



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE HUMANA E MEIO AMBIENTE-
PPGSHMA**

MARCELA ALBUQUERQUE DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DE *Croton argyrophyllus*
Kunth EM CAMUNDONGOS SWISS**

Vitória de Santo Antão

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE HUMANA E MEIO AMBIENTE-
PPGSHMA

MARCELA ALBUQUERQUE DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DE *Croton argyrophyllus*
KUNTH EM CAMUNDONGOS SWISS.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Humana e Meio Ambiente da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Humana e Meio Ambiente

Área de Concentração: Saúde Ambiental

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Roberta Jeane Bezerra Jorge

Vitória de Santo Antão – PE

2018

Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Jaciane Freire Santana, CRB4-2018

O48a Oliveira, Marcela Albuquerque de.

Avaliação da atividade gastroprotetora de croton argyrophyllus kunth em camundongos swiss/ Marcela Albuquerque de Oliveira. - Vitória de Santo Antão, 2018.

83 folhas; il.: color.

Orientadora: Roberta Jeane Bezerra Jorge.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV,
Programa de Pós-Graduação em Saúde Humana e Meio Ambiente, 2018.

Inclui referências e anexos..

1. Fitoterapia. 2. Plantas medicinais. 3. Úlcera péptica - tratamento. I.
Jorge, Roberta Jeane Bezerra (Orientadora). II. Título.

615.53 CDD (23.ed.)

BIBCAV/UFPE-229/2018

MARCELA ALBUQUERQUE DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DE *CROTON*
ARGYROPHYLLUS KUNTH EM CAMUNDONGOS SWISS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Humana e Meio Ambiente da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Saúde Humana e Meio Ambiente.

Aprovado em: 16/04/2018.

BANCA EXAMINADORA:

Orientadora: **Dr.^a Roberta Jeane Bezerra Jorge**
Universidade Federal de Pernambuco

Dr.^o. Cristiano Aparecido Chagas
Universidade Federal de Pernambuco

Dr.^a. Vitorina Nerivânia Covello Rehn
Universidade Federal de Pernambuco

Dr.^a. Ivone Antonia de Souza
Universidade Federal de Pernambuco

A Deus, pois, confio que os que esperam no SENHOR
renovarão as suas forças e subirão com asas como águias;
correrão e não se cansarão; caminharão e não se fatigarão.

Isaías 40:31

Dedico

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente e imensamente a Deus por me acordar todas as manhãs e me fazer enxergar que por mais difícil que seja a batalha ele está segurando minhas mãos na luta. Agradeço a minha orientadora prof^a Roberta Jeane Bezerra Jorge pela oportunidade, confiança e parceria que firmamos, durante esse tempo, a qual tenho muito respeito e admiração. Ao professor René Duarte Martins pela confiança, serei eternamente grata pela oportunidade concedida. A professora Vitorina Nerivânia Covello Rehn, que faz parte do meu crescimento desde a monitoria de plantas Medicinais, a qual tenho muito muito carinho e gratidão. Ao professor Cristiano Aparecido Chagas por suas valorosas contribuições durante o decorrer do meu trabalho, meu respeito e gratidão. Agradeço ao professor Rafael Matos Ximenes pela grande colaboração durante a pesquisa, e a todos que fazem parte do laboratório de etnofarmacologia aplicada do departamento de antibióticos UFPE Recife especialmente a Wellington e Maria de Fátima que estiveram comigo desde o começo, sou eternamente grata por todo o apoio, competência e acolhida, os quais admiro profundamente e levarei comigo por onde eu for. A Danielle Feijó por ter me ajudado muito desde a monitoria, TCC, seleção do mestrado, a ela tenho muita gratidão. A amiga Monique Paixão pela parceria na pesquisa. A minha avó a qual tenho o maior amor do mundo, agradeço por ela compreender minha ausência na busca dos meus sonhos. As minhas amigas queridas Marília Gabriela e Ana Patrícia, que são a família que a vida me permitiu escolher, que estiveram comigo em todos os momentos dessa luta e sei que estarão em todas as alegrias e tristezas da minha vida. Ao meu amado CAV, onde pude crescer como profissional e ainda mais como pessoa, a CAPES pelo apoio financeiro durante a pesquisa e a todos os outros colaboradores que direto ou indiretamente contribuíram para que essa etapa da minha vida fosse enfim concluída.

RESUMO

Doenças como úlcera gástrica tem acometido grande parte da população e as causas podem estar relacionadas com a alimentação inadequada, uso de álcool, estresse, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais e pela infecção causada pela bactéria *Helicobacter pylori*. Além disso, os medicamentos alopáticos têm demonstrado efeitos colaterais indesejados e são pouco acessíveis às comunidades. Sendo o uso popular de plantas medicinais frequente no Brasil, a busca pela descoberta de metabólitos com propriedades promissoras tem despertado o interesse da ciência e pesquisas nesse campo têm crescido consideravelmente. Tendo em vista o uso de plantas com resultados satisfatórios para o tratamento de úlceras gástricas, o presente estudo investigou o potencial gastroprotetor de *Croton argyrophyllus* pertencente ao gênero *Croton*, ainda com poucos relatos na literatura a respeito de seu potencial terapêutico. A atividade gastroprotetora foi analisada em modelos agudos induzidos por etanol, etanol/HCL e antiinflamatório não esteroidal (AINE). A prospecção fitoquímica revelou a presença de flavonóides, fenilpropanóides, triterpenos, esteróides, saponinas, monoterpenos, sesquiterpenos, proantocianidinas e leucoantocianidinas. Os resultados obtidos demonstraram que o extrato apresentou redução significativa das lesões gástricas nos modelos testados. No modelo do etanol absoluto os resultados expressos em percentuais de inibição da área ulcerada foram 66,32% e 83% nas doses de 100 e 200 mg/kg respectivamente, o controle positivo apresentou 70,78% de inibição. A dose de 200 mg/kg foi a escolhida para prosseguir os modelos experimentais por ter sido estatisticamente mais significativa. No modelo do etanol/HCL o índice de inibição do extrato foi de 45,24%, enquanto o controle positivo apresentou 22,61%. No modelo de indução por AINES, o índice de inibição correspondeu a 73%, a mesma porcentagem apresentada pelo controle positivo. No modelo crônico o índice de inibição correspondeu a 58% e de 60% no controle positivo. Em conclusão o extrato hidroalcoólico da entrecasca de *Croton argyrophyllus* apresentou potencial gastroprotetor.

Palavras chaves: Marmeleiro branco. Prospecção fitoquímica. Plantas medicinais. Úlcera péptica.

ABSTRACT

Diseases like gastric ulcer has affected a huge part of the population and the causes can be related to inappropriate feeding, alcohol consumption, stress, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the inflammation caused by the *Helicobacter pylori* bacterium. Furthermore, the allopathic medicines have shown undesirable side effects and are little accessible to people. Being the usage of medicinal plants frequent in Brazil, the search for the discovery of metabolites with promising properties has aroused science's interest and researches in this area has risen considerably. In view of the usage of plants with satisfactory results to the treatment for gastric ulcers, the present study investigated the *Croton argyrophyllus* gastroprotective potential belonging to the *Croton* genre, still with a few reports in literature about its therapeutic potential. The gastroprotective activity was analyzed in acute models induced by ethanol, ethanol/HCL, nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and by acetic acid (chronic model). The phytochemical prospection revealed the presence of flavonoids, phenylpropanoids, triterpenes, steroids, saponins, monoterpenes, sesquiterpenes, proanthocyanidins, and leucoanthocyanidins. The obtained results demonstrated that the extract presented reduction in the gastric lesion on the tested models. In the absolute ethanol model the results expressed in inhibition percentage of the ulcer area were 66,32% and 83% in the 100 and 200 mg/kg doses respectively, the positive control presented 70,78% of inhibition. The 200 mg/kg dose was the chosen one to proceed the experimental models for having been more statistically significant. The ethanol/HCL the inhibition index was 45,24%, while the positive control presented 22,61%. The NSAIDs induced model, the inhibition index corresponded to 73%, the same percentage was presented on the positive control. In the chronic model, the inhibition index corresponded to 58% and the positive control was 60%. In conclusion, the *Croton argyrophyllus*' weaves hydroalcoholic extract presented gastroprotective potential.

Keywords: White quince. Phytochemical prospection. Medicinal plants. Peptic ulcer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Representação anatômica do estômago.	17
Figura 1.2 - <i>Croton argyrophyllus</i> Kunth.	30
Figura 2.1 - Percentual de Sequestro de Radicais Livres pelo DPPH	47
Figura 2.2 – Percentual da Atividade Antioxidante Total	47
Figura 2.3 - Efeito do extrato hidroalcoólico de <i>Croton argyrophyllus</i> (EHACa) e do Lansoprazol sobre lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos	48
Figura 2.4 - Estômagos de camundongos pré- tratados v.o com solução salina 0,9% (A), lansoprazol 30 mg/kg (B), EHACa 50 mg/kg (C), EHACa 100mg/kg (D), EHACa 200mg/kg (E)(etanol absoluto)	51
Figura 2.5 - Efeito do extrato hidroalcoólico de <i>Croton argyrophyllus</i> Kunth (EHACa) e do Lansoprazol sobre lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos. Cortes na coloração hematoxilina e eosina (etanol absoluto)	51
Figura 2.6 - Efeito do extrato hidroalcoólico de <i>Croton argyrophyllus</i> (EHACa) e do Lansoprazol sobre lesões gástricas induzidas por etanol/HCL 0,3 M em camundongos	52
Figura 2.7 - Estômagos de camundongos pré- tratados v.o com solução salina 0,9% (A), lansoprazol 30 mg/kg (B), EHACa 200 mg/kg (C) (Etanol/HCL)	53
Figura 2.8 - Efeito do extrato hidroalcoólico de <i>Croton argyrophyllus</i> (EHACa) e da ranitidina sobre lesões gástricas induzidas por AINE, em camundongos	54
Figura 2.9 - Efeito do extrato hidroalcoólico de <i>Croton argyrophyllus</i> (EHACa) e da ranitidina sobre lesões gástricas induzidas por ácido acético, em camundongos	55

Figura 2.10 - Estômagos de camundongos pré- tratados v.o com solução salina 0,9% (A), ranitidina 60 mg/kg (B), EHACa 200 mg/kg (C) (ácido acético)	56
Figura 2.11 - Efeito do extrato hidroalcoólico de <i>Croton argyrophyllus</i> Kunth (EHACA) e da Ranitidina sobre lesões gástricas induzidas por ácido acético 80% em camundongos. Cortes na coloração hematoxilina e eosina (etanol absoluto)	56
Figura 2.12 – Efeito do extrato hidroalcoólico de <i>Croton argyrophyllus</i> Kunth (EHACA) e da carbenoxolona 100 mg/kg sobre lesões gástricas em camundongos (NO)	57
Figura 2.13 Estômagos de camundongos pré- tratados v.o com solução salina 0,9% (A), Carbenoxolona 100 mg/kg (B), EHACa 200 mg/kg (C), L-name 70mg/kg (D), Carbenoxolona 100mg/kg (E), EHACa 200mg/kg. (NO)	58
Figura 2.14 Efeito do extrato hidroalcoólico de <i>Croton argyrophyllus</i> (EHACa) e da carbenoxolona 100mg/kg sobre lesões gástricas em camundongos (GSH)	59
Figura 2.15 Estômagos de camundongos pré- tratados v.o com solução salina 0,9% (A), Carbenoxolona 100 mg/kg (B), EHACa 200 mg/kg (C), L-name 70mg/kg (D), Carbenoxolona 100mg/kg (E), EHACa 200mg/kg. (GSH))	59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.1 Espécies do gênero Croton utilizadas para problemas gástricos	27
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 - Classificação taxonômica da espécie <i>Croton argyrophyllus</i>	30
Tabela 1.2 - Sistemas e reveladores utilizados na prospecção fitoquímica por cromatografia em camada delgada	36
Tabela 1.3 - Caracterização fitoquímica do extrato hidroalcoólico de <i>Croton argyrophyllus</i>	45
Tabela 1.4 - Dosagens de fenóis total, flavonóides e Atividades Antioxidantes	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Absorbância de controle
Ach	Acetilcolina
AINES	Antiinflamatórios não esteroidais
ANOVA	Analysis of variance (análise de variância, inglês)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCD	Cromatografia de Camada delgada
CCK2	Colecistoquinina 2
COX-1	Cicloxigenase 1
COX-2	Cicloxigenase 2
d.p	desvio padrão
ECL	Células enterocromafins
EHACa	Extrato hidroalcoólico de <i>Croton argyrophyllus</i>
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
FBG	Federação Brasileira de Gastroenterologia
g	Gramas
<i>H.pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HCL	Ácido clorídrico
HE	Hematoxilina – Eosina
IBP	Inibidores de bomba de prótons
ILU	Índice de Lesão Ulcerativa
Mg	miligramas
NO	Óxido Nítrico
PAC	Pneumonia Adquirida na comunidade
TGI	Trato gastrointestinal
v.o	via oral
LEA	Laboratório de Etnofarmacologia Aplicada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos	16
3 REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1 Morfofisiologia gástrica	17
3.2 Regulação da secreção gástrica	18
3.3 Fatores de proteção da mucosa gástrica	19
3.4 Etiologia e epidemiologia da úlcera gástrica	21
3.5 Farmacologia da úlcera gástrica	23
3.6 Plantas medicinais gastroprotetoras	25
3.7 Família Euphorbiaceae e o gênero <i>Croton</i>	25
3.8 <i>Croton argyrophyllus</i> Kunth.	29
3.9 Atividade antioxidante	31
4 ARTIGO: Avaliação da Atividade gastroprotetora de <i>Croton argyrophyllus</i> Kunth. Em camundongos Swiss.	32
5 DISCUSSÃO GERAL E CONCLUSÕES	73
REFERÊNCIAS	74
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	83

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG), úlcera péptica é uma ferida na parede do estômago (úlcera gástrica) ou no duodeno (úlcera duodenal). Sendo considerada uma das principais doenças gastrointestinais, a úlcera péptica pode ser causada por fatores como estresse, tabagismo, deficiência de nutrientes essenciais, consumo de álcool, uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais e infecção causada pela bactéria *Helicobacter pylori* (BELAICHE et al., 2002; SILVA et al., 2010).

O comprometimento dos fatores envolvidos na gastroproteção, como o muco ainda que a secreção gástrica esteja normal, podem também levar a formação de úlceras na mucosa (JAINU; DEVI, 2006; LAINE et al., 2008). Esses fatores atuam em oposição aos efeitos nocivos à mucosa gastrointestinal, e estão divididos em pré-epitelial, epitelial e subepitelial (DONG; KAUNITZ, 2006).

Fármacos utilizados como inibidores da bomba de prótons (IBP), na diminuição da secreção do ácido gástrico tem apresentado efeitos colaterais que podem estar associados ao seu uso prolongado. Os principais efeitos incluem diarreia, dores de cabeça, prisão de ventre e náuseas. O uso prolongado do omeprazol, um inibidor da bamba de prótons (IBP), por exemplo, favorece o crescimento de bactérias no estômago que habitualmente tem seu desenvolvimento impedido pela acidez gástrica (PINHEIRO et al., 2013).

Devido a quantidade de efeitos colaterais registrados entre os fármacos antiulcerogênicos utilizados, tem aumentado consideravelmente o interesse pela terapia alternativa, como o uso de produtos naturais, principalmente os derivados de plantas (RATES, 2001; SCHMEDA-HIRSCHMANN; YESILADA, 2005).

Entre essas plantas algumas têm sido utilizadas popularmente para o tratamento de problemas gástricos com resultados satisfatórios. Entre elas estão *Baccharis p.* (carqueja); *Cymbopogan citratus* (capim santo); *Aloe sp.* (Babosa); *Abarema cochliacarpus* (barbatimão); *Solanum tuberosum* (batata inglesa) (SILVA et al., 2006).

Por agregar a maior diversidade biológica, possuindo cerca de 55.000,00 espécies registradas, o Brasil é considerado o país mais rico em biodiversidade do mundo, com cerca de 20% de toda a flora nacional e alto potencial na obtenção de compostos bioativos, apresenta uma ampla tradição quanto ao uso de plantas medicinais, o qual o conhecimento sobre o uso é transmitido entre gerações, porém mesmo sendo detentor dessa riqueza em sua flora, nos últimos anos, o número de informações a respeito de estudos científicos das ainda é considerado baixo (DUTRA et al., 2016).

Na região do nordeste brasileiro o uso de plantas medicinais nas preparações caseiras é um hábito cultural no tratamento de doenças, principalmente entre as pessoas de baixa renda, que geralmente tem uma assistência médica precária (ROQUE; LOIOLA, 2010).

Entre as espécies botânicas que vem sendo utilizadas na medicina popular, destaca-se *Croton argyrophyllus* Kunth, pertencente à família Euphorbiaceae, gênero *Croton*, popularmente conhecida como marmeleiro ou marmeleiro branco, essa é uma planta nativa, arbustiva, que cresce na região do nordeste brasileiro. Geralmente sua flor ou folha tem sido utilizada por infusão para tratar doenças cardíacas, influenza e também como calmante (ALBUQUERQUE et al., 2007; COMPAGNONE et al., 2010). Baseado em aspectos quimiotaxonômicos a partir de efeitos biológicos e compostos bioativos, encontrados em espécies desse gênero, o presente estudo pretende investigar a ação de gastroproteção proveniente de sua entrecasca.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito gastroprotetor do extrato da entrecasca de *Croton argyrophyllus* Kunth em modelos experimentais de úlcera gástrica.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar a composição química do extrato da entrecasca de *Croton argyrophyllus* Kunth;
- Avaliar os efeitos do extrato da entrecasca de *Croton argyrophyllus* frente às lesões gástricas em modelos agudos e crônico;
- Avaliar o potencial antioxidante do extrato da entrecasca de *Croton argyrophyllus* Kunth.

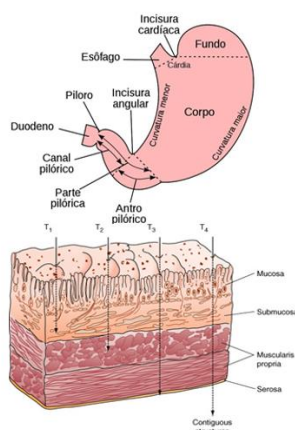
3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Morfofisiologia gástrica

O estômago é um órgão pertencente ao sistema digestivo, com configuração e tamanho variado, podendo sofrer variações ao longo do tempo, o que depende da postura corporal do indivíduo e o do conteúdo que o estômago irá receber. Está localizado na região superior esquerda do abdômen e suas funções são armazenamento, digestão, absorção, mistura, propulsão e proteção, sendo este mecanismo protetor através do ácido gástrico que serve como barreira contra os microrganismos (TATE, 2008). Sua parede apresenta camadas teciduais denominadas da parte mais externa a mais interna de serosa, muscular, submucosa e mucosa (figura 1.1).

A camada serosa é constituída por duas túnicas, uma externa e uma interna formada por epitélio pavimentoso simples e por tecido conjuntivo respectivamente. A camada muscular é formada por três túnicas (oblíqua, circular interna e externa longitudinal, entre as duas últimas encontra-se o plexo nervoso miontérico). A submucosa é formada por tecido conjuntivo frouxo e apresenta uma grande rede vascular e plexo nervoso submucoso. A mais interna é a camada mucosa, onde são encontrados as glândulas gástricas e o epitélio de revestimento de células colunares secretoras de muco, organizados em camada simples (DANGELO; FATTINI, 2007; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Figura 1.1 Representação anatômica do estômago, destacando as camadas mucosa e submucosa



Fonte: [misodor.com/câncer %20gastrico.html/](http://misodor.com/câncer%20gastrico.html/) blogspot.com/sistemadigestivo111.jpg

3.2 Regulação da secreção gástrica

A função mais importante do estômago é a secreção gástrica, que age facilitando a digestão das proteínas, a absorção de cálcio, de ferro e de vitamina B12. A secreção gástrica também é responsável por impedir o desenvolvimento de bactérias, exceto a *Helicobacter pylori*, que é capaz de alterar o pH gástrico e se manter na mucosa estomacal. Essa regulação é um processo que envolve mecanismos hormonais, centrais e periféricos, parácrinos e autócrinos, ou seja, é um processo complexo que irá atuar na etapa final da secreção do ácido clorídrico (HCL) (SCHUBERT, 2016).

