

## EFEITOS DO ÓLEO ESSENCIAL DO *Croton argyrophyloides* NAS LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ETANOL E INDOMETACINA EM CAMUNDONGOS.

Francisco Rafael Alves Santana Cesário<sup>1</sup>; Irwin Rose Alencar de Menezes<sup>2</sup>; Natália Bitu Pinto<sup>3</sup>; Anita Oliveira Brito Pereira Bezerra Martins<sup>4</sup>

### Resumo

A úlcera péptica afeta milhões de pessoas, suas recidivas são elevadas e muitos medicamentos utilizados no tratamento apresentam efeitos adversos, por isso o estudo de plantas medicinais que tem ação protetora sobre o estômago assume grande importância na atualidade. Sobre o óleo essencial do *Croton argyrophyloides* (OECA) não existem estudos em úlceras gástricas. O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito do OECA sobre úlceras gástricas induzidas. É um estudo experimental com abordagem quantitativa. Foram utilizados camundongos Swiss no qual foram mantidos em jejum antes do experimento. Estes foram pré-tratados com administração do OECA antes da indução da úlcera por etanol e indometacina; foram laparatomizados para ressecção dos seus estômagos e retirada do muco. Os estômagos foram digitalizados para análise das lesões. Concluímos que o OECA mostrou-se eficaz na redução das lesões gástricas associadas à administração de etanol e indometacina por meio do aumento da produção de muco.

**Palavras-chaves:** Óleo essencial. *Croton argyrophyloides*. Úlceras gástricas.

## EFFECTS OF ESSENTIAL OIL of *Croton argyrophyloides* in ETHANOL-INDUCED GASTRIC LESIONS AND INDOMETHACIN IN MICE.

### Abstract

Peptic ulcer disease affects millions of people, their recurrence is high and many drugs used in the treatment have side effects, so the study of medicinal plants that have protective action on the stomach is extremely important nowadays. On the essential oil of *Croton argyrophyloides* (OECA) there are no studies in gastric ulcers. The aim of this study was to evaluate the effect of OECA on induced gastric ulcers. It's an experimental study with a quantitative approach. In which Swiss mice were fasted before the experiment were used. These were pre-treated with administration of OECA before induction of ulcer ethanol and indomethacin; were laparatomized for resection of their stomachs and removed the stomachs were scanned muco. The stomachs were scanned for lesion analysis. We conclude that the OECA was effective in reducing gastric lesions associated with the administration of ethanol and indomethacin through the increased production of mucus.

**Keywords:** essential oil. *Croton argyrophyloides*. Gastric ulcers.

### Introdução

O estilo de vida moderno influencia e contribui no aparecimento de diversas patologias, principalmente aquelas do trato gastrointestinal. Dentre estas, a úlcera péptica constitui a desordem do trato gastrintestinal (TGI) que mais afeta as pessoas em todo o mundo, e têm sido uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade (DONATINI et. al. 2009; OLIVEIRA et. al. 2011).

<sup>1</sup> Enfermeiro. Graduado. Universidade Regional do Cariri. Departamento de Química Biológica. Laboratório de Farmacologia e Química Molecular. [rafa\\_san@hotmail.com](mailto:rafa_san@hotmail.com). Crato, Ceará, Brasil

<sup>2</sup> Farmacêutico. Professor Adjunto. Pós-doutor. Universidade Regional do Cariri. Departamento de Química Biológica. Laboratório de Farmacologia e Química Molecular. [irwin.alencar@urca.br](mailto:irwin.alencar@urca.br). Crato, Ceará, Brasil (\*)

<sup>3</sup> Farmacêutica. Professora. Mestre. Faculdade Santa Maria. [Nataliabit@gmail.com](mailto:Nataliabit@gmail.com). Cajazeiras, Paraíba, Brasil

<sup>4</sup> Biomédica pela Faculdade Leão Sampaio. Laboratório de farmacologia e química molecular, Crato – CE. Brasil.

(\*) Irwin Rose Alencar de Menezes. Universidade Regional do Cariri, Departamento de Química Biológica. Laboratório de Farmacologia e Química Molecular. Rua Cel. Antônio Luiz, 1161. Pimenta. 63105-000 - Crato, CE – Brasil. Fone/Fax: +55 (88) 3102 - 12 12; Celular: +55 (88) 8829 - 72 47; URL da Homepage: <http://www.urca.br>; Email: [irwin.alencar@urca.br](mailto:irwin.alencar@urca.br)

Além disto, o tratamento medicamentoso utilizado nesta patologia apresenta muitos efeitos adversos e elevado custo para o sistema público de saúde (OLIVEIRA, 2011).

O uso de antiácidos, por exemplo, pode causar constipação ou diarreia, e o uso crônico de drogas antissecretoras tais como, anticolinérgicos, os antagonistas de receptores  $H_2$  e os inibidores da bomba de prótons  $H^+K^+$ /ATPase podem desencadear problemas como gastrinemia (POTRICH, 2009), e efeitos adversos graves como trombocitopenia, nefrite intersticial aguda, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, reações anafiláticas, ginecomastia e impotência (DONATINI et. al. 2009).

