará.

DRAGSTEDT, L.R.; WOODWARD, E.R. Gastric stasis, a cause of gastric ulcer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v.6, p.243,1970.

DUCKE, A. Estudos botânicos no Ceará. *Anais Academia Brasileira de Ciências*, v.31, p.231, 1959.

DUERKSEN, R. D. Stress-related mucosal disease in critically ill patients. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v.17, n.3, p. 327-344, 2003.

EATON K.A., MORGAN D.R. KRAKOWKA S. Motility as a factor in the colonization of gnotobiotic piglets by *H. pylori*. *Journal of Medical Microbiology*, v.37, n.2, p.123-7, 1992.

EKBLAD, E.; MEI, Q.; SUNDLER, F.; Innervation of the gastric mucosa. *Microsc. Res. Tech*, v.48, n.5, p. 241-257, 2000.

ELFVIN, L.G.; LINDH, B.; HOKFELT, T. The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. *Annu. Rev. Neurosci*, v.16, p. 471-507, 1993.

FANG, S.; WU, R.; CHRISTENSEN, J. Intramucosal nerve cells in human small intestine. *J. Auton. Nerv. System*, v. 44, p. 129-136, 1993.

FELLENIUS, E.; BERGLINDH, T.; SACHS, G.; OLBE, L.; ELANDER, B.; SJÖSTRAND, S-E.; WALLMARK, B. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H⁺ + K⁺) ATPase. *Nature*, v.290, p. 159-61, 1981.

FERNANDES, A.G.; ALENCAR, J.W.; MATOS, F.J.A. Canelas silvestres nordestinas: aspectos botânicos, químicos e farmacológicos. *Ciência e Cultura*, v.32, p.26-33, 1971.

FERREIRA, S.H. Medicamentos a partir de plantas medicinais no Brasil. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, 1998.

FIORUCCI, S.; ANTONELLI, E.; MORELLI, A. Mechanism of non-steroidal anti inflammatory drug-gastropathy, *Clinical Review – Digest Liver Dis*, v.33 (Suppl.2), p. 35-43, 2001.

FORNAI, M.; NATALE, G.; COLUCCI, R.; TUCCORI, M.; CARAZZINA, G.; ANTONIOLI, L.; BALDI, S.; LUBRANO, V.; ABRAMO, A.; BLANDIZZI, C.; DEL TACCA, M. Mechanisms of protection by pantoprazole against NSAID-induced gastric mucosal damage. *Naunyn-Schmiedeberg's Archive Pharmacology*, v. 372, p. 79–87, 2005.

FORSELL, H. Gastric mucosal defence mechanisms. A brief review. *Gastroenterology*, p.23-28, 1988.

FORTES, J.C.; LOURENÇO, C.B.; GUEDES, M.I.F. Atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Croton argyrophylloides* Muell. Arg. In: **VIII Semana Universitária**, 2003, Fortaleza, UECE, 2003.

FOX, J.G.; WANG, T.C. *Helicobacter pylori* infection: pathogenesis. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 18, p.15–25, 2002.

FRANCO, E.A.P.; BARROS, F.R.M. Uso e diversidade de plantas medicinais no Quilombo Olho D'água dos Pires, Esperantina, Piauí. *Rev. Bras. Pl. Méd*, v. 8, n.3, p. 78-88, 2006.

GADHI, C.A.; BENHARREF, A.; JANA, M.; LOZNIEWSKI, A. Anti-*Helicobacter pylori* activity of *Aristolochia paucinervis* Pomel extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 75, p. 203-205, 2001.

GANOG, W.F. *Review of medical physiology*. 21 ed. San Francisco: Lange Medical Books, 2003.

GARRICK, T.; LEUNG, F.W.; BUACK, S.; HIRABAYASHI, K.; GUTH, P.H. Gastric motility is stimulated but overall blood flow is unaffected during cold restraint in the rat. *Gastroenterology*, v.91, n.1, p.141-148, 1986.

GLAVIN, G.B., SZABO, S. Experimental gastric mucosal injury. Laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. *The FASEB Journal*, v.6, p.825-831, 1992.

GONZALEZ, A.G.; FRAGA, B.M.; HERNANDEZ, M.G.; HANSON, J.R. The ¹³C NMR spectra of some ent-18-hydroxykaur-16-enes. *Phytochemistry*, v.20, p.846-847, 1981.

GONZALEZ, F.G.; PORTELA, T.Y.; STIPP, E.J.; DI STASI, L.C. Antiulcerogenic and analgesic effects of *Maytenus aquifolium*, *Sorocea bomplandii* and *Zolernia ilicifolia*. *Journal of Ethnopharmacology*, v.77, p. 41-47, 2001.

GOODMAN & GILMAN. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. McGraw-Hill Interamericana Editores, 9ª edição, 1434p, 1996.

GRUNDY, D.; AL-CHAER, E.D.; AZIZ, Q.; COLLINS, S.M.; KE, M.; TACHÉ, Y.; WOOD, J.D. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology*, v.130, n.5, p. 1391-1411, 2006.

