



UNIVERSIDADE REGIONAL DO CARIRI – URCA  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA – PRPGP  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM  
BIOPROSPECÇÃO MOLECULAR

**GLAUBERTO DA SILVA QUIRINO**

**ATIVIDADE CICATRIZANTE E GASTROPROTETORA DE *Caryocar  
coriaceum* Wittm.**

CRATO - CE

2009

**GLAUBERTO DA SILVA QUIRINO**

**ATIVIDADE CICATRIZANTE E GASTROPROTETORA DE *Caryocar coriaceum*  
Wittm.**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Bioprospecção Molecular da Universidade Regional do Cariri – URCA, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Bioprospecção Molecular.

**Área de Concentração:** Bioprospecção Molecular

**Linha de Pesquisa:** Bioprospecção de Produtos Naturais

**Orientadora:**

Profa. Dra. Adriana Rolim Campos Barros

CRATO - CE

2009

Quirino, Glauberto da Silva  
Q8a Atividade cicatrizante e gastroprotetora de *Caryocar coriaceum* Wittm.  
/Glauberto da Silva Quirino. – Crato, 2009.  
118p.; il.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação  
*Stricto Sensu* em Bioprospecção Molecular da Universidade Regional do  
Cariri – URCA

Orientador (a): Prof. Dra. Adriana Rolim Campos Barros.

1. Botânica. 2. *Caryocar* - atividade cicatrizante.

I. Título.

CDD: 83.166

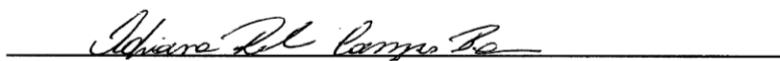
GLAUBERTO DA SILVA QUIRINO

ATIVIDADE CICATRIZANTE E GASTROPROTETORA DE *Caryocar coriaceum*  
Wittm.

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Bioprospecção Molecular da Universidade Regional do Cariri – URCA, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Bioprospecção Molecular. Área de Concentração: Bioprospecção Molecular. Linha de Pesquisa: Bioprospecção de Produtos Naturais.

Aprovada em: 30/03/2009

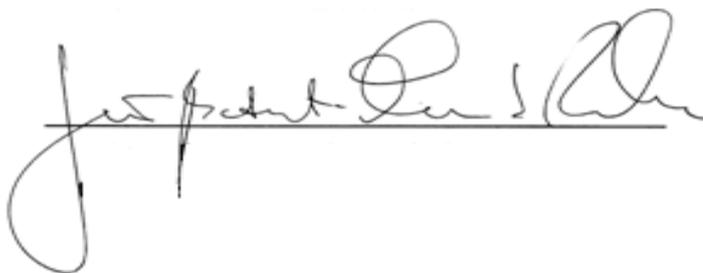
BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Adriana Rolim Campos Barros (Orientadora)  
Universidade de Fortaleza - UNIFOR



Profa. Dra. Adriana da Rocha Tomé (Membro Efetivo)  
Universidade Estadual do Ceará – UECE



Prof. Dr. João Batista Teixeira da Rocha (Membro Efetivo)  
Universidade Federal de Santa Maria – UFSM

*À Adriana Rolim Campos Barros em quem  
confio e está acima de toda a minha ciência*

*Aos animais sacrificados pela presente  
pesquisa*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a toda energia positiva emanada para que eu conseguisse chegar ao fim dessa etapa e a todos que contribuíram direta ou indiretamente com essa conquista, é uma tarefa difícil lembrar de todos os nomes e ao leitor peço perdão pela omissão de alguns deles.

À Profa. Dra. Adriana Rolim Campos Barros, pela luz essencial no caminho, sem sua direção eu não teria conseguido;

À Luciana Rebelo, Dr. André Luiz Herzog Cardoso e Prof. Gil de Aquino Farias, pela contribuição do Departamento de Física da Universidade Federal do Ceará, na Microscopia de Força Atômica;

À Profa. Dra. Adriana da Rocha Tomé da Universidade Estadual do Ceará pela contribuição da Microscopia Ótica;

Aos meus pais, pois sempre encontrei apoio e proteção nos momentos que eu mais precisei;

Ao grande companheiro de luta, Prof. Joseph Dimas de Oliveira, que nos fins de semana estava me ajudando no desenvolvimento da pesquisa e fazendo um esforço sobre-humano para vencer sua fobia de ratos, e conseguiu ao final de tudo até demonstrar carinho por eles/as;

Aos alunos/as Gerlânia Leite (Biologia), que sem seu apoio tudo isso não seria possível e Ticiano (Enfermagem), que me ajudaram no desenvolvimento da pesquisa;

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Bioprospecção Molecular: Dr. Waltécio Oliveira, Dra. Arlene Pessoa, Dr. Galberto Martins, Dr. Bruno Rocha, Dr. Irwin Alencar e Dra. Marta Mendonça, pelo conhecimento apreendido no percurso;

Aos colegas do Mestrado: Rogério, Nara, Ídila, Sarahbelle, Felipe Gutierre, Filipe, Samuel, Paulo, Carlos, Elizângela, Tarciana e Cunha, pela convivência que ensina;

Aos colegas do Laboratório de Farmacologia: Heloísa, Norma, Kleber e Mariana, que contribuíram imensamente para a consecução dos resultados, sem vocês nada disso teria acontecido;

Ao Laboratório de Pesquisas em Produtos Naturais, na pessoa do Dr. José Galberto Martins da Costa e seus bolsistas e colaboradores, Carla Karine, Paula, Fabíola e Erlânio, pela cessão fitoquímica do pequi;

Às colegas do Departamento de Enfermagem da Universidade Regional do Cariri, Profas. Gleice Araújo, Dayanne Oliveira, Fátima Figueiredo e Eglídia Vidal pelo apoio nas trocas das aulas para que eu pudesse estar presente nos compromissos do mestrado;

Às faculdades, Leão Sampaio, nas pessoas da Profa. Sônia, Corrinha e Galego, e Faculdade de Medicina de Juazeiro (FMJ), na pessoa da Dra. Glauce Viana, pelo fornecimento de animais;

À Luiz Carlos Cordeiro Lima, do Curso de Licenciatura de Letras, da Universidade Regional do Cariri, pela revisão gramatical e ortográfica.

À FUNCAP e CNPq, pelo apoio financeiro.

“Suspenderam a viagem, fui parar em outro trem, que beleza de paisagem! Fomos rumo à Belém. Agora que é tempo, colher fruta madura no vento, **pequi não sai do meu pensamento**, bacia cheia de manga *Bourbon*.”

Vanessa da Mata

## RESUMO

*Caryocar coriaceum* Wittm. (Caryocaraceae), popularmente conhecido como pequi, é uma árvore comum da Chapada do Araripe, cujo óleo, da polpa do seu fruto, frequentemente, é usado na medicina tradicional para o tratamento de muitos tipos de afecções, entre elas, feridas e doenças gástricas e inflamatórias. O presente estudo objetivou avaliar a toxicidade oral aguda, e a atividade cicatrizante e gastroprotetora do óleo da polpa do *Caryocar coriaceum* (OCC) em ratos e camundongos. Para isso, avaliou-se a toxicidade oral aguda em dose fixa com a dose de 2000 mg/Kg por 14 dias. Já a atividade cicatrizante, foi verificada pelo modelo de ferida aberta por incisão e as feridas avaliadas do ponto de vista morfométrico e histopatológico pela microscopia ótica e de força atômica. Testou-se a atividade gastropotetora pelo modelo de úlcera gástrica aguda induzida por etanol e AAS, e os mecanismos de ação testados foram: inibição do óxido nítrico, prostaglandinas, canais  $K_{ATP}$  e receptores noradrérgicos  $\alpha_2$ . A administração oral na dose de 2000 mg/Kg não produziu sinais de toxicidade nem induziu a mortalidade em camundongos. OCC, por via tópica, apresentou atividade cicatrizante em modelo de ferida aberta e a histopatologia revelou a presença abundante de fibroblastos, colágeno e neovasos no grupo OCC, não ocorrendo o mesmo no grupo Controle. OCC (200 e 400 mg/Kg, v.o) reduziu, significativamente, as lesões gástricas induzidas por etanol (60,55% e 56,99%) e por AAS (69,27% e 50,48%), porém, sem efeito dose-dependente. O pré-tratamento dos camundongos com L-NAME (inibidor do óxido nítrico sintetase), indometacina (inibidor da ciclooxigenase), glibenclamida (bloqueador dos canais  $K_{ATP}$ ) e ioimbina (antagonista dos receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$ ) suprimiu, de forma significativa, o efeito gastroprotetor do OCC. A ação gastroprotetora do OCC, administrado oralmente na dose de 200 mg/Kg, possivelmente, envolve a participação das prostaglandinas e óxido nítrico, onde poderia estar associada à abertura dos canais  $K_{ATP}$  e à ativação dos receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$  periféricos. Os resultados indicam o efeito cicatrizante e gastroprotetor do OCC e justificam seu uso tradicional para o tratamento de feridas e úlceras gástricas.

Palavras Chaves: *Caryocar coriaceum*, Cicatrização e Úlcera Gástrica

## ABSTRACT

*Caryocar coriaceum* Wittm. (Caryocaraceae) popularly known as pequi, is a common tree Araripe Plateau pulp oil from fruit is often used in traditional medicine to treat many types of affections, including wounds and gastric diseases and inflammatory. This study aimed to evaluate the acute oral toxicity, wound healing and gastroprotective activity of pulp oil from *Caryocar coriaceum* (OCC) in rats and mice. For that, acute oral toxicity was evaluated in a fixed dose 2000 mg / kg for 14 days. Wound healing activity was verified by the open wound model by incision and the wounds were evaluated from the point of view by histopathologic and morphometric optical microscopy and atomic force. Gastroprotective activity was tested by the model of acute gastric ulcer induced by ethanol and Aspirin. The potential mechanisms effects were investigate (inhibition of nitric oxide, prostaglandins synthesis, antagonists of  $K_{ATP}$  channels and  $\alpha_2$ -receptors). Oral administration at a dose of 2000 mg / kg produced no overt signs of toxicity and did not induce mortality in mice. OCC accelerated the healing activity and histopathology revealed the presence of abundant fibroblasts, collagen and neovessels in the OCC treated rats. These elements were not observed in control group. OCC (200 and 400 mg / kg, po) significantly reduced the gastric lesions induced by ethanol (60.55% and 56.99%) and Aspirin (69.27% and 50.48%), but without dose-effect dependent. The pre-treatment of mice with L-NAME an inhibitor of nitric oxide synthase, indomethacin a cyclooxygenase inhibitor, glibenclamide a blocker of  $K_{ATP}$  channels and yohimbine a  $\alpha_2$  receptor antagonist abolished the gastroprotective effect of the OCC. The gastroprotective action of OCC orally administered (200 mg / kg), possibly involves the participation of prostaglandins and nitric oxide, which could be associated with the opening of  $K_{ATP}$  channels and activation of peripherals  $\alpha_2$  receptor. The results indicate the effect of wound healing and gastroprotective OCC and justify its traditional use for the treatment of wounds and gastric ulcers.

**Key Words:** *Caryocar coriaceum*, Wound Healing, Gastric ulcer

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

±	Mais ou menos
<	Menor
>	Maior
°C	Grau Centígrado
%	Porcentagem
α	Alfa
β	Beta
<i>et al.</i>	e outros
μm	Micrômetro
US\$	Dólar
R\$	Real
R	Maior Raio
r	Menor Raio
$W_0$	Área Inicial
$W_i$	Área Final
AAS	Ácido Acetilsalicílico
abs	Absoluto
AMPc	Monofosfato de Adenosina Cíclico
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	Trifosfato Adenosina
C	Carbono
CAMED	Câmara de Medicamentos
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CE	Ceará
CEPA	Comitê de Ética em Pesquisa Animal
CG	Cromatografia Gasosa
CINC	Citocina Quimioatraente Indutora de Neutrófilos
cm	Centímetro
COX	Ciclooxigenase
COX-1	Ciclooxigenase do Tipo 1

COX-2	Ciclooxigenase do Tipo 2
Cu	Cobre
DAINE	Droga Antiinflamatória Não-Esteroidal
DL <sub>50</sub>	Dose Letal Média
ECL	Células Enterocromafin-Símiles
EM	Espectrometria de Massa
EP	Receptores de Prostanóide
EPC	Célula Progenitora Endotelial
E.P.M.	Erro Padrão da Média
Fe	Ferro
FGF-7	Fator de Crescimento de Fibroblasto tipo 7
FGF-10	Fator de Crescimento de Fibroblasto tipo 10
FGF-22	Fator de Crescimento de Fibroblasto tipo 22
FLONA	Floresta Nacional do Araripe
g	Gramas
h	Hora
H <sup>+</sup>	Íon Hidrogênio
H <sub>2</sub>	Receptor de Histamina tipo 2
HBO	Oxigênio Hiperbárico
HCl	Ácido Clorídrico
H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase	Bomba de Prótons
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL	Interleucina
i.p.	Intra-Peritoneal
IP	Receptor de Prostaciclina
K <sup>+</sup>	Íon Potássio
K <sub>ATP</sub>	Canais de Potássio Dependentes de ATP
Kg	Quilograma
Km	Quilômetro
L-NAME	N <sup>G</sup> -nitro-L-arginina-metiléster
M <sub>3</sub>	Receptor Muscarínico tipo 3
Mg	Magnésio
min	Minuto

mL	Mililitro
mm	Milímetro
MMA	Ministério do Meio Ambiente
Mn	Manganês
N	Número
Na	Sódio
NO	Óxido Nítrico
NOe	Óxido Nítrico Endotelial
NOi	Óxido Nítrico Induzível
NOS	Óxido Nítrico Sintetase
NrF-2	Fator Nuclear de Eritróides tipo 2
OCC	Óleo fixo da polpa de <i>Caryocar coriaceum</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Fósforo
PG	Prostaglandina
PGE	Prostaglandina E
PGI	Prostaciclina
pH	Potencial Hidrogeniônico
PUSH	<i>Pressure Ulcer Scale Healing</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução Específica
ROS	Espécie Reativa de Oxigênio
s.d.	Sem Data
SDF-1 $\alpha$	Fator Derivado do Estroma da Medula Óssea tipo 1 $\alpha$
T	Tonelada
TGF	Fator de Crescimento Transformante
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UI	Unidade Internacional
U.S.A.	<i>United States of America</i>
VEGF	Fator de Crescimento Vascular Endotelial
v.o.	Via Oral
vs	<i>Versus</i>
Zn	Zinco

## LISTA DE FIGURAS

FIGURAS		PÁGINA
<b>Figura 1.</b>	Formação do coágulo e mediadores da cicatrização	26
<b>Figura 2.</b>	Cicatrização na presença de Diabetes <i>Mellitus</i>	29
<b>Figura 3.</b>	Forças lesivas da mucosa gástrica	31
<b>Figura 4.</b>	Localização da Chapada do Araripe	34
<b>Figura 5.</b>	Área de ocorrência do <i>C. coriaceum</i>	37
<b>Figura 6.</b>	Tronco da árvore e frutos do <i>C. coriaceum</i>	38
<b>Figura 7.</b>	Flor e Fruto do <i>C. coriaceum</i>	39
<b>Figura 8.</b>	Quantidade produzida de pequi por microrregião em 2006	40
<b>Figura 9.</b>	Cartograma da Bacia Sedimentar do Araripe	45
<b>Figura 10.</b>	Exsicata nº 3684 do <i>C. coriaceum</i>	46
<b>Figura 11.</b>	Aspecto da ferida no pós-operatório	52
<b>Figura 12.</b>	Área média das feridas nos grupos Controle e OCC no teste de ferida aberta por incisão	59
<b>Figura 13.</b>	Variação da área da ferida nos grupos Controle e OCC no teste de ferida aberta por incisão	60
<b>Figura 14.</b>	Evolução da contração das feridas do grupo Controle e OCC	61
<b>Figura 15.</b>	Peso médio dos ratos dos dois grupos estudados (Controle e OCC) no teste de ferida aberta por incisão	62
<b>Figura 16.</b>	Imagens com aumento de 40x da observação histopatológica dos grupos Controle e OCC no 16º dia de pós-operatório (Hematoxilina-Eosina)	63
<b>Figura 17.</b>	Imagens da microscopia de força atômica do grupo Controle (A) e do grupo OCC (B) nos tecidos cutâneos cicatrizados.	65
<b>Figura 18.</b>	Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos	66

<b>Figura 19.</b>	Papel do óxido nítrico no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos	68
<b>Figura 20.</b>	Aspectos macroscópicos de estômagos de camundongos na verificação do papel do óxido nítrico no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol	69
<b>Figura 21.</b>	Papel das prostaglandinas (PG's) no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos	71
<b>Figura 22.</b>	Papel dos canais $K_{ATP}$ no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos	73
<b>Figura 23.</b>	Aspectos macroscópicos de estômagos de camundongos na verificação do papel dos canais $K_{ATP}$ no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol	74
<b>Figura 24.</b>	Papel dos receptores noradrenérgicos $\alpha_2$ no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos	76
<b>Figura 25.</b>	Aspectos macroscópicos de estômagos de camundongos na verificação do papel dos receptores noradrenérgicos $\alpha_2$ no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol	77
<b>Figura 26.</b>	Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas pelo Ácido Acetilsalicílico (AAS) em camundongos	78

## LISTA DE TABELAS

TABELAS		PÁGINA
<b>Tabela 1.</b>	Ácidos graxos identificados no OCC	47
<b>Tabela 2.</b>	Área média das feridas nos grupos Controle e OCC no teste de ferida aberta por incisão (cm <sup>2</sup> )	112
<b>Tabela 3.</b>	Variação da área da ferida nos grupos Controle e OCC no teste de ferida aberta por incisão	112
<b>Tabela 4.</b>	Variação ponderal (g)	113
<b>Tabela 5.</b>	Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos	113
<b>Tabela 6.</b>	Papel do óxido nítrico no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos	114
<b>Tabela 7.</b>	Papel das prostaglandinas (PG's) no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos	115
<b>Tabela 8.</b>	Papel dos canais K <sub>ATP</sub> no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos	116
<b>Tabela 9.</b>	Papel dos receptores noradrenérgicos $\alpha_2$ no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos	117
<b>Tabela 10.</b>	Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas pelo Ácido Acetilsalicílico em camundongos	118

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
1.1 Fitoterapia e etnofarmacologia .....	18
1.2 A pele e a cicatrização .....	23
1.3 O estômago, mecanismos de proteção e lesão da mucosa.....	29
1.4 A Chapada e a Floresta Nacional do Araripe.....	33
1.5 <i>Caryocar coriaceum</i> Wittm. (Pequi) – O estado da arte.....	36
1.6 Justificativa.....	43
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>44</b>
2.1 Geral.....	44
2.2 Específicos.....	44
<b>3 MATERIAL.....</b>	<b>45</b>
3.1 Tipo de Estudo.....	45
3.2 Obtenção do OCC.....	45
3.3 Animais.....	48
3.4 Aparelhos e instrumentos laboratoriais.....	48
3.5 Drogas e reagentes.....	49
<b>4 MÉTODOS.....</b>	<b>50</b>
4.1 Avaliação da toxicidade oral aguda do OCC.....	50
4.2 Atividade cicatrizante.....	50
4.2.1 Avaliação da atividade cicatrizante do OCC no método da ferida cutânea aberta por incisão.....	50
4.2.2 Avaliação macroscópica.....	53
4.2.3 Avaliação histopatológica.....	53
4.3 Atividade gastroprotetora.....	54
4.3.1 Úlcera gástrica induzida por etanol <sub>abs</sub> .....	54

4.3.1.1 Estudo do envolvimento do óxido nítrico em modelos de lesões gástricas induzidas por etanol <sub>abs</sub> .....	55
4.3.1.2 Estudo do envolvimento das prostaglandinas (PG's) em modelos de lesões gástricas induzidas por etanol <sub>abs</sub> .....	55
4.3.1.3 Estudo do envolvimento dos canais K <sub>ATP</sub> em modelos de lesões gástricas induzidas por etanol <sub>abs</sub> .....	55
4.3.1.4 Estudo do envolvimento dos receptores noradrenérgicos $\alpha_2$ em modelos de lesões gástricas induzidas por etanol <sub>abs</sub> .....	56
4.3.2 Úlcera gástrica induzida por ácido acetilsalicílico (AAS).....	56
4.4 Análise estatística .....	57
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>58</b>
5.1 Avaliação da toxicidade oral aguda do OCC.....	58
5.2 Aspectos clínicos das feridas abertas por incisão em ratos .....	58
5.3 Área média das feridas abertas por incisão nos grupos Controle e OCC.....	58
5.4 Variação da área das feridas abertas por incisão nos grupos Controle e OCC.....	60
5.5 Variação ponderal dos animais durante os testes de ferida aberta por incisão.....	61
5.6 Avaliação histopatológica das feridas abertas por incisão.....	62
5.7 Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos.....	66
5.8 Papel do óxido nítrico no efeito gastroprotetor do occ em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos.....	67
5.9 Papel das prostaglandinas (PG's) no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos.....	70
5.10 Papel dos canais K <sub>ATP</sub> no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos.....	72
5.11 Papel dos receptores noradrenérgicos $\alpha_2$ no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos.....	75
5.12 Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas por ácido acetilsalicílico (AAS) em camundongos.....	78

<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	79
• Toxicidade oral aguda.....	84
• Cicatrização de feridas cutâneas abertas.....	85
• Atividade antiulcerogênica e possíveis mecanismos.....	92
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	99
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	100
<b>APÊNDICES</b> .....	111

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Fitoterapia e etnofarmacologia

O mundo moderno, em sua realidade sócio-histórica, tem enfrentado, constantemente, novas e/ou antigas afecções das mais variadas etiologias. Estas, têm exigido da comunidade científica alternativas para a sua prevenção, cura ou controle que proporcionem melhoria da expectativa de vida das populações. A exemplo dessas estratégias, podem-se citar a implementação do saneamento básico, o aumento do nível sócio-econômico, o desenvolvimento tecnológico e científico da assistência à saúde e o acesso aos bens e serviços.

As ações desenvolvidas para a consecução dessa melhoria repercutiram, positivamente, sobre os indicadores de saúde mundial. No caso brasileiro, por exemplo, ocorreu um aumento da expectativa de vida média de 66,5 anos, em 1990, para 71,7 anos, em 2006, em ambos os sexos (WHO, 2008). Apesar de se constatarem diferenças regionais e de gênero para esses dados estatísticos, em decorrência, parcialmente, das desigualdades sociais bem evidentes nos países em desenvolvimento.