Em decorrência desses efeitos o estudo de plantas medicinais que tem ação sobre o estômago assume grande importância na sociedade atual, tendo em vista a grande necessidade de substâncias que apresentem menos efeitos colaterais e maior eficácia (POTRICH, 2009). Além disso, estimativas globais afirmam que cerca de 3/4 da população mundial não tem acesso às terapias alopáticas ficando dependente de plantas medicinais para o tratamento das patologias estomacais como gastrite e úlcera (SILVA; ANGELIS; TOMA, 2010).

Recentemente, alguns estudos têm sido feitos para explorar novos agentes antiúlcera derivado de fontes naturais e diversos compostos vegetais têm sido determinados (OLIVEIRA, 2011) demonstrando o grande potencial das plantas medicinais como fontes do tratamento de úlceras gástricas (DONATINI et. al. 2009). Estudos sobre atividades terapêuticas de produtos vegetais, têm enormes valia, visto que o comércio farmacêutico tem interesse em pesquisas envolvendo esses produtos, utilizando os princípios ativos dos mesmos para formulação de novos fármacos no tratamento da doença (POTRICH, 2009).

O gênero *Croton* é o segundo maior gênero da família Euphorbiaceae, subdividido em 40 seções e possui de 1.200 a 1.300 espécies com distribuição pantropical. No Brasil, é o gênero que congrega o maior número de espécies da família, com um total de 350 espécies divididas em 29 seções, amplamente distribuídas nos mais diversos ambientes, destacando-se o cerrado, a caatinga e os campos rupestres (BERRY, 2006).

O *Croton argyrophyloides* Mull. Arg. é conhecido como “sacatinga” e “marmeleiro prateado” - devido à coloração de suas folhas na face posterior ser prateada (**Figura 1**) - sendo comumente encontrado como espécie nativa da caatinga no Nordeste do Brasil (ALMEIDA, 2012; CELEDONIO, 2008; FARIAS, 2006) é um arbusto de ramos delgados, cilíndricos, cinerescentes, escabro (FORTES & GUEDES, 2008). Suas folhas possuem uma base obtusa e apresentam a parte ventral verde fosca e opaca. (PORTO, 2010).



**Figura 1:** Exsicata *Croton argyrophyloides* Mull. Arg.  
**Fonte:** The New York Botanical Garden voucher No.1127919

O *Croton argyrophyloides* é utilizado na forma de chás, infusatos e cataplasmas, (FARIAS, 2006) sendo uma espécie muito utilizada na região agreste de Pernambuco, onde o chá da casca do caule é utilizada para tratar cólicas intestinais (PORTO, 2010), tuberculose, pneumonias, dor estomacal, diabetes, inflamação, distúrbios no trato gastrointestinal, micoses, (ALMEIDA, 2012) antitumoral, antiinflamatória, laxativa e antiespasmódica (FARIAS, 2006) onde algumas destas atividades foram corroboradas em estudos experimentais. Então, Diante do uso popular e das atividades comprovadas, o objetivo desse estudo é avaliar e comprovar o efeito do *Croton argyrophyloides* em modelos de úlcera gástrica induzida por etanol e indometacina em camundongos e, sua influência sobre a produção de muco-bicarbonato.

## **Materiais e Métodos**

### **Material Botânico**

As folhas desta espécie foram coletadas na Chapada do Araripe na rodovia CE-090 a 8 km da cidade do Crato-CE coordenadas 07° 15' S, 39° 50' W (-7.25, -39.833), Altitude de 800 m. (2625 ft.), Brasil e depositada no The New York Botanical Garden sob número 1127919.

### **Obtenção do óleo essencial**

Após os processos de coleta, o material vegetal foi lavado em água corrente e triturado. Para a extração do óleo essencial, as folhas frescas de *Croton argyrophylloides* feita de acordo com a especificações presente na Farmacopéia Brasileira (IV), utilizando-se o aparelho de Clevenger. O óleo essencial foi separado, acondicionado em frasco âmbar e mantido no refrigerador. Uma alíquota do óleo essencial de *Croton argyrophylloides* (OECA) identificado foi cedido para os ensaios farmacológicos pelo Laboratório de Eletrofisiologia (LEF) sob coordenação do Dr. José Henrique Leal Cardoso.

### **Animais**

Foram utilizados 50 camundongos Swiss, machos, de idade adulta e com peso de 21-39g provenientes do Biotério Central da Universidade Regional do Cariri - URCA. Os animais foram mantidos em temperatura ambiente nas gaiolas coletivas de polietileno com tampa de aço inox, forradas com maravalha autoclavada, fotoperíodo foi de um ciclo claro-escuro de 12 horas diárias com água e comida a vontade. Antes da realização dos experimentos os animais foram submetidos a jejum de sólidos por período de 16-18 horas com água potável *ad libitum*.

Os animais foram manipulados de acordo com o Manual sobre Cuidados e Usos de Animais de Laboratório – *National Research Council* (NRC, 2003) e em concordância com os Princípios Éticos para o uso de Animais de Laboratório preconizados pelo COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal), aprovado pelo ao CEUA/URCA (Comitê Ética em utilização de animais) da Universidade Regional do Cariri sob parecer N° 00197/2014.1.