GRYOLEWSKI, R.J.; SZCZEKLIK, A.; WANDZILAK, M. The effect of six prostaglandins, prostacyclin and iloprost on geration of superoxide anion by human polymorphonuclear leukocytes stimulated by zymosan or forml-methinyl-leucyl-phenylalanine. *Biochemical Pharmacology*, v.36, p.4209-4212, 1987.

GUPTA, M.; BRANS, Y.M. Gastric retention in neonates. *Pediatrics*, v.62, n.1, p.26-29, 1978.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. S.A., 2002.

GUTH, H; PAULSEN, G.; NAGATA, H. Histologic and microcirculatory changes in alcohol-induced gastric lesions in the rat. Effect of prostaglandin cytoprotection. *Gastroenterology*, v.87, n.5, p.1083-1090, 1984.

HAGA, K.; ASANO, K.; OSUGA, K.; MARUYAMA, Y. Effect of H⁺, K⁺ -ATPase inhibitor, omeprazol (OPZ), on gastric acid secretion and gastric or duodenal lesion. Comparison with an H₂-receptor antagonist, famotidine (FMD). *Folia Pharmacol Jpn (Nippon Yakuri Gakkai Zassghi)*, v.92, p. 39-47, 1988.

HANSEN, M.B. Neurohumoral Control of Gastrointestinal Motility. *Physiological Research*, v. 52, p. 1-30, 2003.

HAYASHI, K.; KAMIYA, M.; HAYASHI, T. Virucidal effects of the steam distillate from *Houttuynia cordata* and its components on HSV-1, Influenza Virus, and HIV. *Planta Medica*, v.61, n.3, p. 237-241, 1995.

HEADING, R.C.; BOLONDI, L.; CAMILLERI, M.; CONNALDESI, R.; HOROWITZ, M.; JEAN, R.; SCARPIGNATI, C. Working team report gastric emptying. *Gastroenterology Int.*, v.5, p. 203, 1992.

HOLZER, P. Gastroduodenal mucosal defense. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 16, p. 469–478, 2000.

HOOGERWERF, W.; PASRICHA, P.J. Agentes usados para o controle da acidz gástrica e no tratamento de úlceras pépticas e da doença do refluxo gastroesofágico. In: Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica, Joel Hardman e Lee E. Limbird, 10 ed. , Rio de Janeiro, 2003.

HOYLE, C.H.V.; BURNSTOCK, G. Neuromuscular transmission in the gastrointestinal tract. In: SCHULTZ, S.G.; WOOD, J.D. *Handbook of physiology*. Baltimore: America Physiological Society, v.13, p. 435-463, 1989.

HUGHES, J.; SMITH, T.W.; KOSTERLITZ, H.W.; FOTHERGILL, L.A.; MORGAN, B.A.; MORRIS, H.R. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, v.258, p. 577–579, 1975.

ICHIKAWA, T.; ENDOH, H.; HOTTA, K.; ICHIKAWA, K. The mucin biosynthesis stimulated by epidermal growth factor occurs in surface mucus cells, but not in gland mucus cells, of rat stomach. *Life Science*, v.67, p.1095-1101, 2000.

INAGAKI, N.; GONOI, T.; CLEMENT, J.P.; WANG, C.Z.; AGUILAR-BRYAN, L.; BRYAN, J.; SEINO, S. A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K⁺ channels. *Neuron*, v.16, p. 1011–1017, 1996.

JAINU, M.; DEVI, S. Antiulcerogenic and ulcer healing effects of *Solanum nigrum* (L.) on experimental ulcer models: Possible mechanism for the inhibition of acid formation. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 104, p. 156–163, 2006.

JOHNSON, L.R. Physiology of the gastrointestinal tract. 3 ed. New York: Raven Press, v.1, p. 929-976, 1994.

JOLLY, A.B. Botânica – Introdução à taxonomia vegetal. 4 ed. São Paulo: Editora Nacional, 1977.

KAGAWA, S.; AOI, M.; KUBO, Y.; KOTANI, T.; TAKEUCHI, K. Stimulation by Capsaicin of Duodenal HCO₃ Secretion via Afferent Neurons and Vanilloid Receptors in Rats Comparison with Acid-Induced HCO₃ Response. Digestive Diseases and Sciences, v. 48, n. 9, p. 1850–1856, 2003.

KHAN, A. H. Computer-assisted visualization and quantitation of experimental gastric lesions in rats. Journal of Pharmacology and Toxicological Methods, 2003.

KLEIMAN, R.L.; ADAIR, C.G.; EPHGRAVE, K.S. Stress ulcers: current understanding of pathogenesis and prophylaxis. Drug Intell Clin Pharm, v.22, n.6, p.452-460, 1988.

KONTUREK, S.J.; ROBERT, A. Cytoprotection of canine gastric mucosa by prostacyclin: possible mediator by increased mucosal blood flow. Digestion, v.25, p.155-163, 1982.

KONTUREK, S.J.; OBTULOWIEZ, W.; KWIECIEU, N.; OLEKSY, J. Generation of prostaglandin in gastric mucosa of patients with peptic ulcer disease. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory compounds. Scandinavian Journal of Gastroenterology, v. 19, Suppl 101, p. 75–77, 1984.