No âmbito do desenvolvimento científico e tecnológico da saúde, pode-se destacar o crescente custo com equipamentos e medicamentos para o tratamento das moléstias que afligem homens e mulheres. Estima-se que o mercado mundial de medicamentos movimentou, em 1998, recursos da ordem de US\$ 302,9 bilhões anuais. E ainda, dados de 1998 estimavam o mercado da América Latina em 8% desse total, somando US\$ 24,2 bilhões, estando o Brasil a responder por 39,4% desse mercado correspondente a US\$ 9,6 bilhões (MARIN, 2003).

No primeiro semestre de 2008, o mercado farmacêutico total apresentou um crescimento de 6,4% em vendas e um avanço de 32,9% pelo critério valor, atingindo a cifra de US\$ 7,4 bilhões, sendo os medicamentos genéricos responsáveis por 15% desse total, condicionando os brasileiros a economizarem cerca de R\$ 8,8 bilhões entre junho de 2001 a junho de 2008 (FENAFAR, 2008).

Estimativas recentes apontam que, até 2020, o mercado farmacêutico mundial movimentará US\$ 1,3 trilhão, e, devido a isto, países como o Brasil deverão contribuir com um quinto das vendas nesse setor, mesmo que, com essa tendência, as empresas farmacêuticas precisem investir duas vezes mais em pesquisas e produzir dois quintos dos novos medicamentos, até então produzidos, deparando-se com uma escassez de novos compostos e desempenho financeiro fraco (ALBUQUERQUE, 2007).

Paralelamente, e de forma sinérgica, o mercado mundial de drogas de origem vegetal também tem contribuído para o investimento financeiro volumoso das indústrias farmacêuticas. Estima-se serem US\$ 12,4 bilhões os valores gastos com fitoterápicos e fitofármacos, sendo estes nos países em desenvolvimento, equivalentes a 80% do receituário médico (GUERRA e NODARI, 2007).

Para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), fitoterápico é conceituado como todo medicamento obtido pelo emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, validado pela pesquisa etnofarmacológica, documentações técnico-científicas em publicações ou ensaios clínicos, fase 3 (BRASIL, 2004a).

No Brasil, em 2006, foram identificados 103 laboratórios os quais comercializavam 367 fitoterápicos para 529 produtos analisados, referentes a 53 classes terapêuticas, apresentando, de 2003 a 2006, uma queda de 25% do total de associações de medicamentos negociados neste período, com privilégio para o registro de monodrogas e faturamento de quase 2 bilhões de reais (FREITAS, 2007).

Os fitoterápicos, no Brasil, movimentam cerca de US\$ 260 milhões por ano, havendo, de 1999 a 2000, um crescimento de 15% nas vendas desse mercado, enquanto o de sintéticos aumentou apenas 3 a 4%, corroborando com a idéia deles constituírem um importante setor de mercado para agricultura familiar e orgânica. No entanto, a pesquisa científica, a cadeia produtiva e a política econômica de plantas medicinais encontram-se dissociadas das reais necessidades do setor, agregando esforços isolados e descontínuos (EMBRAPA, 2008).

Em maio de 2001, com a Lei n.º 10.213, foi criada a Câmara de Medicamentos – CAMED, intensificando-se o controle dos preços. Porém, os fitoterápicos não têm seu preço controlado ou monitorado pela Câmara,

desencadeando o incentivo ao crescimento do setor pelo mercado farmacêutico (FREITAS, 2007).

Após 2001, o governo Federal lançou, através de seus órgãos colegiados, resoluções e decretos regulamentadores da pesquisa, registro e comercialização dos fitoterápicos. A exemplo disso, pode-se destacar a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 48, de 16 de março de 2004, a qual dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos; a Resolução-RE nº 88, de 16 de março de 2004, que publica a lista de referências bibliográficas para avaliação da segurança e eficácia de fitoterápicos; a Resolução-RE nº 90, de 16 de março de 2004, a qual publica o guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos; a Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006, que inclui as plantas medicinais e fitoterapia no âmbito da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde e o Decreto nº 5.813, de junho de 2006, aprovando a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (BRASIL, 2004a,b,c; BRASIL, 2006a,b).

Embora haja investimento financeiro amplo na indústria farmacêutica, é possível encontrar problemas de acesso, uso racional e gerenciamento da assistência, e, assim, calcula-se que, mais de um terço da população do mundo, carece acessar regularmente os medicamentos essenciais. A situação é ainda pior nos países mais pobres da África e da Ásia, onde mais da metade da população não tem disponível os medicamentos essenciais. Cinquenta a 90% dos medicamentos nos países em desenvolvimento são pagos pelo próprio usuário. Em 1997, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, 50 milhões de pessoas morreriam, desse total, 40 milhões nos países em desenvolvimento, sendo a maioria dessas mortes devido à pneumonia, malária, tuberculose e outras doenças para as quais existem medicamentos e vacinas efetivas e de baixo custo (MARIN, 2003).

No Brasil, apenas 20% da população é responsável pelo consumo de 63% dos medicamentos sintéticos disponíveis, informação esta a corroborar com a assertiva anterior, denotando que a fitoterapia possa ser uma opção terapêutica eficaz, de baixo custo e culturalmente aceitável (REIS *et al.*, 2007).

Apesar disso, cerca de 75% da população mundial utiliza as plantas medicinais (FARNSWORTH, 1997) sendo 85% dos medicamentos originados dos vegetais e, aproximadamente, dois terços das plantas, utilizadas pela indústria farmacêutica, provém do extrativismo de países tropicais (FRANZ, 1993).

Ainda neste contexto, estima-se serem 40% dos medicamentos disponíveis na terapêutica atual desenvolvidos de recursos naturais, enquanto 25% destes origina-se de plantas, 13% de microrganismos e 3% de animais. E ainda, um terço dos medicamentos mais prescritos e vendidos no mundo é de origem natural. Contudo, apenas cerca de 10% da biodiversidade mundial tenha sido estudada (CALIXTO, 2003).

Historicamente, as diversas culturas têm utilizado as plantas para o tratamento de doenças e hoje, no contexto do neoliberalismo, onde as desigualdades sócio-econômicas promovem uma distribuição desigual de renda e acesso restrito a bens e serviços de assistência à saúde, o uso da medicina tradicional pode se constituir como único recurso racional disponível para essas comunidades.

Na mitologia hindu, Brahma, insuflou, a pedido de Indra, nas plantas, o poder de curar os males físicos em compaixão aos homens. Por outro lado, na mitologia grega, Apolo, compadecido da condição humana de sofrimento, dotou as ervas de poderes curativos, transmitindo esse conhecimento ao seu filho, Asclépio. E, ainda, na mitologia iorubá, de origem africana, Ossaim aprendeu com Aroni, o segredo das ervas, ajudando Orunmilá a curar os enfermos, fazendo todos recorrerem a Ossaim para curar qualquer moléstia (CAMPOS, 2008; PRANDI, 2001)

Neste sentido, destaca-se o papel da etnofarmacologia, a qual busca, no conhecimento empírico das comunidades, uma solução de relativo baixo custo possível de utilização de forma científica e racional no combate aos males que acometem as pessoas, principalmente, nos países em desenvolvimento.

A etnofarmacologia é um ramo da etnobiologia que trata da exploração e investigação científica interdisciplinar dos agentes biológicos ativos, tradicionalmente empregados e observados pelas comunidades locais, combinando informações

adquiridas nelas com estudos químicos e farmacológicos laboratoriais (ELISABETSKY e SOUZA, 2007).

Embora haja uma tendência à preferência por práticas terapêuticas medicalizadas, o mundo contemporâneo retoma a valorização das práticas tradicionais através dos fitoterápicos, fato que pode ser explicado a partir dos efeitos adversos de fármacos sintéticos, da preferência dos consumidores por tratamentos “naturais”, da confirmação científica das atividades farmacológicas de vegetais, do desenvolvimento de novos métodos analíticos à disposição do controle de qualidade, do desenvolvimento de novas formas de preparações e administrações de produtos fitoterápicos, de um melhor conhecimento químico, farmacológico e clínico das drogas vegetais e seus derivados, e ainda do menor custo, se comparado aos fármacos sintéticos (MELO *et al.*, 2007).

Assim, o aumento do consumo de medicamentos, quer seja sintético ou fitoterápico, e o conseqüente crescimento do mercado farmacêutico, também é justificado pela valorização de práticas medicalizadas de cunho curativo e com observável desvalorização de ações voltadas para a promoção da saúde e prevenção de doenças (MELO *et al.*, 2006).

Associado aos fatores de incremento do uso de fitomedicamentos supracitados, o estudo etnofarmacológico possibilitou a compreensão, pela comunidade científica, dos fenômenos complexos relacionados à biologia celular e molecular e à eletrofisiologia, vindo a repercutir no desenvolvimento de drogas com maior seletividade e eficazes contra afecções de maior complexidade (CALIXTO, 2003).

A importância do uso da etnobotânica, na pesquisa etnofarmacológica, faz-se mister quando se observa o quanto o conhecimento tradicional é indicativo de espécies acumulativas de compostos bioativos. Um exemplo disso, são os dados relatados por uma indústria usuária desse conhecimento, a qual encontra índices de 8,2% de compostos ativos contra 0,013% da seleção randômica da indústria em geral (ELISABETSKY e SOUZA, 2007).

Além disso, os custos no desenvolvimento de medicamentos, a partir de produtos naturais, são bem menores quando comparados aos sintéticos, sendo que,

para a produção de um novo produto, gasta-se em torno de US\$ 350 a 800 milhões e cerca de 10 a 15 anos de pesquisa, para um fitomedicamento, pois, este valor não deve ultrapassar 2 a 3% do anterior, além de menor tempo de pesquisa (CALIXTO, 2003).

Nesse contexto, pode-se perceber a configuração da bioprospecção dos produtos naturais como uma área de valor econômico-estratégico inefável, uma vez que, sendo bem tolerado pelas comunidades locais, tem eficácia comprovada, relativo baixo custo para o seu desenvolvimento e demanda menor tempo de pesquisa quando comparado aos medicamentos sintéticos.

Para exemplificar o volume de pesquisas realizadas a partir de produtos naturais, ao se fazer um levantamento na base de dados bibliográficos da *Medline* e *Lilacs*, usando o descritor da saúde, “fitoterapia”, encontrou-se 187.952 trabalhos, isso corresponde à aproximadamente 11% do volume total de estudos científicos indexados nessas bibliotecas.

É possível, ainda, citar trabalhos experimentais os quais testam diversas plantas ou substâncias extraídas delas para o tratamento das mais variadas afecções, como é o caso do jaborandi (*Pilocarpus microphyllus* Stapf. ex Wardleworth), cujas folhas produzem a pilocarpina, usada para o glaucoma; da babosa (*Aloe vera* (L.) Burm. F.), extrato alcoólico de flores de cruz de malta (*Ixora coccínea* L.) e do mamão (*Carica papaya* L.), através da solução de papaína a 2%, como substâncias coadjuvantes na reparação de feridas cutâneas (GARROS *et al.*, 2006).

## **1.2 A Pele e a cicatrização**

A pele é o maior órgão, em área, do corpo, podendo compor aproximadamente 15% do peso corporal e receber um terço do volume sanguíneo. Está constantemente exposta a um ambiente de mudanças e à manutenção de sua integridade, envolve um processo complexo, apresentando funções de barreira protetora, termorregulação, excreção, metabolismo, absorção, sensibilidade, imunidade e imagem corporal (COSTA, 2005; WYSOCKI, 2007).

Ela é dividida em duas camadas: epiderme, cuja origem está no ectoderma (camada mais externa) e derme, originada no mesoderma intra-embrionário (camada mais interna). Estas, estão separadas por uma estrutura chamada membrana basal, tendo sua espessura variante de 0,5 mm, na membrana timpânica, até 6 mm nas plantas dos pés e das mãos. Abaixo da derme, encontra-se uma camada de tecido conectivo frouxo chamado subcutâneo ou hipoderme (WYSOCKI, 2007).

A epiderme é formada por um epitélio queratinizado, escamoso e estratificado, sem vascularização, cuja nutrição acontece por difusão, através dos capilares situados na derme. A derme é uma camada mais espessa, constituída de tecido conjuntivo, rica em fibras colágenas e fibroblastos e que possui vascularização sanguínea e linfática, nervos e receptores sensitivos (MAGALHÃES, 2008).

Quando a integridade da pele é comprometida, ocorre a ruptura da estrutura anátomo-fisiológica, e então, indubitavelmente, surge uma ferida, que é conceituada como: um rompimento da pele, membrana mucosa ou em qualquer outra estrutura do corpo, causada por um agente físico, químico ou biológico (BORGES, 2008a).

Quando essa solução de continuidade está instalada, o organismo inicia o processo homeostático reparatório integrado, chamado de cicatrização, o qual, segundo Potter e Perry (2004), divide-se em três fases: inflamação, regeneração e remodelação tissular; Balbino, Pereira e Curi (2005), classificam-nas em: inflamação, fibroblástica e remodelação; Já Doughty e Sparks-Defriese (2007), definem-nas em: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação; Borges (2008a), chamam-nas: inflamação, proliferação e maturação; E Meneghin e Vattimo (2003), denominam-nas: inflamação, proliferação e reparação.

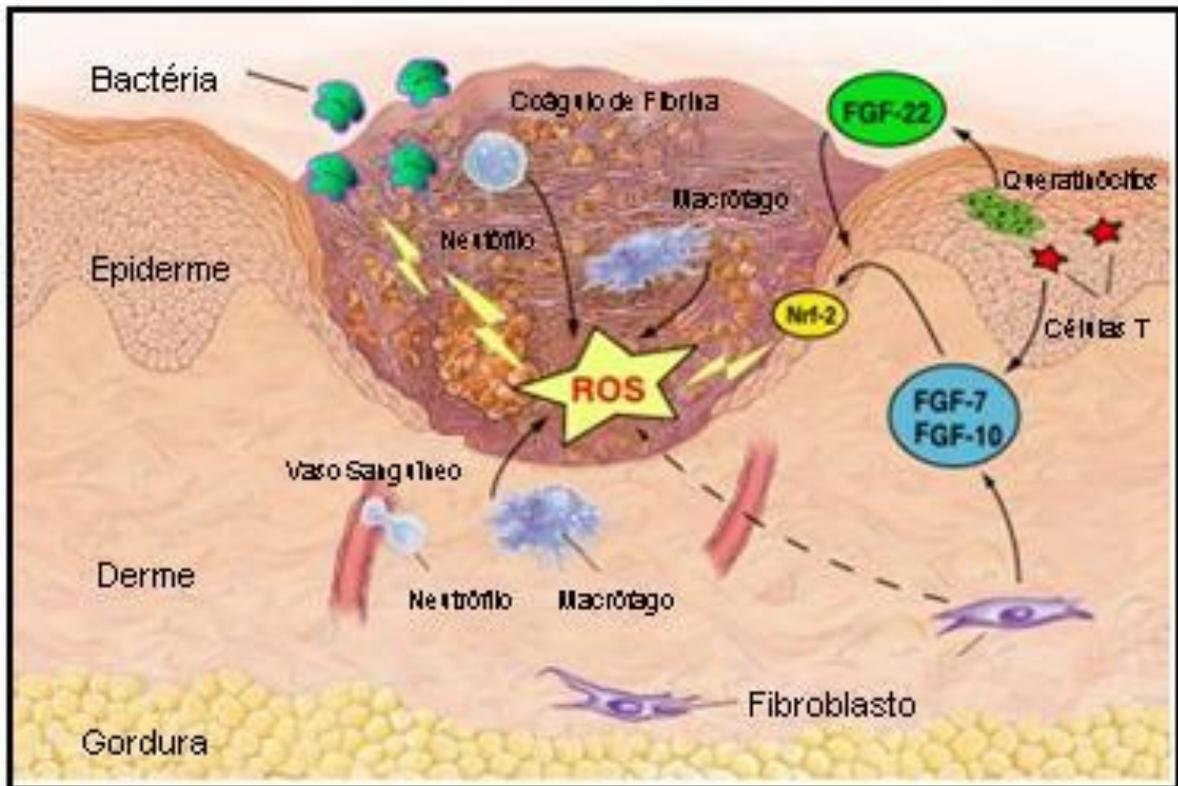
Apesar disso, a maioria dos autores concorda com a ocorrência do processo de reparação tecidual em três fases, separadas didaticamente, mas, que se sobrepõem. A hemostasia, por exemplo, está inserida na fase inflamatória onde sofrem variações de denominação, porém, consideradas sinônimos.

Nos organismos superiores, o reparo dos tecidos pode acontecer de duas formas: regeneração com a recomposição da atividade funcional do tecido, ou pela cicatrização, com restabelecimento da homeostasia tissular com perda da sua atividade funcional devido à formação de cicatriz fibrótica (BALBINO, PEREIRA e CURI, 2005).

Segundo Doughty e Sparks-Defriese (2007), existem dois mecanismos de reparo: regeneração, a qual consiste na substituição do tecido danificado ou perdido por outro do mesmo tipo, e formação de cicatriz, consistindo na substituição do mesmo por um com tecido conjuntivo. Afirmam, ainda, que o melhor entendimento da cicatrização está em considerá-la uma cascata de eventos.

A cicatrização é um complexo processo sistêmico que exige do organismo a ativação, produção e inibição de inúmeros componentes moleculares e celulares que, em seqüência ordenada e contínua, promovem todo o processo de reparação tissular (MENEHIN e VATTIMO, 2003).

Após a injúria tecidual, ocorre a ruptura dos vasos sanguíneos com consequente sangramento e exposição das células sanguíneas ao colágeno, ativador da cascata de coagulação, formando um coágulo composto de fibrina, plaquetas e células do sangue (Figura 1), com breve período de vasoconstrição mediada pelo tromboxano  $A_2$  e prostaglandina  $2-\alpha$ , cujo objetivo é fazer a hemostasia da ferida, promover uma barreira protetora contra a invasão bacteriana, servir de reservatório de fatores de crescimento e formação de uma matriz interina que serve como plataforma para a migração celular (DOUGHTY e SPARKS-DEFRIESE, 2007).



**Figura 1.** Formação do coágulo e mediadores da cicatrização (ETH LIGHT MICROSCOPY CENTRE, 2008)

Como agonistas da agregação plaquetária, são indicados: a noradrenalina, a serotonina e o tromboxano  $A_2$ , este constitui um potente vasoconstrictor, produzido no leito da ferida pela conversão do ácido araquidônico da membrana plaquetária pelas enzimas: ciclooxigenase e tromboxano sintetase (BALBINO, PEREIRA e CURI, 2005).

A hemostasia vascular da ferida marca o início da fase inflamatória da cicatrização e conseqüente reparo tecidual, fase clinicamente manifestada pelo edema, hiperemia, calor moderado e dor, chamados de sinais flogísticos, e caracterizada pela resposta vascular e celular.

A vasoconstrição é seguida pela vasodilatação quando passam a atuar os mediadores bioquímicos, promotores do aumento da permeabilidade capilar, permitindo o extravasamento de plasma no local da lesão e, através da quimiotaxia, os neutrófilos e macrófagos são atraídos para o leito da ferida, objetivadas a realizar

a fagocitose bacteriana. Lembrando que, a fase inflamatória, dura de três a quatro dias (BORGES, 2008a).

Os macrófagos, por sua vez, são considerados essenciais ao processo de reparação tecidual, pois, sem eles, a cicatrização fica comprometida, e ainda, além de continuarem a fagocitose bacteriana, fazem a síntese de óxido nítrico, uma substância com efeito antimicrobiano, da colagenase e da elastase. Estas, contribuem para o debridamento do tecido necrótico, das metaloproteases de matriz extracelular, a qual protege o tecido saudável, e vários fatores de crescimento estimulantes da angiogênese, migração e proliferação dos fibroblastos e síntese do tecido conjuntivo (DOUGHTY e SPARKS-DEFRIESE, 2007).

A fase proliferativa, responsável pelo fechamento da lesão, tem duração de três dias a três semanas e, é dividida, didaticamente, em três subfases. A primeira é a reepitelização, onde há migração dos queratinócitos não danificados das bordas da ferida e dos anexos epiteliais, em que atuam fatores de crescimento, aumentando a mitose e hiperplasia do epitélio. A segunda é a fibroplasia e formação da matriz, extremamente importante na formação do tecido de granulação, sendo o fibroblasto a principal célula responsável, o qual sintetiza colágeno, elastina, fibronectina, glicosaminoglicana e proteases. A última subfase é a angiogênese, essencial para o suprimento de oxigênio e nutrientes para a cicatrização (MANDELBAUM *et al*, 2003).

A etapa final da fase proliferativa é a contração da ferida, onde as margens do ferimento são unidas em consequência das forças existentes no seu interior, fato promovido pela transformação dos fibroblastos em miofibroblastos, os quais apresentam capacidade contrátil e de migração pela área do tecido restaurado. É considerada concluída quando a camada de colágeno é formada, pois, a remodelação inicial se completa e a epitelização cobre toda a extensão da ferida, passando assim para a próxima fase: maturação (BORGES, 2008a).