### **Indução de Úlceras Gástricas por etanol absoluto**

Inicialmente, os animais foram pré-tratados com administração de solução salina a 0,9%, 0,1ml/10g v.o (controle negativo), de Omeprazol 40mg/kg (controle positivo) e do OECA nas concentrações de 300mg e 100mg (nos seus respectivos grupos) 1 h antes da indução da úlcera. Logo após, foi administrado o etanol absoluto por via oral na dose de 0,2 ml no primeiro grupo; posterior à indução (30min para o etanol) os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical, sendo em seguida laparatomizados para ressecção dos seus estômagos onde estes foram mantidos em solução fisiológica de 0,9% e pesados, logo após, foram abertos pela grande curvatura para retirada do muco e pesagem deste (quantificação de todo muco estomacal), estes estômagos foram ainda estirados em uma placa de Scanner® onde as imagens foram captadas e digitalizadas em um computador para análise, medição e quantificação das áreas totais e das lesões macroscópicas (face glandular) ou aferição do índice de lesão pela soma das extensões das lesões gástricas com o uso de um programa de planimetria computadorizada (Scion Image®) nos macros de 10 e 100MP, onde as áreas lesadas foram expressas em termos de porcentagem em relação à área total do corpo gástrico.

## Indução de Úlceras Gástricas por indometacina

Os animais foram pré-tratados com solução salina a 0,9%, 0,1ml/10g v.o (controle negativo), Omeprazol 40mg/kg (controle positivo) e do OECA nas concentrações de 300mg e 100mg (nos seus respectivos grupos) 1 h antes da indução da úlcera. Logo após, foi administrado à indometacina 10mg/kg v.o. (1h após os tratamentos) em todos os grupos; posterior à indução (3h após a indometacina) foi repetido os tratamentos. Os animais serão eutanasiados por deslocamento cervical após 6h da indução, sendo em seguida laparatomizados para ressecção dos seus estômagos onde estes foram lavados em solução fisiológica de 0,9%, logo após, foram abertos pela grande curvatura para retirada do muco e pesagem deste (quantificação de todo muco estomacal), estes estômagos foram ainda estirados em uma placa de Scanner® onde as imagens foram captadas e digitalizadas em um computador para análise, medição e quantificação das áreas totais e das lesões macroscópicas (face glandular) ou aferição do índice de lesão pela soma das extensões das lesões gástricas com o uso de um programa de planimetria computadorizada (Scion Image®) nos macros de 10 e 100MP, onde as áreas lesadas foram expressas em termos de porcentagem em relação à área total do corpo gástrico.

## Análise Estatística

Os resultados foram expressos como média e erro padrão. Os dados foram analisados por análise de variância de uma via (ANOVA) com múltiplas comparações por meio do teste de Tukey onde considerou-se estatisticamente significativa o valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

O óleo essencial foi caracterizado por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (GC/ MS, Hewlett-Packard 5971) onde foram observados a presença dos seguintes constituintes majoritário: espatulenol (26,65%), oxido  $\beta$ -cariofileno (13,13%),  $\beta$ -elemeno (12,15%) e  $\beta$ -cariofileno (10,94%) e outros (tabela 1) (LEAL-CARDOSO; et. al. 2012).

**Tabela 1** – Avaliação da composição do óleo essencial do *Croton argyrophyllodes* Muell.

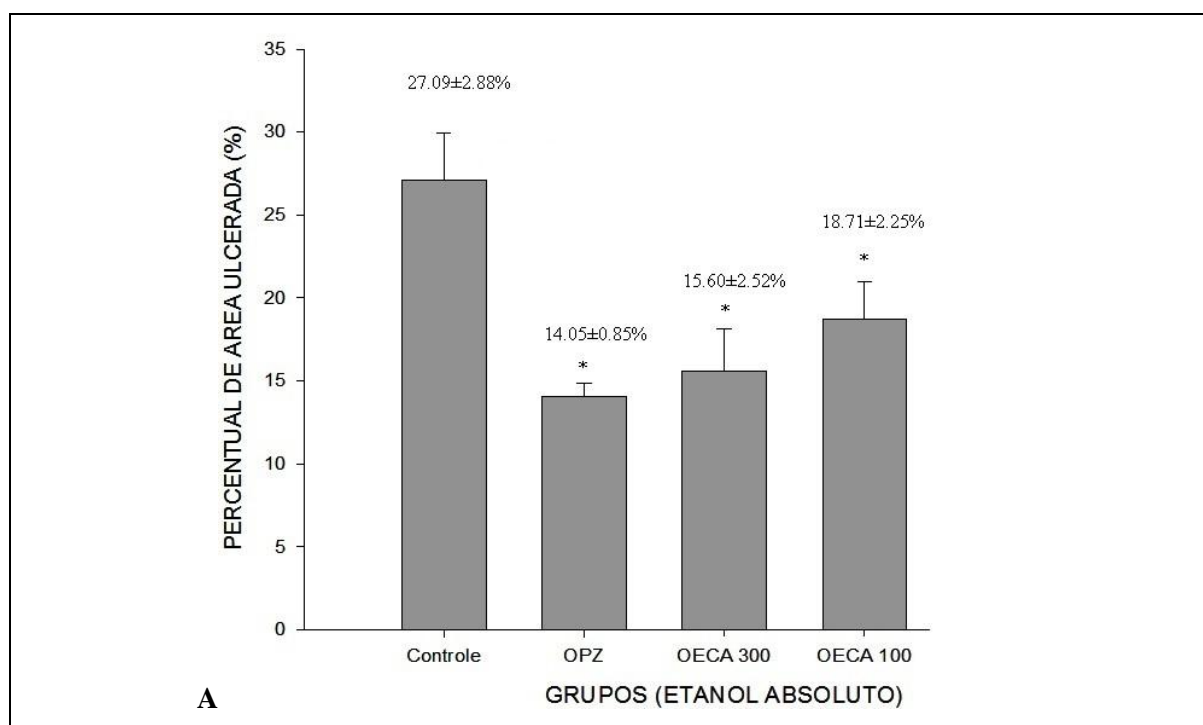
Constituinte	%
$\alpha$ - Pinenol	2,43
Sabineno	2,29
1,8-cineol	4,31
$\beta$ - Elemene	12,15
$\beta$ - cariofileno	10,94
Aromadendreno	2,30
$\alpha$ - humuleno	2,56
Allo- aromadendreno	3,41
$\beta$ - selineno	2,83
Germacrene B	5,16
Espatulenol	26,65
Oxido $\beta$ - cariofileno	13,13
Outros constituintes não identificados	13,84
Total	100