A secreção gástrica é produzida por células parietais, sendo regulada por três vias: a neural, a hormonal e a parácrina, essas vias atuam principalmente na acetilcolina (ACh) e peptídeo liberador da gastrina, na gastrina e na liberação da histamina, somatostatina e também em estímulos químicos e mecânicos respectivamente (SCHUBERT; PEURA, 2008; SCHUBERT, 2014). As células enterocromafins (ECL) também estão envolvidas no processo de regulação da secreção ácida, liberando histamina. As células D, são responsáveis pela produção de somatostatina que age inibindo a secreção gástrica por via endócrina ou parácrina (AIRES, 2008). As células G são responsáveis pela produção da gastrina, hormônio que exerce papel importante na produção da secreção gástrica

(SCHUBERT, 2011). A gastrina produzida por essas células G do antro estomacal é a principal via estimuladora hormonal da secreção ácida que irá atuar ativando receptores CCK-2, como também estimulando a liberação de histamina que consequentemente contribui para uma maior liberação do ácido gástrico. A estimulação central do nervo vago ativa receptores muscarínicos das células da membrana basal a também liberarem o ácido gástrico, além de estimular a liberação da acetilcolina (SCHUBERT, 2010).

3.3 Fatores de proteção da mucosa gástrica

O sistema gastrointestinal é constituído por mecanismos de defesa, entre eles enzimas digestivas, produção do muco e uma rede de vasos linfáticos que agem contra agentes invasores que possam invadir o organismo através do trato gastrointestinal (TGI). Além disso esses sistemas possuem a importante função de transportar água, nutrientes, eletrólitos, regulação da homeostasia e também auxiliando no processo de digestão motilidade gástrica, secreção e absorção (SILVERTHORN, 2010). O estômago é responsável também pela digestão dos alimentos e por impedir que a mucosa gástrica seja lesionada pelo suco gástrico. Entre os mecanismos de proteção desenvolvidos por este órgão está a secreção do muco gástrico e do bicarbonato, inibição da secreção gástrica, o aumento do fluxo sanguíneo, produção de prostaglandinas, renovação celular epitelial e mecanismos antioxidantes (YANDRAPU; SAROSEIK, 2015). Os fatores de proteção podem ser divididos em pré-epiteliais (barreira muco-bicarbonato, os fosfolípídios hidrofóbicos da mucosa e as junções intercelulares), os epiteliais que são responsáveis pela renovação e proliferação celular e o sistema antioxidante (enzimático e não enzimático) e subepitelial que envolve a homeostasia para manter o fluxo sanguíneo local (RICH; SCHEIMAN, 2000). A integridade da mucosa gástrica se mantém de acordo com o equilíbrio entre os fatores protetores e nocivos (PELASEYED et al., 2014). Essa mucosa embora esteja em constante exposição a fatores agressivos, para manter sua integridade fisiológica conta com linhas de defesa que auxiliam nesse processo, como as prostaglandinas, a secreção do muco – bicarbonato, o

óxido nítrico (NO), a microcirculação e compostos sulfídricos (BRZOZOWSKI, 2008; TARNAWSKI, 2013).

O muco e o bicarbonato fazem parte da 1ª linha de defesa da mucosa gástrica, secretado a partir de células parietais. Essa secreção é estimulada por hormônios gastrointestinais entre eles gastrina e secretina, contendo 95% de água e 5% de mucina, um tipo de glicoproteína formando um gel que se adere a mucosa e ao lúmen, servindo como barreira a agentes agressivos. Drogas utilizadas no tratamento de processos inflamatórios, os AINES acabam causando a dispersão desse gel e da camada fosfolipídica, o que consequentemente leva a susceptibilidade da mucosa a invasão de agentes nocivos (LAINE et al., 2008). O bicarbonato é responsável por manter alcalino o pH da mucosa gástrica e é secretado por células epiteliais (ALLEN et al., 2005; TARNAWSKI et al., 2013). O óxido nítrico e as prostaglandinas podem estimular sua secreção e gerar na superfície das células epiteliais um pH próximo a neutralidade, fazendo assim parte da primeira linha de defesa contra o ácido secretado pelo lúmen na mucosa gástrica (KIM, 2014; YANDRAPU; SAROSEIK, 2015).

As prostaglandinas são produzidas pelo estômago e pelo duodeno, através do metabolismo do ácido araquidônico e pelas enzimas cicloxigenase (COX) respectivamente (GARCIA et al., 2011; CRYER, 2001; ATAY et al., 2000). São responsáveis pelo aumento da defesa na mucosa gástrica, mantendo sua integridade, regulando a secreção do ácido gástrico, do fluxo sanguíneo e controlando a motilidade gástrica através de receptores (LAINE et al., 2008; AKIBA et al., 2006;). Os prostanoídes podem exercer muitas funções na mucosa gástrica, por se ligarem a diferentes receptores. A ligação entre as prostaglandinas e o receptor EP1 gera uma diminuição na motilidade gástrica, se essa ligação for ao EP3 é notável um aumento do fluxo sanguíneo na região gástrica e da secreção do bicarbonato, enquanto a secreção do ácido gástrico é inibida (TAKEUCHI et al., 2014).

O óxido nítrico (NO) exerce um papel fundamental na mucosa gástrica, por ser responsável pela manutenção da microcirculação e pelo aumento do fluxo sanguíneo (GYIRES; TOTH; ZADORI, 2015). Estando também envolvido na

secreção do bicarbonato em associação a PGE2, a qual é responsável por inibir a secreção do ácido gástrico, isso acontece quando há um aumento dessa secreção e a PGE2 é estimulada pelo NO (TAKEUCHI et al., 2011; KIM, 2014).

3.4 Etiologia e epidemiologia da úlcera gástrica

A úlcera gástrica pode ser definida como um distúrbio na mucosa gástrica, considerada uma doença crônica que pode causar danos superficiais que atinge as camadas muscular e submucosa, ou atingir mais profundamente agravando o processo inflamatório (D'ACAMPORA et al., 2008). Caracteriza-se pela presença de neutrófilos, necrose, processo inflamatório, aumento do estresse oxidativo e diminuição do fluxo sanguíneo (SILVA et al., 2013). Há uma tendência maior no desenvolvimento dessa doença em homens com média de 10 a 20% dos casos, no entanto a queda na produção dos hormônios durante a menopausa nas mulheres, torna-as mais suscetíveis ao aparecimento dessa lesão gástrica (SANTIN, 2013).

Essa afecção é resultante de um processo de desequilíbrio entre fatores envolvidos diretamente na gastroproteção tais como a barreira de muco, fluxo sanguíneo e também por fatores agressores como secreção do ácido e pepsina, tabagismo, alimentação inadequada, uso de álcool, drogas anti-inflamatórias não esteroidais e também por infecções causadas pela presença da bactéria *Helicobacter pylori* (BESERRA et al., 2011).

O ácido gástrico age facilitando o processo digestivo das proteínas e na absorção de cálcio, ferro e da vitamina B12, além de atuar como barreira contra as bactérias do organismo, sendo assim considerado uma das funções mais importantes do estômago. Em caso de aumento desproporcional da acidez gástrica pela desregulação dos mecanismos homeostáticos, poderá haver aparecimento de úlceras duodenal e gástrica como também a doença do refluxo gastro-esofágico (SCHUBERT 2004). Os medicamentos utilizados por pacientes que sofrem desse problema, visando a redução da secreção do ácido gástrico são os antiácidos e os anti-histamínicos H2, antagonistas dos inibidores e receptores da bomba de prótons (MAITY et al., 2009).

O uso de medicamentos como os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), estão entre os mais utilizados para o alívio da dor, febre, inflamação e problemas reumáticos, sendo esses por prescrição médica ou não (MARNETT, 2009). Porém o uso indiscriminado dessas drogas tem trazido efeitos indesejáveis, como o aparecimento de úlceras gástricas, lesão renal e cardiotoxicidade (WOLF, 1999; ABDELAZEEM, 2015). Além de provocar danos a mucosa gástrica os AINES também pode lesionar o intestino delgado e o colón (ETIENNEY et al., 2003). Podendo ainda causar vômito, diarreia, anemia e dores abdominais. Podendo apresentar também sangramento do trato gastrointestinal, manifestando-se pela boca ou pelas fezes, caracterizando o dano péptico (WOLFE; SINGH, 1999). Os AINES atuam reduzindo a síntese de prostaglandinas que depende da ação das ciclooxigenase (COXs) para serem produzidas (PERRONE et al., 2010).

O *Helicobacter pylori* é um bacilo gram-negativo que apresenta forma espiralada e presença de flagelos, é responsável por uma das principais causas relacionadas ao aparecimento de úlceras gástricas. Geralmente permanece na superfície da mucosa gástrica e não costuma ser invasivo, além disso a urease eficaz o torna protegido contra a secreção do ácido, o que catalisa a hidrólise de ureia para produção de tampão de amônia (GO, 2002). Essa estratégia facilita sua sobrevivência no meio ácido do estômago, causando processos inflamatórios que quando não tratados pode se prolongar por toda a vida (BAHÚ, 2010). A infecção provocada é o primeiro passo para o aparecimento da gastrite, podendo evoluir para uma inflamação crônica, atrofia ou metaplasia no intestino, sendo esses fatores considerados risco para o aparecimento do câncer gástrico (SOUZA et al., 2013).

Resultante de lesões provocadas pela ação ou a interação entre os fatores de risco o câncer gástrico é uma patologia que se desenvolve a partir alguns fatores. Entre eles estão a exposição prolongada a fatores genéticos e ambientais (CARVALHO et al., 2011). Os tumores do estômago podem apresentar três formas histológicas: O mais incidente é o adenocarcinoma, sendo responsável por 95% dos tumores, o linfoma aparece em número mais baixo, representando apenas 3% dos casos e o leiomiossarcoma que se desenvolve nos tecidos que originam os músculos e os ossos. Geralmente aos pacientes diagnosticados com câncer tem mais de 50 anos de idade, com incidência maior em homens, por volta dos 70 anos.

No Brasil esse tipo de câncer aparece em terceiro lugar nos homens e em quinto nas mulheres (INCA, 2016). A taxa de sobrevivência dos pacientes acometidos pelo câncer gástrico é de apenas 5 anos e inferior a 30% ficando abaixo do Japão e da Coreia do Sul, que apresentam 60%, a causa disso está fortemente relacionada a ausência de diagnóstico precoce, correspondendo a apenas de 10 a 15% dos casos registrados (COIMBRA, 2012).

Geralmente populações pobres apresentam uma incidência maior em desenvolver câncer gástrico do que as de nível socioeconômico elevado (UTHMAN; JADIDI; MORAD, 2013). A infecção pelo *H. pylori*, apresenta uma forte relação nessa questão socioeconômica, uma pesquisa realizada em seis países da América Latina: Chile, Costa Rica, Honduras, Nicarágua, Colômbia e México por Porras et al. (2015), mostrou a prevalência da bactéria em 79,4% dos 1.859 indivíduos entrevistados que vivem em condições precárias desde a infância, como a falta de água tratada. Na região do Nordeste Brasileiro estudos realizados por Fialho (2012) analisou durante 8 anos a prevalência e reincidência da bactéria no sangue de 108 crianças de baixo nível econômico residentes em Fortaleza-CE, os resultados apontaram um aumento no número de crianças infectadas que foi de 53,4% para 64,7%, demonstrando que a infecção pode acometer indivíduos desde a infância.

3.5 Farmacoterapia da úlcera gástrica

As drogas químicas utilizadas no tratamento de disfunções gástricas geralmente têm causado efeitos adversos (ARUN; ASHA, 2008). Em alguns casos além de causar efeitos colaterais durante o tratamento, o paciente corre riscos de enfrentar novamente o problema (TUNDIS et al., 2008).

Entre esses medicamentos estão os que possuem ação antibacteriana, para o tratamento do *Helicobacter pylori*, redução da secreção gástrica e neutralização do ácido gástrico. Geralmente tem sido bastante utilizado omeprazol e cimetidina que tem seu uso ligado a inibição da bomba protônica e como antagonista do receptor de histamina 2 respectivamente (SCHROETER et al., 2008).

Os inibidores supracitados são geralmente prescritos para tratar danos a mucosa gástrica recorrente do uso de fármacos anti-inflamatórios, e poderá acarretar ainda o aumento do risco de pólipos gástricos, fraturas ósseas, câncer, infecções bacterianas e deficiência de vitaminas (LODATO et al., 2010). Geralmente os medicamentos prescritos para inibir a bomba protônica podem confundir os sintomas do câncer gástrico, aumentar o risco de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e causar deficiência da vitamina B12 em pessoas idosas (THOMSON, 2010). Além disso, pacientes tratados com antagonistas do H2 e dos inibidores de prótons, podem desenvolver novamente a doença após um ano do término do tratamento (KANGWAN et al., 2014).

O Misoprostol é um agente gastroprotetor análogo a prostaglandina PGE1, utilizado para prevenir a gastropatia, que é causada pelo uso dos AINES e o aparecimento de úlceras pépticas (GRABER et al., 1991).

O ibuprofeno, por exemplo, é um anti-inflamatório bastante utilizado no tratamento da osteoartrite e da artrite reumatoide, pelo seu efeito analgésico também é eficaz na diminuição da febre, porém o uso prolongado dessa droga pode acarretar efeitos adversos graves (LICHTENSTEIN et al., 1995) como o aparecimento de úlceras por sua não eliminação biliar (MELARANGE et al., 1992).

Os antiácidos representam a classe de medicamentos mais simples prescritos quando há um aumento na secreção do ácido gástrico, atuam aumentando o pH para que o ácido seja neutralizado, no entanto como o processo é temporário a secreção do ácido não é inibida e fazer uso prolongado desses fármacos poderá levar a cicatrização de úlceras duodenais, o que não ocorre nas úlceras gástricas (RANG et al., 2007).

Diante do número de efeitos colaterais que a maioria desses fármacos tem apresentado os produtos naturais surgem como uma alternativa para o tratamento de problemas gastrointestinais. Isso se dá principalmente pelo fato dos fármacos que normalmente são usados, não poderem ter o uso prolongado (SUMBUL et al., 2011) e está aumentando consideravelmente o número de evidências de como as plantas medicinais pode atuar no processo de cicatrização de úlceras gástricas e também prevenindo que haja recorrência da doença (ABDELWAHAB et al., 2013).

3.6 Plantas medicinais gastroprotetoras

O uso das plantas medicinais na busca da cura ou alívio de doenças é registrada a tempos atrás. Esse conhecimento foi sendo aprofundado ao longo dos anos e repassado entre gerações, o que ainda pode ser constatado nos dias atuais (AZEVEDO et al., 2014). No Brasil diversos fatores levam a utilização de plantas como recurso terapêutico, entre eles está principalmente o fator econômico que impede o acesso a esses medicamentos industrializados, e a dificuldade do acesso a assistência médica (SILVEIRA et al., 2008).

Reconhecer a importância de pesquisas com plantas medicinais que são utilizadas tradicionalmente pela população é fundamental para estimular novos fármacos, voltados para o tratamento de úlceras gástricas (LIMA et al., 2017). Segundo a Organização Mundial de Saúde cerca de 80% da população residente em países desenvolvidos fazem uso de plantas medicinais ou dos extratos obtidos dessas espécies botânicas como cuidados primários à saúde (OMS, 2011).

A maioria dos fármacos derivados de plantas para o tratamento da mucosa gástrica que reduzem os fatores agressores tem se mostrado clinicamente eficazes, como também mais tolerável pelos pacientes além de serem acessivelmente mais baratos (GOEL; SAIRAM, 2002). Algumas ervas medicinais têm sido avaliadas por pesquisadores em busca de resultados satisfatórios no tratamento ulcerogênico e algumas dessas tem-se mostrado eficazes tais como *Aloe vera*, *Capsicum* e *Vetiveria zizanioides* (GADEKAR et al., 2010). Além disso tratamentos com plantas tem sido uma alternativa para diminuição de efeitos colaterais, embora ainda sejam necessárias mais informações a respeito seus efeitos farmacológicos (VEIGA JUNIOR et al., 2005).

3.7 Família Euphorbiaceae e o Gênero *Croton*

Entre as famílias de plantas que apresentam potencial terapêutico destaca-se a família Euphorbiaceae por ser uma das maiores famílias de plantas no mundo. Entre seus representantes estão ervas monoicas, arbustos e árvores. Compreende cerca de 300 gêneros e 7500 espécies (OLIVEIRA et al., 2011). No Brasil 72

gêneros e cerca de 1000 espécies foram registradas, estando difundida em diferentes tipos de vegetação, possuindo diferentes hábitos, é uma das principais famílias da flora brasileira e taxonomicamente bastante complexa (SOUZA; LORENZI, 2005). É considerada uma família de bastante importância econômica, por muitos de seus representantes possuírem uso viáveis dentro da economia (SOUZA; LORENZI, 2008). Estão entre as Angiospermas de maior importância econômica. Seus representantes são plantas monoicas ou dioicas, com flores diclinas, gineceu sincárpio, o ovário súpero e quase sempre tricarpelar, com fruto geralmente capsular (ROQUE et al., 2008). Entre os pertencentes dessa família destaca-se o gênero *Croton* que integra muitas espécies que apresentam uso medicinal (LORENZI; MATOS, 2008).

O gênero *Croton* é o segundo maior representante da família Euphorbiaceae, com aproximadamente 1200 espécies, onde 300 dessas encontradas no Brasil, sendo assim considerado o maior representante na América do Sul, por essa diversidade do gênero presente no país (BERRY et al. 2005). Entre suas características, as principais são sua inflorescência ser espiciforme, suas flores possuírem pétalas reduzidas, seus estames serem encurvados no botão, látex não leitoso, facilitando sua distinção de outros gêneros também atrelados a família crotonoideae (LIMA, 2009). É representado por árvores, arbustos e ervas, estando difundido em zonas tropicais e subtropicais das Américas, África e Ásia (GOVAERTS, 2000). O gênero é rico em metabólitos secundários, entre eles os alcaloides, terpenóides e os cocarcinógenos. Algumas espécies conhecidas popularmente como sangue-de-drago, que inclui o *Croton lechleri* Müll. Arg. Algumas espécies desse gênero já têm registros na literatura com atividade gastroprotetora (Quadro 1.1) o que reforça a importância em investigar a espécie *Croton argyrophyllus*.

Quadro 1.1: Espécies do gênero *Croton* utilizadas para problemas gástricos.