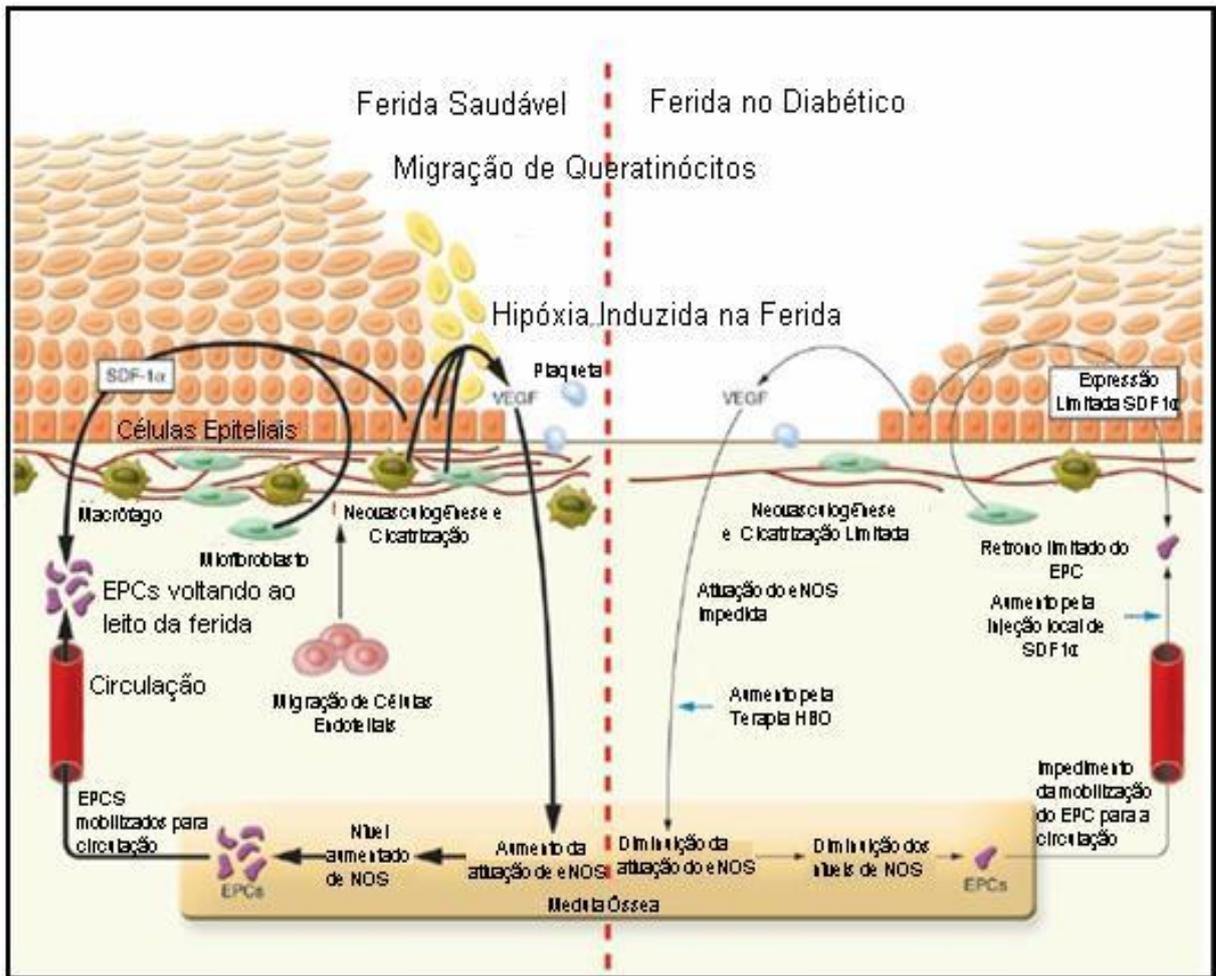
A fase de maturação tem início por volta da terceira semana, estendendo-se por até dois anos. É caracterizada pela diminuição progressiva da vascularização, dos fibroblastos, aumento da força tênsil e reorientação das fibras do colágeno. Essas mudanças ocorrem, principalmente, pela síntese coordenada pelos

fibroblastos e a lise realizada pelas collagenases. O volume da cicatriz diminui, sua coloração passa do vermelho para o branco pálido e sua força tênsil aumenta (MENEZHIN e VATTIMO, 2003).

Para Borges (2008a), uma ferida é considerada cicatrizada quando o processo de maturação restabelece a continuidade da superfície cutânea e a força tênsil é suficiente para uma atividade normal.

Essas etapas são um componente fundamental no processo de reparação tecidual, caracterizando-se usualmente como transitório e auto-limitado. Porém, se o agente de injúria não pode ser eliminado, as fases da cicatrização tornam-se crônicas, gerando consequências muitas vezes deletérias

No *continuum* cicatricial, pode-se inferir que, muitas variáveis, tanto de ordem local quanto sistêmica, comprometem o desenrolar fisiológico do processo. Dentre estas, se podem citar a idade, o estado nutricional, a existência de doenças de base, como diabetes (Figura 2), alterações cardiocirculatórias e de coagulação, aterosclerose, disfunção renal, quadros infecciosos e uso de drogas (MANDELBAUM *et al*, 2003).



**Figura 2.** Cicatrização na presença de Diabetes *Mellitus* (THE JOURNAL OF YOUNG INVESTIGATORS, 2008)

Qualquer substância com capacidade de melhorar qualquer fase do processo de reparação tecidual, ajudará, de forma positiva, a cicatrização cutânea (ANTONIO, 2005).

### 1.3 O estômago, mecanismos de proteção e lesão da mucosa

O estômago localiza-se na parte superior do abdome, à esquerda da linha média, abaixo do diafragma esquerdo, no hipocôndrio esquerdo. É uma bolsa distensível, com capacidade de aproximadamente 1.500 mL de conteúdo, dividida anatomicamente, em cinco regiões: cárdia (anel de músculo liso, esfinteriano, que

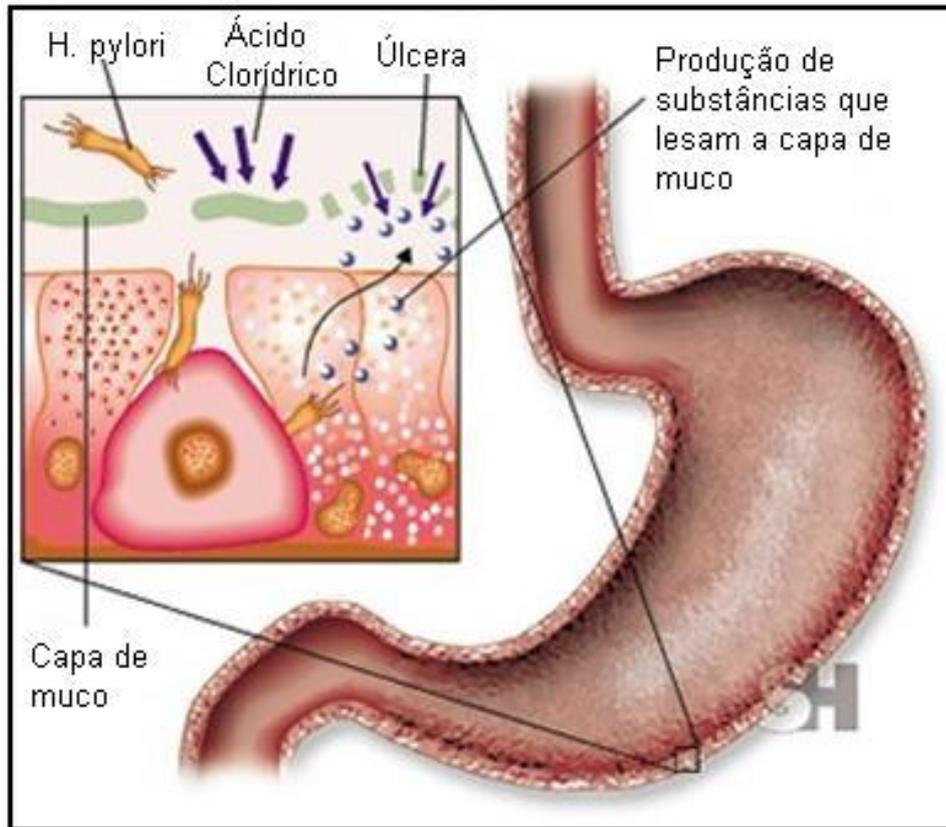
também forma o piloro), fundo, corpo, antro e piloro, além de armazenar e misturar o alimento com as secreções (SMELTZER e BARE, 2002).

Quando o alimento chega ao estômago, ele é quebrado física e quimicamente, sendo transformado em um quimo cremoso, pastoso, o qual passará para o duodeno. Porém, antes dessa passagem, as células caliciformes da mucosa gástrica secretam um muco alcalino, que a protege da ação corrosiva dos ácidos estomacais, e, as células das fossetas gástricas, forradas de células mucosas do colo, células parietais e células principais, produzem secreções contendo ácido clorídrico (HCl), gastrina e pepsinogênio (SCHELLACK, 2005).

A célula parietal contém receptores de gastrina, histamina ( $H_2$ ) e acetilcolina (muscarínicos,  $M_3$ ). Quando a terceira ou a primeira se liga aos seus receptores, provocam o aumento do cálcio citossólico, o qual estimula as proteinoquinasas promotoras da secreção de ácido clorídrico a partir de uma bomba de prótons  $H^+/K^+$  ATPase na superfície canalicular (MCQUAID, 2007).

Em estreita proximidade com as células parietais, encontram-se células chamadas: enterocromafin-símiles (ECL). Estas possuem receptores de gastrina e de acetilcolina e constituem a principal fonte de liberação de histamina. A mesma liga-se ao receptor  $H_2$  sobre a célula parietal, resultando na ativação da adenilatociclase, a qual aumenta a concentração intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), ativador das proteinoquinasas, que estimulam a secreção de ácido pela bomba de prótons  $H^+/K^+$  ATPase. Acredita-se que o principal efeito da gastrina, sobre a secreção ácida, seja mediado indiretamente através da liberação de histamina das células ECL, mais do que a estimulação direta das células parietais (MCQUAID, 2007).

Como mecanismos de defesa da mucosa, podem ser considerados: a secreção de muco, em sua superfície, a secreção de bicarbonato no muco, o fluxo sanguíneo mucoso, os sistemas de transportes das células epiteliais apicais e a regeneração tecidual. As forças lesivas (Figura 3) são: atuação do suco gástrico, infecção por *Helicobacter pylori*, uso de antiinflamatórios não-esteroidais, tabagismo, etilismo e distúrbio da regulação da secreção de ácido (ROBBINS, COTRAN e KUMAR, 1996).



**Figura 3.** Forças lesivas da mucosa gástrica (GEOSALUD, 2008)

Para a consecução dessa proteção, pode-se citar: a atuação das prostaglandinas, as quais aumentam a secreção de muco e bicarbonato, diminuem a secreção de ácido gástrico e aumentam o fluxo sanguíneo para o estômago (SCHELLACK, 2005); a ativação dos receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$ , que diminui a descarga vagal de acetilcolina, reduz a secreção e motilidade gástrica e aumenta o fluxo sanguíneo local (YELKEN *et al.*, 1999); o óxido nítrico, que atuaria como mediador para acelerar a cicatrização das úlceras gástricas (PAN *et al.*, 2005); e, os canais  $K_{ATP}$ , os quais agiriam como agente protetor contra agressões externas (PESKAR, EHRLICH e PESKAR, 2002).

Em condições fisiológicas, existe um equilíbrio entre os fatores agressores e os mecanismos gastroprotetores, o qual impede a mucosa gástrica de ser lesionada. Porém, quando a homeostasia é perdida, sofre, inicialmente, uma inflamação e posteriormente surge a ulceração.

A úlcera gástrica é uma escavação causada pela erosão de uma área circunscrita de membrana da mucosa do estômago, podendo atingir, inclusive, esôfago e duodeno. Uma vez lesada a mucosa, a mesma não pode secretar muco suficiente para agir como barreira contra o ácido clorídrico (SMELTZER e BARE, 2002).

Epidemiologicamente, acomete, preferencialmente, a população pobre e desnutrida, predomina discretamente entre homens, rara antes dos 15 anos, tem frequência ligeiramente aumentada a partir dos 20 anos, predominando após os 55 anos e alcançando maior incidência aos 65 anos nas mulheres e 75 anos nos homens (CHEHTER *et al.*, 2003).

Macroscopicamente, apresenta-se como um defeito nitidamente escavado com margens mucosas salientes, base da úlcera lisa e limpa e, microscopicamente, podem ser identificadas quatro camadas na base da úlcera: uma fina camada superficial de restos celulares necrosados, a qual repousa sobre uma zona de inflamação superposta a uma camada de tecido de granulação, sob a qual encontra-se uma cicatriz fibrosa nas lesões de longa duração (ROBBINS, COTRAN e KUMAR, 1996).

Na úlcera gástrica sintomática, o quadro clínico é caracterizado pela dor em queimação, pouco intensa, epigástrica e retroesternal rítmica e periódica, relacionada intimamente à alimentação, onde a mesma pode ser aliviada ou agravada. Pode, entretanto, ser assintomática e manifestar-se com hemorragia digestiva, ou ainda por quadros atípicos. Outros sintomas relacionados são a flatulência e alteração do hábito intestinal, sendo o seu diagnóstico realizado, essencialmente, pela endoscopia digestiva alta (CHEHTER *et al.*, 2003).

O objetivo principal do tratamento é reduzir a acidez estomacal e permitir à úlcera cicatrizar enquanto está protegida dos efeitos danosos da exposição ao ácido gástrico (SCHELLACK, 2005). Dessa forma, são utilizadas drogas antiácidas (bicarbonato de sódio e hidróxido de magnésio), antagonistas dos receptores  $H_2$  (cimetidina e ranitidina), inibidores da bomba de prótons (omeprazol e pantoprazol) e agentes protetores contra os efeitos dos prótons (sucralfato e prostaglandina), por exemplo (MCQUAID, 2007).

#### 1.4 A Chapada e a Floresta Nacional do Araripe

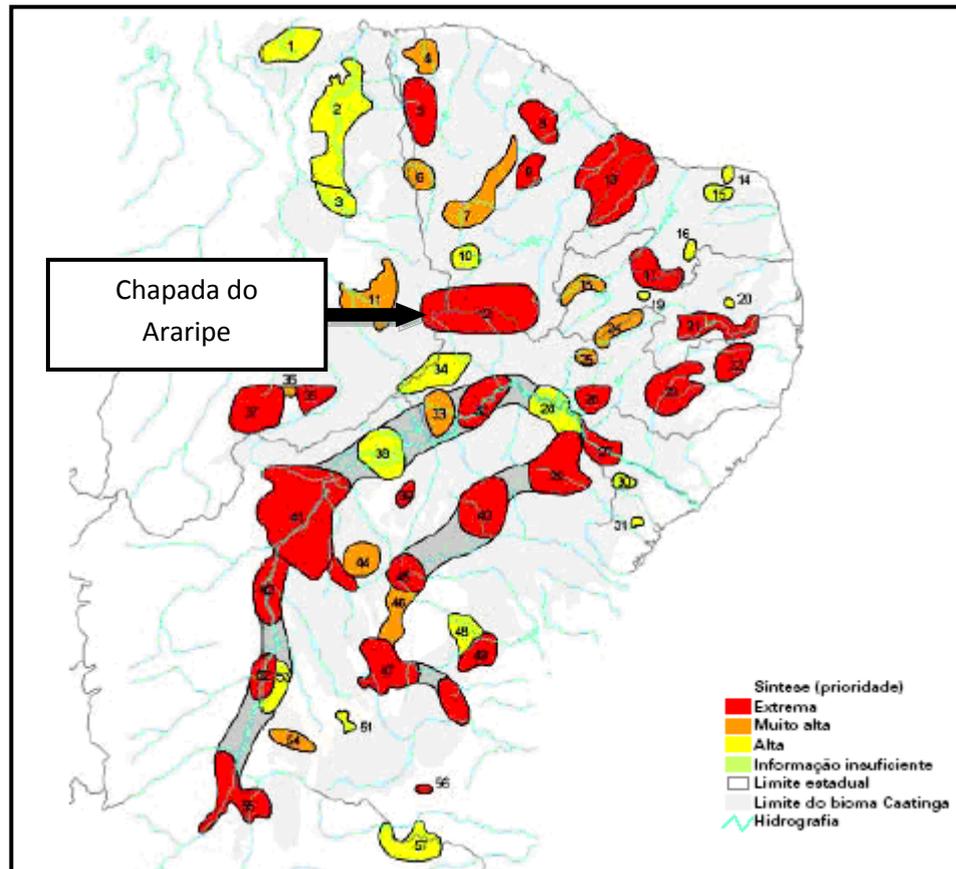
O Brasil, no contexto da biodiversidade, é considerado o país com a maior diversidade genética vegetal do mundo, com um total estimado de 350.000 a 550.000 espécies, distribuídas em grandes biomas: Amazônia com 25-30 mil espécies, Mata Atlântica com 16 mil, Cerrado com 7 mil e demais espécies distribuídas na Caatinga e Floresta Subtropical. Todavia, a magnitude de sua biodiversidade não é conhecida com precisão, tendo apenas 55.000 espécies catalogadas. Sem contar que encontra-se seriamente ameaçada pela ação antrópica, estimando-se serem a quase totalidade das florestas brasileiras eliminadas nas áreas desprotegidas até o ano 2100 (EMBRAPA, 2008; GUERRA e NODARI, 2007).

Na região do Cariri, ao sul do Estado do Ceará, pode-se encontrar a Floresta Nacional do Araripe (FLONA), localizada na Chapada do Araripe, a qual possui uma área de 38.626,32 ha ou 780 Km<sup>2</sup> e uma cobertura florestal assim distribuída: transição floresta úmida/cerrado (48,53%), cerrado (27,49%), floresta úmida degradada pelo fogo (11,52%), floresta úmida semi-perenifolia (10,95%) e carosca (1,52%) (IBAMA, 1991).

A Chapada do Araripe está localizada no Domínio do Semi-árido do Nordeste brasileiro e compreende 103 municípios, 25 no Estado do Ceará, 18 municípios no Estado do Pernambuco e 60 municípios no Estado do Piauí. Possui, ainda, uma área total de 76.665,17 Km<sup>2</sup> e uma população estimada em 1.743.837 habitantes. Há, também, uma Área de Proteção Ambiental e um dos três maiores patrimônios paleontológicos do mundo, com potencial para o desenvolvimento do ecoturismo e pesquisa científica (BRASIL, s.d.).

Na mesma, é possível encontrar, remanescentes de Mata Atlântica, espécies de fauna e flora atlântica, espécies endêmicas como: *Mabuya arajara* (uma espécie de lagarto), *Antilophia bokermanni* (Soldadinho-do-araripe), valor paisagístico, importância turística, rios e mananciais. São citadas, como oportunidades, as iniciativas de ecoturismo, agroecologia, turismo cultural, montanhismo, observação de aves e turismo religioso. Por outro lado, as ameaças se constituem na agricultura (monocultura de banana e cana-de-açúcar),

desmatamento, queimadas, caça, especulação imobiliária, tráfico de animais silvestres, falta de fiscalização, pressão do crescimento urbano, mineração e extrativismo vegetal insustentável, sendo classificada como uma área de importância e prioridade extremamente alta, conforme observado na Figura 4 (MMA, 2002).



**Figura 4.** Localização da Chapada do Araripe (MMA, 2007)

A Floresta Nacional do Araripe é caracterizada como um bioma de Caatinga, necessitada de atenção especial, por se tratar do único ecossistema exclusivamente brasileiro, composto de florestas secas e vegetação arbustiva, com enclaves de florestas úmidas montanas e de cerrado. Além de ser fonte de uma diversidade biológica ímpar e promover a manutenção de populações humanas, através da exploração de recursos naturais, como lenha e plantas medicinais, é pouco conhecida, tem um número reduzido de unidades de conservação e uma pressão antrópica crescente (TABARELLI e SILVA, 2002).

Para Austregésilo Filho *et al.* (2001), na FLONA, identificam-se áreas de floresta ombrófila densa Montana (mata úmida), de savana (cerrado), de savana florestada (cerradão) e carrasco, tendo um dos mais importantes microclimas do Ceará, com destaque para sua geomorfologia, estação chuvosa, de janeiro a abril, e média pluviométrica de 1.100 mm anuais. O solo, por sua vez, predominante é o latossolo vermelho-amarelo e vermelho-escuro com textura média e argilosa. A fisionomia da cobertura vegetal apresenta o cerradão e o cerrado semelhantes, a mata úmida com área basal, altura dominante e altura média superiores e o carrasco com fisionomia própria, com maior densidade e indivíduos de menor porte.

O enclave da Chapada do Araripe apresenta valores de diversidade e equabilidade inferiores aos cerrados na área core. Porém, apresenta uma diversidade maior que a dos cerrados disjuntos situados em áreas com menor aridez climática. Isso referencia a importância de preservação deste biota devido à alta diversidade encontrada (COSTA e ARAÚJO, 2007).

Na pesquisa realizada por Costa, Araújo e Lima-Verde (2004), sobre a flora e aspectos auto-ecológicos do enclave do cerrado da Chapada do Araripe, nos 10 ha já foram encontradas 107 espécies vegetais, distribuídas em 41 famílias e 85 gêneros, sendo a família Fabaceae com maior riqueza de gêneros e espécies e o componente arbustivo-arbóreo predominou em 56% das espécies.

Segundo Freitas Filho e Medeiros (1993), a inegável riqueza dos recursos naturais fez da Chapada do Araripe uma área de intensa ação humana, uma vez que, com a expansão da área cultivada, tem destruído a vegetação nativa, diminuindo a cobertura vegetal de 49%, em 1987, para 30%, em 1990, respondendo por uma ação antrópica crescente de 51%, em 1987, para 70%, em 1990.

A Chapada do Araripe está inserida na região do Cariri cearense, o qual costuma ser visto como um tipo de oásis no Sertão, tanto do ponto de vista ecológico, como climático, hidrográfico e cultural, compreendendo os municípios de: Abaiara, Altaneira, Aurora, Barbalha, Barro, Brejo Santo, Caririaçu, Crato, Farias Brito, Grangeiro, Jardim, Jati, Juazeiro do Norte, Mauriti, Milagres, Missão Velha, Nova Olinda, Penaforte, Porteiras, Santana do Cariri e Várzea Alegre (SCHRÖDER, 2000).

O Cariri é considerado um pólo da cultura cearense, rico na diversidade de suas manifestações sócio-culturais, merecendo destaque: as danças (reisado e maneiro-pau), as artes plásticas (esculturas, pinturas e xilogravuras), a música (cantorias) e a literatura de cordel que, aliada aos recursos florestais, através da exploração madeireira, geram cerca de 170 mil empregos diretos e 500 mil indiretos, cumprindo importante papel na região, fornecendo renda, alimento, energia, plantas medicinais e área de lazer a essa comunidade (AUGUSTO e GOES, 2008).

No trabalho realizado pelas autoras supracitadas, foram levantados alguns problemas, na percepção de uma comunidade que vive do extrativismo vegetal no entorno da Chapada do Araripe, relacionados ao extrativismo dos recursos naturais e etnoconhecimento, emergentes nas categorias de análise. Assim, se pode destacar, nas categorias, a ação governamental, a precariedade no beneficiamento do pequi e a falta de regulação da ação da Merck Sharp na comercialização da fava d'anta, com presença de atravessador; extrativismo, expectativa de exploração comercial dos produtos tidos como medicamentosos e saúde, conhecimento popular sobre o poder de cura das plantas da floresta.

Com efeito, pode-se inferir serem as comunidades locais da região do Cariri, perceptíveis quanto à importância de ações conjuntas, entre a população e o poder público, na perspectiva de desenvolvimento e exploração sustentável, melhorando a realidade social dessas comunidades, principalmente, no tocante ao conhecimento da medicina tradicional.

### **1.5 *Caryocar coriaceum* Wittm. (Pequi) – O estado da arte**

No Nordeste brasileiro, vivem mais de 40 milhões de habitantes dos quais 30%, em condições de pobreza e miséria. Portanto, indubitavelmente, a agricultura de subsistência e a exploração dos recursos naturais são fundamentais para a sobrevivência dessas comunidades (COSTA, ARAÚJO e LIMA-VERDE, 2004).

Na Chapada do Araripe, além do seu potencial madeireiro, também há a produção de frutos e produtos obtidos de espécies não-madeireiras, como é o caso do extrativismo do pequi. O fruto é usado como alimento e remédio, o qual gera renda e substrato nutricional para as populações de baixa renda da região, de onde

é extraído o óleo da sua polpa e comercializados nas feiras públicas das cidades da região do Cariri. Além disso, também é indicado, principalmente, como antiinflamatório e cicatrizante (MATOS, 2007).