KONTUREK, S.J.; KONTUREK, P.C.; PAWLIK, T.; SLIWOWSKI, Z.; OCHMAŃSKI, W.; HAHN, E.G. Duodenal mucosal protection by bicarbonate secretion and its mechanisms. Journal of Physiology and Pharmacology, v. 55, p. 5-17, 2004.

KONTUREK, S.J.; KONTUREK, P.C.; BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, J.W.; PAWLIK, W.W. From nerves and hormones to bacteria in the stomach; nobel prize for achievements in gastrology during last century. *Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 56 (4), p. 507-530, 2005.

KONTUREK, S.J.; KONTUREK, P.C.; KONTUREK, J.W.; PLONKA, M.; CZESNIKIEWICZ-GUZIŁ, M.; BRZOZOWSKI, T.; BIELANSKI, W. *Helicobacter pylori* and its involvement in gastritis and peptic ulcer formation. *Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 57, Supp 3, p. 29-50, 2006.

KOO, M.W.L., OGLE, C.W., CHO, C.H. Effect of verapamil, carbenoxolone and *N*-acetylcysteine on gastric wall mucus and ulceration in stressed rats. *Pharmacology*, v. 32, p. 236-334, 1986.

KREISS, C.; BLUM, A.L. Epidemiology and risk factors of gastroduodenal ulcer. *Chirurgie*, v.67, n.1, p.7-13, 1996.

LACY, E.; ITO, S. Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with a prostaglandin. *Gastroenterology*, v.83, p.619-625, 1982.

LAHLOU, S.; LEAL-CARDOSO, J. H.; MAGALHÃES, P. J. C.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; DUARTE, G. P. Cardiovascular effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* in rats: Role of the Autonomic Nervous System. *Planta Medica*, v.65, p.553-557, 1999.

LAHLOU, S.; LEAL-CARDOSO, J. H.; MAGALHÃES, P. J. C. Essential oil of *Croton nepetaefolius* decreases blood pressure through an action upon vascular smooth muscle: studies in DOCA-salt hypertensive rats. *Planta Medica*, v.66, p.138-143, 2000.

LANGE, K.; PESKAR, B.A.; PESKAR, B.M. Stimulation of rat mucosal lenkotriene formation by ethanol. *Naunyn Schmiedebergs Archiv fur Pharmacologie*, v.27, p. 3305, 1985.

LANZA, L.L.; WALKER, A.M.; BORTNICHAK, E.A.; DREYER, N.A. Peptic ulcer and gastrointestinal hemorrhage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients younger than 65 years. *Arch. Intern. Med*, v. 155, p. 1371-1377, 1995.

LAUDANNO, O.M.; BEDINI, O.A.; CESOLARI, J.A.; SAN MIGUEL, P. Evaluacion de tratamientos en la prevencion de las lesiones agudas gastricas en el estres, en ratas. *Acta Gastroent. Latinoamer*, v.25, p.145-152, 1995.

LAWRENCE, G.H.M. *Taxonomy of vascular plants*. New York: Mac Millan, 1951.

LEMONS, T.L.G.; MONTE, F.J.Q.; GUIMARÃES, A.M. Composição química e atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Croton nepetaefolius*. In: *Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, Resumo*, p.103, 1992.

LEUNG, F.W.; ROBERT, A.; GUTH, P.H. Gastric mucosal blood flow in rats after administration of 16, 16-dimethyl prostaglandin E₂ at a cytoprotective dose. *Gastroenterology*, v.88, p.308-314, 1985.

LICHTENBERGER, L.M.; RICHARDS, J.E.; HILLS, B.A. Effect of 16, 16-dimethyl prostaglandin E₂ on the surface hydrophobicity of aspirin-treated canine gastric mucosa. *Gastroenterology*, v.88, p.308-314, 1985.

LIMA, C. C.; CRIDDLE, D. N.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; MONTE, F. J.; JAFFAR, M.; LEAL-CARDOSO, J. H. Relaxant and antispasmodic actions of methyleugenol on guinea-pig isolated ileum. *Planta Medica*, v. 66, n.5, p. 408-11, 2000.

LIMBERGER, R. P.; APEL, M. A.; SOBRAL, M.; SCHAPOVAL, E. S.; HENRIQUES, A.T. Investigação da atividade antimicrobiana do  leo vol til de espécies da família Myrtaceae. *Ver. Br s. Farm*, v. 79, p. 49-52, 1998.

LIPOF, T.; SHAPIRO, D.; KOZOL, R. A. Surgical perspectives in peptic ulcer disease and gastritis. *World Journal of Gastroenterology*. v.20, p.3248-3252, 2006.

LOGUERCIO, C.; TARANTO, D.; BENEDEUCE, F.; BALANÇO, C.V.; VICENTILIS, A. Gluthatione preventes ethanol-induced gastric mucosal damage and depletion of sulfhydryl compounds in humans. *Gut*, v. 34, p. 161-165, 1993.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. São Paulo: Instituto Plantarum, 2002.