ESPÉCIE	NOME POPULAR	PARTE UTILIZADA	FORMAS DE USO	TRATAMENTO	REFERÊNCIAS
<i>Croton cajucara</i>	Sacaca	Folhas, casca do caule	Chá, pílulas	Diabetes, colesterol, atividade gastrointestinal	(CAMPOS et al., 2002)
<i>Croton celtidifolius</i>	“Sangue-de-adave”	Folhas, casca do caule	Infusões	Inflamações, leucemia, úlcera gástrica e reumatismo	(NARDI, et al., 2003)
<i>Croton palanostigma</i>	_____	Látex da casca	_____	Úlcera gástrica , inflamação intestinal	(PORRASREYS et al., 1993)
<i>Croton sonderianus</i>	Marmeleiro preto	Casca do caule	Chá da infusão da casca (via oral)	Hemorragia uterina, dores de estômago , vômito, diarreia, hemoptise	(MATOS, 1999)
<i>Croton urucurana</i>	“Sangra d’água”	Látex e casca do caule	_____	Câncer, reumatismo, feridas, diarreia, infecções, antibactericida, antihemorrágica, antiviral, anti-inflamatórias, analgésicas e antioxidante, Úlceras de estômago e no intestino .	(GURGEL et al., 2001) (PERES et al., 1998)
<i>Croton campestris</i>	Velame do campo, velame verdadeiro ou curraleira	Folhas, raiz, entrecasca, casca	Oral, tópico, banhos, limpeza de ferimentos	Antimicrobiano e gastroprotetor	(SANTOS et al., 2005)
<i>Croton eleuteria</i>	Cascarilla	_____	_____	Distúrbios digestivos , hipertensão, bronquite, diarreia	(VIGOR et al., 2001)
<i>Croton nepetaefolius</i>	Marmeleiro vermelho	_____	_____	Distúrbios estomacais , cólicas intestinais	(PEREIRA et al., 2012)

<i>Croton zehnteneri</i>	Canela-de-cunhã	Folhas	Decocção e infusão	Distúrbios gastrointestinais	(COELHO – DE –SOUZA et al., 2013)
<i>Croton antisphiliticus</i>	Canela-de-perdiz	Toda a planta	Decocção	Depurativo, anti-sifilitico, eczemas, úlceras	(CARVALHO e RODRIGUES 2001)
<i>Croton cordiifolius</i>	quebra-faca	Folhas	_____	Anti inflamatória, analgésica, antitumoral, gastroprotetora e hepatoprotetora	(NOGUEIRA et al., 2015)

Fonte: OLIVEIRA, M. A., 2018

Croton cajucara também tem mostrado resultados quanto ao uso de suas folhas, na forma de decocção para tratar problemas como dores de estômago, icterícia, febre e malária, como também pode ser usada misturada a outra espécie botânica, *Marmodica charantia* L., conhecida popularmente como melão-de-são-caetano no tratamento da hepatite (BRITO et al., 2001; HIRUMALINA et al., 2002).

Encontrada no sul do Brasil, *Croton celtidifolius* Baill., é usada popularmente para o tratamento de inflamações e úlceras por meio de infusão ou mastigação provenientes da sua casca. Estudos químicos realizados com essa espécie botânica mostrou que seus principais constituintes químicos são taninos (DALBO et al., 2010).

Sangue de adagro, como é conhecida popularmente *Croton palanostigma* Klotzsch. é uma planta pertencente à família Euphorbiaceae e conhecida por diferentes nomes em vários países, no Peru é conhecida como “sangue de grado”, no Equador “sangue de dagro” e em vários outros países como “sangue de dragão” (DUKE; VARQUEZ, 1994).

Conhecido popularmente na região nordeste do Brasil como marmeleiro preto, *Croton sonderianus* Muell. Arg., tem sido usado para o tratamento de distúrbios gástricos em decorrência da presença de terpenóides e diterpenos os quais tem sido isolado para investigar seu potencial antimicrobiano (MECCHESENEY et al., 1991).

Velame-do-campo, como é conhecido *Croton campestris* A.St. Hil., é uma planta arbustiva, nativa do Brasil, com ocorrência na região Nordeste

(CORRÊA,1975). Estudos tem demonstrado seu efeito anti-ulcerogênico (ALMEIDA et al., 2002).

Croton napetaefolius Baill., é uma planta da família Euphorbiaceae, abundante no Nordeste Brasileiro, popularmente conhecida como marmeleiro sabiá. Seus representantes inclui um grande número de espécies aromáticas que são amplamente utilizados na medicina popular (LEAL-CARDOSO; FONTELES 1999). O 1,8 cineol componente químico dessa espécie botânica demonstrou eficácia contra lesões gástricas induzidas por etanol, assim como inibiu o volume do suco gástrico e a acidez total (SANTOS; RAO, 2001).

Croton zehntneri é uma planta nativa do Nordeste brasileiro, amplamente distribuída em Simões no Estado do Piauí, conhecida popularmente como canelinha e usada como antisséptico, sedativo e problemas gastrointestinais (ANDRADE et al., 2014).

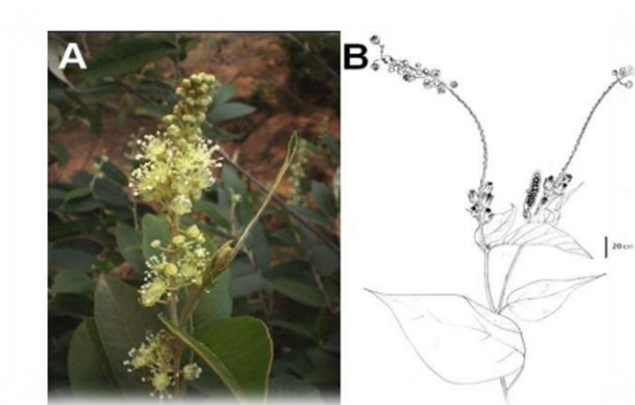
Croton cordiifolius Baill., é conhecido como quebra-faca, e tem sido utilizada popularmente no tratamento para dor, problemas gastrointestinais, inflamação, sinusite, febre, diabetes, impotência segundo um estudo etnobotânico realizado em três municípios da região da caatinga (Salgueiro, Serrita, Parnamirim e Terra nova) (NOGUEIRA et al., 2015).

3.8 *Croton argyrophyllus* Kunth.

Entre as espécies do gênero *Croton*, destaca-se *Croton argyrophyllus*, um arbusto ereto, medindo de 1-4 m de altura, ramos verdes, tricomas estrelados, látex translúcido, folhas alternas simples membranáceas a cartáceas, peninérvias com limbo oblanceolado a elíptico, 2-8,8 x 1-3,9 cm, seu ápice acuminado ou mucronado, sua base levemente arredondada, simétrica, margem inteira medindo de 2-3 mm, face adaxial pubescente, abaxial lepidota, prateado amarelada. Seu pecíolo mede 0,6-1 cm de comprimento, estipula inteira e glândulas ausentes. Sua Inflorescência terminal, monóica medindo de 40-90 mm de comprimento, flor estaminada, 4,5-10,5 mm de comprimento, pedicelo 3,5-5mm, 5 sépalas ovais a oval-triangulares, 5

pétalas elípticas a oblanceoladas, seu fruto amarelo -prateado 5-6 x 4,5-6,5 mm, a semente subglobosa, 4,5-5 x 2,5-3 mm, lisa e a columela inteira (TORRES,2009).

Figura 1.2 *Croton argyrophyllus* Kunth.



Fonte: Google

Tabela 1.1: Classificação taxonômica da espécie *Croton argyrophyllus* Kunth.

Classificação Científica	
Reino:	Plantae
Filo:	Magnoliophyta
Classe:	Magnoliopsida
Ordem:	Malpighiales
Família:	Euphorbiaceae
Subfamília:	Crotonoideae
Gênero:	<i>Croton</i>
Espécie:	<i>Croton argyrophyllus</i> Kunth

FONTE: SILVA et al., 2010.

A referida planta, está distribuída entre os países da Colômbia, Bolívia, Paraguai e Venezuela, no Brasil é encontrada entre os Estados de Alagoas, Sergipe, Piauí, Ceará, Paraíba, Bahia, Pernambuco, Roraima e Rondônia, com maior ocorrência em regiões semiáridas, dispostas sobre solos arenosos ou pedregosos, sob vegetação semidecidual a decidual. No Estado de Pernambuco foi encontrada

na zona fitogeográfica da caatinga formando grandes populações, também sobre solo arenoso ou pedregoso (SILVA et al., 2010).

3.9 Atividade antioxidante

O estresse oxidativo ocorre a partir do desequilíbrio dos radicais livres e a capacidade antioxidante do organismo (PERSSON; POPESCU; CEDAZO-MINGUEZ, 2014), esses radicais são moléculas ou átomos altamente reativos devido ao desemparelhamento dos elétrons, sendo produzidos constantemente a partir de atividades metabólicas normais. Consequentemente a esse desequilíbrio acarreta diversos processos fisiopatológicos, entre eles a inflamação, doenças hepáticas, diabetes, mal de Alzheimer, diferentes tipos de câncer, além de alguns distúrbios que afetam a capacidade neurológica (SALVADOR e HENRIQUES, 2004). Em meio a essas condições de estresse a tendência é que haja alterações metabólicas para que a produção de espécies reativas do oxigênio (ERO) seja diminuída no organismo (CHAGAS 2007).

Os sistemas antioxidantes são divididos em endógenos, que são formados pelas enzimas glutathione (GSH), Catalase (CAT), Superóxido desmutase (SOD), como também a ação da NADPH, cada uma atuando de forma específica e os exógenos que inclui diversas substâncias não enzimáticas entre eles os flavonóides, o zinco, o licopeno, os compostos fenólicos, a vitamina C e a vitamina E, que agem de acordo com seus mecanismos de ação (SANTOS, 2013). Os antioxidantes vegetais possuem variações quanto a sua natureza, entre eles os compostos fenólicos têm sido relatados como os principais responsáveis por essa capacidade de redução dos radicais livres, sendo os flavonoides, isoflanoides e os taninos seus principais representantes (RAZAVI, 2008).

4 ARTIGO

Avaliação da atividade gastroprotetora de *Croton argyrophyllus* Kunth. em camundongos Swiss

OLIVEIRA, M.A.^{1*}; PAIXÃO, M.S.¹; RODRIGUES, M.F.²; SILVA, J.W.²; MUNIZ, M. G²; RAMOS, B. A²; XIMENES, R.M.²; MARTINS, R.D.¹; AGUIAR JÚNIOR, F.C.A.¹; JORGE, R.J.B.¹

¹ Universidade Federal de Pernambuco Centro acadêmico de Vitória (UFPE-CAV), Rua Alto do Reservatório, s/n, Bela Vista, CEP: 55608-680, Vitória de Santo Antão-PE *marcela_albuquerque02@hotmail.com ² Universidade Federal de Pernambuco Campus Recife (UFPE), Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, CEP: 50670-901, Recife – PE

Artigo a ser submetido à revista Journal of Ethnopharmacology ISSN: 0378-8741.

RESUMO

Problemas relacionados ao trato digestivo afetam milhões de pessoas no mundo e tem sido frequente o número de recorrências dessas doenças. As causas geralmente são uso de álcool, alimentação inadequada, uso de anti-inflamatória e a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*. A maioria dos fármacos utilizados no tratamento tem apresentado efeitos indesejáveis e o estudo de plantas medicinais com ação protetora da mucosa gástrica tem sido importante atualmente. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do extrato hidroalcoólico de *Croton argyrophyllus* em modelos de indução de úlcera gástrica em modelos agudos e crônico. Os resultados obtidos demonstraram no modelo do etanol absoluto os resultados expressos em percentuais de inibição da área ulcerada foram 66,32% e 83% nas doses de 100 e 200 mg/kg respectivamente, o controle positivo apresentou 70,78% de inibição. A dose de 200 mg/kg foi a escolhida para prosseguir os modelos experimentais por ter sido estatisticamente mais significativa. No modelo do etanol/HCL o índice de inibição do extrato foi de 45,24%, enquanto o controle positivo apresentou 22,61%. No modelo de indução por AINES, o índice de inibição correspondeu a 73%, a

mesma porcentagem apresentada pelo controle positivo. No modelo crônico o índice de inibição correspondeu a 58% e de 60% no controle positivo. Em conclusão o extrato hidroalcoólico da entrecasca de *Croton argyrophyllus* apresentou potencial gastroprotetor.

Palavras-chaves: marmeleiro branco. Prospeção fitoquímica. Plantas medicinais. Úlcera péptica.

ABSTRACT

Digestive tract problems affect thousands of people around the world and the number of recurrences of these diseases has been frequent. The causes are usually alcohol consumption, inappropriate feeding, nonsteroidal anti-inflammatory drugs using and the infection caused by the *Helicobacter pylori* bacterium. The major medicines used on the treatment have presented undesirable effects and the medicinal plants with protective action in the gastric mucosa study has been important currently. The study goal was evaluating the effect of the *Croton argyrophyllus* hydroalcoholic extract in induced models of gastric ulcer. The obtained results demonstrated in the absolute ethanol model the inhibition percentage in the ulcer area of 66,32% and 83% in the 100 and 200 mg/kg dosages respectively, the positive control presented 70,78% of inhibition. The 200 mg/kg dose was the chosen one to proceed the experimental models for having been more significant statistically. In the Ethanol/HCL the extract inhibition index was 45,24%, while the positive control presented 22,61%. In the NSAIDs induced model, the inhibition corresponded to 73%, the same percentage was presented in the positive control. In the chronic model the inhibition index corresponded to 58% and the positive control was 60%. In conclusion, the *Croton argyrophyllus*' weaves hydroalcoholic extract presented gastroprotective potential.

Keywords: white quince. phytochemical prospection. medicinal plants. peptic ulcer.

1.1 INTRODUÇÃO

A lesão gástrica é uma ferida que pode se desenvolver na camada mucosa, submucosa ou no duodeno (KOBAYASHI et al., 2009). Entre as principais causas que levam ao aparecimento dessas lesões estão o uso abusivo de álcool, drogas anti-inflamatórias, situações continuas de estresse, dieta inadequada e infecção causada pela bactéria *Helicobacter pylori* (SALIMZADEH et al. 2015). Geralmente o tratamento de úlceras pépticas é através de drogas químicas convencionais, entre os principais está o omeprazol, metronidazol e ranitidina. Esses fármacos além de apresentarem efeitos colaterais, os pacientes podem sofrer a recorrência do problema e o risco de desenvolverem doenças autoimunes (DELFAN, 2015).

Nas últimas décadas o uso de plantas em países em desenvolvimento tem sido cada vez mais popularizado. Segundo a organização Mundial de Saúde pelo menos 80 % da população utilizam essas práticas na atenção básica à saúde principalmente por apresentarem menos efeitos colaterais, o que acaba num crescimento no campo da fitoterapia (ROSA et al. 2011). Em vista disso, produtos naturais tem se tornado cada vez mais uma fonte alternativa para o tratamento de doenças. Por serem consideradas fonte importantes na obtenção de moléculas bioativas para o tratamento dessas lesões (ROZZA & PELLIZON, 2013).

Espécies do gênero *Croton* pertencente à família Euphorbiaceae apresentam ampla distribuição no mundo e muitas delas desempenham papel importante nos usos tradicionais de plantas medicinais. Entre sua diversidade de usos estão tratamentos gastrointestinais como *Croton cajucara* Baillon, *Croton malambo* Karst, *Croton palanostigma* Klotzsch, *Croton celtidifolius* Baill, *Croton eluteria* Bennett (SALATINO et al. 2007).

Croton Argyrophyllus Kunth é uma dessas espécies botânicas do gênero *Croton* que vem sendo utilizadas na medicina popular, popularmente conhecida como marmeleiro ou marmeleiro branco, é uma planta nativa, arbustiva, que cresce na região do nordeste brasileiro. Sua flor ou folha tem sido utilizada por infusão para tratar doenças cardíacas, influenza e como calmante (ALBUQUERQUE et al., 2007; COMPAGNONE et al. 2010). Baseado em aspectos quimiotaxonômicos a partir de efeitos biológicos e compostos bioativos, encontrados em espécies desse gênero, o

presente estudo pretende investigar a ação de gastroproteção proveniente de sua entrecasca.

1.2 MATERIAIS E MÉTODOS

1.2.1 Material botânico

Foram coletadas entrecascas dos galhos da espécie *Croton argyrophyllus* Kunth, pertencente à família Euphorbiaceae, conhecida popularmente como marmeleiro ou marmeleiro branco na unidade de conservação do domínio atlântico do Vale do Catimbau sobre as coordenadas de número 8° 30' 57" S 37° 20' 59" 0 na região da Pedra do cachorro Buíque – PE, no dia 08/02/2017 às 05:00hs. A exsicata da planta foi confeccionada e depositada no Herbário do Instituto de Agrônomo de Pernambuco (IPA), sob o número 93723.

1.2.2 Preparação do extrato hidroalcoólico

Após o processo de coleta das entrecascas de *Croton argyrophyllus* Kunth, o material foi congelado, posteriormente pesado e triturado com adição de água destilada e álcool como solventes nas proporções de 30% e 70% respectivamente. Em seguida o extrato foi submetido ao processo de agitação por 3 horas, filtrado e rotoevaporado. O extrato foi armazenado, congelado a -20°C e liofilizado. Após esse processo, o material foi armazenado em um vidro âmbar e acondicionado no refrigerador.

1.2.3 Análise fitoquímica

A constituição fitoquímica da entrecasca de *Croton argyrophyllus* Kunth. foi analisada por meio de cromatografia em camada delgada (CCD), nas dependências do Laboratório de Química de Produtos Naturais-UFPE (tabela 1.2)

1.2.4 Dosagem de fenóis totais

O conteúdo fenólico total foi quantificado de acordo com adaptação do método de Folin-Ciocalteu (HUA-BIN et al., 2008). Utilizando o ácido gálico como padrão de referência. O EHACa foi diluído a 1 mg/mL em metanol. Em uma placa de microtitulação de 96 poços foi adicionado 0,1 mL da solução de Folin (1:10 v/v) e

0,02 mL das amostras diluídas e após 3 minutos sem exposição a luz, foi adicionado 0,08 mL de carbonato de sódio (7,5%) e incubado por 120 minutos no escuro a temperatura ambiente. As absorbâncias das amostras foram medidas após esse período à 765 nm contra um branco (reagentes sem a amostra). Uma curva de calibração foi preparada através da representação gráfica da absorbância em função da concentração de ácido gálico (0 – 100 µg/mL) e da equação linear $y = 0.0058x + 0.035$

($R^2 = 0.9929$), os fenóis foram expressos em equivalência ao ácido gálico (mg EAG / g de extrato).

1.2.5 Dosagem de flavonóides

A técnica colorimétrica com cloreto de alumínio descrita por Woisky & Salatino (1998) foi utilizada para estimativa de flavonoides, com adaptações. O EHACa foi diluído a 1 mg/mL em metanol. Em uma placa de microtitulação de 96 poços foi adicionado 0,1 mL do reagente cloreto de alumínio (2g de cloreto de alumínio diluído em etanol a 2%), e misturado a 0,1 mL da amostra. Manteve-se a mistura em temperatura ambiente durante 1 hora. A absorbância das amostras foi medida à 420 nm contra um branco. A curva de calibração foi preparada através da representação gráfica da absorbância em função da concentração de Quercetina e então encontrada a equação linear $y = 0.0305x + 0.008$ ($R^2 = 0.9978$). O teor de flavonoides total no extrato foi expresso como equivalente Quercitina (mg QE / g de extrato).

TABELA 1.2: Sistemas e reveladores utilizados na prospecção fitoquímica por cromatografia em camada delgada.