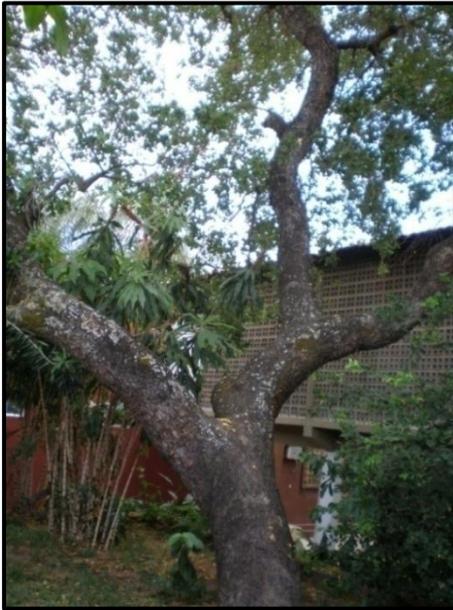


**Figura 5.** Área de ocorrência do *C. coriaceum* (DISCOVER LIFE, 2009)

Etimologicamente, a palavra pequi ou piqui, vem do tupi-guarani e significa “fruto de pele espinhenta”, fazendo, dessa forma, uma alusão aos vários espinhos formadores de uma pele protetora sobre a semente. Espécie típica da região do Cerrado, encontra na Floresta Nacional do Araripe (FLONA), condições para o seu desenvolvimento (VERA *et al*, 2007).

O *C. coriaceum*, pertencente à ordem Theales e à família Caryocaraceae, é uma espécie nativa do Brasil e restrita da Chapada do Araripe, com ocorrência nos Estados do Ceará e Piauí (IUCN, 2008; Figura 5). É uma árvore que mede de 12 a 15 metros de altura, e tronco com até 2 metros de circunferência, casca escura e gretada, galhos grossos, compridos e inclinados, com copa longa e aprazível. Tem folhas opostas, ovais, verde-luzentes de aspecto coreáceo, flores amarelo-vivo e estames vermelhos grandes. O fruto é do tipo drupa, globoso, com casca verde-amarelada e mesocarpo oleaginoso e brancacento, contendo uma a quatro sementes volumosas, protegidas por endocarpo lenhoso, acompanhado de espinhos delgados e agudos, sob a qual está a amêndoa grande, carnosa e também oleaginosa (MATOS, 2007).

Na Figura 6, pode-se observar o aspecto arbóreo da planta, do caule grosso, da copa frondosa e os frutos *in natura*, os quais não estão adequados para o consumo de sua polpa.



**Figura 6.** Tronco da árvore e frutos do *C. coriaceum*

Na descrição da morfologia do fruto, semente e plântula do pequi, realizada por Silva e Medeiros Filho (2006a), o comprimento do fruto variou de 5,8 a 7,4 cm, largura de 5,7 a 7,3 cm e peso de 116 a 184 g. A semente apresentou comprimento variando entre 2,7 a 3,0 cm, a largura 1,0 a 1,7 cm, espessura de 1,5 cm e peso de 23,07 a 43,10 g. A emergência da plântula tem início com vinte e seis dias e, aos cento e cinquenta dias, apresenta um caule com comprimento médio de 36,17 cm, diâmetro médio de 7,95 cm e peso seco de 11,30 g (Figura 7).

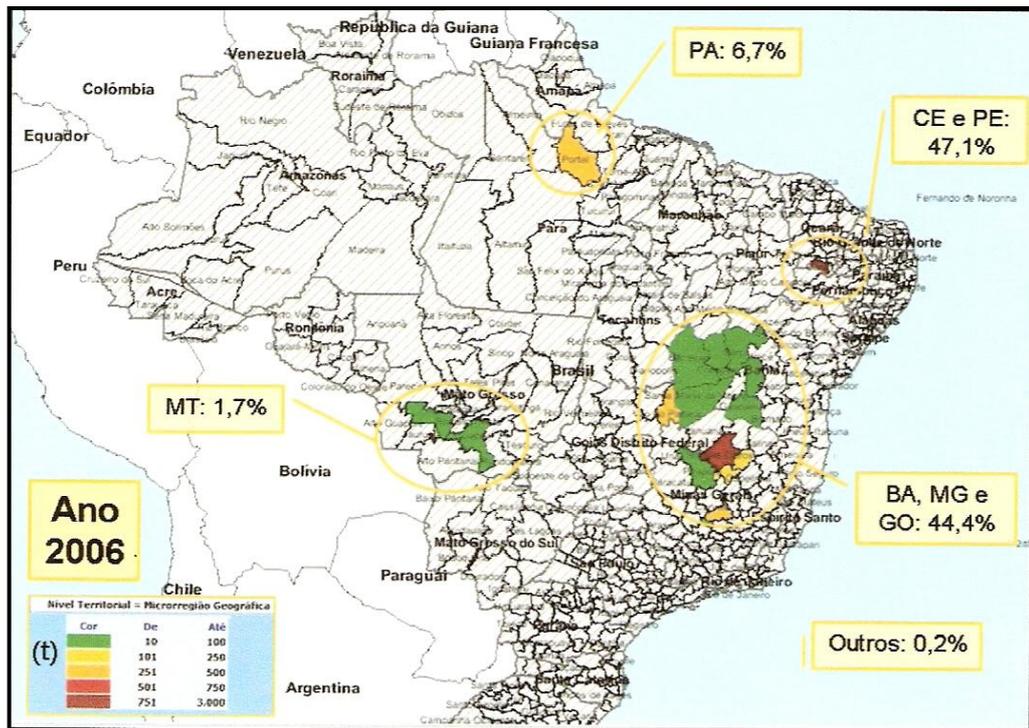


**Figura 7.** Flor e Fruto do *C. coriaceum* (BANCO DE DADOS DE PLANTAS DO NORDESTE, 2008)

A germinação do *C. coriaceum* pode ser classificada como lenta, com tempo médio maior que 10 dias bem como a embebição de água pelas sementes, também lenta, podendo estar relacionada à natureza lipídica das mesmas. Por outro lado, a dormência é longa, fato atribuído à imaturidade embrionária ou aos inibidores de germinação presentes (SILVA e MEDEIROS FILHO, 2006b).

Segundo Louro (1984), é uma árvore de difícil cultivo, uma vez que, sua germinação ocorre cerca de seis meses e os primeiros frutos em seis anos. A floração acontece de agosto a setembro e a colheita de dezembro a abril, coincidindo a safra com a quadra chuvosa do Ceará (COSTA, ARAÚJO e LIMA-VERDE, 2004).

Por safra, o Cariri produz o equivalente a 2,3 milhões de toneladas de pequi, sendo o município do Crato, o maior produtor com 1.684 toneladas, representando cifras de R\$ 1,62 milhão. O valor médio do cento chega a custar R\$ 60 no início da safra, baixando seu preço para R\$ 2,00 no ápice da colheita. Porém, estima-se ser metade da produção desperdiçada, em decorrência do caráter perecível do fruto (VICELMO, 2007). Tornando a região do Cariri a maior produtora nacional do fruto (Figura 8).



**Figura 8.** Quantidade produzida de pequi por microrregião em 2006 (IBGE, 2008)

Uma alternativa, para a utilização do pequi, é a extração do óleo a partir da polpa, a qual, nas comunidades locais, é realizada de forma artesanal, onde, para se conseguir um litro de óleo, é preciso 1.000 unidades do fruto para ser cozido e depurado durante 12 horas, vindo depois a ser vendido no valor de R\$ 15 a 20 (VICELMO, 2005).

O uso popular indica a utilização do óleo de pequi no tratamento da rouquidão, dor de garganta, bronquite, tosse, fortificante, uso tópico para curativos de ferimentos, dores musculares e reumáticas e contusões (MATOS, 2007); infecções pulmonares e uso veterinário (LIMA, 1996); problemas respiratórios e cicatrização (SANTOS, 2007); atividade antiinflamatória (OLIVEIRA, CARTAXO e SILVA, 2007); problemas respiratórios, afrodisíaco e estimulante da produção de bÍlis (SANTOS *et al.*, 2004). Porém, não se dispõe de estudos experimentais que comprovem tal eficácia.

Após busca em bibliotecas virtuais, como por exemplo, *Pubmed*, *Scielo* e *Bireme*, utilizando palavras como “pequi, piqui, *caryocar*, composição química, valor

nutricional, óleo”, encontraram-se 47 trabalhos cujas áreas de produção do conhecimento foram as seguintes: botânica (23,4%), agronomia (21,3%), farmacologia (14,9%), química (14,9%), zoologia (12,8%), biologia molecular (8,5%) e nutrição (4,3%).

Os estudos farmacológicos, em quase sua totalidade, se referem à espécie *Caryocar brasiliensis*: Passos *et al.* (2002), indicam maior atividade antifúngica sobre *Cryptococcus neoformans* a partir da fração acetato de etila do extrato bruto etanólico das folhas; Motter *et al.* (2004), observam atividade moluscicida da fração acetato de etila das folhas; Paula-Júnior *et al.* (2006), constataram que o extrato hidroalcolico das folhas tem efeito leishmanicida e bactericida, além de relevante capacidade antioxidante, semelhante à vitamina C e rutina; Khouri *et al.* (2007), relataram atividade antioxidante do extrato aquoso da polpa do fruto podendo a mesma estar relacionada à atividade anticlastogênica e Roesler *et al.* (2007), verificaram que o extrato aquoso e etanólico da casca apresentou elevado potencial antioxidante.

A atividade farmacológica do *C. coriaceum* foi verificada na Universidade Regional do Cariri por Saraiva *et al.* (2008), onde os autores testaram os óleos fixos da polpa e da semente do pequi no modelo de indução de edema de orelha mediado por óleo de cróton e verificaram uma atividade antiinflamatória significativa com resultado melhor para o óleo fixo da polpa.

Quando se analisou a espécie estudada, constatou-se que, a grande maioria das pesquisas, estava relacionada à espécie *C. brasiliense* (78,7%), típico da região centro-oeste do país, seguida do *C. villosum* (8,5%), *C. glabrum* (6,4%), *C. coriaceum* (4,3%) e *C. microcarpum* (2,1%). Isto pode ser exemplificado a partir dos trabalhos realizados por Facioli e Gonçalves (1998), Roesler *et al.* (2007), Silva *et al.* (2003) e Vera *et al.* (2007).

As pesquisas publicadas sobre o *C. coriaceum*, foram dois artigos oriundos da tese de doutorado da Profa. Maria Arlene Pessoa da Silva, da Universidade Regional do Cariri, na área de agronomia/fitotecnia, na Universidade Federal do Ceará. Apesar de tudo, que nenhum trabalho avaliou a atividade

gastroprotetora e cicatrizante do fruto, muito embora haja relato do uso do mesmo pela medicina tradicional.

Quanto à composição química, a espécie *C. brasiliense* apresenta no óleo da sua polpa e da amêndoa uma predominância de ácido oléico (53,9% e 57,4%) e ácido palmítico (40,2% e 34,4%), respectivamente. Ainda fazem parte de sua composição os ácidos palmitoléico, esteárico, linoléico, linolênico e araquidônico apenas na polpa (FACIOLI e GONÇALVES, 1998).

Em 100 g de polpa de pequi, foram encontradas proteínas (2,64%), lipídios (20,00%), fibra bruta (13,00%), carboidratos (19,60%), pectina (2,23%), tanino (0,17%), vitamina C (78,72%) e caroteno (7,46%) o que equivale a 20.000 UI de vitamina A, riboflavina (463 µg), niacina (387 µg) e minerais (Na, Fe, Mn, Zn, Cu, Mg, K e P), com valor energético de 89 calorias (MATOS, 2007; SANTOS *et al.*, 2004).

Lima *et al.* (1998) *apud* Perez (2004), fazem referência à presença de ácido oléico (56,34 %), ácido palmítico (27,63 %), ácido linoléico (5,2 %) e linolênico (4,42 %) no óleo da polpa de *C. coriaceum*.

Brandão *et al.* (2006), notificam que a espécie acima referida apresenta, em sua composição, por cromatografia gasosa, os seguintes percentuais de ácidos graxos: ácido oléico (59,56%), palmítico (23%) e linoléico (5,48%) e estabilidade térmica em torno de 180 °C referente à decomposição dos mesmos.

O aroma do fruto de *C. brasiliensis* é devido à presença, quase que exclusiva, do éster hexanoato de etila, provável responsável, também, pelo aroma típico dos frutos de *C. coriaceum* (MATOS, 2007).

Um dado mister de destaque é que o óleo do pequi possui, em sua composição, o ácido graxo de cadeia média, linoléico, sendo o mesmo aplicado no tratamento e/ou prevenção de feridas cutâneas abertas. É relatada ação bactericida, aumento da permeabilidade da membrana celular, facilitação da entrada de fatores de crescimento, promoção de mitose e proliferação celular, estimulação da neoangiogênese e facilitação da quimiotaxia leucocitária (MANDELBAUM *et al.*, 2003).

## 1.6 Justificativa

A vivência da práxis pedagógica acadêmica, numa perspectiva assistencial, tem-nos proporcionado uma aproximação com o cuidado em feridas e problemas inflamatórios os quais exigem o desenvolvimento de tecnologias de baixo custo para o manejo adequado e eficaz no tratamento das mesmas.

Essa vivência leva a pensar em um produto amplamente difundido no contexto social de uma realidade local, constituindo um grande desafio para a comunidade acadêmica da Universidade Regional do Cariri, compromissada no desenvolvimento sustentável da região do Cariri cearense.

A partir das proposições supracitadas, chega-se à seguinte hipótese: Se o óleo de pequi possui, em sua composição química, ácidos graxos dotados de ação antioxidante, cicatrizante e antiinflamatória, é possível a sua utilização no tratamento de feridas cutâneas abertas e na gastroproteção?

O despertar para a temática, embasa-se na importância de a Estomaterapia e a prática clínica, como área do conhecimento da enfermagem, ter contribuído para o desenvolvimento do saber profissional nas áreas de feridas, estomias e incontinência, aumentando o *Know-How* do/a enfermeiro/a moderno/a, associado à experiência da práxis do pesquisador na Semiotécnica de enfermagem, ministrada na comunidade universitária da URCA, na graduação.

O presente estudo, justifica-se por ser inovador, precursor de outros trabalhos, inclusive, no âmbito clínico, para o desenvolvimento de tecnologias de baixo custo, acessível à população de baixa renda da região do Cariri cearense.

Dessa forma, pode-se considerar que, com o desenvolvimento do trabalho ora exposto, a Universidade Regional do Cariri, estará implementando o tripé do ensino, pesquisa e extensão, gerando impacto social positivo no desenvolvimento regional e estimulando novas idéias.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Geral

- Avaliar o potencial cicatrizante do óleo de *Caryocar coriaceum* (OCC) em modelos animais de cicatrização e úlcera gástrica, a fim de possibilitar a utilização terapêutica de um fitoterápico com controle e qualidade na saúde primária.

### 2.2 Específicos

- Avaliar a toxicidade oral aguda do OCC;
- Avaliar a atividade cicatrizante do OCC em modelo experimental de ferida aberta por incisão;
- Analisar as lesões cutâneas de forma macroscópica e microscópica;
- Analisar o potencial inibitório do OCC nos modelos experimentais de úlcera gástrica induzida por etanol e ácido acetilsalicílico;
- Verificar o envolvimento das prostaglandinas, dos receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$ , do óxido nítrico e dos canais  $K_{ATP}$  no mecanismo de ação gastroprotetora do OCC no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol;

### 3 MATERIAL

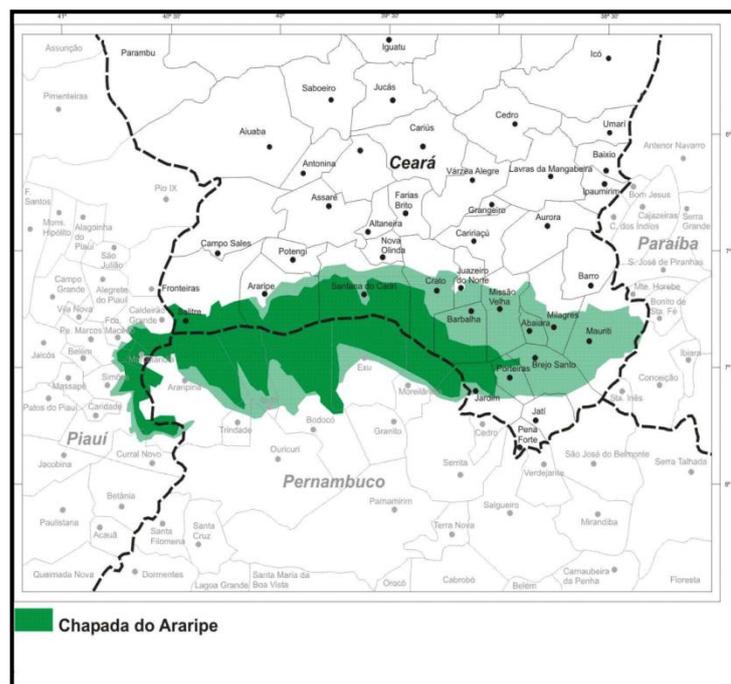
#### 3.1 Tipo de estudo

A pesquisa em questão teve delineamento experimental que, para a comunidade científica, a mesma, constitui um poderoso instrumento para testar hipóteses as quais queiram confirmar relações de causa e efeito. Além disso, ela permite, ao pesquisador, tanto controlar variáveis a intervir sobre elas, quanto determinar as formas de controle e observação dos efeitos produzidos pelas variáveis no objeto (SANTOS, 2004).

#### 3.2 Obtenção do OCC

- **Coleta de *C. coriaceum***

Os frutos maduros do *C. coriaceum* foram coletados na Chapada do Araripe (Crato, Estado do Ceará, Figura 9) em fevereiro de 2008. A espécie foi identificada no Herbário Caririense Dárdano de Andrade Lima sob a responsabilidade da Profa. Dra. Maria Arlene Pessoa da Silva e catalogada (exsicata n°3684, Figura 10).



**Figura 9.** Cartograma da Bacia Sedimentar do Araripe (FUNDETEC, 1999)



**Figura 10.** Exsicata nº 3684 do *C. coriaceum*

- **Extração do óleo, obtenção dos ácidos graxos e ésteres metílicos correspondentes**

Os frutos foram separados, manualmente, em exocarpo (casca), mesocarpo interno, mais endocarpo (polpa oleosa com drupa). A extração do óleo da polpa do pequi (10 g) ocorreu por técnica contínua, a 60° C, com hexano, em extrator *Soxhlet*, durante 8 horas consecutivas. Em seguida, a fração hexânica foi concentrada em evaporador rotativo à pressão reduzida. A determinação dos ácidos graxos foi feita indiretamente por meio dos seus respectivos ésteres metílicos, e o óleo (0,2 g) saponificado por 30 min, sob refluxo, com solução de hidróxido de potássio metanólico, de acordo com a metodologia descrita por Hartman e Lago (1973). Após tratamento e ajuste de pH, os ácidos graxos livres foram metilados com metanol em catálise ácida, para obtenção de seus respectivos ésteres metílicos.

- **Identificação dos ésteres metílicos**

Para a identificação dos ésteres metílicos, as análises dos constituintes voláteis foram realizadas por CG/EM *Hewlett-Packard*, Modelo 5971, usando-se coluna capilar não-polar DB-1, de sílica fundida (30 m x 0,25 mm i.d., película de 0,25 µm); carregado por gás hélio; velocidade de fluxo 0,8 mL/min e modo de divisão. A temperatura do injetor e do detector foram 250 °C e 200 °C, respectivamente. A temperatura da coluna foi programada de 35 °C para 180 °C em 4 °C/min e, em seguida, 180 °C para 250 °C em 10 °C/min. Os espectros de massas foram gravados a partir de 30 - 450 m/z. Os componentes individuais foram identificados por correspondência de seus espectros de massa, 70 eV, com os da base de dados usando a biblioteca construída através do espectrômetro *Wiley* e outros dois computadores utilizando índices de retenção como uma pré-seleção (ALENCAR, CRAVEIRO e MATOS, 1984; ALENCAR *et al.*, 1990), bem como por comparação visual da fragmentação padrão com aqueles relatados na literatura (ADAMS, 2001; STENHAGEN, ABRAHAMSON e MCLAFFERTY, 1974).

Foram obtidos, em média, 40 mL de óleo da polpa com rendimento médio de 45%. Na caracterização química, foi possível reconhecer a presença majoritária de ácidos graxos insaturados (64,09%) quando comparados aos saturados (35,91%), conforme mostrado na Tabela 1.

**Tabela 1. Ácidos graxos identificados no OCC**

<b>Ácido graxo</b>	<b>(%)</b>
Palmítico (C16:0)	34,18
Palmitoléico (C16:1)	0,27
Esteárico (C18:0)	1,73
Oléico (C18:1)	55,79
Linoléico (C18:2)	1,80
Linolênico (C18:3)	-
Araquídico (C20:0)	-
Heptadecenóico (C17:1)	5,86
Licosenóico(C20:1)	0,37

A análise química, descrita acima, foi cedida gentilmente pela equipe do Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais sob coordenação do Prof. Dr. José Galberto Martins da Costa da Universidade Regional do Cariri.

### 3.3 Animais

Os animais provenientes do Biotério da Faculdade de Ciências Aplicadas Dr. Leão Sampaio e da Faculdade de Medicina do Juazeiro do Norte, Ceará, foram acondicionados em gaiolas de polipropileno com capacidade para cinco ratos e 15 camundongos e dimensões de 410 x 340 x 160 mm, no Biotério da Universidade Regional do Cariri. Os protocolos utilizados, nesta pesquisa, foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, sob o nº 12/08.

Os animais foram mantidos a  $26 \pm 2^\circ \text{C}$ , sob ciclo de claro/escuro de 12 h, com livre acesso à ração padrão e água. Todos os protocolos experimentais seguiram estritamente as normas internacionais de cuidados com animais experimentais.

Foram utilizadas as seguintes espécies:

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

Foi observado o período de sete dias, para aclimação, antes de iniciar os experimentos. Para tanto, os animais foram divididos, randomicamente, em grupos (n=8-10) e também controladas variáveis como idade, sexo, peso e estado nutricional. E ainda foram mantidos em jejum de sólidos 18 h antes dos experimentos de úlcera gástrica.

### 3.4 Aparelhos e instrumentos laboratoriais

#### Produto

#### Origem

Agulhas descartáveis

PrecisionGlide (BD, Brasil)

Balança analítica	KERN 770 (Gottl, Kern & Sohn, Alemanha)
Balança para pesagem de animais	KERN 824 (Gottl, Kern & Sohn, Alemanha)
Cabo de bisturi	(ABC Instrumentos Cirúrgicos, Brasil)
Lâmina de aço carbono	(JIANGSU XUYI KANGNING MEDICAL, China)
Paquímetro de aço	(Imp. New Satelite Mat. Eletr., China)
Pinça anatômica	(ABC Instrumentos Cirúrgicos, Brasil)
Pipetas automáticas	(Maxipette)
Seringas descartáveis	Plastipak (BD, Brasil)
Tesoura cirúrgica	(ABC Instrumentos Cirúrgicos, Brasil)
Tesoura íris	(ABC Instrumentos Cirúrgicos, Brasil)
Vidrarias	(Pirex, U.S.A.)