LUZ, A.I.R.; ZOGHBI, M.G.B.; RAMOS, L.S.; MAIA, J.G.S.; SILVA, M.L. Essential oils of Some Amazonian zingiberaceae, 3. Genera *Alpinia* and *Rengalmia*. *Journal of Natural Products*, v.47, n.5, p.907-908, 1984.

MacNAUGHTON W.K.; CIRINO G.; WALLACE J.L. Endothelium derived relaxing factor (nitric oxide) has protective actions in the stomach. *Life Sciences*, v.45, p.1869-1876, 1989.

MAHADEVA, S.; GOH, K.; Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective. *World Journal of Gastroenterology*. v.17, p.2661-2666, 2006.

MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S. Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 10. ed. São Paulo: Roca, 2002.

MAITY, P.; BISWAS, K.; ROY, S.; BANERJEE, R.K.; BANDYOPADHYAY, U. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer – recent mechanistic update. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 253, p. 329–338, 2003.

MAGALHÃES, P. J. C. Ações do óleo essencial do marmeleiro sabiá (*Croton nepetaefolius*) na musculatura intestinal de cobaio. Fortaleza, 1997. Tese (Mestrado em Farmacologia). Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Universidade Federal do Ceará.

MAGALHÃES, P. J. C.; CRIDLE, D.N.; RAQUEL, A.T.; MELO, E.M.; MOTA, T.L.; LEAL-CARDOSO, J.H. Intestinal myorelaxant and antispasmodic effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* and its constituents cineole, methyl-eugenol and thepineol. *Phytotherapy Research*, v.12, p.172-177, 1998.

MAGALHÃES, P.J.C.; LAHLOU, S.; VASCONCELOS DOS SANTOS.; PRADINES, T.L.; LEAL-CARDOSO, J.H. Myorelaxant effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* on the contractile activity of the guinea-pig tracheal smooth muscle. *Planta Medica*, v. 69, n.9, p.874-877, 2003.

MAGALHÃES, P.J.C.; LAHLOU, S.; LEAL-CARDOSO, J.H. Antispasmodic effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* on guinea-pig ileum: a myogenic activity. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v.18, n.5, 2004.

MARHUENDA, E.; MARTIN, M.J.; ALARCON DE LA LASTRA, C. Antiulcerogenic activity of aescine in different experimental models. *Phytotherapy Research*, v.7, p. 13-16, 1993.

MARQUES-CANUTO, K. Efeito antinociceptivo e antiedematogênico do óleo essencial de *Croton argyrophylloides* Muell. Arg. Fortaleza, 2005. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Ceará.

MATOS, J.M.D.; MATOS, M.E.O. Farmacologia – Curso teórico-prático. Fortaleza: Edições UFC, 1989.

MATOS, F.J.A. O formulário fitoterápico do professor Dias da Rocha: informações sobre o emprego da medicina caseira, de plantas do Nordeste, especialmente do Ceará. 2 ed. Fortaleza: EDUFC, 1997.

MATOS, F.J.A. Plantas da medicina popular do Nordeste: propriedades atribuídas e confirmadas. Fortaleza: EDUFC, 1999.

MATOS, F.J.A.; VIANA, G.S.B.; BANDEIRA, M.M. Guia fitoterápico. Ceará: Governo do estado do Ceará, 2001.

MCCHESENEY, J.D.; CLARK, A.M.; SILVEIRA, E.R. Antimicrobial diterpenes of *Croton sonderianus* II. ent-Beyer-15-en-18-oic acid. Pharmacology Research, v.8, p.1243-1247, 1991.

MCHUGH, P. The control of gastric emptying. Journal of Autonom Nervous System, v.9, p. 221-231, 1983.

McTAVISH, D.; BUCKLEY, M.T.; HEEL, R.C. Omeprazole. An update of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. Drugs, v.42, p. 138-170, 1991.

MECKES, M., CALZADA, F., TORTORIELLO, J., GONZALÉS, J. L. Terpinoids isolated from *Psidium guajava* hexame extract with depressant activity on Central Nervous System. Phytoterapy Research, v. 10, p. 600-603, 1996.

MENDONÇA, V. L. M. Estudo Farmacológico e toxicológico de *Alpinia speciosa* Schum. Fortaleza, 1989. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará.

MENEZES, A.M.S.; ALMEIDA, F.R.C.; RAO, V.S.; MATOS, M.E.O. Anti-inflammatory activity of the essential oil of *Vanillosperma arborea*. Fitoterapia, v.LXI, n.3, p.252-254, 1990.

MILLER, T.A.; LID, K.; KIJO, Y.I. Nonprotein sulfydryl compounds in canine gastric mucosa: effects of PGE₂ and ethanol. American Journal of Physiology, v.12, p.137-144, 1985.

MILHAU, G., VALENTIN, A., BENOIT, F., MALLIÉ, M., BASTIDE, J. M. *In vitro* antimalarial activity of eighth essential oil. Journal Essential of Oil Research, v.9, p. 329-333, 1997.

MIZUI, T.; DOTEUCHI, M. Lipid peroxidation: a possible role in gastric damage induced by ethanol in rats. *Life Science*, v. 38, p. 2163–2167, 1986.