Classe de metabólitos secundários	Padrões	Sistema de eluição	Revelador	Referências
Flavonoides e fenilpropanoglicosídeos	Quercetina, rutina e ácido clorogênico	AcOEt-HCOOH-AcOH-H ₂ O (100:11:11:27)	NEU	Wagner & Bladt, 1996 Brasseur &

		v/v)	Angenot, 1986	
Triterpenos e esteroides	β -sitosterol	Tolueno: AcOEt (90:10 v/v)	Lieberman & Burchard	Harborne, 1998
Saponinas	-	AcOEt-HCOOH-AcOH-H ₂ O (100:11:11:27 v/v)	Lieberman & Burchard	Harborne, 1998
Mono e sesquiterpenos	Timol	Tolueno: AcOEt (97:3 v/v)	Anisaldeído sulfúrico	Harborne, 1998
Cumarinas e Quinonas	Cumarina e lapachol	CHCl ₃ -MeOH (98:2 v/v)	KOH	Wagner & Bladt, 1996
Alcaloides	Pilocarpina	AcOEt-HCOOH-AcOH-H ₂ O (100:11:11:27 v/v)	Dragendorff	Wagner & Bladt, 1996
Proantocianidinas condensadas	Catequina	AcOEt-HCOOH-AcOH-H ₂ O (100:11:11:27 v/v)	Vanilina clorídrica	Roberts et al. 1957
Taninos hidrolisáveis	Ácido gálico	n-BuOH-H ₂ O-AcOH (40:50:10 v/v)	Alúmen de ferro 1%	

1.2.6 Sequestro de radicais livres pelo DPPH•

Nesse ensaio a atividade antioxidante do EHACa foi medida através do radical estável 2,2-difenil1-picrilhidrazil (DPPH•) (BLOIS, 1958). Inicialmente foi misturado 0,25 mL da solução de DPPH• (1 mM e $DO_{517} = 0,650 \pm 0,50$) em 0,04 mL de diferentes concentrações do extrato (31,25; 62,5; 125; 500 e 1000 µg/mL) com diluição em metanol. Decorridos 25 minutos na ausência de luz foi então medida a absorbância em 517 nm. Como controle foi o DPPH adicionado a 0,04 mL de metanol. O sequestro de radicais DPPH• foi calculado pela fórmula: $SRL [DPPH•] (\%) = [(Aa - Ac) / Ac] \times 100$. Onde: Aa = Absorbância da amostra e Ac = Absorbância do controle.

1.2.7 Atividade antioxidante total (ATT)

A atividade antioxidante total foi calculada de acordo com Pietro & colaboradores (1999) em função do Ácido ascórbico, composto utilizado por ter atividade 100% comprovada. Cem microlitros de cada concentração do EHACa (31,25; 62,5; 125; 500 e 1000 µg/mL) diluídos em metanol com adição a 1 mL da solução de fosfomolibdênio (600 mM de ácido sulfúrico, 28 mM de fosfato de sódio e 4 mM de molibdato de amônio), e incubados em água a 95 °C por 90 minutos. Após voltarem a temperatura ambiente, as absorbâncias foram medidas a 695 nm contra um branco (1 mL de solução e 0,1 mL de metanol). A atividade antioxidante total calculada pela fórmula $ATT (\%) = [(Aa - Ac) / (Aaa - Ac)] \times 100$, onde: Ac = Absorbância do controle, Aa = Absorbância da amostra e Aaa = Absorbância do ácido ascórbico.

1.2.8 Experimentos *in vivo*

Foram utilizados camundongos fêmeas *Swiss*, pesando entre 25-30 g, procedentes do biotério do departamento de antibióticos da universidade federal de Pernambuco (UFPE), aclimatados à temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, em ciclo claro/escuro recebendo água e comida *ad libitum*. Todos os experimentos desenvolvidos estão de acordo com as leis brasileiras para uso de animais e submetido à comissão ética no uso animal da universidade federal de Pernambuco sob o protocolo de nº 23076.012459/2017-24 ofício nº 47/17.

1.2.9 Toxicidade Aguda

A toxicidade aguda foi realizada em estudos paralelos com o nosso grupo de pesquisa e avaliada de acordo com a diretriz 423 da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD, 2001). Foram utilizados 6 animais fêmeas, divididos em dois grupos (Grupo controle e tratado). Os animais do grupo tratado receberam uma dose única de 2000 mg/kg por via oral do extrato hidroalcoólico de *Croton argyrophyllus* e o grupo controle apenas solução salina. Os animais foram privados da alimentação por duas horas antes do início do experimento e duas após mais duas horas após os tratamentos. O período total de observação após administração da dose única foi de 14 dias, onde foram analisados alguns parâmetros comportamentais e o consumo de água e ração.

1.2.10 Indução de lesão gástrica por etanol absoluto

Os animais foram divididos em 5 grupos experimentais com (n=6) e mantidos em jejum por 16 horas antes de serem pré- tratados com as substâncias teste uma hora antes da indução da lesão gástrica por etanol por gavagem. O método foi adaptado ao descrito por Morimoto et al., (1991). O grupo controle negativo recebeu solução salina a 0,9% 1 ml/100g, o grupo controle positivo lansoprazol (30mg/kg) e para os grupos do tratamento o extrato de *C. argyrophyllus* foi administrado nas doses (50, 100, 200 mg/kg) em seus respectivos grupos. Após uma hora os animais receberam por gavagem 10 ml/kg de etanol absoluto. Após uma hora da administração do agente indutor os animais, foram anestesiados via intraperitoneal e eutanasiados com cloreto de potássio 1mmol/kg, em seguida os estômagos foram retirados, abertos ao longo da curvatura maior, lavados com solução salina a 0,9%, prensados, fotografados e preservados no formol a 10%, após 24 horas as amostras foram mantidas no álcool a 70%. O índice de lesão ulcerativa (ILU) foi determinado com o auxílio do programa ImageJ®. Os resultados foram expressos em porcentagem de inibição da área ulcerada (SZELENY; THIEMER,1978).

1.2.11 Indução de lesões gástricas por etanol/HCL

O método empregado foi descrito por (Mizui & Douteuchi, 1983, adaptado). Os animais foram divididos em 3 grupos com (n=6) e mantidos em jejum por 16 horas antes serem pré- tratados. Posteriormente receberam por gavagem, o grupo controle negativo 1ml/100g de solução salina a 0,9%, o grupo controle positivo lansoprazol na dose de 30mg/kg e o grupo tratado o extrato de *C. argyrophyllus* na dose de 200 mg/kg. Após uma hora os animais receberam por gavagem 0, 3M Etanol/HCL 100%. Após uma hora da administração do agente indutor os animais foram anestesiados via intraperitoneal e eutanasiados com cloreto de potássio 1mmol/kg, os estômagos retirados, abertos ao longo da curvatura maior, lavados com solução de salina a 0,9%, prensados, fotografados e preservados no formol a 10%, após 24 horas as amostras foram mantidas no álcool a 70%. O índice de lesão ulcerativa (ILU) foi determinado com o auxílio do programa ImageJ®. Os resultados foram expressos em porcentagem de inibição da área ulcerada.

1.2.12 Indução de lesões gástricas por anti-inflamatório não-esteroidal

Conforme adaptação do método descrito por Puscas et al., (1997). Os animais foram divididos em 3 grupos (n=6) e mantidos em jejum por 16 horas antes de serem pré- tratados. Posteriormente foram pré tratados por gavagem, o grupo controle negativo recebeu 1 ml/100g de solução salina a 0,9%, o grupo controle positivo ranitidina na dose de 60mg/kg e o grupo tratado o extrato de *C. argyrophyllus* na dose de 200 mg/kg. Após 30 minutos os animais receberam por via subcutânea (s.c), o anti-inflamatório piroxicam (30mg/kg), como indutor de lesão gástrica. Após quatro horas da administração do agente indutor, os animais foram eutanasiados por anestésicos, os estômagos retirados, abertos ao longo da curvatura maior, lavados com solução salina a 0,9%, e prensados para determinação do ILU, através da contagem de pontos hemorrágicos a olho nu com auxílio de uma lupa (SZELENYI; THIEMER,1978).

1.2.13 Indução de lesões gástrica por ácido acético

Os animais foram divididos em 3 grupos experimentais com (n=8) anestesiados via intraperitoneal com Quetamina (0,5ml/kg) e xilazina (0,25 ml/kg), em seguida foram submetidos a uma incisura longitudinal, para exposição do estômago e foi injetado na parede externa da camada serosa uma solução contendo 50 µl do ácido acético a 20% delimitando assim a área lesionada (OKABE et al., 1972). Após a injeção do ácido acético a 20% o local foi lavado com solução salina a 0,9% e foi feita uma sutura na parede abdominal. No primeiro dia após a indução foi iniciado um tratamento, duas vezes ao dia, onde os grupos receberam controle negativo (solução NaCl 0,9%), controle positivo Ranitidina (60mg/kg) e o grupo tratado com o EHACa (200mg/kg) com duração de 7 dias. Após os 7 dias de tratamento os animais foram anestesiados e em seguida eutanasiados, os estômagos abertos ao longo da curvatura maior, lavados com solução salina a 0,9%, prensados, fotografados e preservados no formol a 10%, após 24 horas as amostras foram mantidas no álcool a 70%. O índice de lesão ulcerativa (ILU) foi determinado com o auxílio do programa ImageJ®. Os resultados foram expressos em porcentagem de inibição das áreas lesadas (SZELENY; THIEMER,1978).

1.2.14 Histologia dos tecidos avaliados

Após os experimentos de indução das lesões gástricas por modelos agudos e crônico as amostras de estômagos retiradas após a eutanásia foram fixadas na solução de formol a 10%, por 24 horas e após esse período preservados em uma solução de álcool a 70%. Estes materiais foram submetidos à técnica de inclusão em parafina, cortados em um micrótomo com 5 µm de espessura, os cortes obtidos foram transferidos para lâminas histológicas previamente untadas com albumina de Mayer e levados para estufa para colagem e secagem. Após 24 horas, o material foi submetido a técnica de coloração utilizando Hematoxilina-Eosina (HE), fotografados com o auxílio do programa ISC capture em microscopia óptica.

1.2.15 Mecanismos de ação

1.2.15.1 Óxido nítrico (NO)

Baseado no método descrito por Arrieta et al. (2003), Camundongos fêmeas Swiss foram submetidos a um jejum por 16 horas e divididos em 6 grupos, onde 3 receberam injeção intraperitoneal de LNAME (N-nitro-L-arginina metil éster), enquanto os outros 3 grupos receberam salina pela mesma via. Após 30 minutos, os grupos receberam administração oral dos respectivos tratamentos (NaCl 0,9%, carbenoxolona 100 mg/kg e extrato hidroalcoólico de *Croton argyrophyllus* 200 mg/kg). Após 60 minutos, os animais foram tratados pela via oral com 10mL/kg de etanol absoluto 99,5%. Após 1 hora os animais foram eutanasiados, e os estômagos retirados e abertos ao longo da curvatura maior grande curvatura, para então suas áreas de lesões serem medidas com o auxílio do programa ImageJ®.

1.2.15.2 grupamentos sulfídrilicos (GSH)

Baseado no método de Matsuda; Li; Yoshikawa, 1999, Camundongos fêmeas permaneceram em jejum por 16 horas. Os animais foram separados em 6 grupos, onde 3 grupos foram pré-tratados com uma injeção intraperitoneal de NEM (N-ethilmaleimida), enquanto os 3 restantes receberam salina pela mesma via. Decorridos 30 minutos, cada grupo experimental recebeu (v.o.) seu tratamento correspondente (NaCl 0,9% carbenoxolona 100 mg/kg e hidroalcoólico de *Croton argyrophyllus* 200 mg/kg mg/kg). Após 60 minutos, os animais receberam 10mL/kg de etanol absoluto 99,5% (v.o) e foram eutanasiados após 1 hora deste último tratamento. Os estômagos foram retirados e abertos ao longo da curvatura, para então suas áreas de lesões serem medidas com o auxílio do programa ImageJ®.

1.3 Análise estatística

Os resultados obtidos nos experimentos da atividade gastroprotetora do EHACa foram analisados por ANOVA seguido com pós teste (Dunnett e/ou Tuckey). Os valores foram expressos com média $\pm$ desvio padrão (d.p) e o nível de significância fixado em $p < 0.05$. Os resultados foram analisados com Graphpad Prism 5.0 San Diego, CA, EUA.

1.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.4.1 Caracterização e prospecção fitoquímica

Através da prospecção fitoquímica foi possível identificar qualitativamente os diferentes grupos de metabólitos secundários presentes no extrato hidroalcoólico obtido das entrecascas de *Croton argyrophyllus* (EHACa). Foi constatado a presença de flavonóides, fenilpropanóides, triterpenos, esteróides, saponinas, monoterpenos e sesquiterpenos, proantocianidinas e leucoantocianidinas. (Tabela 1.3)

Os metabólitos secundários são substâncias que apresentam variação na estrutura química e biológica, tem-se destacado na farmacologia devido ao seu alto potencial biológico com aplicação na saúde humana. Suas aplicações se estendem desde a área farmacêutica como também alimentar, agrônômica, perfumaria além de outras áreas (SIMÕES et al., 2007; GRANATO et al., 2013). São produzidos por plantas e microrganismos e caracterizados de acordo com suas estruturas químicas como terpenóides, fenóis, alcaloides, flavonóides entre outros. Esses metabólitos são responsáveis por proteger as plantas contra agentes patogênicos, predadores, a luz ultravioleta, auxiliando assim na adaptação ambiental. Entre esses metabolitos, alguns deles biologicamente ativos apresentam propriedades medicinais para uso humano (YAZAKI et al., 2007).

Na espécie botânica *Croton argyrophyllus*, os compostos fenólicos se fazem presente em diferentes partes do vegetal, como os flavonóides que possuem importância nas plantas por servir como barreira protetora contra agentes oxidantes (LOPES et al., 2010). Derivado dos Fenilpropanóides, os flavonoides apresentam diversas formas estruturais, produzidos no citosol e vacúolo vegetais (ZUANAZZI; MONTANHA, 2004). Atuam diminuindo danos celulares ocasionados pelo estresse oxidativo e possuem alta atividade antioxidante (ALINIAN; RAZMJOO; ZEINALI, 2016). Suas classes polifenólicas ganharam destaque desde a década de 80 pelas propriedades farmacológicas. Testes laboratoriais realizados em animais demonstram resultados terapêuticos satisfatórios nos sistemas circulatório, cardiovascular e nervoso (GEORGIEV et al., 2014). Estudos sobre o potencial biológico de plantas medicinais que apresentam taninos e flavonóides em sua

constituição química demonstraram atividade anti-inflamatória, anti - úlcera gástrica e antioxidante (KUSHIMA et al., 2009; MOLEIRO et al., 2009).

Entre os flavonoides as proantocianidinas (PAS), conhecidas também como taninos condensados, são encontradas em diferentes plantas, atuando principalmente na proteção, possuindo também outras aplicações como por exemplo em vinhos, além de possuir efeitos que são benéficos para a saúde humana, como a absorção e neutralização de radicais livres (DIXON et al., 2005). Segundo Wittschier et al. (2007), as proantocianidinas apresentam potencial profilático contra infecções bacterianas, entre elas o *H. pylori* e a *Campylobacter jejuni*. As leucoantocianidinas pertencem à família dos polifenóis e apresentam atividade antioxidante hidrossolúvel com resultados superiores ao da vitamina E (FERNANDES et al., 2012).

Os triterpenos e esteróides apresentam diversas propriedades biológicas descritas na literatura, de origem natural, essas substancias são consideradas promissoras (SANTOS,2015). Estudos realizados por Andrade et al (2008) relataram a atividade anti- ulcerogênica dos triterpenos pentacíclicos. Pertencente também a classe dos terpenos os monoterpenos apresentam atividade antioxidante, citotóxica e potencial antimutagênico (YANAGIMOTO et al., 2003; SCHUH; SCHIEBERLE, 2006). Os sesquiterpenos demonstraram resultados protetores satisfatórios contra úlceras gástricas testados por diferentes métodos de indução (LIMA, 2017). Outro grupo importante dos terpenóides estão as saponinas que nas plantas desempenham o papel de defesa contra os insetos e microrganismos (BAKKALI et al., 2008), assim como outros grupos de metabólitos como as saponinas também tem apresentado atividade gastroprotetora contra úlcera gástrica (CECHINEL et al, 1998; MORIKAWA et al., 2006; YOSHIKAWA et al., 2005). Todas essas observações aliadas ao fato de que vários compostos metabólitos foram identificados no EHACa sugerem o efeito gastroprotetor do composto testado.

TABELA 1.3 : Caracterização fitoquímica do extrato hidroalcoólico de *Croton argyrophyllus* Kunth.

Classe de metabólitos secundários	<i>croton argyrophyllus</i>
Flavonóides	+++ ⁽¹⁾
Fenilpropanóides	++
Triterpenos	+++
Estereóides	+++
Saponinas	+
Manoterpenos e sesquiterpenos	+++
Alcalóides	-
Cumarinas	-
Quinonas	-
Proantocianidinas e leucoantocianidinas	+++ ⁽²⁾
Taninos hidrolisáveis	-

1.4.2 Teor de fenóis total e flavonoides

O teor de fenóis totais, o teor estimado de flavonoides totais e atividade antioxidante frente ao radical DPPH do EHACa, são apresentados na Tabela 2.3. O extrato apresentou teores de fenóis e de flavonoides, $173,45 \pm 9,02$ mgEAG.g⁻¹ e $15,06 \pm 1,26$ mgEQ.g⁻¹, respectivamente. Os Compostos fenólicos correspondem as substâncias com propriedades bioativas que abrange uma diversidade de metabólitos secundários com ampla distribuição nas plantas (HATAMNIA et al.,2014). Diversos estudos têm demonstrado o interesse dos pesquisadores relacionado as propriedades farmacológicas desses compostos, como a antioxidante (OKUDA & ITO, 2011). A concentração de fenóis total dos extratos está fortemente ligada à sua alta capacidade de sequestro de radicais livres (VIEIRA et al., 2015).

Os flavonoides são partes de uma ampla classe de compostos polifenólicos de origem vegetal. Sendo considerados um dos maiores grupos de metabolitos secundários, podem ser encontrados principalmente em folhas, frutas e alguns chás e vinhos, agindo principalmente na proteção do organismo contra os agentes oxidantes, além de também garantir proteção as plantas contra agentes nocivos (LOPES et al., 2010). Geralmente são encontrados nas partes aéreas das plantas, principalmente na classe das angiospermas, apresentando alta resistência as mudanças de temperatura e acidez (KUMAR & PANDELEY, 2013). Nota-se que é frequente o número de estudos em busca de atividades biológicas de plantas medicinais e entre os metabolitos presentes com atividades comprovadas taninos e flavonoides apresentam ação anti-inflamatória, antiulcerogênicas e antioxidante (KUSHIMA et al., 2009; MOLEIRO et al., 2009).

1.4.3 Atividades antioxidantes *in vitro*

A avaliação da atividade antioxidante foi medida a partir do método de Sequestro de Radical livre (DPPH) e Atividade Antioxidante Total (ATT) como mostra a tabela 2.3. O EHACa apresentou uma concentração inibitória mínima (IC₅₀) de 440,4 µg/ml de sequestro de radical livre pelo método DPPH (figura 2.1). Esse é um dos métodos mais utilizados para medir a capacidade antioxidante de compostos vegetais, através do sequestro de radicais livres, baseando-se principalmente na transferência de elétrons através da ação de um antioxidante (AH). O EHACa apresentou uma concentração inibitória mínima (IC₅₀) de 332,5 µg/ml de capacidade antioxidante, apresentando uma boa atividade comparado ao ácido ascórbico, composto utilizado como padrão (figura 2.2).

A partir de atividades metabólicas o organismo humano produz radicais livres, responsáveis por causar danos ao organismo como o aparecimento de processos inflamatórios e o desenvolvimento de doenças como diabetes (EL-REMESSY, et al., 2003). Isso tem estimulado cada vez mais estudos que investiguem o potencial antioxidante da flora em todo o mundo, uma vez que os antioxidantes são compostos que ao reagirem com os radicais livres controlam o estresse oxidativo (AQUINO, 2017). Espécies do gênero *Croton* tem sido relatada na literatura devido ao potencial antioxidante como *Croton cajucara* (TIEPPO et al.,

2006); *Croton heliotropiifolius* e *Croton blanchetianus* (AQUINO, 2017); *Croton celtidifolius* (NARDI et al., 2003); *Croton sparsiflorus* Morong (SHAHWAE et al., 2011); *Croton gratissimus* Burch (NDHLALA et al., 2013) e *Croton nummularius* (BASTO et al., 2014).