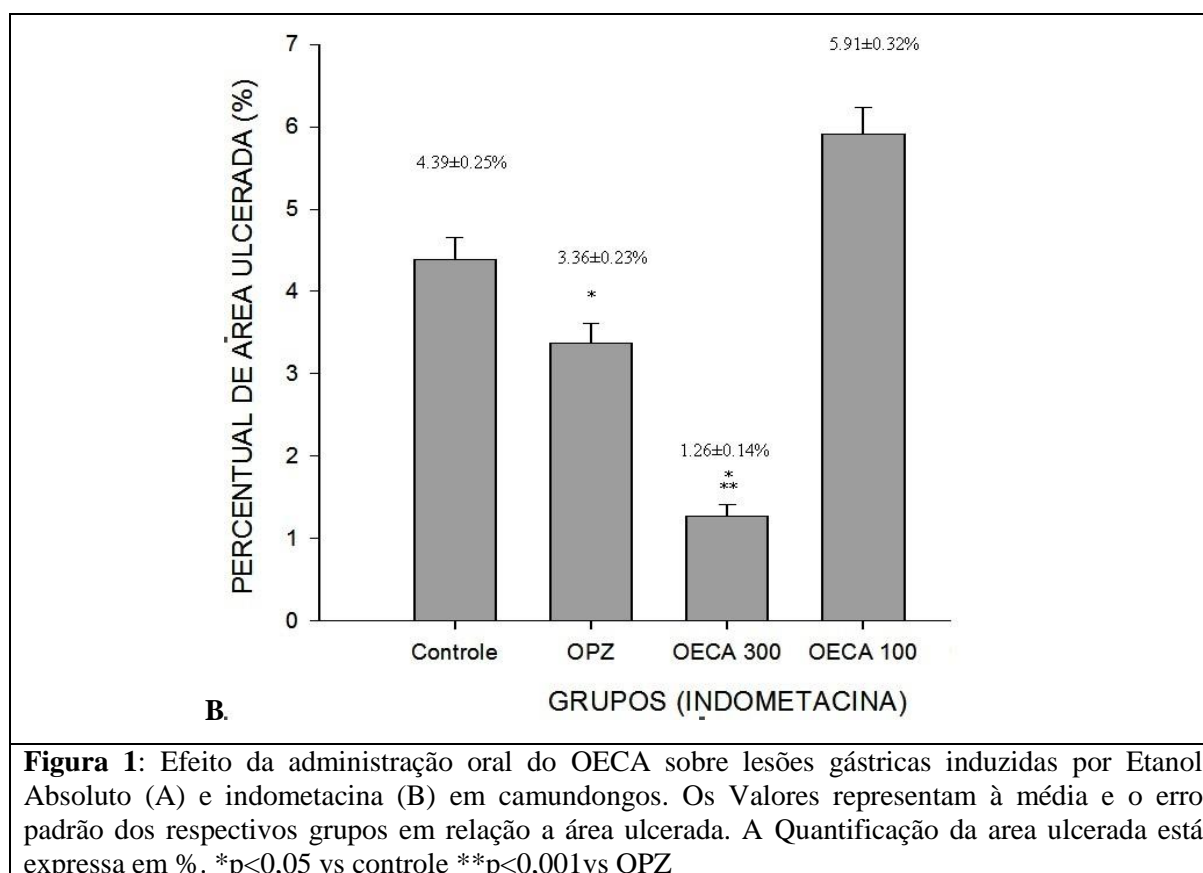
### Avaliação da atividade gastroprotetora do óleo essencial do *Croton argyrophyloides* (OECA) nas lesões gástricas induzidas por etanol absoluto e indometacina.

Através da análise do estômagos observa-se que a administração oral do OECA protegeu a mucosa gástrica contra as lesões gástricas induzidas por etanol nas concentrações de 300 e 100 mg/kg (**Figura 1-A**), onde foram eficazes na redução do percentual de úlceras em  $15.60\pm 2.52\%$ ,  $18.71\pm 2.25\%$  respectivamente, relação ao grupo controle  $27.09\pm 2.88\%$  indicando uma ação citoprotetora do óleo.