### 3.5 Drogas e reagentes

<b>Produto</b>	<b>Origem</b>
Ácido acetilsalicílico	Aspirina (Bayer, Alemanha)
Cetamina	Cetamin (Rhobifarma Ind. Farmacêutica, Brasil)
Cremophor EL	(Sigma, U.S.A.)
Etanol	(Química Especializada Erich, Brasil)
Formaldeído	(Wirath Ind. e Com., Brasil)
Glibenclamida	(Sigma, U.S.A.)
Indometacina	Indocid (Merck Sharp & Dohme, Inglaterra)
loimbina	(Sigma, U.S.A.)
L-NAME	(Sigma, U.S.A.)
Polivinilpirrolidona iodo	(Rioquímica, Brasil)
Solução fisiológica	(Laboratório Tayuyna, Brasil)
Xilazina	Xilazin (Rhobifarma Ind. Farmacêutica, Brasil)

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Avaliação da toxicidade oral aguda do OCC

Para a avaliação da toxicidade oral aguda, foi utilizado o Método de Classes – Guideline 423 (OECD, 2001). Para tanto, foram utilizados 10 camundongos (5 machos e 5 fêmeas). Os animais foram aclimatados às condições do laboratório antes do início dos testes. O OCC foi administrado por via oral na dose de 2000 mg/kg e também avaliados todos os parâmetros descritos no *screening* Hipocrático em intervalos de 30 minutos nas primeiras 4 horas, em intervalos de 1 hora até a 12<sup>a</sup> hora, na 24<sup>a</sup> hora e uma vez ao dia por 13 dias.

### 4.2 Atividade cicatrizante

#### 4.2.1 Avaliação da atividade cicatrizante do OCC no método da ferida cutânea aberta por incisão

A avaliação da atividade cicatrizante do OCC foi realizada pelo método da ferida cutânea aberta por incisão, proposta por Morton e Malon (1972) e adaptada pelos pesquisadores.

Os ratos (*Rattus norvegicus*) foram divididos em dois grupos (n=10), denominados OCC e Controle, com peso variando de 150 – 300 g. Após a pesagem, foram anestesiados por via intramuscular com uma mistura de xilazina (10 mg/Kg) e cetamina (115 mg/Kg). Consideraram-se anestesiados pela imobilidade do corpo, mas, com frequência e amplitude respiratória normais. Depois de anestesiados, os animais foram posicionados em decúbito ventral e imobilizados com contenção dos membros.

Em relação às drogas utilizadas para a realização da anestesia, observou-se que a associação de xilazina (10 mg/Kg) e cetamina (115 mg/Kg) proporcionou uma opção adequada e segura, oferecendo um plano anestésico para a execução de toda a técnica cirúrgica, evidenciado pela ausência de óbito animal durante todo o procedimento, fato corroborado por Antonio (2005). Outra vantagem,

da associação, constatada, é que o tempo de recuperação anestésica foi, em média, de três horas, e uma quantidade adequada da substância é necessária para o conforto analgésico pós-operatório (HOFFER, 1997).

O cloridrato de cetamina, bem como sua associação a outros anestésicos, produz um tipo de anestesia dissociativa entre o córtex e o tálamo. Além disso, causa analgesia sem perda total dos reflexos protetores. A xilazina também deve ser administrada junto com outro anestésico, pois, atua, precipuamente, na imobilização do animal. A combinação cetamina e xilazina, por via intramuscular ou intraperitoneal, é uma das mais utilizadas em animais de pequeno porte, pois, mantém o animal em plano anestésico de 40 a 60 minutos, possibilitando o reforço da dose, caso prolongue o tempo cirúrgico (SCHANAIDER e SILVA, 2004).

Após a verificação da perda dos reflexos totais pela administração da anestesia, foi realizada a depilação do dorso dos animais através do método manual e não-mecânico. Conforme Garros *et al.* (2006), a tração manual dos pelos, dificilmente, causa lesões na pele, ao contrário do uso de aparelhos laminados.

Ulteriormente à epilação manual foi realizada a antissepsia com polivinilpirrolidona iodo a 10%, solução aquosa, escolhida devido ao agente não ser irritativo para a pele, não interferir no metabolismo, tem ação germicida residual de 6 horas, bactericida, tuberculicida, fungicida, viruscida e tricomonocida, reduz a flora bacteriana cutânea em 68 a 84% em aplicação única e início de ação com três minutos (YAKO, 2000).

A ferida cirúrgica dos tecidos foi feita até a fáscia muscular com lâmina de bisturi no sentido céfalo-caudal, com 6 cm de extensão. A incisão realizada foi do tipo linear, com o bisturi perpendicular ao ponto de incisão, com inclinação de 45° no momento da extensão do corte. A hemostasia foi realizada com gazes estéreis por pressão digital (Figura 11).



**Figura 11.** Aspecto da ferida no pós-operatório

No primeiro dia de pós-operatório, iniciou-se a aplicação tópica do OCC na dose de 0,1 mL/24 horas, no grupo OCC e, para os animais do grupo Controle, foi aplicada solução fisiológica a 0,9% a cada 24 horas. Em todo pós-operatório, que durou 16 dias, os animais foram mantidos, individualmente, nas gaiolas descritas acima, no biotério da Universidade Regional do Cariri, com ração padrão e água *ad libitum*, sendo a maravalha estéril trocada a cada 48 h, e pesados a cada 72 h.

Os animais foram acompanhados durante 16 dias de pós-operatório, não sendo observado qualquer sinal de infecção local ou sistêmica nas incisões, morte ou qualquer alteração comportamental. Isto permitiu inferir que os protocolos utilizados, nesta pesquisa, foram seguros para a garantia da manutenção do meio limpo, sendo as feridas estudadas por observações macro e microscópicas.

Após o período de pós-operatório, os ratos foram sacrificados por deslocamento cervical e, três amostras de cada grupo de suas peles, removidas e enviadas para análise microscópica, foram selecionadas duas feridas totalmente fechadas, as duas maiores feridas, e as duas que estavam sendo comparadas durante o experimento (uma amostra de cada grupo).

#### 4.2.2 Avaliação macroscópica

A avaliação macroscópica do processo cicatricial foi realizada a cada 72 horas utilizando-se os parâmetros contidos na escala PUSH (*Pressure Ulcer Scale for Healing*), adaptada para a língua portuguesa conforme Santos *et al.* (2005) e, concomitante ao registro fotográfico, com mensuração da área realizada com auxílio de paquímetro, totalizando cinco avaliações no período de 16 dias de pós-operatório.

Na escala PUSH, desenvolvida em 1996 para avaliação do processo cicatricial de úlceras por pressão, consideram-se os seguintes parâmetros: área da ferida em centímetros quadrados (maior comprimento, no sentido céfalo-caudal *versus* a maior largura, em linha horizontal da esquerda para a direita), quantidade de exsudato (antes da aplicação de qualquer agente tópico) e aparência do leito da ferida (tipo de tecido prevalente nessa área).

Para determinação das áreas das lesões, foi utilizada a equação matemática ( $A = R.r$ ), onde R corresponde ao raio maior da ferida e r, o menor. O cálculo da variação da área da ferida, utilizou-se a equação matemática proposta por Ramsey *et al.* (1995) modificada pelos pesquisadores:

$$W_o - W_i = \text{variação da área da ferida}$$

em que,  $W_o$  é a área inicial da ferida (dia 0) e  $W_i$  é a área da ferida no dia de avaliação.

#### 4.2.3 Avaliação histopatológica

Para verificação das alterações microscópicas da pele, foram realizados cortes histológicos das amostras removidas dos grupos tratados, sendo os mesmos avaliados pela microscopia ótica e de força atômica.

- Microscopia ótica: o tecido foi fixado em formaldeído tamponado a 10% e incluídos em parafina e os cortes obtidos através de micrótomo na espessura de 5  $\mu\text{m}$ , corados pela técnica de hematoxilina-eosina e examinados à

microscopia ótica. Dentre os critérios utilizados para histologicamente acessar o dano tecidual, foram incluídos: a presença de foco inflamatório, transtornos circulatórios, edema e necrose.

- Microscopia de força atômica: esta é uma técnica de microscopia na qual a interação atômica, entre uma ponta de prova situada na extremidade de uma alavanca e a superfície da amostra, é usada para mapear a topografia. Quando a ponta está próxima à superfície da amostra, as forças de interação defletem a alavanca. A deflexão da alavanca é medida por um sistema de detecção de posição o qual envia este sinal para o circuito de realimentação do microscópio. Durante a varredura da amostra, o circuito realiza mudanças na direção de varredura da ponta-amostra do *scanner* através de um sistema piezelétrico, formando assim um mapa da topografia da superfície. As amostras foram preparadas de forma semelhante à microscopia ótica, no entanto, a espessura dos cortes foi de 2  $\mu\text{m}$ . As amostras foram analisadas no microscópio de força atômica *Nanoscope III* da *Digital Instruments*, operando no modo *tapping* e usando ponteira de silicone TESP7 da *Veeco NanProbe*. As imagens resultantes foram processadas com o *Software Nanoscope*, versão 5.12.r3. Todas as imagens obtidas tinham resolução de 512 x 512 *pixels*.

### 4.3 Atividade gastroprotetora

#### 4.3.1 Úlcera gástrica induzida por etanol<sub>abs</sub>

A avaliação da atividade gastroprotetora, pelo modelo de úlcera gástrica induzida por etanol<sub>abs</sub>, foi verificada utilizando-se o método descrito por Robert *et al.* (1979).

Os camundongos utilizados foram divididos em grupos (n=8), em jejum de sólidos por 18 h, tratados com OCC (200 e 400 mg/kg, v.o.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 1 h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Decorridos 30 minutos, os animais vieram a ser sacrificados, os estômagos retirados, abertos ao longo da grande curvatura, lavados com solução salina a 0,9% e comprimidos entre dois vidros de relógio para melhor visualização.

As áreas, total e lesionada, dos estômagos (face glandular), foram determinadas por planimetria. A área lesionada foi expressa em termos de percentagem em relação à total do corpo gástrico.

#### **4.3.1.1 Estudo do envolvimento do óxido nítrico em modelos de lesões gástricas induzidas por etanol<sub>abs</sub>**

Camundongos divididos em grupos (n=8), em jejum de sólidos por 18 h, tratados com OCC (200 mg/Kg, v.o), L-NAME (10 mg/kg, i.p.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 30 min ou 1h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). O envolvimento do óxido nítrico foi avaliado pela administração de L-NAME 30 min antes da administração do OCC. Após 30 minutos, os animais receberam etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Decorridos 30 min da administração do etanol, os animais foram sacrificados e os estômagos analisados conforme descrito anteriormente.

#### **4.3.1.2 Estudo do envolvimento das prostaglandinas em modelos de lesões gástricas induzidas por etanol<sub>abs</sub>**

Camundongos divididos em grupos (n=8), em jejum de sólidos por 18 h, tratados com OCC (200 mg/Kg, v.o), Indometacina (10 mg/kg, v.o.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 30 min ou 1h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). O envolvimento das prostaglandinas foi avaliado pela administração de Indometacina 1 h antes da administração do OCC. Após esse período, os animais receberam etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Decorridos 30 min da administração do etanol, os animais foram sacrificados e os estômagos analisados como descrito anteriormente.

#### **4.3.1.3 Estudo do envolvimento dos canais K<sub>ATP</sub> em modelos de lesões gástricas induzidas por etanol<sub>abs</sub>**

Camundongos divididos em grupos (n=8), em jejum de sólidos por 18 h, tratados com OCC (200 mg/Kg, v.o), Glibenclamida (5 mg/kg, i.p.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 30 min ou 1 h antes da

administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). O envolvimento dos  $K_{ATP}$  foi avaliado pela administração de Glibenclamida 30 min antes da administração do OCC. Após 1 hora, os animais receberam etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Decorrido o período da administração do etanol, os animais foram sacrificados e os estômagos analisados como descrito anteriormente.

#### **4.3.1.4 Estudo do envolvimento dos receptores noradrenérgicos $\alpha_2$ em modelos de lesões gástricas induzidas por etanol<sub>abs</sub>**

Camundongos divididos em grupos (n=8), em jejum de sólidos por 18 h, tratados com OCC (200 mg/Kg, v.o), loimbina (2 mg/kg, i.p.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 30 min ou 1 h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). O envolvimento dos receptores  $\alpha_2$  foi avaliado pela administração de loimbina 30 min antes da administração do OCC. Após 30 minutos ou 1 h, os animais receberam etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Decorridos 30 min da administração do etanol, os animais foram sacrificados e os estômagos analisados como descrito anteriormente.

#### **4.3.2 Úlcera gástrica induzida por ácido acetilsalicílico (AAS)**

A avaliação da atividade gastroprotetora pelo modelo de úlcera gástrica, induzida por ácido acetilsalicílico, foi verificada utilizando-se o método descrito por Djahanguiri (1969).

Os camundongos utilizados foram divididos em grupos (n=8), em jejum de sólidos por 18 h, tratados com OCC (200 e 400 mg/kg, v.o.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 1 h antes do AAS (200 mg/kg, v.o.). Decorridas 4 h, os animais foram sacrificados, os estômagos retirados, instilados com formalina a 5% durante 15 min. Em seguida, foram abertos ao longo da grande curvatura, lavados com solução salina a 0,9% e inspecionados para determinação da área lesionada.

#### 4.4 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com auxílio do programa *Graph Pad Prism* 4.0. (USA). Os resultados, expressos em média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.). A comparação entre as médias realizou-se com a utilização da análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Student-Newman-Keul (atividade gastroprotetora). No teste de cicatrização, como só foram dois os grupos, utilizou-se o teste *t* de Student.

Em todas as análises estatísticas, considerou-se o nível crítico para a rejeição da hipótese de nulidade menor que 0,05 ( $p < 0,05$ ). Os asteriscos (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,001$ ) caracterizam o grau de significância estatístico.

## **5 RESULTADOS**

### **5.1 Avaliação da toxicidade oral aguda do OCC**

A administração oral do OCC, na dose de 2000 mg/Kg, não produziu alterações comportamentais do *screening* hipocrático e alterações macroscópicas viscerais, além de não induzir mortalidade nos animais durante o período de observação de 14 dias.

### **5.2 Aspectos clínicos das feridas abertas por incisão em ratos**

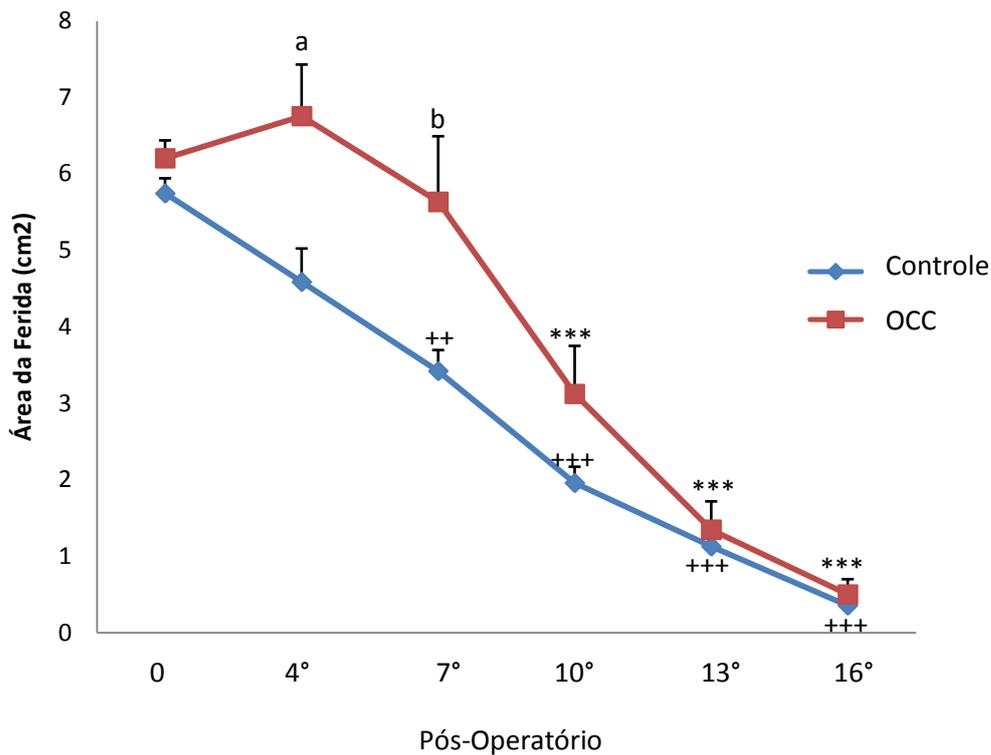
As feridas do grupo Controle apresentaram, em sua maioria, exsudato ausente em 78% e, em apenas 22%, pouca quantidade de exsudato. No grupo OCC, este estava ausente em 88% das feridas e 12% em pouca quantidade, sendo seu aspecto seroso, sem diferença estatística entre os grupos ( $p>0,05$ ).

Em relação à aparência do leito da ferida e o tipo de tecido prevalente em seu leito, em ambos os grupos, houve o predomínio de tecido de granulação com 56% e 40% para o grupo Controle e OCC, respectivamente. A necrose e o esfacelo estiveram presentes em 28% das feridas no grupo Controle e 38% no grupo OCC. O tecido epitelial ocorreu em 12% das feridas do grupo Controle e em 16% no grupo OCC. Houve o fechamento total da solução de continuidade em 4% e 6% nos grupos Controle e OCC, respectivamente.

A necrose observada durante o processo cicatricial de ambos os grupos avaliados, do ponto de vista clínico, foi considerada como uma crosta de coloração variando do amarelo ao preto e, o esfacelo, que se apresentou com uma coloração amarelada, de consistência mole, sendo os mesmos removidos cirurgicamente sob anestesia.

### **5.3 Área média das feridas abertas por incisão nos grupos Controle e OCC**

O efeito do OCC sobre a cicatrização de feridas abertas por incisão, em ratos, pode ser visualizado na Figura 12 e Tabela 2 (APÊNDICE), através da área média nos 16 dias de pós-operatório nas cinco avaliações realizadas.



**Figura 12.** Área média das feridas nos grupos Controle e OCC no teste de ferida aberta por incisão. Os dados estão expostos como média  $\pm$  erro padrão da média da área da ferida. Foram utilizados 10 ratos por grupo. Dados analisados utilizando ANOVA, seguida do teste *t* de Student. <sup>a</sup> $p < 0,01$  vs 4º dia do P.O. do grupo Controle; <sup>b</sup> $p < 0,01$  vs 7º dia do P.O. do grupo Controle; <sup>++</sup> $p < 0,01$  vs 0 dia do P.O. do grupo Controle; <sup>+++</sup> $p < 0,001$  vs 0 dia do P.O. do grupo Controle e <sup>\*\*\*</sup> $p < 0,001$  vs 0 dia do P.O. do grupo OCC.

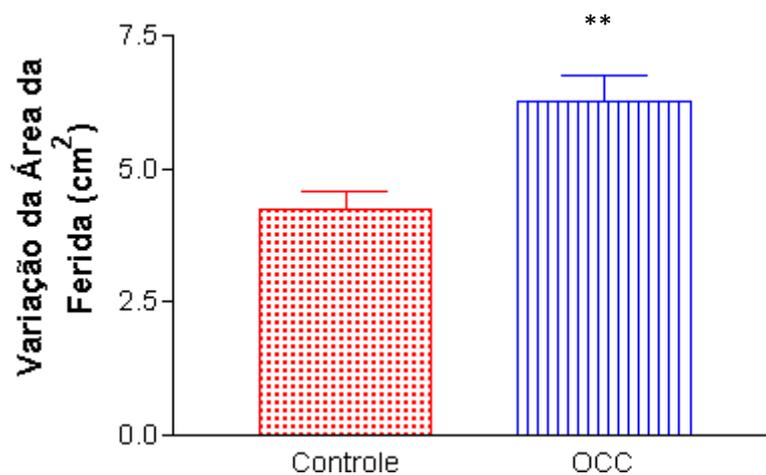
Os animais do grupo Controle apresentaram valores médios da área da ferida de  $5,74 \pm 0,20 \text{ cm}^2$ ,  $4,58 \pm 0,43 \text{ cm}^2$ ,  $3,42 \pm 0,27 \text{ cm}^2$ ,  $1,95 \pm 0,21 \text{ cm}^2$ ,  $1,12 \pm 0,19 \text{ cm}^2$  e  $0,35 \pm 0,12 \text{ cm}^2$  e o grupo OCC, valores de  $6,20 \pm 0,23 \text{ cm}^2$ ,  $6,75 \pm 0,67 \text{ cm}^2$ ,  $5,63 \pm 0,85 \text{ cm}^2$ ,  $3,12 \pm 0,62 \text{ cm}^2$ ,  $1,34 \pm 0,37 \text{ cm}^2$  e  $0,50 \pm 0,19 \text{ cm}^2$ , nos dias zero, quarto, sétimo, décimo, décimo terceiro e décimo sexto de pós-operatório, respectivamente.

As feridas do grupo OCC nos dias 4 e 7 de pós-operatório estão estatisticamente maiores que as feridas do grupo Controle ( $p < 0,01$ ), sofrendo

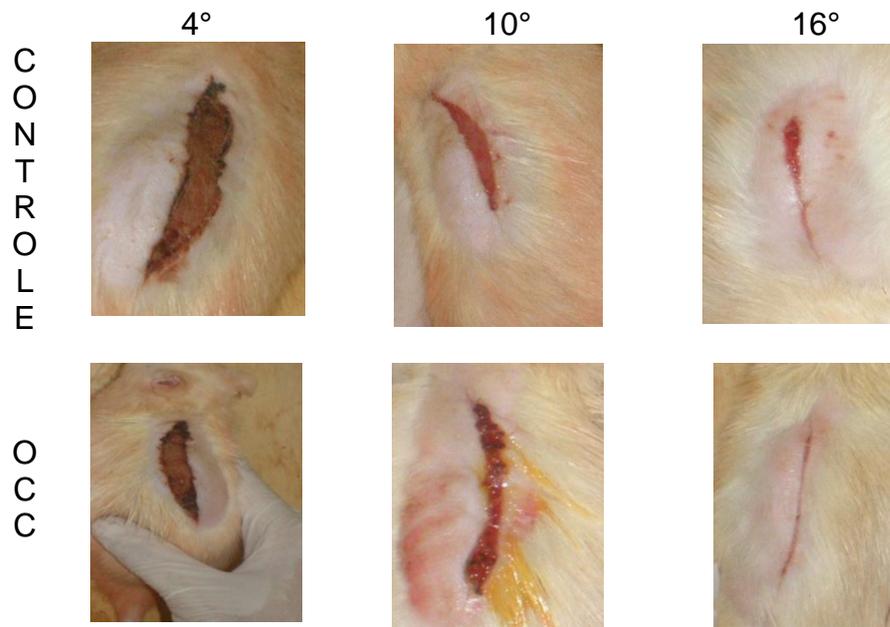
redução significativa da área ( $p < 0,001$ ) a partir do décimo dia de pós-operatório quando comparadas às áreas iniciais.