TABELA 1.4: Dosagens de fenóis total, flavonóides e atividades antioxidantes do EHACa

Atividades	<i>C. argyrophyllus</i>
DPPH (IC ₅₀ - µg/mL)	440,4 (414,6 a 466,7)
ATT (IC ₅₀ - µg/mL)	332,5 (309,3 a 357,5)
Fenóis Totais (mg EAG / g de amostra)	173,45 ± 9,02
Flavonóides Totais (mg EQ / g de amostra)	15,06 ± 1,26

FIGURA 2.1 Percentual de sequestro de radicais livres pelo método do DPPH em função do aumento da concentração do extrato.

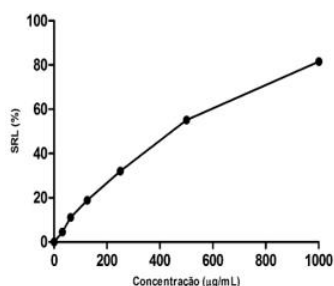
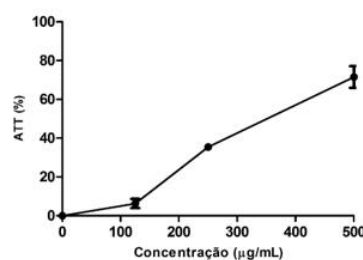


FIGURA 2.2 Percentual de redução do complexo fosfato de molibdênio pelo método da atividade antioxidante total em função do aumento da concentração do extrato.



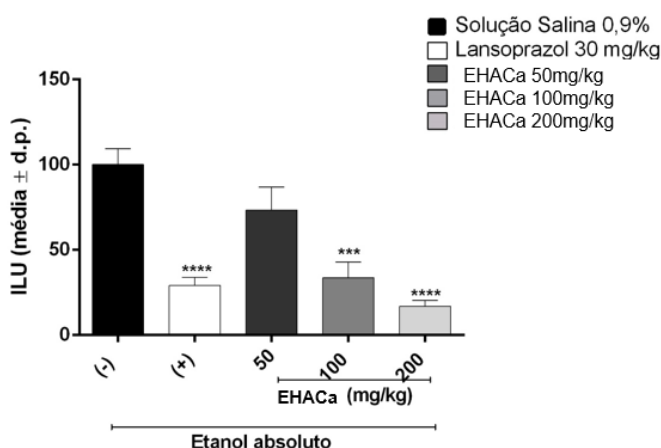
1.4.4 Toxicidade Aguda

Durante os 14 dias de observação não foi constatado mortes nos grupos testados 14 dias, nem variação significativa de peso entre o grupo tratado e grupo controle ($p=0.14$), embora os animais tenham apresentado algumas alterações comportamentais. A DL50 foi considerada como sendo $DL50 > 5000 \text{ mg/Kg}$, desta forma, o extrato foi considerado de baixa toxicidade e segundo o critério da GHS

(Globally Harmonized Classification System) o extrato pertence a classe 5 (composto com toxicidade aguda baixa ou não tóxico) (PAIXÃO et al., 2018). (Dados ainda não publicados).

1.4.5 Lesão gástrica induzida por etanol absoluto

Os resultados obtidos mostraram que a administração do EHACa nas doses de 100 e 200mg/kg assim como o lansoprazol foram capazes de reduzir significativamente a área de formações ulcerosas induzidas pelo etanol absoluto. Após os tratamentos o percentual de inibição do EHACa foi de 66,32% e 83% da área de lesões ulcerativas nas doses de 100 e 200 mg/kg respectivamente, enquanto o controle positivo inibiu 70,78% quando comparados ao grupo controle negativo (Figura 2.3).



Fonte: OLIVEIRA, M. A., 2018

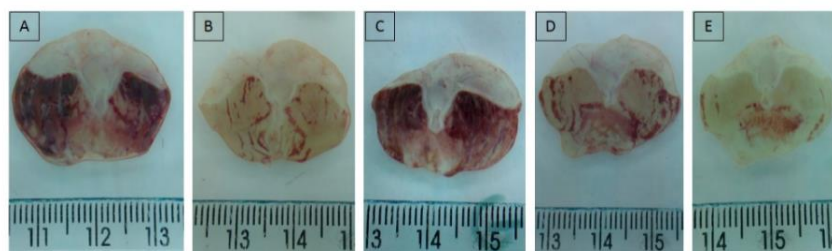
FIGURA 2.3: Efeito do extrato hidroalcoólico de *Croton argyrophyllus* (EHACa) e do Lansoprazol sobre lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos. Os animais foram pré-tratados com veículo (solução salina 0,9%), Lansoprazol (30 mg/kg) e EHACa nas doses de (50,100 e 200 mg) uma hora antes da administração do etanol absoluto e eutanasiados uma hora após. Os resultados foram expressos em média $\pm$ d.p. de 6 animais/grupo, utilizando a análise de variância (ANOVA); seguido do teste de múltiplas comparações de Tukey, comparado ao controle negativo (-), **** $p < 0,0001$.

O etanol tem efeito ulcerogênico e necrotizante, causando danos diretos na mucosa, já demonstrado em modelos experimentais. Além disso é capaz de liberar endotelinas, inibir as prostaglandinas e consequentemente diminuir a produção do muco, causar desarranjo na microcirculação levando a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (PAN et al., 2008). O etanol também pode provocar uma redução na secreção de bicarbonatos e do muco e aumento na secreção da pepsina, o fluxo de sódio e potássio pode sofrer alterações e a perda de íons H^+ no lúmen levar a um processo de necrose celular e com isso o desenvolvimento de lesões ulcerosas na mucosa gástrica (ROZZA et al., 2013). Apesar do mecanismo de lesão gástrica induzida por etanol não ser totalmente claro na literatura, observa-se que há um desequilíbrio fisiológico entre os fatores envolvidos no processo de defesa estão a camada muco – bicarbonato, as prostaglandinas, o aumento do fluxo sanguíneo e o crescimento epitelial. Entre os agressivos estão a pepsina, o ácido gástrico e as espécies reativas do oxigênio (ROS) (SAXENA; SINGH 2011). Os resultados obtidos após o pré - tratamento com EHACa mostraram capacidade de proteção a mucosa gástrica, frente as lesões causadas pelo etanol absoluto. A figura 2.4 mostra uma redução das áreas lesionadas, quando comparada ao controle negativo, sugerindo que os grupos tratados com o EHACa nas doses de 100 e 200 mg/kg apresentaram redução significativa, no entanto quando comparados com o controle positivo nota-se que a dose de 200 mg/kg se mostrou estatisticamente melhor. O lansoprazol, utilizado como controle positivo também reduziu significativamente os parâmetros de lesões gástricas causados pelo etanol absoluto administrado por v.o. O lansoprazol é um fármaco bastante utilizado tanto em seres humanos como em animais e tem se mostrado eficaz na cura ou tratamento de lesões gástricas provocadas pelo etanol, segundo Sener et al (2004), alguns estudos tem associado esse potencial terapêutico a sua atividade antissecretora do ácido gástrico, pelo fato de inibir a bomba de prótons, assim como também associam a uma possível ação antioxidante.

Alguns representantes da família Euphorbiaceae têm sido relatados na literatura a respeito de seu potencial gastroprotetor, segundo Sandip et al. (2000), *Phyllanthus emblica* apresentou ação citoprotetora na formação de úlcera gástrica,

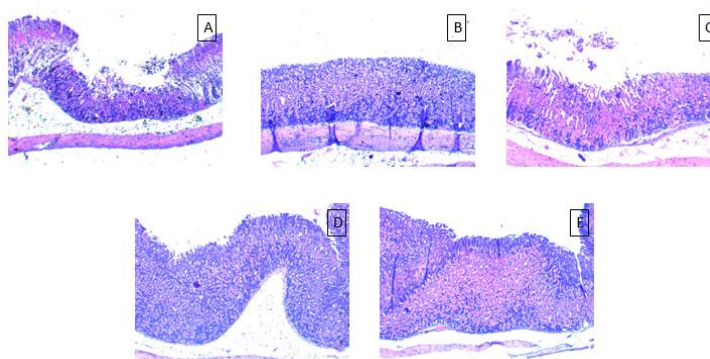
relacionado ao seu potencial antioxidante. *Alchornea glandulosa* teve sua eficácia constatada na redução de lesões gástricas induzidas por etanol, além disso também demonstrou diminuição no teor total do ácido gástrico (SUMBUL et al., 2011). Terpenos isolados de espécies desta família também têm demonstrado efeito no tratamento de lesões gástricas, Jatrophone um diterpeno do gênero *Jathropa* tem apresentado efeitos biológicos satisfatórios como atividade antiparasitária, inibição do desenvolvimento de células tumorais e efeito gastroprotetor (DEVAPPA et al., 2010; THEODULOZ et al., 2009). *Jatrofolona B* um terpeno isolado dos rizomas de *Jatropha isabelli*, reduziu em 83% as lesões ulcerosas quando comparado ao fármaco lansoprazol, o que indica ser um terpenóide com alto efeito gastroprotetor (FROHLICH et al. 2010).

Entre os gêneros dessa família com potencial gastroprotetor o gênero *croton* está entre o mais abrangente. A espécie *Croton campestris* apresentou um efeito gastroprotetor contra lesões gástricas induzidas por etanol e indometacina em ratos (BRITO JUNIOR et al. 2013). *Croton zehntneri* apresentou baixa toxicidade e atividade anti-ulcerogênica contra lesões induzidas por etanol em camundongos (COELHO-DE-SOUZA et al., 2013). Estudos realizados por Amaral (2004) demonstraram redução significativa de lesões gástricas induzidas por etanol e indometacina, tratadas com o óleo essencial de *Croton sonderianus*. Até o momento não se tem registro sobre o efeito gastroprotetor do extrato da casca de *Croton argyrophyllus*, recentemente um estudo realizado por Amorim (2017) demonstrou efeito gastroprotetor do óleo essencial das folhas dessa espécie botânica. Os resultados obtidos sugerem que o efeito gastroprotetor do EHACa está relacionado a presença de flavonóides, componente majoritário encontrado no extrato e fortemente ligado a citoproteção por reduzir a secreção de histamina e aumentar a produção de prostaglandinas, atuando também na inibição do desenvolvimento da *H.pylori* (ALIMI et al.2010; AWAAD et al. 2013; YESILADA et al. 2014).



Fonte: OLIVEIRA, M. A., 2018

FIGURA 2.4: Estômagos de camundongos pré- tratados v.o com solução salina 0,9% (A), lansoprazol 30 mg/kg (B), EHACa 50 mg/kg (C), EHACa 100mg/kg (D), EHACa 200mg/kg (E) no modelo de Indução por etanol absoluto.

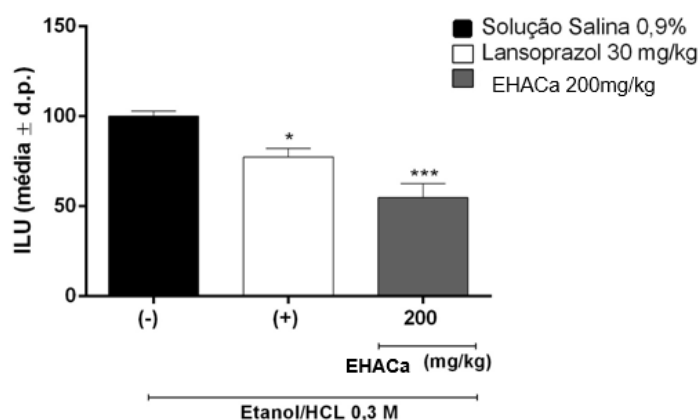


Fonte: OLIVEIRA, M. A., 2018

FIGURA 2.5: Efeito do extrato hidroalcoólico de *Croton argyrophyllus* Kunth (EHACa) e do Lansoprazol sobre lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos. Cortes na coloração hematoxilina e eosina (HE) (A-E). Apresentação microscópica das lesões ulcerativas na mucosa gástrica induzidas por etanol pré-tratado com solução salina. (B) Mucosa gástrica do grupo pré-tratado com lansoprazol. (C-D-E) mucosa gástrica dos grupos pré-tratados com EHACa nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg, respectivamente.

1.4.6 Lesão gástrica induzida por etanol/HCL

Os resultados obtidos mostraram que a administração do EHACa na dose de 200mg/kg e do lansoprazol apresentaram redução significativa da área ulcerada induzidas por etanol/HCL. O grupo tratado com o EHACa apresentou índice de inibição de 45,24%, enquanto o grupo tratado com Lansoprazol, 22,61%, quando comparado ao grupo controle negativo (Figura 2.6 e 2.7).

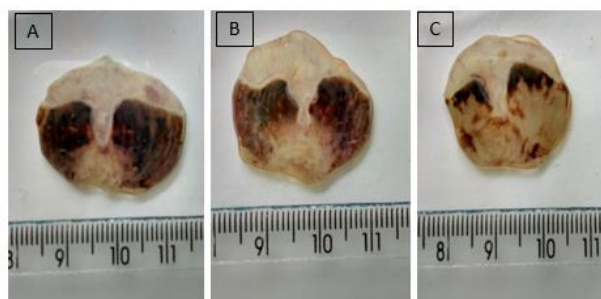


Fonte: OLIVEIRA, M. A., 2018

FIGURA 2.6: Efeito do extrato hidroalcoólico de *Croton argyrophyllus* (EHACa) e do Lansoprazol sobre lesões gástricas induzidas por etanol/HCL 0,3 M em camundongos. Os animais foram pré-tratados com veículo (solução salina 0,9%), Lansoprazol (30 mg/kg) e EHACa na dose de 200 mg/kg uma hora antes da administração do etanol absoluto e eutanasiados uma hora após. Os resultados estão expressos em média $\pm$ d.p. de 6 animais/grupo, utilizando a análise de variância (ANOVA); seguido do teste de múltiplas comparações de Tukey, comparado ao controle negativo (-), **** $p < 0,0001$.

O modelo de úlcera gástrica induzida por etanol/HCL é amplamente utilizado na literatura, pela capacidade de ocasionar hemorragia na mucosa gástrica, intensificando o efeito do etanol, aumentando a permeabilidade celular com infiltração de neutrófilos e com isso estimulando a liberação de ROS, perda de células epiteliais da mucosa gástrica, além de uma redução das enzimas antioxidantes e da concentração de GSH (REPETTO & LLESUY, 2002; RIBEIRO et al. 2016; SANTIN et al. 2013). O HCL é capaz de causar danos severos a mucosa estomacal, enquanto o etanol causa lesões necrotizantes por ação multidimensional direta. Esses danos podem ter origem relacionada a alguns fatores biológicos como a formação dos ROS, o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica (ALRASHDI et al., 2012). O efeito gastroprotetor do EHACa evidenciado nos resultados pode estar relacionado ao seu efeito antioxidante, devido principalmente a presença de flavonoides, comprovado por estudos realizados por Ramos et al., (2013) que demonstrou o efeito antioxidante do óleo essencial das folhas de *croton*

argyrophyllus. A atividade antioxidante também foi comprovada em estudos com a entrecasca dessa espécie (MORAIS et al., 2006).

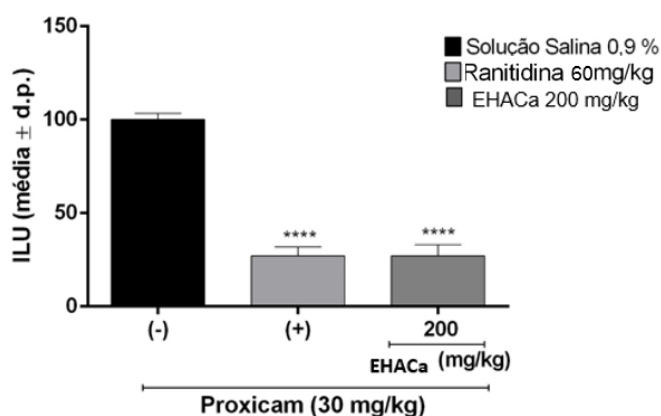


Fonte: OLIVEIRA, M. A., 2018

FIGURA 2.7: Estômagos de camundongos pré- tratados v.o com solução salina 0,9% (A), lansoprazol 30 mg/kg (B), EHACa 200 mg/kg (C), no modelo de indução por etanol/HCL

1.4.7 Lesão gástrica induzida por anti-inflamatório não esteroidal (AINE)

Os resultados obtidos mostraram que a administração do EHACa na dose de 200mg/kg bem como a ranitidina (60mg/kg), fármaco padrão utilizado como controle positivo foram capazes de reduzir significativamente a área de lesões ulcerosas induzidas pelo piroxicam (AINE não seletivo para COX). Os percentuais de inibição das lesões ulcerativas corresponderam a 73% tanto no grupo tratado como no controle positivo, quando comparados ao grupo controle negativo, sugerindo o efeito gastroprotetor do EHACa.



Fonte: OLIVEIRA, M. A., 2018

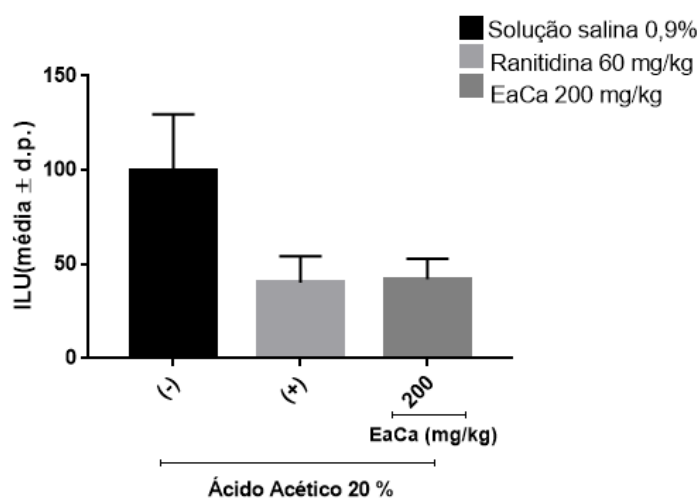
FIGURA 2.8 Efeito do extrato hidroalcoólico de *Croton argyrophyllus* (EHACa) e da ranitidina sobre lesões gástricas induzidas por AINE, em camundongos. Os animais foram pré-tratados com veículo (solução salina 0,9%), ranitidina (60 mg/kg) e EHACa 200 mg/kg, após 30 minutos foi administrado o piroxicam (30mg/kg) por via subcutânea eutanasiados quatro horas após. Os resultados estão expressos em média $\pm$ d.p. de 6 animais/grupo, utilizando a análise de variância (ANOVA); seguido do teste de múltiplas comparações de Tukey, comparado ao controle negativo (-), ****p<0,0001.