Também pode-se analisar que o Omeprazol 40mg (OPZ) ( $14.05\pm 0.85\%$ ) foi eficaz em reduzir a área lesada de maneira significativa ( $p<0,004$ ) em relação ao controle

No modelo de indução de úlcera por indometacina houve atividade gastroprotetora na concentração de 300 mg/kg ( $1.26\pm 0.14\%$ ) quando comparadas ao veículo ( $4.39\pm 0.25\%$ ) que teve um alto índice de lesões (**Figura 1-B**). O efeito causado por essa dose é melhor que a observada no grupo que recebeu Omeprazol ( $3.36\pm 0.23\%$ ), substância esta que possui efeito gastroprotetor comprovado na literatura sendo um inibidor da bomba de prótons. Viu-se portanto, que o OPZ mesmo com todo potencial na redução da produção ácida e com conseqüente utilização na prevenção e tratamento de úlceras, não apresentou diminuição de área ulcerada em relação ao OECA na dose de 300mg, onde o mesmo demonstrou ter um elevado poder no débito percentual de úlceras gástricas.



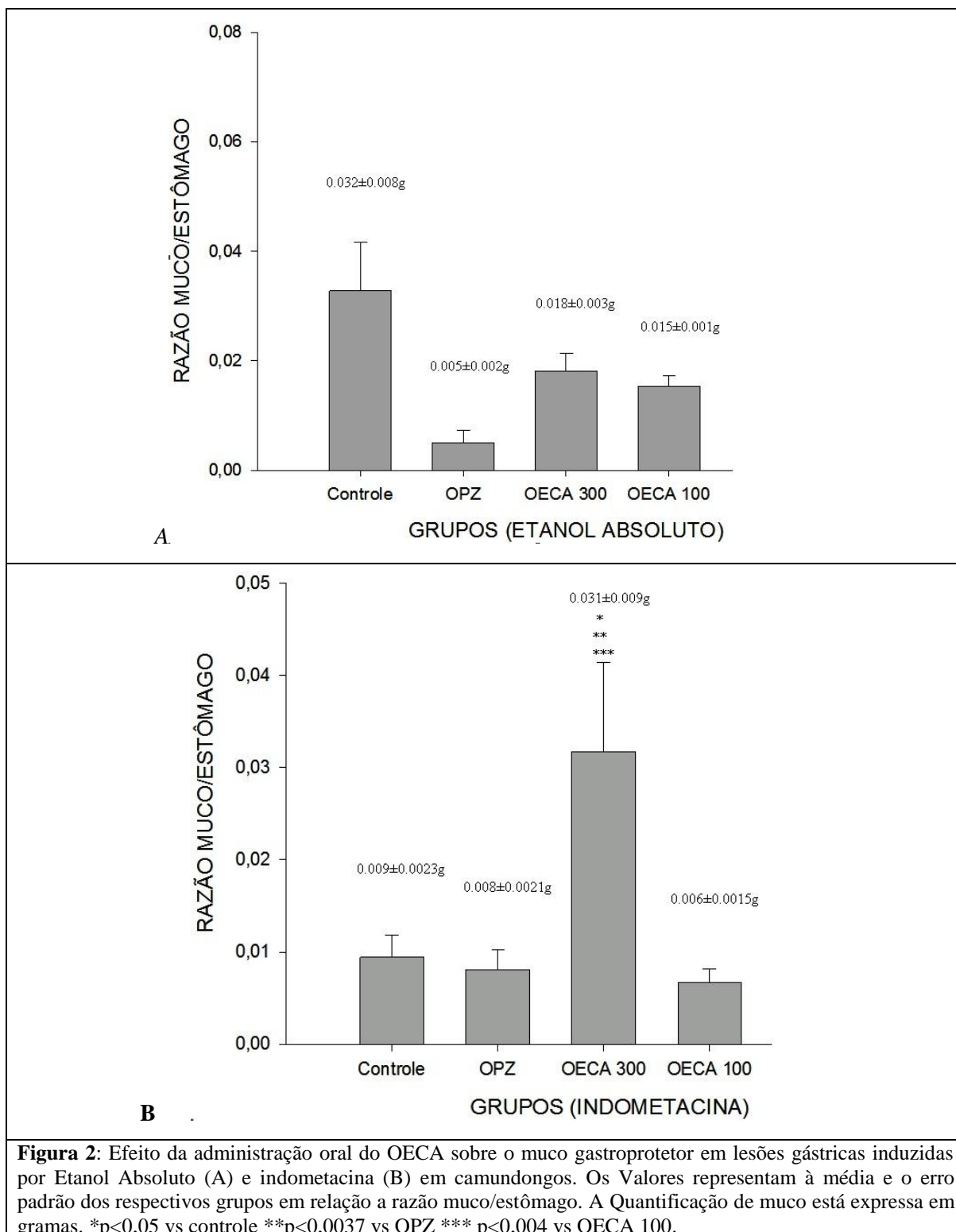


O OECA protegeu a mucosa gástrica das lesões provocadas por etanol e por indometacina. Essa gastroproteção pode significar aumento da produção de muco (visível durante as excisões nos estômagos), o que promoveria uma redução no número de lesões induzidas por esses agentes. Assim, avaliou-se atividade mucoprotetora através da raspagem e pesagem do conteúdo mucoso estomacal. Modelo este impreciso, mas que permite estudar o efeito do óleo na produção de muco em alguns eventos envolvidos na gastroproteção.