MONCADA, S.; PALMER, R.M..J; HIGGS, LA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacology Research*, v.43, p.109, 1991.

MONTE, F.J.Q. Contribuição ao conhecimento químico de plantas do Nordeste – *Croton argyrophylloides* Muell. Arg. Fortaleza, 1980. *Dissertação (Mestrado Acadêmico em Química Orgânica) - Universidade Federal do Ceará.*

MORAIS, S.; BRAZ-FILHO, R. *Produtos Naturais – Estudos químicos e atividades biológicas*, EdUECE, 2007.

MOREAU, M.; DAMINET, S.; MARTEL-PELLETIER, J.; FERNANDES, J.; PELLETIER, J.P. Superiority of the gastroduodenal safety profile of licofelone over rofecoxib, a COX-2 selective inhibitor, in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, v. 28, p. 81–86, 2005.

MOSS, R.; HOFMANN, P. Cellular and molecular basis of muscle contraction. In: *Fundamentals of medical cell biology*, v.5 B, p. 185-273, 1992.

MURAKAMI, M.; LAM, S.K.; INADA, M.; MIYAKE, T. Pathophysiology and pathogenesis of acute gastric mucosal lesions after hypotrermic restraint streee in rats. *Gastroenterology*, v.88, p. 660-665, 1985.

NAITO, Y.; YOSHIKAWA, T.; KANEKO, T.; IINUMA, S.; NISHIMURA, S.; TAKAHASHI, S.; KONDO, M. Role of oxygen radicals in indomethacin-induced gastric mucosal microvascular injury in rats. *Journal Clinical of Gastroenterology*, v.17, p. S99-S103, 1993.

NATALE, G.; LAZZERI, G.; LUBRANO, V.; COLUCCI, R.; VASSALLE, C.; FORNAI, M.; BLANDIZZI, C.; DEL TACCA, M. Mechanisms of gastroprotection by lansoprazole pretreatment against experimentally induced injury in rats: role of

mucosal oxidative damage and sulfhydryl compounds. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v.195, p. 62– 72, 2004.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M.; SNADER, K.M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002. *Journal of Natural Products*, v. 66, p. 1022-1037, 2003.

NISHIO, H.; HAYASHI, Y.; TERASHIMA, S.; TAKEUCHI, K. Role of endogenous nitric oxide in mucosal defense of inflamed rat stomach following iodoacetamide treatment. *Life Sciences*, v. 79, p. 1523–1530, 2006.

OATES, P.J., HAKKINEN, J.P. Studies on the mechanism of ethanol- induced gastric damage in rats. *Gastroenterology*, v.94, p. 10-21, 1988.

O'DONOHUE, T.L.; DORSA, D.M. The opiomelanotropinergic neuronal and endocrine systems. *Peptides*, v.3, p. 353–395, 1982.

OHTA, Y., KOBAYASHI, T., NISHIDA, K., ISHIGURO, I. Relationship between changes of active oxygen metabolism and blood flow and formation, progression, and recovery of lesions in gastric mucosa of rats with a single treatment of compound 48/80, a mast cell degranulator. *Digestive Disease Sciences*, v.42, p.1221-1232, 1997.

OHTA, Y., KOBAYASHI, T., ISHIGURO, I. Participation of xanthine-xanthine oxidase system and neutrophils in development of acute gastric mucosal lesions in rats with a single treatment of compound 48/80, a mast cell degranulator. *Digestive Disease Sciences*, v.44, p.1865-1874, 1999a.

OHTA, Y., KOBAYASHI, T., ISHIGURO, I. Role of endogenous serotonin and histamine in the pathogenesis of gastric mucosal lesions in unanesthetised rats with a single treatment of compound 48/80, a mast cell degranulator. *Pharmacology Research*, v.39, p.261-267, 1999b.

OLBE, L.; HAGLUND, U.; LETH, R.; LIND, T.; CEDERBERG, C.; EKENVED, G.; ELANDER, B.; FELLENIUS, E.; LUNFBORG, P., WALLMARK, B. Effect of substituted benzimidazole (H149/94) on gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology*, v. 83, p. 193-198, 1982

OLIVEIRA, A.C.; ABDON, A.P.V.; SANTOS, C. F.; LEAL-CARDOSO, J.H.; COELHO DE SOUZA, A. N. Atividade analgésica e antiedematogênica do Óleo essencial do *Croton zehntneri*. In: VI Encontro de Iniciação Científica e I Encontro de Pesquisadores – UECE, 1999.

OLIVEIRA, A.C. Estudo da atividade antiedematogênica e antinociceptiva do óleo essencial de *Croton zehntneri* Pax et Hoffim vel aff. Fortaleza, 2001. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Ceará.

OLIVEIRA, A.C.; LEALCARDOSO, J.H.; SANTOS, C.F.; MORAIS, S.M.; COELHO DE SOUZA, A.N. Antinociceptive effects of the essential oil of *Croton zehntneri* on mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.34, n.11, p.1471 - 1474, 2001.