Os Antiinflamatórios não esteroidais (AINES), correspondem a um grupo de medicamentos amplamente utilizado no tratamento da dor e febre. Sendo muito prescritos para sintomas de rubor, dor, calor e edema, recorrentes de processos inflamatórios (BATLOUNI,2010). Promovem efeitos analgésico, antipirético e antiinflamatório e age inibindo a ação das enzimas COX-1 e COX-2 e consequentemente a síntese de prostaglandinas (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014). Entre os principais efeitos adversos que esses medicamentos podem causar, o trato gastrointestinal está entre os mais acometidos, dores abdominais e úlcera gástrica estão entre as principais manifestações clínicas (DAVIES et al. 2004). O piroxicam é um AINE convencional muito utilizado por pacientes que precisam de intervenção antiinflamatória, preferencialmente prescrito para inibição da COX-1(WOLFE et al., 1999). Esse fármaco possui alta capacidade de reduzir a síntese de prostaglandinas, através da inibição enzimática possui um alto potencial ulcerogênico, limitando assim muitas vezes seu uso clínico (VILLEGAS et al.,2002). Estudos realizados por Cordeiro et al. (2012) demonstraram que o tratamento com o extrato da casca do *Croton urucurana* reduziram as lesões gástricas induzidas pelo AINE em todas as doses testadas. O 1,4 cineol principal constituinte químico encontrado no óleo essencial das folhas do *Croton naptaefolius* demonstrou potencial gastroprotetor na redução de úlceras gástricas induzidas pelo piroxicam (FEITOSA, 2011). O óleo essencial de *Croton sonderianus* produziu efeito anti-ulcerogênico em lesões gástricas induzidas pela indometacina em estudos realizados por Amaral et al. (2004).

1.4.8 Indução de úlcera gástrica induzida por ácido acético

Após a realização do extrato em modelos agudos, foi realizado o modelo crônico para avaliação do processo de cicatrização ulcerogênica. Os resultados

obtidos mostraram que a administração do EHACa na dose de 200mg/kg e da ranitidina apresentaram redução da área ulcerada induzidas pela administração do ácido acético. O índice de lesão ulcerativa (ILU) foi de 60% e de 58% nos animais tratados com a dose de 200 mg/kg do EHACa quando comparados ao grupo controle.



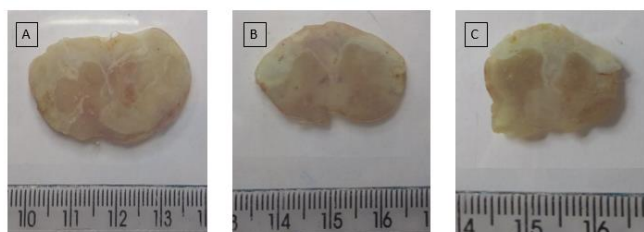
Fonte: OLIVEIRA, M. A., 2018

FIGURA 2.9: Efeito do extrato hidroalcoólico de *Croton argyrophyllus* (EHACa) e da ranitidina sobre lesões gástricas induzidas por ácido acético, em camundongos. Os animais foram anestesiados com Quetamina (0,5ml/kg) e Xilazina (0,25 ml/kg) antes da incisura longitudinal para exposição do estômago. Após a injeção do ácido acético (50µl a 20%), para indução da úlcera, os animais receberam durante 7 dias, veículo (solução salina 0,9%), ranitidina (60 mg/kg) e EHACa na dose de 200mg/kg. Os resultados estão expressos em média ± d.p. de 8 animais/grupo, utilizando a análise de variância (ANOVA); seguido do teste de múltiplas comparações de Tukey, comparado ao controle negativo (-), ****p<0,0001.

O ácido acético (20%), é um agente muito utilizado em modelos crônicos de úlcera gástrica, devido a semelhança a esse processo em humanos, tanto no que se refere a patologias como em mecanismos de cura, por também vim sendo utilizado no desenvolvimento de drogas antiulcerogênicas no que diz respeito a potencializar o processo de cicatrização e também evitar a recorrência do problema (GUINAL, 2003; OKABE 2005). Existem alguns fatores principais que levam a utilização desse modelo, além de sua semelhança com o processo ulcerativo em humanos como

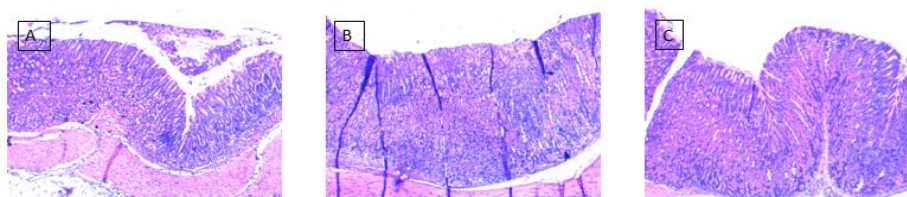
citado anteriormente, é um método relativamente simples de ser executado com formações ulcerogênicas constantes e de tamanhos satisfatórios para análise e finalmente esse processo ulcerativo formado responder bem a diferentes agentes antiulcerogênicos como inibidores da bomba de prótons e diferentes fatores de crescimento (OKABE,2005).

Estudos realizados com espécies do gênero *Croton* em modelos induzidos pelo ácido acético tem demonstrado efeitos satisfatórios. O trabalho realizado por cordeiro e colaboradores (2012), demonstrou que o extrato da casca de *Croton urucurana* apresentou 81,55% de cura, demonstrando que houve processo de cicatrização do tecido lesionado, assim como reduziu significativamente a área de lesão.



Fonte: OLIVEIRA, M. A., 2018

FIGURA 2.10: Estômagos de camundongos pré- tratados v.o com solução salina 0,9% (A), ranitidina 60 mg/kg (B), EHACa 200 mg/kg (C) no modelo de indução crônica por ácido acético.



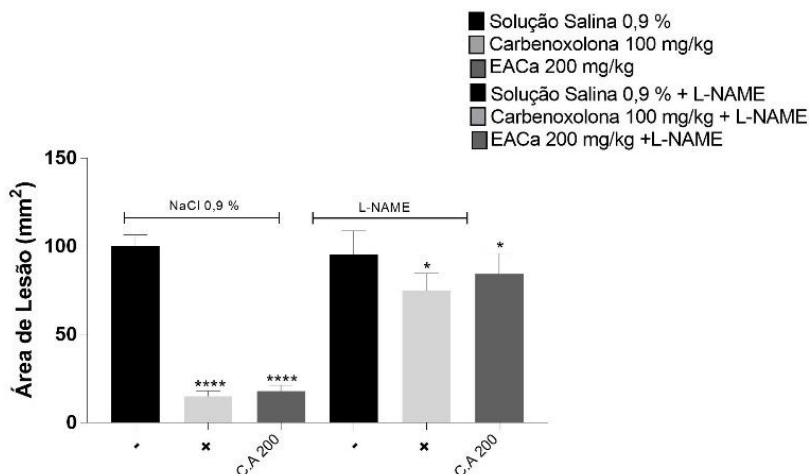
Fonte: OLIVEIRA, M. A., 2018

FIGURA 2.11: Efeito do extrato hidroalcoólico de *Croton argyrophyllus* Kunth (EHACa) e da Ranitidina sobre lesões gástricas induzidas por ácido acético 80% em camundongos. Cortes na coloração de hematoxilina e eosina (HE) (A-C). (A) Apresentação microscópica das lesões ulcerativas na mucosa gástrica induzidas por ácido acético 20% pré-tratado com solução salina. (B) Mucosa gástrica do

grupo pré-tratado com ranitidina. (C) Mucosa gástrica do grupo pré-tratado com EHACa na dose de 200 mg/kg.

1.4.9 Óxido nítrico

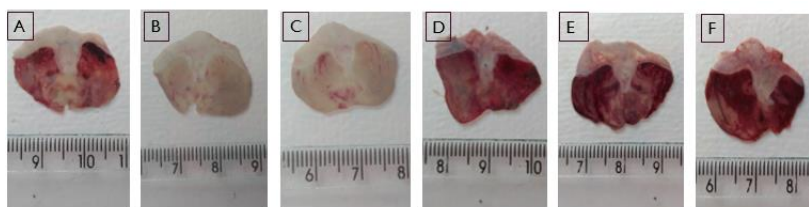
No gráfico é possível observar que quando houve o bloqueio da via do óxido nítrico pelo L-NAME o extrato não foi capaz de reduzir as áreas de lesão, em contrapartida sem o bloqueio, quando comparado ao grupo controle positivo nota-se que o extrato apresentou uma redução da área de lesão estatisticamente significativa (FIGURA 1.4.12). O óxido nítrico é importante na regulação da secreção do ácido gástrico e também na integridade da mucosa, produzido pela NO sintase é considerado fator chave no mecanismo de proteção por ser responsável pelo aumento do fluxo sanguíneo na mucosa gástrica e estimulação da produção de muco, além de inibir a adesão dos neutrófilos a mucosa gástrica (OLINDA et al., 2008). No presente estudo o pré tratamento com o bloqueador L-NAME indicou que o EHACa é dependente da via do óxido nítrico.



Fonte: OLIVEIRA, M. A., 2018

FIGURA 2.12: Efeito do extrato hidroalcoólico de *Croton argyrophyllus* (EHACa) e da carbenoxolona 100mg/kg sobre lesões gástricas em camundongos. Os animais (3 grupos), foram pré-tratados com L-NAME, enquanto os outros 3 grupos receberam solução salina pela mesma via. Após 30 minutos os animais (todos os grupos), receberam carbenoxolona (100 mg/kg) e EHACa 200 mg/kg, após 60 minutos foi administrado 10 ml/kg do etanol a 99,5 % por via oral. Após 1 hora os animais foram

eutanasiados. Os resultados estão expressos em média $\pm$ d.p. de 6 animais/grupo, utilizando a análise de variância (ANOVA); seguido do teste de múltiplas comparações de Tukey, comparado ao controle negativo (-), **** $p < 0,0001$.

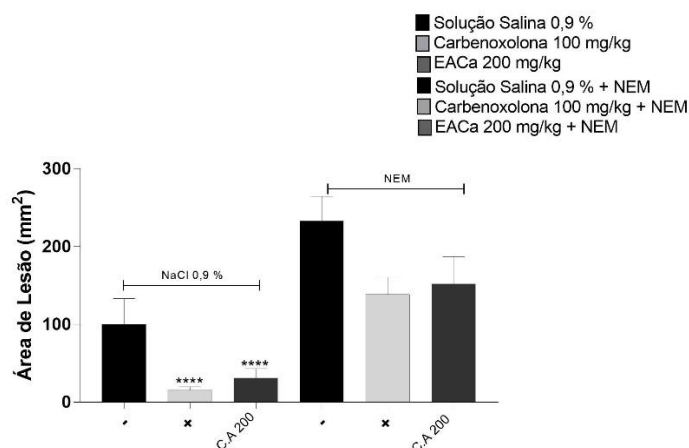


Fonte: OLIVEIRA, M. A., 2018

FIGURA 2.13: Estômagos de camundongos pré- tratados v.o com solução salina 0,9% (A), Carbenoxolona 100 mg/kg (B), EHACa 200 mg/kg (C), L-name 70mg/kg (D), Carbenoxolona 100mg/kg (E), EHACa 200mg/kg.

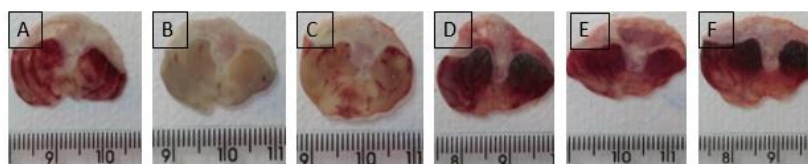
1.4.10 GSH

Os resultados obtidos mostraram que os grupos que receberam o pré-tratamento com o bloqueador dos grupamentos sulfidrílicos, o NEM, houve um aumento da área ulcerada, onde o extrato não foi capaz de reduzir e quando não houve o bloqueio comparado ao controle positivo o extrato apresentou uma redução estatisticamente significativa como mostra a figura 2.14. Os grupamentos sulfidrílicos estão envolvidos diretamente na gastroproteção, por estimular a produção do mudo e manter a integridade da mucosa (SZABO,2014). No presente estudo o pré tratamento com o bloqueador NEM indicou que o EHACa também depende da via dos grupamentos sulfidrílicos, assim como os resultados apresentados pelo bloqueio do NO.



Fonte: OLIVEIRA, M. A., 2018

FIGURA 2.14: Efeito do extrato hidroalcoólico de *Croton argyrophyllus* (EHACa) e da carbenoxolona 100mg/kg sobre lesões gástricas em camundongos. Os animais (3 grupos), foram pré-tratados com NEM, enquanto os outros 3 grupos receberam solução salina pela mesma via. Após 30 minutos os animais (todos os grupos), receberam carbenoxolona (100 mg/kg) e EHACa 200 mg/kg, após 60 minutos foi administrado 10 ml/kg do etanol a 99,5 % por via oral. Após 1 hora os animais foram eutanasiados. Os resultados estão expressos em média $\pm$ d.p. de 6 animais/grupo, utilizando a análise de variância (ANOVA); seguido do teste de múltiplas comparações de Tukey, comparado ao controle negativo (-), **** $p < 0,0001$.



Fonte: OLIVEIRA, M. A., 2018

FIGURA 2.15: Estômagos de camundongos pré- tratados v.o com solução salina 0,9% (A), Carbenoxolona 100 mg/kg (B), EHACa 200 mg/kg (C), L-name 70mg/kg (D), Carbenoxolona 100mg/kg (E), EHACa 200mg/kg.

CONCLUSÃO

Pesquisas com plantas medicinais tem se mostrado cada vez mais objeto de investigação em busca de potencial farmacológicos para fins terapêuticos. Os resultados encontrados no presente estudo demonstraram que a espécie apresentou baixa toxicidade e apontam um efeito gastroprotetor do extrato hidroalcoólico de *Croton argyrophyllus*, através dos modelos testados e seus mecanismos de ação. Dessa forma torna-se uma possível forma de tratamento alopático de interesse para a indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos medicamentos para prevenção e tratamento de úlcera gástrica, considerando que tem havido uma tendência a procura pelos produtos naturais decorrente dos efeitos colaterais causados pelos fármacos padrão, facilidade de acesso e baixo custo. Devido ao número reduzido de trabalhos remetidos a espécie botânica o presente estudo também sugere que outras pesquisas investiguem o potencial farmacológico da espécie para outros fins terapêuticos.

REFERÊNCIAS

- Abdelazeem, A.H., Khan, S. I., White, S.W., Sufka, K.J., et al. (2015) Design, synthesis and biological evaluation of bivalente benzoxazolone and benzothiazolone ligands as potential anti-inflammatory/analgesic agentes. *Bioorganic e medicinal Chemistry*, 23: 3248-3259.
- Abdelwahab, S.I., Taha, M.M.E., Abdulla, M.A., et al. (2013) Gastroprotective mechanism of *Bauhinia thonningii* Schum. *Journal of Ethnopharmacology*, 148 : 277-286.
- Aires, M.M., **Fisiologia**. 3ª ed.: Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2008.
- Akiba, Y., Montrose, M.H., Takeuchi, K., et al. (2006) Gastroduodenal mucosal defense. In: Johnson LR, Barrett KE, Ghishan FK, Merchant JL, Said HM, Wood JD, editors. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 4 th Edition. New York, Academic Press. 1: 1259–91.
- Albuquerque, U. P., Medeiros, P. M., Almeida, A. L. S., et al. (2007) Medicinal plants of the caatinga (semi-árido) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. *Journal of Ethnopharmacology*, 114: 325-354.
- Allen, A., Flemström, G. (2005). Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection agaist acid pesin. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 288:1-19.
- Almeida, A.B.A, Miotto, A.M., Nunes, D.S., et al. (2002) Mechanism of antiulcerogenic activity of semi-synthetic crotonin obtained from *Croton cajucara* Benth. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 12: 105-110.
- Andrade, T.C., Lima, S.G., Freitas, R.M., Rocha, M.S., et al. (2014) Isolation, characterization and evaluation of antimicrobial and cytotoxic activity of estragole, obtained from the essential oil of *croton zehntneri* (Euphorbiaceae), *Revista Academia Brasileira de Ciências*, 87: 173-182.
- Arrieta, J., Benitez, J., Flores, E., Castillo, C., et al. (2003) Purification of gastroprotective triterpenoids from the stem bark of *Amphipterygium adstringens*; role

of prostaglandins, sulfhydryls, nitric oxide and capsaicin-sensitive neurons. *PlantMed*, 69 : 905–909.

Arun, M., Asha, V.V. (2008) Gastroprotective effect of *Dodonaea viscosa* on various experimental ulcer models. *Journal of Ethnopharmacology*, 118: 460-465.

Atay, S., Tarnawski, A.S., Dubois, A. (2000) Eicosanoids and the stomach. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, v.61: 105–24.

Azevedo, L.F.P.; Faria, T.S.A; Pessanha, F.F., et al. (2014) Triagem Fitoquímica e atividade antioxidante de *Costus spicatus* (Jacq.) Sw. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 16: 209-215.

BAHÚ, M.G. Soares. **Infecção por *Helicobacter pylori* em crianças com dor abdominal crônica e sua associação com a gastrite endoscópica nodular**. 2010. 219 p. (Mestrado Faculdade de Medicina) Universidade Federal do Rio Grande do Sul- UFRS.

Belaiche, J. (2002) Observational survey of NSAID-related upper gastro-intestinal adverse events in Belgium, *Revista Acta Gastroenterology Belgium*, 65: 65-73.

Berry, P. E., Hipp, A. L; Wurdack, K. J; Van riina, R. (2005) Phylogenetics of the giant genus *Croton* and tribe *Crotoneae* (Euphorbiaceae sensu stricto) using ITS and TRNL-TRNF DNA sequence data. *American Journal of Botany*, 92 : 1520-1534.

Beserra, A.M.S.S. (2011) Gastroprotective and Ulcer-Healing Mechanisms of Ellagic Acid in Experimental Rat. *Journal of agricultural and Food chemistry*, 59: 6957-65, 2011.

Blois, M.S. (1985) Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature*, 181: 199-1200.

Brasseur & Angenot. (1986) Un Reactif De Choix Pour La Revelation Des Flavonoïdes: Le Melange Diphenylborate D'aminoethanol -Peg 400. *Journal of Chromatography*, 351: 351-355.

Brito, M. V. H., Siqueira, R. B. P., Santos, M. T. (2001) Revisão crítica do uso da sacaca (*Croton cajucara*, Benth) como fitoterápico. *Revista Paraense de Medicina*, 15: 10-16.

Brzozowski T., Konturek P.C., Pajdo, R., et al. (2008) Physiological mediators in nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) -induced impairment of gastric mucosal defense and adaptation. Focus on nitric oxide and lipoxins. *Journal Physiology and Pharmacology*, 59: 89-102.

Campos, A. R., Albuquerque, F. A. A., Rao, V. S. N. et al. (2002) Investigations on the antinoceptive activity of crude extracts from *Croton argyrophyllus*. *Fitoterapia*, 73 : 116-120.

Carvalho, D. A; Rodrigues, G.V. E. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais no domínio do Cerrado na região do Alto Rio Grande – Minas Gerais, *Ciência e Agrotecnologia*, 25 : 102-123.

Carvalho, J.B., Salgado, N.A., Silva, A.C.M., et al. (2011) Fatores de risco socioambientais e nutricionais envolvidos na carcinogênese gástrica. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 25: 2-3.

Chagas, R. M. **Alterações fisiológicas e respostas oxidativa de Cana-de-açúcar (*Saccharum officinarum* L.) tratadas com paraquat.** Dissertação de Mestrado (Programa de pós-Graduação em Ciências) – Escola Superior de Agricultura Luiz Queiroz, Universidade de São Paulo, 2007, 82 páginas.

Coelho-de-souza, A.N., Lahlou, S., Barreto, J.E.F. et al. (2013) Essential oil of *Croton zehntneri* and its major constituent anethole display gastroprotective effect by increasing the surface mucous layer. *Revista Fundamental e Clinical Pharmacology*, 27: 288-298.

Coimbra, F. J. F. (2012) Diagnóstico precoce em câncer gástrico: importância, desafios no Brasil e a experiência oriental. *Revista Onco&*, 26-29.

Compagnone, R.S., Chavez, K., Mateu, E., et al. (2010) Composition and cytotoxic activity of essential oils from *Croton matourensis* and *Croton micans* from Venezuela. *Revista Records of Natural Products*, 4: 101-108.