Ao analisar a **Figura 2-A** abaixo percebe-se que o OECA nas doses de 300 e 100 mg/kg não foi eficaz em aumentar a quantidade de muco ( $0.018\pm 0.003\text{g}$  e  $0.015\pm 0.001\text{g}$ , respectivamente) em comparação ao grupo controle ( $0.032\pm 0.008\text{g}$ ),

O Omeprazol 40mg (OPZ) droga usada como controle positivo não apresentou aumento significativo na produção de muco ( $0.005\pm 0.002\text{g}$ ).

A **Figura 2-B** mostra a produção de muco do estômago de camundongos nas lesões induzidas por indometacina, onde pode-se perceber que o OECA de 300mg/kg foi o único eficaz em aumentar a produção de muco ( $0.031\pm 0.009\text{g}$ ) de maneira significativa ( $p<0,037$ ) em relação aos demais grupos (controle –  $0.009\pm 0.0023\text{g}$ ; OPM –  $0.008\pm 0.0021\text{g}$ ; OECA 100mg –  $0.006\pm 0.0015\text{g}$ ), ou seja, o OECA nessa concentração foi extremamente eficaz como gastroprotetor devido a alta produção de muco.



A partir da observação da **Figura 2-A** em relação ao OECA nas concentrações de 300 e 100 mg/kg, percebe-se que a diminuição do muco apresentado nessas doses, leva a rematar por meio da equiparação com a **Figura 1-A** que foi esse déficit de muco que provocou a não redução da área lesada no modelo de úlcera induzida por etanol, o que leva a subentender que o etanol possivelmente bloqueou/impediu a ação do óleo sobre as lesões.



Por meio da análise da **Figura 2-B** pode-se confirmar o efeito muco-gastroprotetor do OECA de 300mg/kg por meio da comparação com a **Figura 1-B**, onde o OECA na mesma concentração em úlceras induzidas por indometacina foi extremamente eficaz em reduzir o percentual de área ulcerada. Esse efeito deve-se ao fato de que a elevada proteção gástrica foi conseqüência do aumento na produção de muco.

## Discussão

Espécies do gênero *Croton* atraem o interesse para o seu estudo devido à diversidade do uso popular, atividades biológicas e como fonte promissora de novos e interessantes compostos naturais bioativos (DOURADO, 2003)

Estudo envolvendo diversas espécies do gênero *Croton* tem mostrado inúmeras atividades farmacológicas, dentre elas a antiulcerogênica, antioxidante (ALMEIDA; et. al. 2003) antiinflamatórias e antinociceptiva (CELEDONIO, 2008), antimicrobianas (FARIAS, 2006) antimicobacterinas (tuberculose e hanseníase), hipoglicemiante, distúrbios no trato gastrointestinal, antifúngicas, antitumoral, antidiarréicas e antiespasmódica (ALMEIDA, 2012)

Diante das propriedades antimicrobianas, antiedematogênica, antinociceptiva e antioxidante de estudos clínicos randomizados tanto do gênero como da planta de estudo acreditava-se propedeuticamente que esses efeitos seriam os principais responsáveis pela sua ação protetora e terapêutica da sintomatologia e etiologia nas úlceras gástricas, mas a partir desse estudo viu-se que além desses possíveis efeitos, houve a formulação de outra propriedade altamente relevante que foi o aumento da produção preponderante de muco estomacal, pelo o qual apresentou efeito gastroprotetor com redução da área lesada no qual esse possível efeito pode estar relacionada em proteger o estômago fisicamente contra o ataque do HCl (ácido clorídrico).

Pois esse muco é uma barreira formada pelo gel mucoso, bicarbonato e fosfolipídios surfactantes, os quais cobrem a superfície da mucosa, esta camada, por sua vez, retém o bicarbonato secretado pelas células superficiais epiteliais para que o microambiente permaneça neutro, prevenindo a penetração da pepsina e a digestão proteolítica da superfície epitelial, conseqüentemente inibindo ou reduzindo a lesão gástrica. (POTRICH, 2009)

O aumento na produção de muco com conseqüente ação antiulcerogênica nas lesões induzidas por indometacina pode estar relacionado ao aumento da produção de prostaglandinas (PG's) gastroprotetoras, pois as PGE2 e PGI2 ao se acoplarem aos receptores EP3 das células epiteliais superficiais estimulam a produção e secreção de muco e bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) o que por sua vez, aumenta a camada de muco (pH=7) e promove a citoproteção gástrica. (HOOGERWERF; PASRICHA, 2005; MONTEIRO, et. al., 2008)

O OECA exerceu uma atividade citoprotetora eficiente e que provavelmente atua aumentando os fatores protetores da mucosa gástrica. A supressão da síntese de PGs induzida pela indometacina promove o aparecimento das lesões da mucosa gástrica, o OECA reduziu os danos na mucosa na maior dose testada, sugerindo e confirmando o possível envolvimento das PGs e/ou muco na atividade antiulcerogênica.