PAIVA, L.F.A.; RAO, V.S.; GRAMOSA, N.V.; SILVEIRA, E.R. Gastroprotective effect of *Copaifera langsdorffi* oleo-resin on experimental gastric ulcer in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v.62, p.73-78, 1998.

PARAN, T.S.; ROLLE, U.; PURI, P. Enteric nervous system and developmental abnormalities in childhood. *Pediatr Surg Int*, v.22, n.12, p. 945-959, 2006.

PAX, F.; HOFFMAN, H. Die Nturlichen pflanzenfamilien. 2ª. Ed. In: ENGLER, A.; PRANTIL, K. (Ed.). Leipzig: Engelmann, p.208, 1931.

PEARSE, A.G.E. Histochemistry theoretical and applied. J & A. Churchill Ltd, London, 759p, 1968.

PETROVICK, P.R.; GONZÁLEZ ORTEGA, B.; BASSANI, V.L. From a medicinal plant to a pharmaceutical dosage form. A (still) long way for the Brazilian medicinal plants. *Ciência e Cultura*, v.49, p.364-369, 1997.

PFEIFFER, A.; RACHLOPZ, H.; NOCLK, B.; PAOKE, R.; MOSER, U.; MUTSLER, E.; LAMBRECHT, G. Muscarinic receptors mediating acid secretion in isolated rat gastric parietal cells are M3 type. *Gastroenterology*, v.98, p. 218-222, 1990.

PHILLIPSON, M.; ATUMA, C.; HENRIKSNA S, J.; HOLM, L. The importance of mucus layers and bicarbonate transport in preservation of gastric juxtamucosal pH. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, v. 282, p. 211-219, 2002.

PIOTROWSKI, J.; PIOTROWSKI, E.; SKRODZKA, D.; SLOMIANY, A.; SLOMIANY, B.L. Gastric mucosal apoptosis induced by ethanol: effect of antiulcer agents. *Biochem Mol Biol Int*, v.42, p. 247-54, 1997.

POGGIOLI, R.; BENELLI, A.; ARLETTI, R.; CAVAZZUTI, E.; BERTOLINI, A. K⁺ channel openers delay intestinal transit and have antidiarrheal activity. *European Journal of Pharmacology*, v.287, p. 207–209, 1995.

PRUDENTE, D.; PERINEAU, F.; BESSIERE, J.M.; MICHE, G.; BRAVO, R. Chemical analysis, bacteriostatic and fungistatic properties of the essential oil of the atoumau from martinique (*Alpinia speciosa* K. Schum). *Journal of Essential Oil Research*, v.5, p.255-264, 1993.

RAINSFORD, K.D. The effect of 5-lipoxygenase inhibitors and leukotriene antagonists on the development of gastric lesions induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs in mice. *Agents and Action*, v.21, p. 316-319, 1987.

RAMABADRAM, K.; BANSINATH, M. The role of endogenous opioid peptides in the regulation of pain. *Crit. Rev. Neurobiol*, v.6, p. 13–32, 1990.

RAO, V.S.; SANTOS, F.A.; SOBREIRA, T.T.; SOUZA, M.F.; MELO, C.L.; SILVEIRA, E.R. Investigations on the gastroprotective and antidiarrhoeal properties of ternatin, a

tetramethoxyflavone from *Egletes viscosa*. *Planta Medica*, v.63, n.2, p.146-149, 1997.

ROENGSUMRAM, S.; SOMMIT, A.D.; PETSOM, A.; VILAIVAN, T. Labdane diterpenoids from *Croton oblongifolius*. *Phytochemistry*, v.50, p.235-242, 1999.

ROBERT, A., NEZAMIS, J.E., LANCASTER, C., HAUCHAR, A.J. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology*, 77. 433-443, 1979.

ROBERT, A.; NEZAMIS, J.; LANCASTER, C.; DAVIS, J.; FIELD, S.; HANCHAR, J. Mild irritants prevent gastric necrosis through "adaptive cytoprotection" mediated by prostaglandins. *American Journal of Physiology*, v.248, p.113-0121, 1983.

ROBERT, A. Cytoprotection: what it is and what it is not. In: *Mechanisms of Mucosal Protection in the Upper Gastrointestinal Tract*. (AILEN, A.; FLEMSTROM, G.; GARNER, A.; SILEN, W.; TURNBERG, L., Raven, New York, p.381-382, 1984.

SAENZ, M.T.; GARCIA, M.D.; DE LA PUERTA, R. Cytostatic activity of some essential oils against HEP-2 cells. *Il Farmaco*, v. 51, p. 539-540, 1996.

SAMONINA, G.E.; KOPYLOVA, G.N.; LUKJANZEVA, G.V.; ZHUYKOVA, S.E.; SMIRNOVA, E.A.; GERMAN, S.A.; GUSEVA, A.A. Antiulcer effects of amylin: a review. *Pathophysiology*, v. 11, p. 1-6, 2004.

SANTOS, F.A.; RAO, V.S.; SILVEIRA, E.R. Studies on the Neuropharmacological Effects of *Psidium guayanensis* and *Psidium pohlianum* Essential Oil. *Phytoterapy Research*, v. 10, p. 655-658, 1996.