Corrêa, M.P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil.** Ministério da Agricultura/Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal, Rio de Janeiro, 1975.

Cryer, B. (2001) Mucosal defense and repair: role of prostaglandins in the stomach and duodenum. *Gastroenterology Clinics of North America*, 30: 877–94.

D'acampora, A. J. (2008) Perfil Epidemiológico dos Pacientes Portadores de Úlcera Péptica Perfurada Atendidos No Centro Cirúrgico Do Hospital Florianópolis. Revista do Médico Residente, 10: 138-143.

Dalbo, S., Moreira, E.G., Nardi, G.M., et al. (2010) Medicinal properties of *Croton celtidifolius* Baill: Validation of the popular use of Sangue-de-adave. In: Awaad, A.S., Govil, J.N., Singhm V.K. (Eds.), Recent Progress in Medicinal Plants. Studium Press LLC 75-94.

Dangelo, J.G.; Fattini, C. A. **Anatomia humana sistêmica e segmentar**, 3ª ed. Atheneu - São Paulo, 2007.

Dong, M.H., Kaunitz, J.D. (2006) Gastroduodenal Mucosal Defense, Revista Current Opinon Gastroenterology, 22: 599–606.

Duke, J., Vasquez, R., (1994) Amazonian Ethnobotanical Dictionary. New York-Washington. CRC Press.

Dutra, R.C., Campos, M.M., Santos, A.R., et al. (2016) Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. Pharmacological Research, 112: 4-29.

Etienney, I., Beaugerie, L., Viboud, C., et al. (2003) Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for acute diarrhoea: a case crossover study. Journal Gut, 52: 260-263.

Fialho, A. B. C. B. ***Helicobacter pylori*, níveis séricos de ferritina, vitamina B12, ácido fólico e a dinâmica da infecção em indivíduos de uma comunidade de baixa renda**. 2012. 72 p.(Mestrado Programa de Pós graduação em Cirurgia) - Universidade Federal do Ceará- UFCE.

Gadekar, R., Singour, P., Chaurasiya, P. et al. (2010) A potential de some medicinal plants as antiulcer agents. Pharmacognosy reviews, 4: 136-146.

Garcia, C., Dias, A., Majewski M., et al. (2011) Gastric juice prostaglandins and peptide growth factors as potential markers of chronic atrophic gastritis, intestinal metaplasia and gastric cancer: their potential clinical implications based on this pilot study. Revista Digestive Diseases and Scienses, 56 : 3220–3225.

Go, M.F. (2002) Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther. Journal AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics*,16: 3-15.

Goel, R. K. & Sairam, K. (2002) Antiulcer drugs from indigenous sources with emphasis on *Musa sapientum*, *Tamrabhasma*, *Asparagus racemosus* and *Zingiber officinale*. *Journal of Pharmacology*, 34: 100-110.

Govaerts, R., Frodin, D.G., Radcliffe-smith, A. (2000) *Croton*. In: *World Checklist and bibliography of Euphorbiaceae and Pandaceae*. *Revista Royal Botanic Gardens Kew*, 2: 417-536.

Graber, D.J., Meier, K.H. (1991) Acute Misoprostol Toxicity. *Annals of Emergency Medicine*, 20: 549,551.

Gurgel, L.A., Silva, R.M., Santos, F.A., et al. (2001) Studies on the antidiarrhoeal effect of dragon's blood from *Croton urucurana*. *Phytotherapy Research*, 15: 319-322.

Gyires, K.,Toth, V.E.; Zadori. (2015) Gastric mucosal protection: from the periphery to the central nervous system. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 66: 319-329.

Harborne, J.B. *Phytochemical Methods*. 3^a Ed. Londres: Chapman & Hall, 1998.

Hiruma-lima, C. A., Souza-brito, A. R. M., Guimaraes, E. M., et al., (2002 a) Dicotiledôneas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica. In: DI STASI, L. C.; HIRUMA-LIMA, C. A. (Ed.). *Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica*. 2^a ed.p.87-139. Editora Unesp-São Paulo, 2002a. [https://www.2.inca.gov.br/WPS/WCm/connect/tipos de câncer/site/home/estomago/definição,2016](https://www.2.inca.gov.br/WPS/WCm/connect/tipos%20de%20cancer/site/home/estomago/definicao,2016). Acesso em 12.08.2017.

HUA-BIN, L. (2008) Antioxidant properties in vitro and total phenolic contents in metanol extracts from medicinal plants. **LWT**, 41: 385–390.

Jainu, M., Devi, C. S. S. (2006) Antiulcerogenic and ulcer healing effects of *Solanum nigrum* (L.) on experimental ulcer models: possible mechanism for the Inhibition of acid formation. *Journal of Ethnopharmacology*,104: 156–163.

Jones, K. (2003) Review of *Sangre de Drago* (*Croton lechleri*) – A South American tree sap in the treatment of diarrhea, inflammation, insect bites, viral infections, and

wounds: traditional uses to clinical research. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 9: 877-896.

Junqueira, L.U., Carneiro, J. *Histologia básica*. 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

Kangwan, N., Park, J.M., Kim, E.H., et al. (2014) Hahm, K.B. Quality of healing of gastric ulcers: natural products beyond acid suppression. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 5: 40–47.

Kim, S.F. (2014) The nitric oxide-mediated regulation of prostaglandin signaling in medicine. *Vitam Horm*, 96: 211-245, 2014.

Laine, L., Takeuchi, K., Tarnawski, A. (2008) Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside, *Gastroenterology*, 135: 41–60.

Leal-cardoso, J.H., Fonteles, M.C. (1999) Pharmacological effects of essential oils of plants of the Northeast of Brazil. *Revista Academia Brasileira de Ciências*, 71: 207-213.

Lichtenstein, D.R., Syngal, S., Wolfe, M.M. (1995) Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract the double-edged sword. *Journal Arthritis & Rheumatology*, 38: 5–18.

Lima, A.A. C., Silva, M.D., Vilar, L.E., et al. (2017) A etnobotânica aplicada a úlcera gástrica e a avaliação farmacológica de *Solanum Stipulacum*, *Revista Acta Brasiliensis*, 1: 1-7.

Lima, L.R. **Estudos Taxonomicos em Croton seção Lamprocroton (Mull Arg.) Pax (Euphorbiaceae)**. 2009. 277 p. (Doutorado programa de pós-graduação em biociências), Universidade de São Paulo-USP.

Lodato, F., Azzaroli, F., Turco, L., et al. (2010) Adverse effects of proton pump inhibitors. *Revista Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology*, 24: 193–201.

Lorenzi, H., Matos, F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**, 2^a ed. Nova Odessa-São Paulo, Instituto Plantarum, 2008, p. 240.

- Maity B., Chattopadhyay, S. (2008) Natural antiulcerogenic agents: an overview. *Current bioactives compounds*, 4: 225-244.
- Maity, P., Biswas, K., Chattopadhyay, I., et al. (2009) The use of neem for controlling gastric hyperacidity and ulcer. *Phytotherapy Research*, 23: 747–755.
- Marnett, L. J. (2009) The COXIB experience: a look in the rear-view mirror. *Annu. Pharmacology and Toxicology*, 49: 265–290.
- Matos, F.J.A. **Plantas da medicina popular do Nordeste: propriedades atribuídas e confirmadas**. Fortaleza: EDUFC, 1999.
- Matsuda, H., Li, Y., Yoshikawa, M. (1999) Roles of capsaicin-sensitive sensory nerves, endogenous nitric oxide, sulphhydryls, and prostaglandins in gastroprotection by mormodin Ic, on oleanolic acid oligoglycoside, on ethanol-induced gastric mucos lesion in rats. *Journal Life science*, 65: 27-32.
- Mcchesney, J.D., Clark, A.M., Silveira, E.R. Antimicrobial Diterpenes of *Croton sonderianus*. II. ent-Beyer-15-em-18-oic Acid. *Revista Pharmaceutical*, 8: 1243-1247.
- Melarange, R., Moore, G., Blower, P.R., et al. (1992) A comparison of indomethacin with ibuprofen on gastrointestinal mucosal integrity in conventional and germ-free rats. *Revista Alimentary Pharmacology e therapeutics*, 6: 67–77.
- Nardi, G. M., Felippi, R., Dalbó, S., et al. (2003) Anti inflammatory and antioxidante effects of *Croton celtidifolius* bark. *Phytomedicine*, 10: 176.
- Nogueira, L.M., Silva, M.R., Santos, S.M., et al. (2015) Antinociceptive Effect of the Essential Oil Obtained from the leaves of *Croton cordiifolius* Baill. (Euphorbiaceae) in Mice. *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015: 1-7.
- Olinda, T.M., Lemos, T.L.G., Machado, L.L., (2008) Quebrachitol induced gastroprotection against acute gastric lesions: Role of prostaglandins, nitric oxide and K⁺ ATP channels. *Phytomedicine*, 15: 327-333.
- Oliveira, T. G., Pina, P. S. S., Bertoni, B. W., et al. (2011) Micropropagation of *Croton antispyhiliticus* Mart. *Revista Ciência Rural*, 41: 1712-1718.

Pelaseyed, T., Bergstrom, J.H., Gustafsson, J.K., (2014) The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Revista Immunological Review*, 260: 8-20.

Pereira, A.F. (2012) Relaxant effect of the essential oil of *Croton nepetifolius* on ovine cervix. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22: 522-527.

Peres, M.T.L.P., Monache, F.D., Pizzolatti, M.G., et al. (1998b) Analgesic compounds of *Croton urucurana* Baillon. Pharmacological chemical criteria used in their Isolation. *Phytotherapy Research*, 12: 209-211.

Perrone, M.G., Scilimati, A., Simone, L., et al. (2010) Selective COX-1 Inhibition: A Therapeutic Target to be Reconsidered. *Revista Current Medicinal Chemistry*, v.17, 32: 3769-3805.

Persson, T., Popescu, B.O., Cedazo-minguez, A. (2014) Oxidative stress in Alzheimer's disease: why did antioxidant therapy fail. *Oxid. Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014: 1-11.

Pietro, P., Pineda, M., Aguilar, M. (1999) Spectrophotometric quantification of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E. *Analytical Biochemistry*, 269: 337–341.

Pinheiro, P. Publicação de artigos científicos. MD.SAÚDE, dez.2013.Disponível em: <<http://www.mdsaude.com/2013/12/omeprazol.html> > acesso em: 18 de agosto de 2016.

Porras, C., Nodora, J., Sexton, R., et al. (2015) Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six latin American Countries (Swog Trial S0701). *Revista Cancer causes control*, 24: 209-15.

Porrasreyes, R. H., Lewis, W. H., Roman, J., et al. (1993) Enhancement of wound healing by the alkaloid taspine defining mechanism of action. *A. Proc. Soc. Exp. Brazilian Journal of medical and biological research*, 203: 18-25.

Rang, H.P. et al. **Farmacologia**. 5.ed. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 829 p.

Rates, S. M. K. (2008) Plants as source of drugs. *Toxicon*, 39: 603–613.

- Razavi, S. M., Nazemiyeh, H., Hajiboland, R., et al. (2008) Coumarins from the aerial parts of *Prangos uloptera* (Apiaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18: 1-5.
- Rich, M., Scheiman, J. M. (2000) Non steroidal anti-inflammatory drug gastropathy at the new millennium: mechanisms and Prevention. *Journal Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 30: 167 – 179.
- Roberts, E.A.H., Cartwright, R.A., Oldschool, M. (1957) Phenolic substances of manufactured tea. I. Fractionation and paper chromatography of water-soluble substances. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 8: 72-80.
- Roque, A.A., Rocha, R.M., Loiola, M.I.B. (2010) Uso e diversidade de plantas medicinais da Caatinga na comunidade rural de Laginhas, município de Caicó, Rio Grande do Norte (nordeste do Brasil). *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 12: 31-42, 2010.
- Roque, N., Satiro, N. L. A. (2008) família Euphorbiaceae nas caatingas arenosas do médio rio São Francisco BA, Brasil. *Revista Brasileira Acta botânica*, 22: 99-118.
- Salvador, M., Henriques, J. A. P. Radicais livres e a resposta celular ao estresse oxidativo. Canoas, RS: Ed. ULBRA. 2004.
- Santin, J.R., Machado, I.D., Rodrigues, S.F.P., et al. (2013) Role of Indole-Thiazolidina Molecule PPAR Pan-Agonist and COX Inhibitor on Inflammation and Microcirculatory Damage in Acute Gastric Lesions. *Revista Plos One*, 8.
- Santos, F.A., Rao, V.S. (2001) 1,8 Cineol, a food flavoring agente, Prevents ethanol-induced gastric injury in rats. *Revista Arquivos Brasileiros de cirurgia digestiva*, 46: 331-337.
- Santos, J.A.F.G. **Exercício físico, radicais livres, espécies reativas de oxigênio, envelhecimento e doenças neurodegenerativas**. 2013. 36 p. (Monografia Departamento de Educação Física, Setor de Ciências Biológicas) Universidade Federal do Paraná- UFPR.
- Santos, P.M.L., Shripsima, J., Kuster, R.M. (2005) Flavonóides O-glicosilados de *Croton campestris* St. Hill. (Eupobiaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 15: 321- 325.

- Schmeda-hirschmann, G., Yesilada, E. (2005) Traditional medicine and gastroprotective crude drugs. *Journal of Ethnopharmacology*, 100: 61–66.
- Schoroeter, G. (2008) Estudo de utilização de anti-ulcerosos na população idosa de Porto Alegre, RS, Brasil. *Revista HCPA*, 28: 89-95.
- Schubert M.L. (2010) Gastric secretion. *Revista Current Opinion in gastroenterology*, 26:598–603.
- Schubert M.L. (2016) Gastric acid secretion. *Revista Current Opinion in gastroenterology*, 32: 452–460.
- Schubert M.L. (2004) Gastric secretion. *Revista Current Opinion in gastroenterology*, 20: 519 – 525.
- Schubert M.L. (2014) Gastric secretion. *Revista Current Opinion in gastroenterology*, 30: 578-582.
- Schubert M.L. (2011) Gastric secretion. *Revista Current Opinion in gastroenterology*, 27: 536-542.
- Schubert M.L., Peura, D.A. (2008) Control of gastric acid secretion in health and disease. *Revista Current Opinion in gastroenterology*, 134: 1842.
- Silva, J. M., Mendonça, P. P., Partata, A. K. (2014) Anti-inflamatórios Não-esteroidais e Suas Propriedades Gerais. *Revista Científica do ITPAC*, 7: 2014.
- Silva, J.S., Sales, M.F., Gomes, A.P.S., et al. (2010) Sinopse das espécies de *Croton* L. (Euphorbiaceae) no estado de Pernambuco, Brasil. *Revista Brasileira Acta botânica*, 24: 441-453.
- Silva, M.S. (2010) *Abarema cochliacarpus*: Gastroprotective and ulcer-healing activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 132: 134-142.
- Silva, M.S., Antonioli, A.R., Batista, J.S., et al. (2006) Plantas medicinais usadas nos distúrbios do trato gastrointestinal no povoado Colônia Treze, Lagarto, SE, Brasil. *Revista Brasileira Acta Botânica*, 20: 815-829.
- Silveira, P. F., Bandeira, M. A. M., Arrais, P. S. D. (2008) Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18: 618-628.

Silverthorn, D.U. Sistema Digestório. In: Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada, 5ª ed. Artmed- Porto Alegre, 2010.

Souza, I.K.F., Silva, A.L., Araújo, A.J., et al. (2013) Qualitative analysis of anatomopathological changes of gastric mucosa due to long term therapy with próton pump inhibitors: experimental studies x clinical studies. Revista Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, 26: 328-334.

Souza, V.C., Lorenzi, H. **Botânica Sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias** de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II, 2ª ed. Nova Odessa-São Paulo, Instituto Plantarum, 2008.

Souza, V.C., Lorenzi, H. **Botânica Sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II**, 1ª ed. Nova Odessa-São Paulo, Instituto Plantarum, 2005.

Sumbul, S., Ahmad, M. A., Asif, M., et al. (2011) AKHTAR, M. "Role of phenolic compounds in peptic ulcer: an overview." Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences, 3: 361–367.

Szabo, S. (2014) "Gastric cytoprotection" is still relevant. Journal of Gastroenterol and Hepatology, 29: 124 132.

Takeuchi, K. (2014) Gastric cytoprotection by prostaglandin e2 and prostacyclin: relationship to ep1 and ip receptors. Journal of Physiology and Pharmacology, 65: 3-14.

Takeuchi, K. (2011) Gastric cytoprotection by prostaglandin E₂ and prostacyclin: relationship to EP1 and IP receptors. Journal of Physiology and Pharmacology, 65: 3-14.

Tarnawski A., Ahluwalia A., Jones M.K. (2013) Gastric cytoprotection beyond prostaglandins: cellular and molecular mechanisms of gastroprotective and ulcer healing actions of antacids. Revista Current Pharmaceutical Design, 19: 126-132.

Tate, S. **Anatomia & Fisiologia**, 8ª ed. Lusociência.-Loures, 2008.

Thomson, A.B., Sauve, M.D., Kassam, N., et al. (2010) Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. World Journal of Gastroenterology, 16: .2323-2330.

Torres, A.S.C. **Diversidade de Croton L. (Euphorbiaceae) no Bioma Caatinga.** Tese de doutorado, (Programa de pós graduação em botânica), Universidade Estadual de Feira de Santana-UEFS, 2009, 295 páginas.

Tundis, R., Loizzo R.M., Bonesi M., et al. (2008) Natural Products as Gastroprotective and Antiulcer Agents: Recent Developments. *Revista Natural products communication*, 3: 2129-2144.

Uthman, O. A., Jadidi, E., Moradi, T. (2013) Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of epidemiology and community health*, 2012-201108.

Veiga júnior, V.F., Pinto, A.C, Maciel, M.A.M. (2005) Plantas medicinais: cura segura. *Revista Química Nova*, 28: 519-528.

Vigor, C. (2001) Three clerodane diterpenoids from *Croton eluteria* Bennett. *Phytochemistry*, 57: 1209-1212.

Wagner H., Bladt S. (1996) *Plant drug analysis -A thin layer chromatography atlas.* Springer. 2.ed. Munich.

Wolfe, M.M., Lichenstein, D.R., Singh, G. (1999) Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *England Journal of Medicine*, 340: 1888–1899.

World Health Organization (WHO) (2011) *The World Traditional Medicines Situation*, in *Traditional medicines: Global Situation, Issues and Challenges*, Geneva, 3: 1–14.

Yandrapu, H., Sarosiek, J. (2015) Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. *Revista Current gastroenterology Reports*, 17: 1-8.

5 DISCUSSÃO GERAL E CONCLUSÕES

O interesse por pesquisas com produtos naturais a fim de descobrir novas drogas terapêuticas tem crescido consideravelmente. No Brasil muitas espécies têm sido investigadas para este fim. Entre essas, *Croton argyrophyllus* Kunth, nativa e abundante principalmente na região Nordeste, pertencente ao gênero *Croton*, rico em metabólitos secundários e bastante relatado na literatura para uma diversidade de atividades farmacológicas. Entre essas atividades a gastroprotetora foi comprovada em muitas espécies do gênero, o que baseado em aspectos quimiotaxonômicos foi objetivo de investigação do presente estudo. De acordo com os resultados encontrados neste trabalho o extrato hidroalcoólico extraído da entrecasca de *Croton argyrophyllus*, apresentou:

- ✓ Baixa toxicidade demonstrando segurança no uso;
- ✓ Atividade antioxidante;
- ✓ Boa atividade gastroprotetora nos modelos agudos e crônico testados;

Sugerindo assim o desenvolvimento de um possível tratamento alopático de interesse para a indústria farmacêutica, no que se refere ao tratamento e prevenção de úlceras gástricas, um dos problemas que mais tem acometido a população causada por uma série de fatores, considerando que tem crescido o interesse pelo uso de produtos naturais em decorrência dos efeitos colaterais causados pelos fármacos padrão. Devido ao número reduzido de trabalhos remetidos a espécie botânica o presente estudo também sugere que outras pesquisas investiguem o potencial farmacológico da espécie para outras atividades farmacológicas.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, et al. Medicinal plants of the caatinga (semi-árido) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. **Rev.J Ethnopharmacol**, Limerick, v. 114, p.325-354, 2007.