Esses efeitos antiulcerogênicos provocados pelo o óleo, possivelmente deve-se a ação de seus constituintes majoritários, pelo os quais já tem variadas atividades comprovadas e que podem estar agindo de forma sinérgica para exercer esse efeito, como é o caso do  $\beta$ -cariofileno que possui atividade antiinflamatória, citoprotetora contra lesões gástricas, ação antioxidante (TAMBE, et. al., 1996); Oxido  $\beta$ -cariofileno que também exibe excelentes atividades antiinflamatórias (LEANDRO; et. al., 2012); 1,8-cineol tem ação antiinflamatória a partir da supressão do ácido araquidônico e produção de citocinas em monócitos (SANTOS; RAO, 2000) e também atividade gastroprotetora mediada, pelo mecanismo de citoproteção, uma vez que promove um aumento no muco gástrico, a actividade antioxidante, prevenção da depleção de grupos sulfidrilicos e redução dos níveis de peroxidação lipídica na mucosa gástrica (CALDAS; et. al., 2014);  $\beta$ -elemene tem efeito protetor e anti-tumoral de em células humanas de câncer gástrico (LEANDRO; et. al., 2012); Espatuleno um dos constituintes majoritário da *Mikania laevigata* mostrou atividade antiulcerogênica pela diminuição tanto do volume como da concentração hidrogeniônica da secreção gástrica (CARVALHO, 2006)

Diante desse estudo, Pode-se incluir ainda que o Omeprazol não promoveu o aumento de muco estomacal, pois esse agente ao entrar na célula parietal, acumula-se nos canalículos secretores de ácido, onde o mesmo é ativado por um processo catalisado por prótons que resulta na formação de uma sulfenamida tiofílica, essa forma ativa reage por meio de ligação covalente com o grupo sulfidril de cisteínas do domínio extracelular da  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, essa ligação é essencial para a inibição da produção ácida. (HOOPERWERF; PASRICHA, 2005) Ou seja, essa redução da produção do conteúdo mucoso pode ser devido ao fato de que o Omeprazol atua apenas na bomba de prótons ( $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase) sem interferir na produção de muco. (BRAGA; et. al., 2011)

Este estudo com o *Cróton argyrophyloides* vem trazer essa perspectiva de tentar reduzir os efeitos adversos dos medicamentos e de reduzir os custos com a medicação para tal patologia por ser um produto de origem natural.

Com isso, pode-se propeudeticamente incluir que a planta do *Croton argyrophyloides* pode servir para o tratamento fitoterápico e/ou servir na produção de fármacos para prevenir, coadjuvar no tratamento ou tratar úlceras gástricas. Mas, muitos estudos clínicos ainda são necessários para demonstrar, por exemplo, o mecanismos de ação, o principio ativo isolado, o custo-efetividade, toxicidade, segurança e eficácia para que se possa ocorrer sua inserção no mercado farmacêutico e o tratamento eficaz da doença em seres humanos, principalmente por aqueles que fazem uso de AINES.

## Conclusão

Conclui-se, portanto que o óleo essencial do *Croton argyrophyloides* mostrou-se ter efeito na redução das lesões gástricas - quanto à análise dos aspectos macroscópicos -, associadas à administração de etanol pelo mecanismo distinto da produção e secreção de muco gastroprotetor e que provavelmente seja por outra via no estômago dos camundongos.

Quanto às ulcerações causadas pelo o uso da indometacina a ação gastroprotetora do *Croton argyrophyloides* foi evidenciada pela possível ação sobre as prostaglandinas e pela elevação exorbitante da quantidade de muco estomacal, promovendo assim, a atividade antiulcerogênica verificada através da redução significativa do índice das lesões da mucosa gástrica, quanto aos aspectos macroscópicos.

## Agradecimentos

URCA, Laboratório de Eletrofisiologia (LEF) sob coordenação do Dr. José Henrique Leal Cardoso por ceder o óleo essencial necessário ao desenvolvimento deste trabalho.

## Referências

ALMEIDA, F. T. C. Estudos das propriedades fitoterápicas de Mastruz (***Chenopodium mambrosioides* L.**) e Sacatinga (***Croton Argirophyloides* Mull. Arg.**). Dissertations/Thesis. Renorbiose. Pos-Graduation program in biotechnology Renorbio-If. Fundação Universidade Federal de Sergipe, 2012

ALMEIDA, A. B. A.; et. al. Antiulcerogenic effect and citotoxic activity of semi-synthetic crotonin obtained from croton cajucara Benth. Eur. **J. Pharmacol.**, v. 472: 205-212, 2003.

BERRY, P. E.; et.al. Molecular phylogenetics of the giant genus *Croton* and tribe Crotonaeae (Euphorbiaceae sensu stricto) using ITS and *trnL-trnF* sequence data. **American Journal of Botany**. September 2005 v. 92 n. 9. Pp. 1520-1534. doi: 10.3732/ajb.92.9.1520.

BRAGA, M. P.; et. al. Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. **Saúde (Santa Maria)**. v.37, n.2, p. 1932, 2011. ISSN 2236-5834

CALDAS, G. F. R.; et. al. Gastroprotective effect of the monoterpene 1,8-cineole (eucalyptol) in Wistar rats. **Phytomedicine**, 2014.