SANTOS, F.A. Atividade antibacteriana, antinociceptiva e anticonvulsivante dos óleos essenciais de *Psidium guayanensis* PERS. e *Psidium pohlianum* BERG. Dissertação de mestrado, UFC, Fortaleza, 1997.

SANTOS, F.A.; RAO, V.S.; SILVEIRA, E.R. Anti-inflammatory and analgesic activities of the essential oil of *Psidium guyanensis*. *Fitoterapia*, v.LXVIII, n.1, p.65-68, 1997a.

SANTOS, F.A.; RAO, V.S.; SILVEIRA, E.R. The leaf Essential Oil of *Psidium guyanensis* Offers Protection Against Pentylentetrazole-Induced Seizures. *Planta Medica*, v.63, p.133-135, 1997b.

SANTOS, F.A.; CUNHA, G.M.A.; VIANA, G.S.B.; RAO, V.S.; MANOEL, A.N.; SILVEIRA, E. R. Antibacterial Activity of Essential oil from *Psidium* and *Pilocarpus* species of plants. *Phytoterapy Research*, v.12, p. 24-27, 1998.

SANTOS, A. C. Mecanismos de ação envolvidos nos efeitos da Bardana (*Arctium Lappa* L.) sobre o Trato Gastrointestinal. **Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

SATO, N.; KAWANO, S.; TSUJI, S.; OGIHARA, T.; YAMADA, S. Gastric blood flow in ulcer diseases. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v.30, p.14-20, 1995.

SCHEMANN, M. Control of gastrointestinal motility by the “gut brain” – the enteric nervous system. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v.41, s.1, p. 4-6, 2005.

SCHLESINGER, P. K.; ROBINSON, B.; LAYDEN, T. J. Epidemiology consideration in peptic ulcer disease. *Journal of the Association for Academic Minority Physicians*, v.3, n.3, p.70-77, 1992.

SEDLAK, J.; LINSAY, R.H. Estimation of total protein bound and nonprotein sulphhydryl groups in tissues with Ellman`s reagent. *Analytical Biochemistry*, v.25, p.192-205, 1988.

SENAY, E.C.; LEVINE, R.J. Sinergism between cold and restraint for rapid production of stress ulcers in rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology Medicine*, v.24, p.1221-1223. 1967.

SIANE, A.C.; RAMOS, M.S.F.; MENEZES-DE-LIMA, JR.O.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, R.; FERNANDES-FERREIRA, E.; SOARES, R.O.A.; ROSAS, E.C.; SUSUNAGA, G.S.; HENRIQUES, M.C.M.O. Evaluation of antiinflammatory-related activity of essential from leaves and resin of species of *Protium*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 66, p. 57-69, 1999.

SIDDQUI, M.; ETTAYEBI, M.; HADDAD, A. M.; AL-AHDAL, M. N. Effect of essential oils, on the enveloped viruses: antiviral activity of oregano and clove oils on *Herpes simplex virus type 1* and Newcastle disease virus. *Medical Science Research*, v. 24, p.185-186, 1996.

SILVEIRA, E.R. Contribuição ao conhecimento químico de plantas nativas do Nordeste – *Croton sonderianus* Muell. Arg. Fortaleza, 1979. **Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.**

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; MELLO, J.C.P. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre: Editora da Universidade / UFRGS, 1999.

SLOMIANY, B.L.; PIOTROWSKI, J.; SLOMIANY, A. Role of endothelin-1 and constitutive nitric oxide synthase in gastric mucosal resistance to indomethacin injury: effect of antiulcer agents. *Scand J Gastroenterol*, v.34, p. 459-464, 1999.

SMEDIFORS, B.; JOHNSON, C. Stimulation of duodenal bicarbonate secretion by misoprostol. *Digestive Disease Sciences*, v.31, p.969-1005, 1986.

SMITH, W.L.; DeWITT, D.L. Biochemistry of prostaglandin endoperoxide synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin. Hepatol.*, v.15, p. 179-194, 1995.

STARKE, K.; BOROWSKI, E.; ENDO, T. Preferential blockade of presynaptic alpha-adrenoceptors by yohimbine. *Eur. J. Pharmacol*, v.34, p. 385–388, 1975.

STEIN, C.; MILLAN, M.J.; SHIPPENBERG, T.S.; PETER, K.; HERTZ, A. Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation. Evidence for involvement of mu, delta and kappa receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther*, v.248, p. 1269–1275, 1989.

STERMER, E. Alcohol consumption and the gastrointestinal tract. *The Israel Medical Association Journal*. v. 4, n. 3, p. 200-202, 2002.

STICKNEY J. C.; NORTHUP, D. W. Effect of gastric emptying upon propulsive motility of small intestine in rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, v.101, p.582, 1959.

SUGAMOTO, S.; KAWAUCH, S.; FURUKAWA, O.; MIMAKI, H.; TAKEUCHI, K. Role of Endogenous Nitric Oxide and Prostaglandin in Duodenal Bicarbonate Response Induced by Mucosal Acidification in Rats. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 46, n. 6, p. 1208–1216, 2001.