#### 5.4 Variação da área das feridas abertas por incisão nos grupos Controle e OCC

Quando se avalia a variação da área da ferida ( $W_0 - W_i$ ), constata-se que o grupo Controle variou a contração da borda em média  $4,23 \pm 0,35 \text{ cm}^2$  e o grupo OCC contraiu suas bordas em média  $6,25 \pm 0,51 \text{ cm}^2$ , evidenciando diferença estatística com valor de  $p < 0,01$ , conforme Figura 13, 14 e Tabela 3 (APÊNDICE).



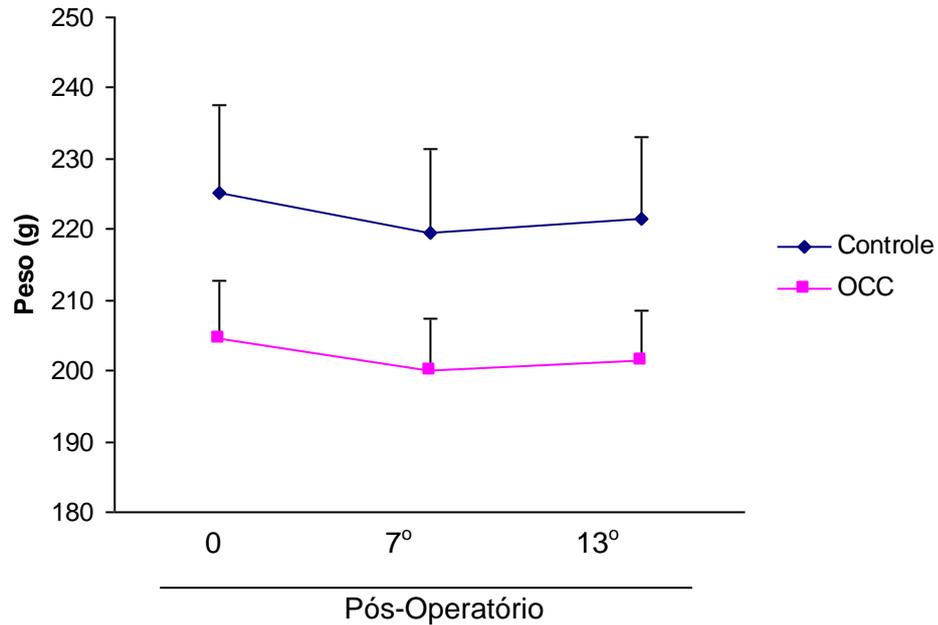
**Figura 13.** Variação da área da ferida nos grupos Controle e OCC no teste de ferida aberta por incisão. Os dados estão expostos como média  $\pm$  erro padrão da média da área da ferida. Foram utilizados 10 ratos por grupo. Dados analisados utilizando ANOVA, seguida do teste  $t$  de Student. \*\* $p < 0,01$  vs grupo Controle.



**Figura 14.** Evolução da contração das feridas do grupo Controle e OCC

### **5.5 Variação ponderal dos animais durante os testes de ferida aberta por incisão**

O peso dos animais foi registrado e pode ser verificado através da Figura 15 e Tabela 4 (APÊNDICE), onde foram realizadas três pesagens nos dias zero, sétimo e décimo terceiro.

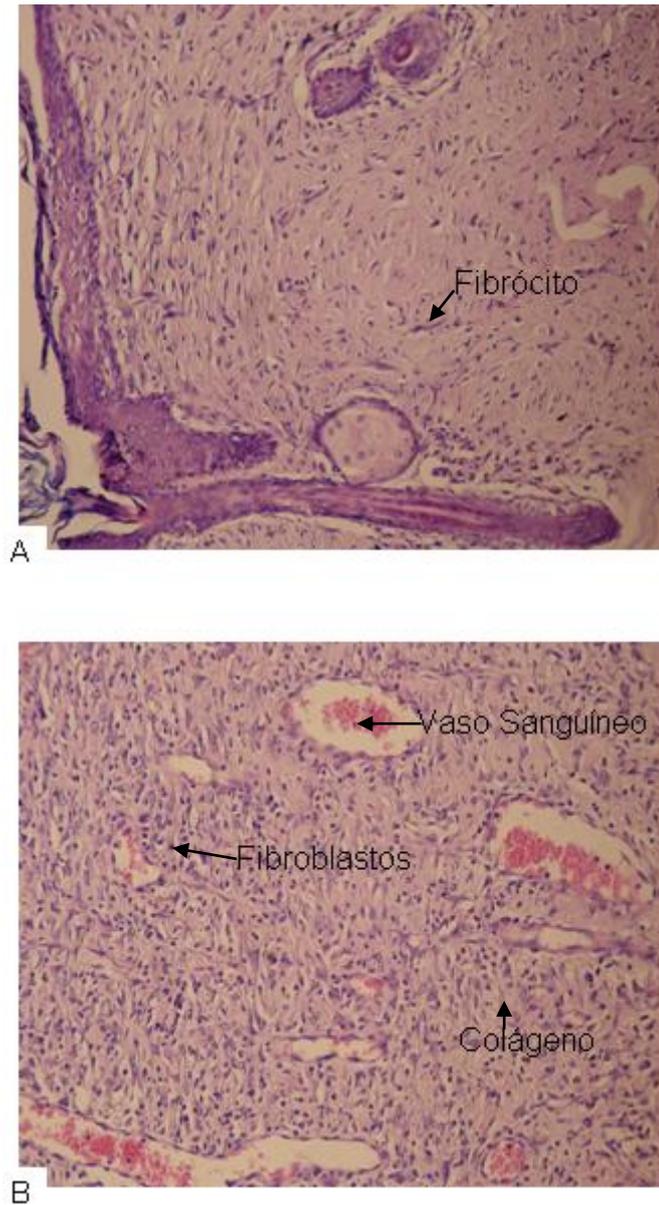


**Figura 15.** Peso médio dos ratos dos dois grupos estudados (Controle e OCC) no teste de ferida aberta por incisão. Os dados estão expostos como média  $\pm$  erro padrão da média do peso dos animais (g). Foram utilizados 10 animais por grupo. Dados analisados utilizando ANOVA, seguida do teste *t* de Student.

No início dos testes o peso corpóreo do grupo Controle era de  $225,20 \pm 12,32$  g e no final o mesmo era da ordem de  $221,40 \pm 11,72$  g, o grupo OCC apresentou peso variando de  $204,60 \pm 8,19$  g e  $201,50 \pm 7,05$  g, no início e fim dos testes, respectivamente. Assim, constata-se não haver alteração significativa dos pesos dos animais durante o experimento.

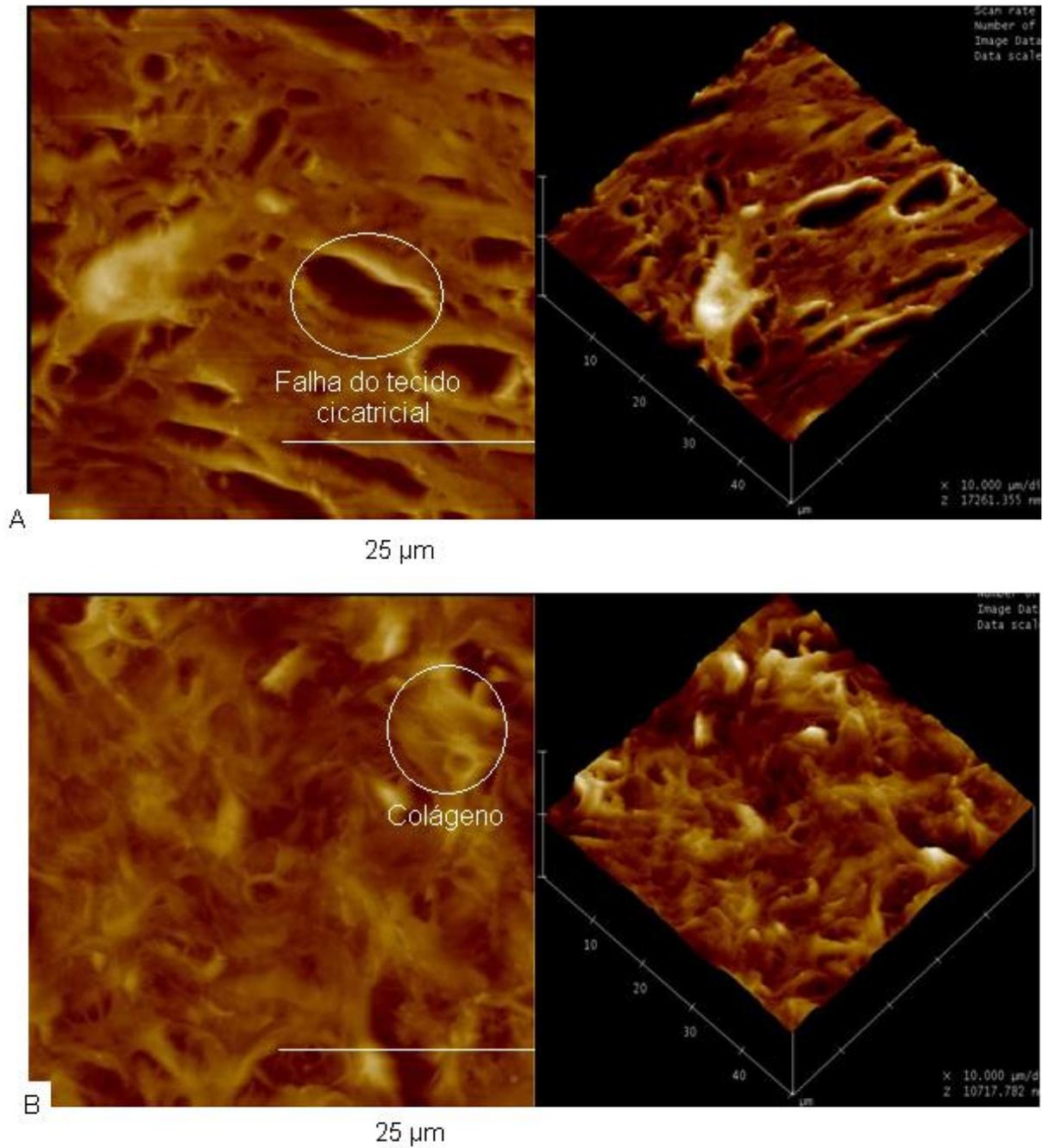
### 5.6 Avaliação histopatológica das feridas abertas por incisão

As imagens da microscopia ótica podem ser visualizadas na Figura 16, onde o grupo OCC mostrou incremento significativo de colágeno, pouco edema, mais fibroblastos e importante angiogênese, sendo que o tecido do grupo Controle não apresentou angiogênese, evidenciou poucas fibras colágenas e mais fibrócitos. As amostras analisadas não evidenciaram foco inflamatório, transtorno circulatório e necrose.



**Figura 16.** Imagens com aumento de 40x da observação histopatológica ótica dos grupos Controle e OCC no 16º dia de pós-operatório (Hematoxilina-Eosina). A. Grupo Controle, tecido de granulação apresentando muitas células inflamatórias e fibrócitos. B. Grupo OCC, tecido de granulação exibindo intensa produção de matriz extracelular e capilares sanguíneos envoltos por fibroblastos.

As amostras analisadas pela microscopia de força atômica demonstram, no grupo controle, um tecido com forma celular compatível com a presença de fibroblasto com citoplasma abaulado, característico de célula em atividade e dobraduras devido à deposição de substância fundamental amorfa. O aspecto enrugado da Figura 17 mostra a intensa flexibilidade do tecido cicatricial. As imagens das amostras extraídas dos animais tratados apresentam estruturas circulares compatíveis com uma intensa angiogênese, além de vasta superfície de tecido cicatricial extraordinariamente organizado com a presença de um número maior de fibroblastos e circunvoluções, que caracteriza variedade de comprimento, forma e distribuição dos depósitos amorfos demonstrando mobilidade e flexibilidade característicos do tecido cicatricial. Esses dados corroboram com os achados obtidos através da análise em microscopia ótica.

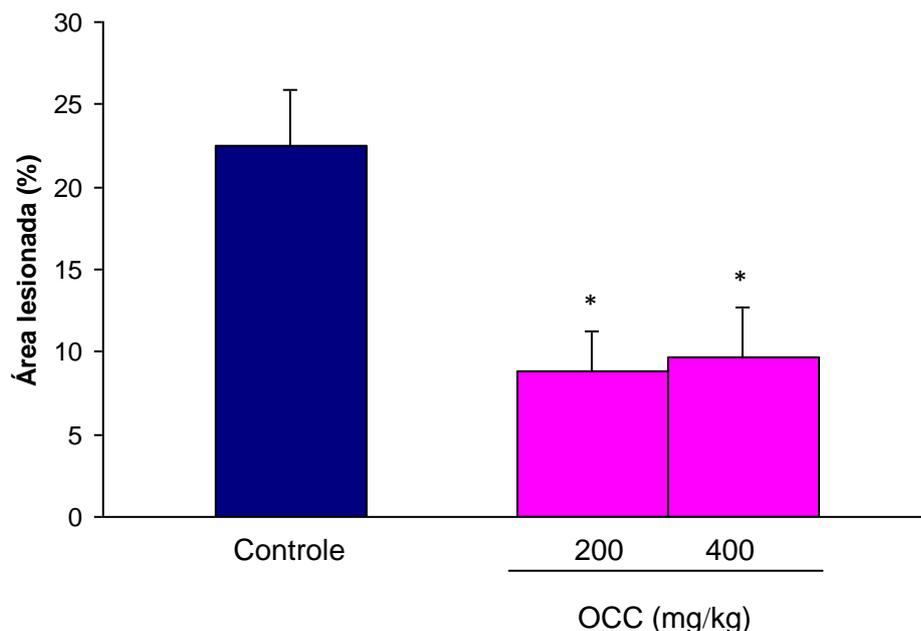


**Figura 17.** Imagens da microscopia de força atômica do grupo Controle (A) e do grupo OCC (B) nos tecidos cutâneos cicatrizados. O par de imagens corresponde ao mesmo campo, superfície e projeção.

## 5.7 Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos

Os efeitos do OCC sobre as lesões gástricas induzidas por etanol, em camundongos, estão demonstrados na Figura 18 e Tabela 5 (APÊNDICE).

Os animais do grupo Controle mostraram, após a administração oral do etanol<sub>abs</sub>, extensa área de lesão da mucosa gástrica ( $22,46 \pm 3,48\%$ ). OCC nas doses de 200 e 400 mg/Kg, v.o., reduziu, de forma significativa ( $*p < 0,05$ ), o percentual de lesão gástrica ( $8,86 \pm 2,45^*$ ;  $9,66 \pm 3,10^*$ %, respectivamente) quando comparados ao grupo controle ( $22,46 \pm 3,48\%$ ), correspondente a um percentual de inibição de 60,55 e 56,99%, respectivamente.

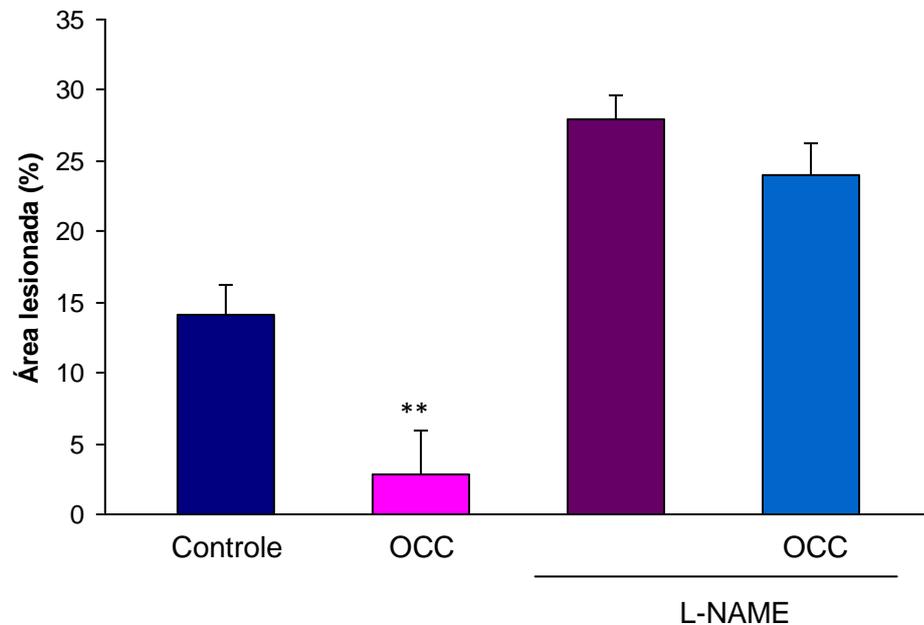


**Figura 18.** Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos. Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. Foi administrado OCC (200 e 400 mg/kg, v.o.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 1h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Decorridos 30 minutos, os animais foram sacrificados. Foram utilizados 8 animais por grupo.  $*p < 0,05$  vs controle veículo (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

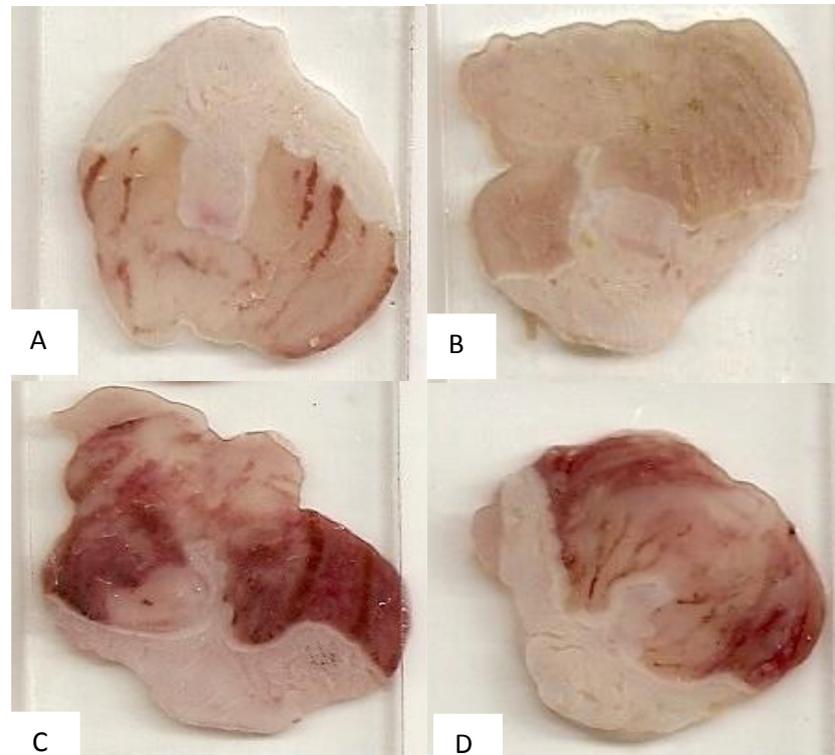
### **5.8 Papel do óxido nítrico no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos**

A avaliação do papel do óxido nítrico (NO), no efeito gastroprotetor do OCC, nas lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos, pode ser observada na Figura 19, 20 e Tabela 6 (APÊNDICE).

Os camundongos que receberam apenas veículo mostraram, após a administração oral de etanol absoluto, extensa área de lesão da mucosa gástrica. OCC (200 mg/Kg, v.o.) reduziu, de forma significativa (\*\* $p < 0,01$ ), o percentual de lesão gástrica ( $2,78 \pm 1,04^{**}\%$ ) em comparação ao grupo Controle ( $14,12 \pm 3,11\%$ ), equivalente a um percentual de inibição de 80,31%. O efeito gastroprotetor do OCC (200 mg/Kg, v.o.) foi bloqueado ( $23,95 \pm 5,41\%$ ) na presença do L-NAME (10 mg/Kg, i.p.), um inibidor não seletivo das isoformas da Óxido Nítrico Sintetase (NOS) (Figura 19).



**Figura 19.** Papel do óxido nítrico no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos. Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. Foi administrado OCC (200 mg/kg, v.o.), L-NAME (10 mg/kg, i.p.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 30 min ou 1h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Foi administrado o L-NAME 30 min antes da administração do OCC. Após 1 hora os animais receberam etanol. Decorridos 30 min da administração do etanol, os animais foram sacrificados. Foram utilizados 8 animais por grupo. \*\* $p < 0,01$  vs controle (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).



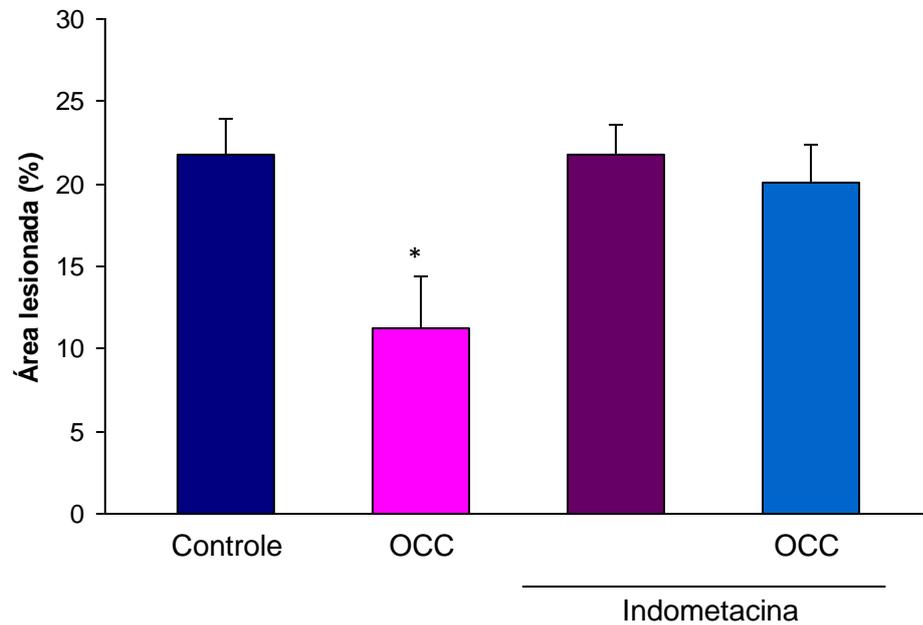
**Figura 20.** Aspectos macroscópicos de estômagos de camundongos na verificação do papel do óxido nítrico no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol. (A) Estômago aberto pela grande curvatura de um camundongo no qual foi administrado apenas o veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mg/Kg, v.o.) 30 min antes do etanol; (B) Estômago aberto pela grande curvatura de um camundongo no qual foi tratado com OCC (200 mg/Kg, v.o.) 1 h antes do etanol; (C) Estômago aberto pela grande curvatura de um camundongo tratado com L-NAME (10 mg/Kg, i.p.); (D) Estômago aberto pela grande curvatura de um camundongo que foi administrado L-NAME (10 mg/Kg, i.p.) 30 min antes do OCC e após 1 h o etanol (0,2 mL, v.o.).