ALIMI, H. et al. Antioxidant and antiulcerogenic activities of *Opuntia ficus indica* f. inermis root extract in rats. **Rev. Phytomedicine**, Jena, v.17, n.14, p.1120-1126, 2010.

ALINIAN, S.; RAZMJOO, J. ZEINALI, H. Flavonoids, anthocynins, phenolics and essential oil produced in cumin (*Cuminum cyminum* L.) accessions under diferente irrigation regimes. **Rev. Industrial Crops and Products**, Sebastian, v. 81, p. 49-55, 2016.

ALRASHDI, A.S. et al. Mechanisms of Gastroprotective Effects of Ethanolic Leaf Extract of *Jasminum sambac* against HCl/Ethanol-Induced Gastric Mucosal Injury in Rats. **Rev.Evidence-Based Complem. And Altern. Medic**, Oxford, v.2012, p.15, 2012.

AMARAL, Jeferson Falcão do. **Atividade antiinflamatória, antinoceptiva e gastroprotetora do óleo essencial de *Croton sonderianus* Mull.** 2004. Dissertação (Mestrado Programa de pós-graduação em farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, 2004. f. 101-106.

AMORIM, Grazielle Pereira de. **Efeito gastroprotetor do óleo essencial da *Croton argyrophyllus* Kunth e mecanismos de ação farmacológicos em camundongos e logomorfos.** Dissertação (Mestrado em Ciências fisiológicas) - Universidade Federal, de Sergipe, 2017. f. 68

ANDRADE, S. F. et al. Antiulcerogenic activity of fractions and 3,15- Dioxo-21 α -hydroxyfriedelane isolated from *Maytenus robusta* (Celastraceae). **Rev.Archives of Pharmacal Research**, Ojang-dong, v.31, p.41,2008.

AQUINO, V.V.F. et al. Metabólitos Secundários e ação antioxidante de *Croton heliotropiifolius* e *Croton blanchetianus*. **Acta Brasiliensis**, Campina Grande, v.1, n.1, p.7-10, 2017

AWAAD, A.S. et al. Antiulcerogenic Activities of the extracts and isolated flavonoids of *Euphorbia cuneata* Vahl. **Phytotherapy Research**, Nápoles, v.27, n.1, p.126-130, 2013.

BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils – A review, **Rev. Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v. 46, p. 446–475, 2008.

BASTO, Sara Romini de Lima. **Croton nummularius** Baill. (Euphorbiaceae): composição química, atividade biológica, antioxidante e toxicidade preliminar dos óleos essenciais. Dissertação (Mestrado em Bioquímica e Fisiologia) - Universidade Federal de Pernambuco, 2014. f. 31-32

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro vasculares e renais. **Rev. Arq. Bras. Cardiol.** São Paulo, v. 94, n. 4, p. 556-563, 2010.

BLOIS, M.S. Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. **Rev.Nature**. London, v. 181, p 1199-1200, 1958.

BRITO JÚNIOR, F.E et al. Antiulcerogenic activity of the hydro-alcoholic extract of leaves of *croton campestris* A. St-Hill in rodents. Evidence-Based complemente. **Rev.Altern. Med**, Napa, v. 2013, p .01–10, 2013.

CECHINEL, F. V.; YUNES. R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade, **Rev. Quím. Nova**, São Paulo, v. 21, n.1, p.99-105,1998.

COELHO-DE-SOUZA, A.N. et al. Essential oil of *Croton zehntneri* and its major constituent anethole display gastroprotective effect by increasing the surface mucous layer. **Rev.Fundam. Clin. Pharmacol**, Paris, v.27, n.3, p.288-298, 2013.

COMPAGNONE, R.S. et al. Composition and cytotoxic activity of essential oils from *Croton matourensis* and *Croton micans* from Venezuela. **Rev. Rec Nat Prod**, Oxford, v.4, p.101-108, 2010.

CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO IFRG, 9., 2012, Rio Grande do Sul. Anais. Instituto Federal do Rio Grande do Sul, 2012. Tema: Ensaios fitoquímicos em extratos de *Aspidosperma pyrifolium*.

CORDEIRO, Kátia Wolff. **Atividade da casca da *Croton urucurana* na prevenção e cura da úlcera gástrica induzida em ratos**. Dissertação (Mestrado em ciências da saúde) - Universidade Federal da Grande Dourados, 2012. f.66.

DAVIES, N.M. et al. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? --Not as easy as 1, 2, 3, **Rev. J Pharm Sci**. São Paulo, v.7, n.2, p.217-26, 2004.

DELFAN, B. et al. Ethnobotany study of effective medicinal plants on gastric problems in Lorestan province, West of Iran. **Rev J of Chemical and Pharmaceutical Research**, Albans, v. 7, 483-492, 2015.

DEVAPPA, K.K.; MAKKAR, H.P.S.; BECKER, K. *Jatropha* toxicity: a review. **Rev.J Toxicol Environ Health**, Whashington, v.13, p.476-507, 2010.

DIXON, R.D. D-Y. XIE, S.B. Sharma. Proanthocyanidins-a final frontier in flavonoid research?, **Rev.New Phytol**. Cambridge, v.165, p.9-28, 2005.

EL-REMESSY, A. B. et al. Experimental diabetes causes breakdown of the blood-retina barrier mechanism involving tyrosine nitration and increases in expression of vascular endothelial growth factor and urokinase plasminogen activator receptor. **American J of Pathology**. Philadelphia, v.162, p.1995-2004, 2003.

FEITOSA, Mariana Lima. **Investigação dos mecanismos de ação da atividade gastroprotetora de 1,4-cineol em modelos de úlcera gástrica em camundongos**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, 2011. f.96.

FRÖHLICH, J.K. et al. Compostos Isolados de *Jatropha isabelli* (müell arg.) com atividade gastroprotetora. **Rev. Saúde**, Rio Grande do Sul, v.36, n.2, 2010

GEORGIEV, V., ANANGA, A., TSOLOVA, V. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. **Rev.Nutrients**, Oxford, v.6, n.1, p.391-415, 2014.

GRANATO, E.M. et al., Prospecção fitoquímica da espécie vegetal *Trixis antimenorrhoea* (Schrank) Kuntze. **Rev. Bras. Farm**, São Paulo, v. 94, n.2, p. 130-135, 2013.

GUINAL, O. et al. Estradiol treatment ameliorates acetic acid-induced gastric and colonic injuries in rats. **Rev Inflammation**, New York, v. 27, p.351-359, 2003.

HATAMNIA, A. A., et al. Antioxidant activity and phenolic profile of different parts of Bene (*Pistacia atlantica* subsp. *kurdica*) fruits. **Rev. Food chem.** London, v. 145, p. 306-311, 2014.

KOBAYASHI, M. et al. Roles of gastric mucin-type O-glycans in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. **Rev Glycobiology**, Oxford, v. 19, p. 453-461, 2009.

KUMAR S., PANDEY A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. **Rev. Sci World J**, Oxford, v. 2013, p. 16,2013.

KUSHIMA, H. et al., gastroprotective, anti-inflammatory immunomodulatory and anti *Helicobacter pylori* action. **Rev. J. of Ethnopharmacol**, Lausanne, v.123, n.3, p. 430– 438, 2009.

LIMA, A. A. C. et al. A etnobotânica aplicada a úlcera gástrica e a avaliação farmacológica de *Solanum Stipulacum*, **Rev. Acta Brasiliensis**, Campina Grande, v.1, n.1, p. 1-7,2017.

LINS NETO, J.R. et al., Phytochemical screening, total phenolic content and antioxidant activity of some plants from Brazilian flora. **Rev J. Med. Plants Res**, Botucatu, v. 10, p. 409-416, 2016.

LOPES R.M. et al., Flavonoides. **Rev Biotecnol. Ciênc. Desenvolv.** Brasília, v. 14, 2010.

MIZUI, T.; DOUTEUCHI, M. **Rev.J of Pharmacology**, Baltimore, v. 33, n.5, p.939-945, 1983.

MOLEIRO, F.C. et al., *Mouriri Elliptica*: validation of gastroprotective, healing and anti-helicobacter pylori effects. **Rev J of Ethnopharmacology**, Lausanne, v.123, n.3, p.359–368,2009.

MORAIS, L.S.M. et al., Larvicidal activity of essential oils from Brazilian Croton species against *Aedes aegypti*, **Rev. J. Am Mosq Control Assoc.** Fresno, v. 22, n.1, p.161-164, 2006.

MORIKAWA, T. et al. Triterpene saponins with gastroprotective effects from tea seed (the seeds of *Camellia sinensis*). **Rev.J. of Natural Products**, India, v. 69, n. 2, p. 185-190, 2006.

MORIMOTO, Y. et al. Effects of the new antiulcer agent KB-5492 on experimental gastric mucosal lesions and gastric mucosal defensive factors, as compared to those of teprenone and cimetidine. Jpn. **Rev. Pharmacol**, Cincinnati, v.57, p. 495-505, 1991.

NARDI, G. M. et al. Anti inflammatory and antioxidante effects of *Croton celtidifolius* bark, **Rev. Phytomedicine**, Jena, v.10, p. 176, 2003.

NASCIMENTO, J.C. et al. Determinação da atividade antioxidante pelo método DPPH e doseamento de flavonoides totais em extratos de folhas da *Bauhinia variegata* L. **Rev. Brasileira de Farmácia**, Rio de janeiro, v. 92, p. 327-332, 2011.

NDHLALA, A.R. et al. Anti-oxidative and cholinesterase inhibitory effects of leaf extracts and their isolated compounds from two closely related *Croton* species. **Rev Molecules**, Berlim, v.18, p.1916–1932, 2013.

OKABE, S., AMAGASE, K. Na overview of acetic acid ulcer models-The history and state of the art of peptic ulcer research. **Rev Biol. pharm. bull**, Tokyo, v.28, p.1321-1341, 2005.

OKABE, S.; PFEIFFER, C. J. Chronicity of acetic acid ulcer in the rat stomach. **Rev. Am. J. Dig. Dis.** New York, v. 17, p. 619–629, 1972.

OKUDA, T.; ITO, H. Tannins of Constant Structure in Medicinal and Food Plants: Hydrolyzable Tannins and Polyphenols Related to Tannins. **Rev Mol.** London, n.3, p. 2191-2217, 2011.

PAN, J.S. et al. Oxidative stress disturbs energy metabolism of mitochondria in ethanol induced gastric mucosa injury, **Rev. World J of Gastroenterology**, Tokyo, v. 14, p. 5857 - 5867, 2008.

PUSCAS, I. et al. Comparative study of the safety and efficacy of ebrotidine versus ranitidine and placebo in the prevention of piroxicam induced gastroduodenal lesions. **Rev. Arzneimittelforschung**, Basel, v. 47, p. 568-572, 1997.

RAMOS, J.M. et al. Chemical constituents and potential anti-inflammatory activity of the essential oil from the leaves of *Croton argyrophyllus*. **Rev. Bras. Farmacogn**, São Paulo, v.23, n.4, p.644-650,2013.

REPETTO, M. G.; LLESUY, S. F. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. **Rev.Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto, v. 35, p. 523-534, 2002.

RIBEIRO, A.R. et al. Gastroprotective effects of thymol on acute and chronic ulcers in rats: The role of prostaglandins, ATP-sensitive K(+) channels, and gastric mucus secretion. **Rev.Chem Biol Interact**, Limerick, v. 244, p.121-128, 2016.

ROSA, C.; CÂMARA, S.G.; BÉRIA, J.U. Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. **Ciências & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.16, p. 311 - 318, 2011.

ROZZA, A.L. et al. Effect of menthol in experimentally induced ulcers: Pathways of gastroprotection, **Rev.Chem Biol Interact**. Oxford, v.206, n.2, p.272–278, 2013.

ROZZA, A.L., PELLIZZON, C.H. Essential oils from medicinal and aromatic plants: a review of the gastroprotective and ulcer-healing activities. **Rev Fundamental & Clinical Pharmacolo**. Limerick, v.27, p.51-63, 2013.

SALATINO, A., SALATINO, M.L.F., NEGRI, G. Traditional uses, chemistry and pharmacology of *Croton* species (Euphorbiaceae). **Rev J.Braz.Chem. Soc**. São Paulo, v. 18, p.11-33, 2007.

SALIMZADEH, L., BAGHERI, N., ZAMANZAD, B., AZADEGANDEHKORDI, F., RAHIMIAN, G., HASHEMZADEH-CHALESHTORI, M. Frequency of virulence factors in *Helicobacter pylori* infected patients with gastritis. **Rev Microb Pathog**, London, v.80, p. 67-72, 2015.

SANDIP, K.B; PAKRASHI, C.; PAKRASHI, A. The role of antioxidante activity of *Phyllanthus emblica* fruits on prevention from indomethacin induced gastric ulcer. **Rev. J. Ethnopharmacol**. Limerick, v.70, p. 171-176, 2000.

SANTIN, J.R. Role of Indole- Thiazolidina Molecule PPAR Pan-Agonist and COX Inhibitor on Inflammation and Microcirculatory Damage in Acute Gastric Lesions. **Rev. Plos One**, London, v.8, n.10, 2013.

SANTOS, Marcelo Alíson Souza do. **Síntese de ésteres derivados de triterpenos e esteroides com potencial atividade biológica.** Tese (Doutorado Curso de pós-graduação em química), Universidade Federal da Bahia, 2015. f. 272.

SAXENA, B.; KRISHNAMURTHY, S.; SINGH S. Gastroprotective potential of risperidone, an atypical antipsychotic, against stress and pyloric ligation induced gastric lesions, **Rev. Chem. Biol. Interact**, Limerick, v.190, p.155-164, 2011.

SCHUH, C.; SCHIEBERLE, P. Characterization of the Key Aroma Compounds in the Beverage Prepared from Darjeeling Black Tea: Quantitative Differences between Tea Leaves and Infusion. **Rev J of Agricultural Food Chemistry**, Easton, v. 54, p. 916-924, 2006.

SENER, G., PASKALOGLU, K., ANYAANOGLU-DULGER, G. Protective effect of increasing doses of famotidine, omeprazole, lansoprazole, and melatonin against ethanol-induced gastric damage in rats. **Rev.Indian J. Pharmacol.** Ikeja, v.36, p.171-174, 2004.

SHAHWAR, D. et al. Acetylcholine esterase and antioxidante potential os some members of Asteraceae and Euphorbiaceae. **J. Med Plants Res**, Tokyo, v. 32, p. 7011-7016, 2011.

SIMÕES, C.M. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**, 6.ed. Porto Alegre: Editora da UFSC/UFRGS, 2007.

SUMBUL, S., AHMAD, M. A. ASIF, M. et al. "Role of phenolic compounds in peptic ulcer: an overview,"**Rev. J of Pharmacy and Bioallied Sciences**. Melbourne, v. 3,n.3, p. 361–367, 2011.

SZELENYI, I.; THIEMER, K. Distention ulcer as a model for testing of drugs for ulcerogenic side effects. **Rev.Archives of Toxicology**, New York, v. 41, p. 99-105, 1978.

THEODULOZ, C. et al., Antitumor activity of jatrophone and jatrophone derivatives. **Rev.Planta Med**, Stuttgart, v.75, p.1520-1522, 2009.

TIEPPO, M. et al. *Croton cajucara* BENTH. leaf extract Scavenges the stble free radical DPPH and protects against oxidative stress indiced by paraquat. **Rev Biological and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 29:161-165, 2006.

VIEIRA, L. M. Et al. Fenóis totais, atividade antioxidante e inibição da enzima tirosinase de extratos de *Myracrodruon urundeuva* Fr. All. (Anacardiaceae). **Rev. Bras. Pl. Med**, Campinas, v.17, n.4, p.521-527, 2015.

VILLEGAS I. et al. Effects of oxicam inhibitors of cyclooxygenase on oxidative stress generation in rat gastric mucosa. A comparative study. **Rev. Free Radic Res**, London, v.36, p.769– 777,2002

WITTSCHIER, N. et al. A. Large molecules as antiadhesive compounds against pathogens. **Rev.J. Pharm. Pharmacol**, London, v.59, p.777-786, 2007.

WOISKY, R.G. E SALATINO, A. Analysis of propolis: some parameters and procedures for chemical quality control. **J of Apicultural Research**, London, v. 37, n.2, 99-105, 1998.

WOLF, P.L. Biochemical diagnosis of liver disease. **Indian J of Clin. biochem.** Toronto, v.14, p.59-90, 1999.

WOLFE, M.M., LICHENSTEIN, D.R., SINGH, G. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Rev. N Engl J Med**. Boston, v.340, p.1888–1899, 1999.

YANAGIMOTO, K.; OCHI, H.; LEE, K.; SHIBAMOTO, T. Antioxidative Activities of Volatile Extracts from Green Tea, Oolong Tea, and Black Tea. **Rev. J. of Agricultural Food Chemistry**, Easton, v. 51, p. 7396-7401, 2003.

YAZAKI, K.; SHITAN, N. Accumulation and membrane transport of plant Alkaloids, **Rev. Current Pharm Biotechnol**. Bethesda, v.8, n.4, p.244–252, 2007.

YESILADA, E.; GURBUZ.; TOXER, G. Anti-ulcerogenic activity and isolation of the active principles from *Sambucus ebulus* L. leaves. **Rev J of Ethnopharmacology**, Limerick, v.153, n.1, p.478- 483, 2014.

YOSHIKAWA, M. et al. Bioactive Saponins and Glycosides. XXIII.1) Triterpene Saponins with gastroprotective effect from the seeds of *Camellia sinensis* - Theasaponins E3, E4, E5, E6, and E7. **Rev.Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 53, n. 12, p. 1559-1564, 2005.

ZUANAZZI J.Á.S. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. rev. ampl. Florianópolis: Ed. da UFSC; Porto Alegre: Ed. da UFRGS, p.577-614, 2004.

ANEXO A – PARECER DO COMITE DE ÉTICA



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
Fones: (85 81) 2126 8840 / 2126 8351
Fax: (85 81) 2126 8950
www.ccb.ufpe.br

Recife, 10 de julho de 2017.

Ofício nº 47/17

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Para: **Prof.ª Roberta Jeane Bezerra Jorge**

Universidade Federal de Pernambuco

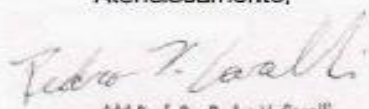
Centro Acadêmico de Vitória

Processo nº **23076.012459/2017-24**

Certificamos que a proposta intitulada "**Avaliação da atividade gastroprotetora de *Croton argyrophyllus* Kunth em camundongos Swiss**" registrada com o nº **23076.012459/2017-24** sob a responsabilidade de **Prof.ª Roberta Jeane Bezerra Jorge** que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 07/06/2017.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	15/07/2017 até 31/03/2018
Espécie/ linhagem/raça	Camundongos <i>Mus musculus</i> , linhagem Swiss
Nº de animais	6 machos e 90 fêmeas
Peso/Idade	25-30g / 8 semanas
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Biotério do Laboratório de Etnofarmacologia Aplicada (LEA) da UFPE.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Pedro V. Carelli
Presidente da CEUA / CCS - UFPE
SIAPE 1301584