SUNITA, DE.SA.; D'SOUZA, R.D.; DHUME, V.G. Glibenclamide does not antagonize the intestinal actions of morphine. *Ind. J. Pharmacol*, v.26, p. 133–135, 1994.

SZABO, S.; TRIER, J.S.; FRANKEL, P.W. Sulfhydryl compounds may mediate gastric cytoprotection. *Science*, v.214, p.200-202, 1981.

TAMBE, Y.; TSUJIUCHI, H.; HONDA, G.; IKESHIRO, Y.; TANAKA, S. Gastric cyprotection of the non-steroidal anti-inflammatory sesquiterpene, beta-caryophyllene. *Planta Medica*, v.62, p. 469-470, 1996.

TAKEMURA, T.; YOSHIKAWA, T.; NAITO, Y.; UEDA, S.; TANIGAWA, T.; SUGINO, S.; KONDO, M. Role of xanthine-xanthine oxidase system and polymorphonuclear

leukocytes in lipid peroxidation in compound 48/80-induced gastric mucosal injury in rats. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v.264, p.415-418, 1990.

TAKEUCHI, K.; OHTSUKI, H.; OKABE, S. Pathogenesis of compound 48/80-induced gastric lesions in rats. *Digestive Disease Sciences*, v.31, p.392-400, 1986.

TEORELL, T. On the permeability of the stomach mucosa for acids and some other substances. *J. Gen. Physiol.* v.23, p. 263-274, 1939.

THEODOLOZ, C.; FRANCO, L.; FERRO, E.; SCHMEDA-HIRSCHMANN, G. Xanthine oxidase inhibitory activity of Paraguayan Myrtaceae. *Journal of Ethnopharmacology*, v.24, p.179-183, 1988.

THOMOPOULOS, K.C.; VAGENAS, K.A.; VAGIANOS, C.E.; MARGARITIS, V.G.; BLIKAS, A.P.; KATSAKOULIS, E.C.; NIKOLOPOULOU, V.N. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*, v. 16, s.2, p. 177-182, 2004.

TORTORA, G.J. *Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia*. 4 ed. Porto Alegre: Art Med Editora, p. 432-461, 2000.

UZUN, H.; SIMSEK, G.; AYDIN, S.; UNAL, E.; KARTER, Y.; YELMEN, N.K.; VEHID, S.; CURGUNLU, A.; KAYA, S. Potential effects of L-NAME on alcohol induced oxidative stress. *World J Gastroenterol*, v. 11(4), p. 600-604, 2005.

WALLACE, J.L.; WHITTLE, B.J.R. Acceleration of recovery of gastric epithelial integrity by 16-16-dimethyl prostaglandin E₂. *British Journal of Pharmacology*, v.86, p.837-842, 1985.

WALLACE, J. L.; FIORUCCI, S. A magic bullet for mucosal protection...and aspirin is the trigger! *Trends in Pharmacological Sciences*. v.24, p.323-326, 2003.

WARREN J. R.; MARSHALL B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* , v.1, p.1273-5, 1983.

WEISSMAN, G. The actions of NSAIDS. *Hospital Practice*, v.26, p.60-76, 1991.

WHO. Guidelines for the assessment of Herbal Medicines, World Health Organization, Geneva, 1991.

WHITTLE, B.R.J.; LOPEZ-BELMONTE, J.; MONCADA, S. Regulation of gastric mucosal integrity by endogenous nitric oxide interactions with prostanoids and sensory neuropeptides in the rat. *British Journal of Pharmacology*, v.99, p.607-611, 1990.

WHITTLE, B.J.R. Nitric oxide in the gastrointestinal physiology and pathology, in: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 3ed. New York: Raven Press, 1994.

WILBUR, B.G.; KELLY, K.A. Effect of proximal gastric, complete gastric and truncal vagotomy on canine gastric activity, motility and emptying. *Ann. Surg.*, v.178, p. 295-303, 1973.

WILLAMS, S.E.; TUIRINBERG, L.A. Studies of the "protective" properties of gastric mucus: evidence for a mucus - bicarbonate barrier. *Gut*, v.22, p.94-96, 1981.

WILSON, S.R.; NEUBERT, L.A.; HUFFMAN, J.C. The chemistry of the Euphorbiaceae. A new diterpene from *Croton californicus*. *Journal of the American Chemical Society*, v.98, n.12, p.3669-3374, 1976.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; FILHO, V. C. Fármacos e Fitoterápicos: A necessidade do desenvolvimento da Indústria de Fitoterápicos e Fitofármacos no Brasil. *Química Nova*, v. 24, n. 1, p. 147-152, 2001.

ZADINA, J.E.; HACKLER, L.; GE, L.; KASTIN, A.J. A potent and selective endogenous agonist for the m-opiate receptor. *Nature*, v.386, p. 499-501, 1997.

ZATERKA, S.; MASSUDA, H.K.; EISIG, J.N.; CHINZON, D. Úlcera péptica. In: COELHO, J. *Aparelho Digestivo, clínica e cirurgia*. Editora médica e científica, 2ª edição. 235-240, 1996.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)