### **5.9 Papel das prostaglandinas (PG's) no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos**

Os animais do grupo Controle, os quais receberam apenas veículo antes da administração oral do etanol<sub>abs</sub>, apresentaram extenso percentual de área gástrica ulcerada ( $21,80 \pm 2,11\%$ ).

O OCC (200 mg/Kg, v.o.) reduziu, significativamente ( $*p < 0,05$ ), o percentual de lesão gástrica ( $11,23 \pm 3,25\%$ ) em comparação ao grupo Controle ( $21,80 \pm 2,11\%$ ), correspondendo a um percentual de inibição de 48,49%. O efeito gastroprotetor do OCC (200 mg/Kg, v.o.) foi bloqueado ( $20,09 \pm 3,34\%$ ) na presença de indometacina (10 mg/Kg, v.o.), um antiinflamatório não esteroideal (DAINE) atuante na inibição das ações da enzima ciclooxigenase (COX).

Os resultados obtidos com o modelo que avalia o papel das PG's, no efeito gastroprotetor do OCC, podem ser observados também na Figura 21 e Tabela 7 (APÊNDICE).

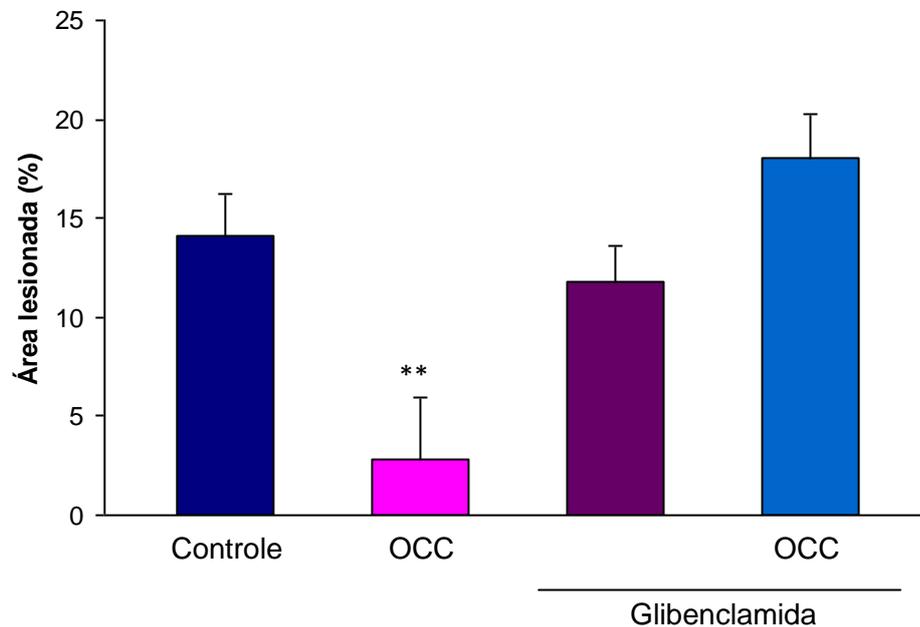


**Figura 21.** Papel das prostaglandinas (PG's) no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos. Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. Foi administrado OCC (200 mg/kg, v.o.), indometacina (10 mg/kg, v.o.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 30 min ou 1h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Foi administrada a indometacina 30 min antes da administração do OCC. Após 1 hora os animais receberam etanol. Decorridos 30 min da administração do etanol, os animais foram sacrificados. Foram utilizados 8 animais por grupo. \* $p < 0,05$  vs controle (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

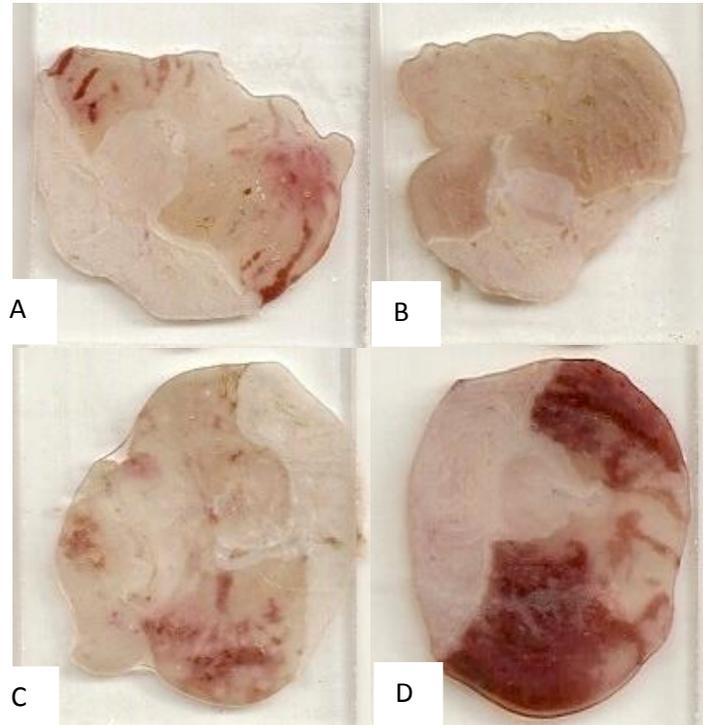
### **5.10 Papel dos canais $K_{ATP}$ no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos**

Os resultados obtidos com a avaliação do papel dos canais  $K_{ATP}$  no efeito gastroprotetor do OCC, neste modelo, podem ser visualizados na Figura 22, 23 e Tabela 8 (APÊNDICE).

OCC reduziu, de forma significativa (\*\* $p < 0,01$ ), cerca de 80,31% do percentual de lesão gástrica ( $2,78 \pm 1,04^{**}\%$ ) em comparação ao grupo controle ( $14,12 \pm 3,11\%$ ). O efeito gastroprotetor do OCC (200 mg/Kg, v.o.) foi bloqueado ( $18,05 \pm 4,54\%$ ) na presença de glibenclamida (5 mg/Kg, i.p.), um bloqueador dos canais  $K_{ATP}$ .



**Figura 22.** Papel dos canais  $K_{ATP}$  no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos. Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. Foi administrado OCC (200 mg/kg, v.o.), glibenclamida (5 mg/kg, i.p.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 30 min ou 1h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Foi administrada a glibenclamida 30 min antes da administração do OCC. Após 1 hora, os animais receberam etanol. Decorridos 30 min da administração do etanol, os animais foram sacrificados. Foram utilizados 8 animais por grupo. \*\* $p < 0,01$  vs controle (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

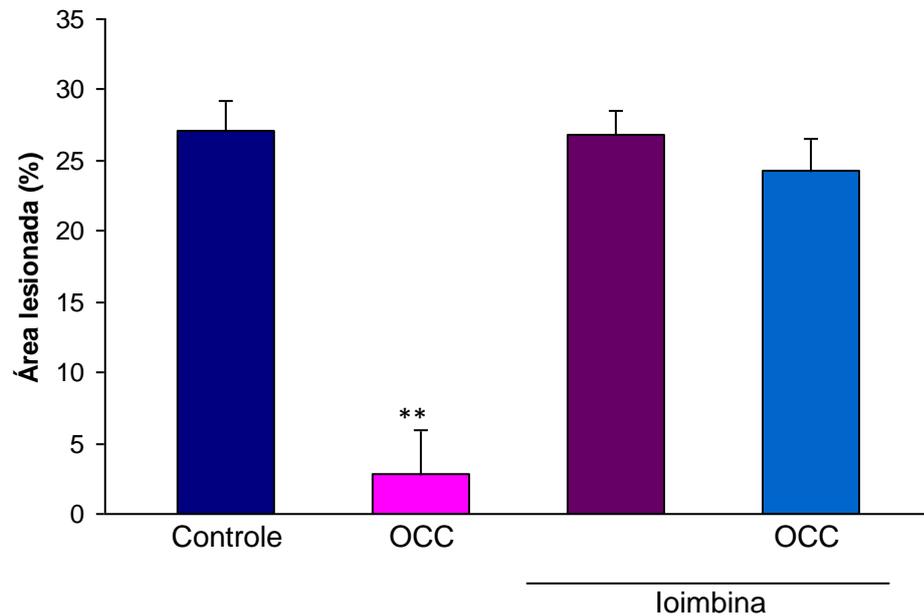


**Figura 23.** Aspectos macroscópicos de estômagos de camundongos na verificação do papel dos canais  $K_{ATP}$  no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol. (A) Estômago aberto pela grande curvatura de um camundongo no qual foi administrado apenas o veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mg/Kg, v.o.) 30 min antes do etanol; (B) Estômago aberto pela grande curvatura de um camundongo no qual foi tratado com OCC (200 mg/Kg, v.o.) 1 h antes do etanol; (C) Estômago aberto pela grande curvatura de um camundongo que foi tratado com glibenclamida (5 mg/Kg, i.p.); (D) Estômago aberto pela grande curvatura de um camundongo em que foi administrado glibenclamida (5 mg/Kg, i.p.) 30 min antes do OCC e após 1 h o etanol (0,2 mL, v.o.).

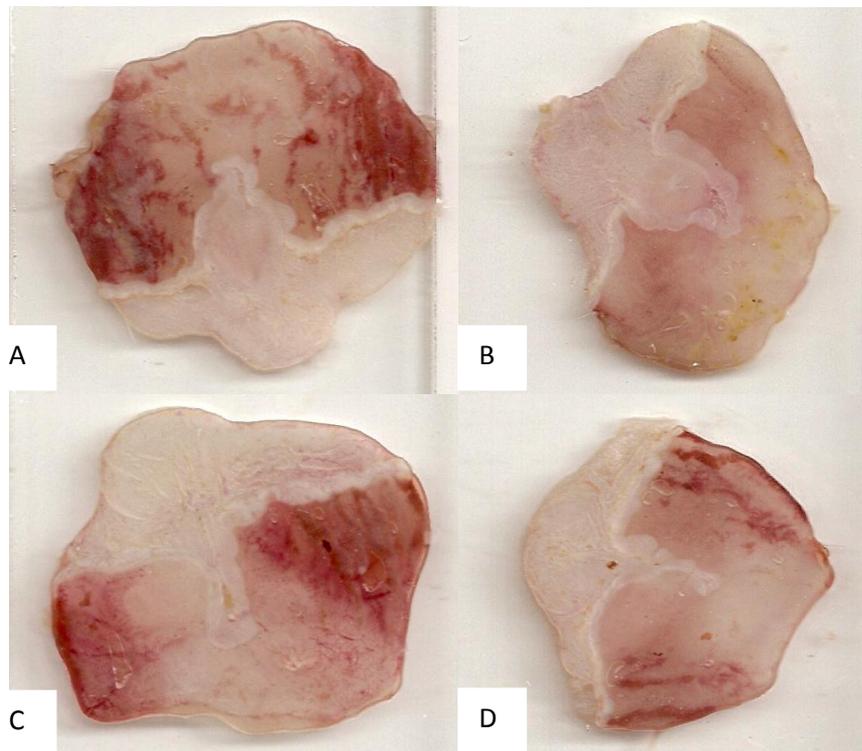
### **5.11 Papel dos receptores noradrenérgicos $\alpha_2$ no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos**

Os resultados obtidos com a avaliação do papel dos receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$ , no efeito gastroprotetor do OCC nas lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos, podem ser observados na Figura 24, 25 e Tabela 9 (APÊNDICE).

O OCC (200 mg/Kg, v.o.) reduziu, de forma significativa (\*\* $p < 0,01$ ), o percentual de lesão gástrica ( $2,78 \pm 1,04^{**}\%$ ) em comparação ao grupo controle ( $27,05 \pm 4,43\%$ ), o que corresponde a um percentual de inibição de 89,72%. O efeito gastroprotetor do OCC (200 mg/Kg, v.o.) foi bloqueado ( $24,25 \pm 3,09\%$ ) na presença de ioimbina (2 mg/Kg, i.p.), um bloqueador dos receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$ .



**Figura 24.** Papel dos receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$  no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos. Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. Foi administrado OCC (200 mg/kg, v.o.), ioimbina (2 mg/kg, i.p.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 30 min ou 1h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Foi administrada a ioimbina 30 min antes da administração do OCC. Após 1 hora os animais receberam etanol. Decorridos 30 min da administração do etanol, os animais foram sacrificados. Foram utilizados 8 animais por grupo. \*\* $p < 0,01$  vs controle (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

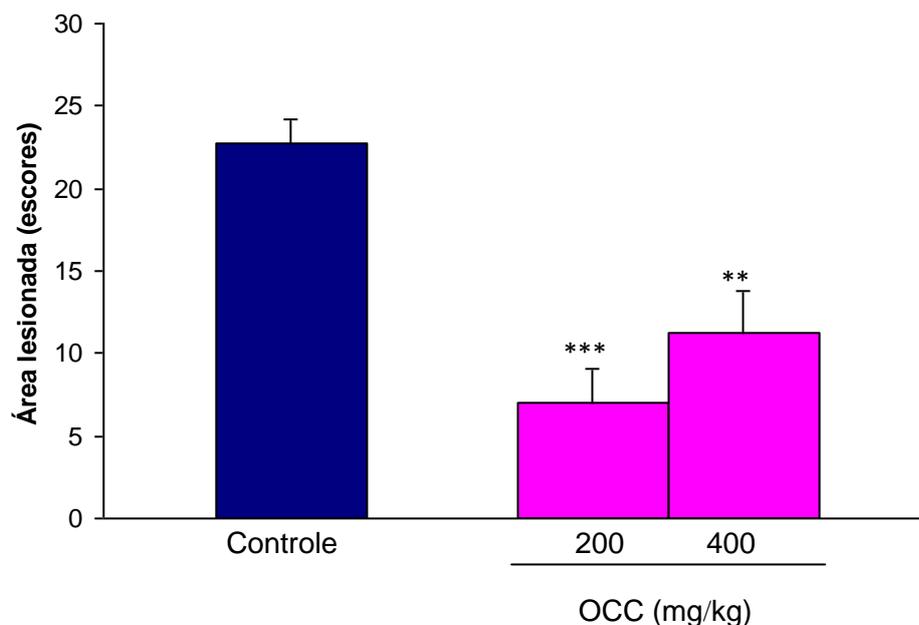


**Figura 25.** Aspectos macroscópicos de estômagos de camundongos na verificação do papel dos receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$  no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol. (A) Estômago aberto pela grande curvatura de um camundongo no qual foi administrado apenas o veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mg/Kg, v.o) 30 min antes do etanol; (B) Estômago aberto pela grande curvatura de um camundongo tratado com OCC (200 mg/Kg, v.o.) 1 h antes do etanol; (C) Estômago aberto pela grande curvatura de um camundongo que foi tratado com ioimbina (2 mg/Kg, i.p.); (D) Estômago aberto pela grande curvatura de um camundongo no qual foi administrado ioimbina (2 mg/Kg, i.p.) 30 min antes do OCC e após 1 h o etanol (0,2 mL, v.o.).

### 5.12 Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas por ácido acetilsalicílico (AAS) em camundongos

Os efeitos do OCC sobre as lesões gástricas induzidas por AAS, em camundongos, estão demonstrados na Figura 26 e Tabela 10 (APÊNDICE).

A administração oral de AAS (500 mg/Kg) induziu a formação de lesões na mucosa gástrica do grupo controle, acompanhada pelo aparecimento de edema e hemorragia ( $22,78 \pm 1,41$ ). OCC nas doses de 200 e 400 mg/Kg, v.o., reduziu, significativamente ( $***p < 0,001$  e  $**p < 0,01$ ), o percentual de lesão gástrica ( $7,00 \pm 2,02^{***}$ ;  $11,28 \pm 2,56^{**\%}$ , respectivamente), vindo a corresponder a um percentual de inibição de 69,27 e 50,48%, respectivamente.



**Figura 26.** Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas pelo AAS em camundongos. Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. Foi administrado OCC (200 e 400 mg/kg, v.o.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 1h antes da aspirina (500 mg/kg, v.o.). Decorridas 4h, os animais foram sacrificados. Foram utilizados 8 animais por grupo.  $**p < 0,01$  e  $***p < 0,001$  vs controle (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

## 6 DISCUSSÃO

O *C. coriaceum*, conhecido popularmente como pequi, é uma árvore característica do cerrado, nativa do Brasil e endêmica dos Estados do Ceará e Piauí. Encontrada, comumente, na Chapada do Araripe, seu fruto é usado, pela população local, na culinária e dele é extraído o óleo fixo da polpa que lhes são atribuídas propriedades medicinais, porém, ressoante-se de estudos comprovadores de sua atividade farmacológica.

O fruto é composto de epicarpo e endocarpo, bem como possui a polpa e a amêndoa. A polpa, junto com a amêndoa, representam apenas 25% do fruto e, embora o epicarpo represente 75% do mesmo, existem poucas pesquisas desta parte, provavelmente, em decorrência de ser ele um resíduo descartado pela população (ROESLER *et al.*, 2007). Diante disso, optou-se pela polpa, por se tratar da parte utilizada pela cultura local.

O óleo fixo da polpa do fruto do pequi (OCC), foi extraído em sistema *Soxhlet*, por técnica contínua, usando hexano. A caracterização química indicou a presença majoritária de ácidos graxos insaturados (64,09%), com destaque para o ácido oléico (55,79%), enquanto que nos ácidos graxos saturados (35,91%) teve predominância do ácido palmítico (34,18%). Vale destacar que o ácido graxo insaturado linoléico está presente na composição do óleo numa proporção de 1,8%.

Os óleos fixos, genericamente denominados lipídios, são compostos de origem biológica solúveis em solventes orgânicos, tendo algumas de suas substâncias mais simples derivadas, biossinteticamente, do complexo enzimático Ácido Graxo Sintetase vindo a originar também os ácidos graxos (MOYNA e HEINZEN, 2007).

Na sua estrutura química, um ácido graxo possui uma série de átomos de carbonos unidos, exclusivamente, por ligações simples (saturado) ou apresentando ligações duplas (insaturado), com um grupo carboxil (MANHEZI, BACHION e PEREIRA, 2008). Para Moyna e Heinzen (2007), são ácidos monocarboxílicos lineares, ramificados ou não, com 4 ou mais átomos de carbono cujos ácidos palmítico, esteárico, oléico e linoléico formam 95% dos ácidos encontrados nos lipídios.

Os ácidos graxos desempenham um importante papel na resposta imune e inflamatória, como componentes da membrana celular, contribuindo para sua fluidez e, dessa forma, regulam a atividade das proteínas da membrana, controlam as funções dos neutrófilos, os quais secretam várias citocinas e seus efeitos sobre os neutrófilos, e ainda podem influenciar, benéficamente, o processo de cicatrização, em particular, no controle da angiogênese e proliferação celular (PEREIRA *et al.*, 2008).

O ácido linoléico apresenta 18 átomos de carbono e duas ligações duplas, vindo a ser considerado poliinsaturado. Por conta disso, o mesmo não pode ser sintetizado pelos mamíferos, em decorrência da ausência da enzima delta9-dessaturase, sendo assim chamado ácido graxo essencial, o qual deve ser obtido obrigatoriamente na dieta, ele pode ser encontrado em óleos vegetais, peixes, ovo de galinha, por exemplo (MANHEZI, BACHION e PEREIRA, 2008).

Dietas ricas em ácidos graxos evidenciam um decréscimo na ativação celular e efeito antioxidante, podendo regular o processo de regeneração tecidual. Já as dietas ricas em ácido linoléico aumentam a produção de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 em neutrófilos e macrófagos e, também, de eicosanóides, como por exemplo, prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos. O uso tópico de ácidos graxos, no tratamento de feridas, deve ser considerado como uma importante ferramenta terapêutica (HATANAKA e CURI, 2007).

A elongação da cadeia, a partir do ácido linoléico, a 20 átomos de carbono e a inclusão de duas insaturações, produz o ácido araquidônico, que é o precursor da biossíntese de prostaglandinas e tromboxanos pela intermediação da lipooxigenase e ciclooxigenase. Este mecanismo tem grande importância nos processos inflamatórios, de dor e coagulação sanguínea (MOYNA e HEINZEN, 2007).

A maioria dos estudos com ácidos graxos e cicatrização foi desenvolvida na América do Sul, com destaque para o Brasil, e poucos estão publicados em revistas de circulação internacional (HATANAKA e CURI, 2007).

Moche *et al.* (1990) constatam ser o ácido linoléico causador de mudanças no tecido de granulação. Porém, sem acúmulo de leucócitos

polimorfonucleares e macrófagos, sugerindo que o seu metabólito o ácido 9Ds-hidroxi-10,12(E,Z)-octadecadienóico é o responsável pela intensa resposta inflamatória do tecido cicatricial.

Declair (1994), ao estudar o uso de triglicerídeos de cadeia média, e, entre eles, o ácido linoléico, constatou ser o mesmo um grande recurso de auxílio na prevenção de úlcera por pressão. Isto, por estar o seu embasamento teórico baseado na importância do ácido linoléico na reparação tecidual, devido à sua alta capacidade de estimular o tecido de granulação.

O pepino marinho é usado pela população da Malásia para a cicatrização de feridas internas e externas, principalmente, feridas de primeira intenção, onde foi encontrada uma concentração de 21,98% de ácido oléico e 12,87% de ácido linoléico na extração com solução tampão fosfato. Os autores sugerem que a utilização etnofarmacológica está justificada pela presença desses ácidos graxos (FREDALINA *et al.*, 1999).

As propriedades cicatrizantes do creme de cetrimide e *Channa striatus*, um peixe da família Channidae, sobre a força tênsil da ferida, foram avaliadas por Baie e Sheikh (2000). Os autores concluíram que o tratamento com os ácidos graxos componentes do óleo do peixe acima citado pode elevar o processo de cicatrização pelo incremento da força tênsil.

Henry *et al.* (2002) avaliaram as atividades antioxidantes e de inibição da ciclooxigenase de ácidos graxos encontrados nos alimentos, e constataram que os ácidos oléico e linoléico mostraram boa atividade antioxidante. O ácido oléico mostrou 25% de inibição da COX-1 e o ácido linoléico apresentou alta inibição da COX-1 ou COX-2.