CARVALHO, J. E. Atividade Antiulcerogênica e Anticâncer de Produtos Naturais e de Síntese. Construindo a História dos Produtos Naturais. Multiciência. Outubro, 2006.

CELEDONIO, N. R. Study of mechanism of action and evaluate antiedematogênico *Croton argyrophyloides* essential oil and its constituents: Alpha-pinene and trans-caryophyllene. Universidade Estadual do Ceará. Dissertation submitted to the Academic Masters in Physiological Sciences. Fortaleza-Ceará, 2008.

LEAL-CARDOSO J. H. et.al. Essential oil of *Croton argyrophyloides*: toxicological aspects and vasorelaxant activity in rats. Natural product communications 7 1397-1400, 2012.

DONATINI, R. S. et.al. antiulcer Activities and antioxidant of *Syzygium jambos* leaf extract (L.) Alston (Myrtaceae). Rev. bras. farmacogn. [online]. 2009, v. 19, no. 1a, pp. 89-94. ISSN 0102-695X.

DOURADO, R. C. M. Contribuição ao conhecimento químico de plantas do Nordeste do Brasil: *Croton sonderianus* – Euphorbiaceae. Fortaleza, UFC, 2003

FARIAS, M. S. Q. Effects of essential oil of croton argyrophyloidesmuell. Arg. and-caryophyllene on the contractility of rat aortic rings. Master thesis. Universidade Estadual do Ceará/UECE. Fortaleza, 2006.

FORTES, J. C.; GUEDES, M. I. F. Antimicrobial activity of the essential oil Of Croton ArgyrophyloidesMuellArg and Of Isolated Fractions of extracts From *Astronium Urundeuva* (Allemão) Engl. proceedings of the 58th annual meeting of the Brazilian society for the progress of science-Florianópolis, SC – July, 2006.

HOOGERWERF, W. A.; PASRICHA, P. J. agents used for the control of gastric acidity and in the treatment of peptic ulcers and gastresofágico reflux disease. In: GILMAN, Alfred Goodman. The pharmacological basis of therapeutics. 10 ed. Rio de Janeiro: McGrawHill, 2005.

LEANDRO, L. M.; et. al. Chemistry and Biological Activities of Terpenoids from Copaiba (*Copaifera* spp.) Oleoresins. *Molecules*, v. 17, 2012. p-3866-3889. doi:10.3390/molecules17043866

MONTEIRO, E. C. A.; et. al. The anti-inflammatory NSAIDs (NSAIDS). **Themes of Rheumatology clinic**. UFPE. v. 9. paragraph 2, 2008.

MORAIS, S.M.; et al. antioxidant activity of essential oils of Croton species of northeastern Brazil. **Chemistry. New** [online]. 2006, vol. 29, no. 5, pp. 907-910. ISSN 0100-4042.

N. R. C. National Research Council. **Manual sobre cuidados e usos de animais de laboratório**. Goiânia: AAALAC/COBEA, 2003. p.75-89.

OLIVEIRA, E. B.; et.al. **experimental models of treatment of gastric ulcer in rats: a systematic review**. ISSN 1518-7772. XX scientific initiation Seminar. III Seminar on technological development and Innovation. Universidade Federal do Piauí UFPI/, 2011.

OLIVEIRA, S. V. **Evaluation of the effect of (-)- $\alpha$ -bisabolol in oxidative ailments parameters in mice subjected to acute treatment with absolute ethanol**. Dissertation submitted to the coordination of the post-graduation program in Pharmacology (m.SC.), the Federal University of Ceará/UFC. Fortaleza, 2011.

PETROIANU, A.; SILVA, S. V.; ALBERTI, L. R. Changes in epidemiological patterns of peptic ulcers in the past 20 years. **RBM-Journal of Modern medicine and Pediatrics Magazine**. São Paulo – SP. v. 59 n. 9. pp. 667 to 669. Sep 2002.

PORTO, Romulo de Sousa. Ação do óleo essencial de *croton argyrophyloides Muell. Arg.* e de um dos seus constituintes o  $\beta$ -cariofileno em músculo liso fásico de rato. **Dominio Público**. 2010

POTRICH, F. B. **Hydroalcoholic rat activity of crude extract of *Achillea mille folium* L.**: involvement of antioxidant system. Dissertation presented at programa de Pós-Graduação (MSC) in pharmacology, Department of Pharmacology, Department of biological sciences, Federal University of Paraná, Curitiba, 2009.

SANTOS, F. A.; RAO, V. S. N. Antiinflammatory e antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. **Phytotherapy Research**, v. 14, p. 240-244, 2000.

SILVA, V. P.; ANGELIS, C. R.; TOMA, W. Evaluation of the mechanisms of action involved in the activities of ethanolic extract and healing antiulcerogenic properties obtained from the leaves of *Terminalia Catappa* L. (combretaceae). Universidade Santa Cecília. **Sandra's Magazine**. 10 v. 2. n. 2. Pg. 20-22, 2010. ISSN 2175-7224.

TAMBE, Y.; et. al. Gastric Cytoprotectionon the of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Sesquiterpene, Beta-Caryophyllene. **Plant. Med.** v. 62., p. 469-70, 1996.

Recebido: 20/11/2014

Aceito: 12/12/2014