No entanto, Hardy *et al.* (2003), constataram que a expressão da COX-1 não afeta os queratinócitos durante a cicatrização, mas, a expressão da COX-2, foi induzida com a proliferação dos queratinócitos e expressão da queratina 6, sugerindo o papel da COX-2 no reparo epidérmico. Porém, nenhum inibidor da ciclooxigenase (SC-791, indometacina e diclofenaco) alterou a proliferação e diferenciação dos queratinócitos. Os autores deduziram que, embora a expressão da COX-2 coincida com a hiperplasia epidérmica transitória e com a

proliferação/diferenciação, durante a cicatrização da injúria epidérmica, ela não desempenha o papel principal neste processo de reparo.

Cardoso *et al.* (2004), avaliando a influência da administração tópica dos ácidos linolênico, linoléico e oléico no processo de cicatrização em ratos, observaram que os animais tratados topicamente com os ácidos oléico e linoléico apresentaram redução significativa da área do ferimento a partir do 5º dia de tratamento e inibição da produção de óxido nítrico local nas primeiras 48 horas de pós-operatório. Os autores sugerem um potencial terapêutico importante dos ácidos linoléico e oléico no processo de cicatrização.

Edwards, Howley e Cohen (2004) sugerem ser o ácido oléico um inibidor seletivo não-tóxico da elastase, bem como níveis mínimos dessa enzima poderão acelerar a cicatrização de feridas crônicas e também que a associação de ácido oléico e albumina é capaz de diminuir os níveis de elastase nas feridas.

Para Doughty e Sparks-Defriese (2007), o óxido nítrico é um dos resultados finais do metabolismo da L-arginina, um aminoácido essencial ao processo de cicatrização. O óxido nítrico parece ser importante durante a fase inflamatória, possivelmente, devido à sua capacidade combinatória com o oxigênio, formando espécies reativas, as quais contribuem para o controle bacteriano. As espécies reativas ao oxigênio podem contribuir para a regulação do reparo, provavelmente, pela ativação de citocinas específicas. Ele ainda estimula a diferenciação e migração dos queratinócitos e a metaloprotease de matriz durante a fase de remodelação. Entretanto, em altos níveis, podem inibir a síntese de colágeno durante a fase proliferativa.

Marques *et al.* (2004), realizaram um estudo avaliando os efeitos da aplicação tópica de semente de girassol em feridas cutâneas de carneiros e constataram que o ácido linoléico constituía um poderoso mediador pró-inflamatório essencial na regulação de eventos bioquímicos precedentes da fibroplasia, além de estimular fatores de crescimento e neovascularização. O tecido de granulação se desenvolveu mais rapidamente e a epiderme foi reconstituída completamente.

Magalhães *et al.* (2008), realizaram um estudo sobre os efeitos da combinação de triglicerídios de cadeia média, ácido linoléico, lecitina de soja e

vitaminas A e E, na cicatrização de feridas em ratos. Estes lhes favoreceram o reparo tecidual do ponto de vista macroscópico clínico, onde contribuíram para a diminuição da área a partir do 12º dia de tratamento. No entanto, não acelerou, significativamente, o processo de cicatrização por segunda intenção.

Na pesquisa acerca dos efeitos do ácido oléico e linoléico na fase inflamatória da cicatrização de feridas em ratos, os autores concluem que eles possuem efeito pró-inflamatório evidenciado pelo aumento da massa da ferida, conteúdo de DNA e proteínas e migração de neutrófilos para o leito da ferida e para bolsas de ar, os quais podem estimular os neutrófilos a secretar VEGF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e CINC-2 $\alpha/\beta$  (PEREIRA *et al.*, 2008).

Manezi, Bachion e Pereira (2008), ao fazerem uma revisão sistemática da utilização de ácidos graxos essenciais, no tratamento de feridas, relatam que suas funções são a promoção da quimiotaxia e angiogênese, manutenção do meio úmido, aceleração do processo de granulação tecidual, facilitação da entrada de fatores de crescimento, promoção da mitose e proliferação celular, atuação sobre a membrana celular, aumentando sua permeabilidade, auxílio no debridamento autolítico e bactericidas para o *S. aureus*. Concluem serem os mesmos recomendados para utilização, sustentado por pelo menos um estudo clínico aberto ou estudo clínico controlado para queimaduras e tratamento de manifestações cutâneas de deficiência sistêmica desses ácidos, e aguardam evidências para demais utilizações em humanos, pois, os estudos ainda estão na fase *in vitro* ou em animais.

Após a revisão da literatura, sobre o uso de ácidos graxos na cicatrização e seus possíveis mecanismos de ação, constata-se que os achados são controversos, não havendo, portanto, consenso para tal.

Os constituintes químicos do OCC são importantes elementos nutricionais, econômicos e de saúde, principalmente, para um país em desenvolvimento, onde cerca de 65 – 80% das pessoas dependem, exclusivamente, das plantas medicinais para os cuidados básicos de saúde (AGRA *et al.*, 2008).

Foi constatado que a polpa possui, predominantemente, lipídios, um elevado teor de fibra alimentar bem como presença de compostos fenólicos e

carotenóides totais, os quais estão associados à prevenção de processos oxidativos (LIMA *et al.*, 2007).

No Brasil, em 2006, foram extraídas 5.351 t de pequi, com destaque para a região Nordeste com 53,76% da produção nacional, sendo o Estado do Ceará líder dessa produção, com 32,9%, especificamente, na região do Cariri, tendo o município do Crato como seu maior representante com 47,05% desse total. Isso pode ser explicado por se tratar de áreas de preservação ambiental, cultura local de consumo do fruto, ou áreas de grandes acidentes geográficos que dificultam a expansão agrícola (ROCHA *et al.*, 2008).

Indubitavelmente, sua utilização é indispensável na alimentação das populações residentes ao redor das áreas de ocorrência da espécie, fornecendo aporte energético e nutricional. Porém, como oleaginosa, o óleo pode ser utilizado na indústria cosmética, na produção de sabão e como produto medicinal, embora, como fármaco, o suporte de informações é empírico (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

- **Toxicidade oral aguda**

Conforme o exposto acima, contata-se a necessidade de avaliação farmacológica da espécie e, para viabilizar as possíveis, aplicações é fundamental conhecer especificamente, o potencial tóxico desse produto, o qual é realizado através da avaliação da toxicidade oral aguda, que foi obtida pela dose única. Muito embora a composição do OCC seja de ácidos graxos, a utilização desse teste justifica-se por o mesmo não ter sido estudado anteriormente e, portanto, é desconhecido seu potencial nocivo.

Os benefícios técnicos e socioeconômicos do teste de toxicidade oral são decorrentes da demonstração de inocuidade do produto, pois, ele poderá ocasionar reações indesejáveis nos indivíduos usuários do mesmo (HERRERA e SIMÓN, 2005).

Não foi observado morte ou qualquer outro sinal de toxicidade nos animais tratados com a dose de 2.000 mg/Kg do OCC durante o estudo. Em observações clínicas realizadas como alterações do sistema respiratório, sistema

nervoso central e periférico somático e autônomo e sistema locomotor, não se notaram alterações comportamentais dos animais, nem qualquer sinal de toxicidade.

A sobrevivência de 100% dos animais em doses de 2.000 mg/Kg indica que este óleo pode ser considerado, segundo a classificação da União Européia, como “sem classificar” quanto à toxicidade e que, por analogia, a sua DL<sub>50</sub> por via oral é superior a este valor (LOPES *et al.*, 2005).

- **Cicatrização de feridas cutâneas abertas**

Determinada a segurança da administração do óleo, procedeu-se a avaliação do mesmo na cicatrização de feridas cutâneas abertas, realizadas através de incisão no dorso torácico de ratos da linhagem Wistar. A escolha do animal se deu devido à facilidade de manuseio e acomodação, resistência à manipulação, agressões cirúrgicas e a processos infecciosos, sendo amplamente utilizado em estudos experimentais (GARROS *et al.*, 2006).

O rato possui uma cicatrização mais rápida em relação aos humanos e sua pele apresenta diferença importante: a ausência de um limite definido entre a derme papilar e a derme reticular, sua derme é mais espessa, não apresenta tecido gorduroso subcutâneo, os vasos sanguíneos, responsáveis pela irrigação cutânea, são subdérmicos em ambos e apresentam as mesmas alterações de perfusão de macro e microvasculação (MAGALHÃES, 2007).

A avaliação macroscópica realizou-se através da morfometria e dos parâmetros contidos na escala PUSH, consistindo na área, quantidade de exsudato e tipo de tecido no leito da ferida, utilizada apenas para nortear os aspectos clínicos do processo cicatricial. A escala é recomendada como instrumento de fácil aplicação e útil para avaliação da cicatrização das feridas, num período de tempo, permitindo monitorar resultados curativos globais (SANTOS *et al.*, 2005).

A avaliação do processo cicatricial se deu, *in vivo*, do ponto de vista da cinética da área ulcerada ao longo do tempo, requerendo medições sucessivas numa mesma unidade experimental, caracterizada pela contração temporal da ferida em relação à área inicial e à taxa média de reparação em cm<sup>2</sup>.

Segundo Magalhães (2007), nos levantamentos bibliográficos de estudos experimentais, para análise dos períodos de cicatrização de feridas, os desenhos variam de 3 a 30 dias. Deste modo, considerou-se não haver um consenso ou protocolo oficial de tratamento para reparação tecidual.

Nesta pesquisa, considerou-se a experiência empírica dos profissionais da saúde que realizam a mensuração de feridas, para acompanhamento da retração, num período médio de 72 horas, gerando seis avaliações no período de 16 dias, incluindo o dia zero, aceito como padrão.

Não foi usada droga padrão como controle positivo, pois, não existe uma cobertura específica para determinada ferida, tampouco uma cobertura específica que atenda às diversas feridas e suas peculiaridades. Nesta investigação, entende-se por cobertura, todo material, substância ou produto aplicado sobre a ferida (GOMES e BORGES, 2008).

A cicatrização de feridas é um processo dinâmico o qual envolve fenômenos bioquímicos e fisiológicos, ocorrendo em um meio harmônico para garantir a restauração tecidual, e consiste numa perfeita e coordenada cascata de eventos celulares e moleculares que interagem trazendo o reparo e a regeneração tissular (MAGALHÃES *et al.*, 2008).

Esses eventos dinâmicos e coordenados devem favorecer a reparação tecidual que exige um ambiente local facilitador da epitelização, da formação de colágeno, da angiogênese e da contração da ferida (BORGES, 2008b). Envolve também a produção de mediadores solúveis e componentes da matriz extracelular pelas células residentes, queratinócitos, fibroblastos, células endoteliais e células nervosas, e infiltrado leucocitário (PEREIRA *et al.*, 2008)

O exsudato seroso é conceituado como um material fluido extravasante dos vasos, especificamente, do soro sanguíneo, resultante de um processo inflamatório, e rico em proteínas e derivados celulares (PRADINES, 2007).

Um componente importante do exsudato inflamatório é o fibrinogênio que, rapidamente, se transforma em fibrina, e, por sua vez, forma uma rede em cujas malhas se depositam os fibroblastos. Estes, fornecem um conjunto o qual constitui

um alicerce onde as células epiteliais se entrelaçam. Porém, o excesso de fibrina cria uma barreira à migração celular e à deposição de fibroblasto (BORGES, 2008b).

Uma produção excessiva de exsudato pode ocasionar maceração e escoriação da pele circundante, e, também, levar à infecção, a um aumento na hipersensibilidade, além de causar mau cheiro, retardando o processo cicatricial (MÜNTER *et al.*, 2006).

A partir das observações feitas acima, pode-se inferir que uma quantidade pequena de exsudato, na fase inflamatória, desempenha um importante papel no preparo do leito da ferida para a formação do tecido de granulação que acontece na fase proliferativa.

O tecido de granulação é caracterizado por um tecido conjuntivo frouxo, rico em vasos neoformados, além de conter células inflamatórias de perimeio e apresentar aspecto de pequenos grânulos vermelhos (PEREIRA, ALMEIDA e VIANNA, 2002).

A angiogênese e a fibroplasia são as marcas características do início da formação do tecido de granulação, que também é composto de macrófagos, fibroblastos e vasos neoformados, suportados por uma matriz frouxa de fibronectina, ácido hialurônico e colágeno tipos I e II. É um tecido edematoso, extremamente exsudativo, o qual sangra com facilidade (HATANAKA e CURI, 2007).

A formação do tecido de granulação acontece na fase proliferativa da cicatrização, tendo os fibroblastos um papel de destaque por produzirem elastina, fibronectina, glicosaminoglicanos e proteases. Nesta fase, é fundamental a presença de vitamina A, pois, a mesma, é capaz de estimular os fibroblastos, à deposição de colágeno e à formação do tecido conectivo (MAGALHÃES *et al.*, 2008).

A vitamina A, após unir-se às proteínas, torna-se um composto essencial à formação e à manutenção da integridade do tecido epitelial e, a sua deficiência, provoca retardo na epitelização, na síntese de colágeno e a diminuição da resistência à infecção, por acarretar uma redução na produção de macrófagos (BORGES, 2008b).

A polpa do pequi possui uma grande quantidade de carotenóides e alguns possuem atividade provitamina A, com média em torno de 200.000 UI. Os carotenóides constituem um grupo de compostos lipossolúveis amplamente distribuídos entre as plantas e alguns animais e, ainda tem sua importância, segundo estudos epidemiológicos, na redução do risco de incidência de câncer e doenças cardiovasculares, bem como na proteção de membranas celulares e lipoproteínas contra danos oxidativos (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

No estudo alguns animais apresentaram necrose no leito da ferida e necessitaram de desbridamento mecânico. A presença do tecido necrótico e esfacelo, no leito da ferida, aumenta o risco de infecção e retarda o processo de cicatrização, uma vez que as feridas só se epitelizam na ausência deles e, ao serem detectados, devem ser removidos (BORGES, 2008c).

O debridamento reduz a biocarga da ferida ao reduzir o volume de micróbios presentes nela, controla e, potencialmente, previne infecções, facilita a visualização das bordas e leito e, no nível molecular, os níveis de proteases e citocinas, estão mais semelhantes aos das feridas agudas (RAMUNDO, 2007).

O terceiro parâmetro avaliado foi a área das feridas, sua variação e conseqüente fechamento. As feridas do grupo controle apresentaram uma contração média de  $4,23 \pm 0,35 \text{ cm}^2$ , enquanto as feridas do grupo OCC mostraram uma contração média de  $6,25 \pm 0,51 \text{ cm}^2$ . A taxa de fechamento foi de 4 e 6% nos grupos controle e OCC, respectivamente.

A mensuração do tamanho da ferida é um parâmetro de acompanhamento básico padrão, sendo utilizada como indicador do processo de cicatrização. Contudo, pode apresentar problemas relacionados à habilidade clínica do examinador em definir a borda da ferida, não podendo ser controlada, e gerando mudanças no tamanho com o debridamento, embora a ferida melhore quando o tecido necrótico é removido (NIX, 2007).

Como observado, houve aumento da área da ferida, talvez em função do tecido necrótico e do seu desbridamento. Um aumento significativo da área ulcerada da ferida, do grupo referência, tratado com clostebol e sulfato de neomicina, no terceiro dia de pós-operatório, foi percebido na pesquisa feita por Magalhães *et al.*

(2008). Contudo, no 12º dia não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Fato observado também por Marques *et al.* (2004), onde o grupo referência recebeu vaselina estéril.

A contração da ferida é um aspecto importante a ser considerado quando a cicatrização se dá por segunda intenção devido à redução do tamanho da falha do tecido frouxo e, deste modo, reduz a quantidade do tecido de granulação. Os miofibroblastos são os responsáveis pela contração da ferida e sua formação provém dos fibroblastos estimulados pelo estresse mecânico exercido no seu leito (DOUGHTY e SPARKS-DEFRIESE, 2007).

Um aspecto importante no processo de cicatrização é o estado nutricional acompanhado pelo peso dos animais. Observou-se que não houve alteração significativa dos pesos dos animais durante o experimento. As alterações nutricionais interferem na cicatrização. As proteínas séricas são uma fonte de nutrição e funcionam como um sistema tampão. O estado de má nutrição ou de inanição pode levar à diminuição da albumina sérica e das proteínas totais, podendo acarretar numa diminuição na resposta imune, inflamatória, além de demandar um tempo maior na aquisição de resistência do tecido de granulação, mesmo não havendo diminuição da resistência final da cicatriz, caso o indivíduo retorne às condições nutricionais normais (BORGES, 2008b).

Para complementar a avaliação do efeito cicatrizante do OCC, os tecidos foram analisados através da histologia, utilizando-se a microscopia ótica e a microscopia de força atômica.

A microscopia ótica revelou: os tecidos do grupo controle não apresentavam angiogênese, poucas fibras colágenas e mais fibrócitos e, os do grupo OCC, por sua vez, evidenciaram incremento importante de colágeno, pouco edema, mais fibroblastos e angiogênese.

A microscopia de força atômica demonstrou ser um valioso instrumento em confirmar informações e significados nos sistemas biológicos que, usualmente, não podem ser acessados através de outras técnicas microscópicas. No grupo controle, evidenciou-se a presença de fibroblastos, intensa flexibilidade do tecido cicatricial e, as feridas do grupo OCC, apresentaram estruturas circulares

compatíveis com uma intensa angiogênese, além de vasta superfície de tecido cicatricial extraordinariamente organizado com a presença de um número maior de fibroblastos com mobilidade e flexibilidade característicos do tecido cicatricial. Esses dados corroboram com os achados obtidos através da análise em microscopia ótica.

Os fibroblastos são as células mais comuns do tecido conjuntivo e apresentam intensa atividade de síntese de colágeno, elastina, glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas constituintes da matriz extracelular. E, também, possuem citoplasma abundante e muitos prolongamentos, núcleo ovóide grande e fracamente corado, com cromatina fina e nucléolo proeminente, sendo o citoplasma rico em retículo endoplasmático rugoso e o aparelho de Golgi bem desenvolvido (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004).

Ainda de acordo com os autores supracitados, os fibrócitos são células metabolicamente quiescentes com aspecto fusiforme, os quais possuem poucos prolongamentos citoplasmáticos, núcleo menor, mais escuro e mais alongado do que o do fibroblasto. Além do mais seu citoplasma é acidófilo, com pouca quantidade de retículo endoplasmático rugoso.

A fase proliferativa tem duração de 12 a 14 dias e nela ocorre a neoangiogênese, produção de colágeno pelos fibroblastos e intensa migração celular, principalmente de queratinócitos, promovendo a reepitelização. A migração e ativação dos fibroblastos ocorrem em decorrência de mediadores liberados, e, essencialmente, pelos macrófagos, destacando-se os fatores de crescimento TGF- $\alpha$  (Fator de crescimento transformante-alfa) e o VEGF-A (Fator de crescimento vascular endotelial-A), resultando numa produção aumentada de colágeno e produzindo um tecido conjuntivo mais forte e elástico (HATANAKA e CURI, 2007).

Os macrófagos sintetizam óxido nítrico, colagenase, elastase, inibidores teciduais da matriz de metaloproteases, e fatores de crescimento que estimulam a neoangiogênese, migração e proliferação dos fibroblastos e síntese do tecido conjuntivo, sendo considerada uma célula essencial ao reparo tecidual (DOUGHTY e SPARKS-DEFRIESE, 2007).

Pereira *et al.* (2008), destacam a importância dos neutrófilos e macrófagos na secreção de citocinas e fatores de crescimento. Os autores

constatarem que os ácidos graxos oléico e linoléico foram capazes de estimular os neutrófilos a aumentar a liberação de VEGF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , os quais estão relacionados à angiogênese e ativação das células endoteliais, respectivamente.

Um outro aspecto histológico observado nas feridas do grupo OCC foi a quantidade maior de colágeno quando comparado ao grupo controle. Posto que o mesmo é a mais abundante proteína do tecido conjuntivo. Cada unidade possui três subunidades polipeptídicas, as quais são as cadeias  $\alpha$  enoveladas juntas, na forma de uma tríplice hélice. Existem ligações cruzadas covalentes dentro e entre as cadeias  $\alpha$  constituintes, que conferem grande força tênsil à molécula. O colágeno tipo I é responsável por aproximadamente 90% do colágeno total do corpo (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2004).

No estudo desenvolvido por Magalhães (2007), o grupo de animais tratados com triglicerídeos, e entre eles o ácido linoléico, apresentou uma quantidade de colágeno significativamente maior que a observada no grupo controle.

O colágeno apresentou-se mais organizado no grupo OCC, não ocorrendo a mesma situação no grupo controle, indicando estarem as feridas deste grupo OCC na fase de remodelamento do tecido, caracterizada por essa reorganização e aumento da resistência da cicatriz, a qual adquire maior força tênsil e empalidece (HATANAKA e CURI, 2007).

Esses achados foram observados por Antonio (2005) no grupo tratado com alfazema de caboclo (*Hypstis suaveolens*), apenas no 21º dia de pós-operatório. Isso demonstra o quanto o OCC acelera as etapas do processo cicatricial, do ponto de vista histológico, provavelmente, em decorrência dos seus ácidos graxos oléico e linoléico, constatação corroborada por Marques *et al.* (2004).

Os achados morfométricos e histológicos sugerem que os ácidos graxos oléico e linoléico, contidos no OCC, associado às inferências da literatura, possivelmente, estimulam os neutrófilos e macrófagos a liberarem citocinas e fatores de crescimento. Principalmente, TGF- $\alpha$ , VEGF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , que atuarão nos fibroblastos, os quais produzirão colágeno e estimulam a neoangiogênese, favorecendo, portanto, o processo de cicatrização de feridas cutâneas abertas.

- **Atividade antiulcerogênica e possíveis mecanismos**

Dando prosseguimento aos objetivos da presente pesquisa, outra propriedade farmacológica testada para o OCC foi a atividade antiulcerogênica nos modelos de úlcera gástrica induzida por etanol e AAS, bem como o envolvimento das prostaglandinas, receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$ , óxido nítrico e canais  $K_{ATP}$ .

O estudo da atividade antiulcerogênica é um dos mais frequentes objetos de interesse da comunidade acadêmica de produtos naturais. A título de exemplo, em consulta ao banco de teses da CAPES, no período de 2002 a 2007, usando o termo “gastroproteção”, encontrou-se 12 trabalhos, entre dissertações e teses.

Essa constância pode ser atribuída, em parte, pelos altos custos dos medicamentos sintéticos para os transtornos decorrentes da úlcera gástrica, desestimulando seu uso e favorecendo-o pelas comunidades locais, como uma alternativa de baixo custo e fácil acesso para o alívio dos sintomas associados (SILVA *et al.*, 2006).

Entre as pesquisas que avaliaram o efeito gastroprotetor de plantas pode-se citar: os estudos realizados por Campos (2002) com *Paullinia cupana* (Guaraná), Leite (2004) com extrato hexânico e etanólico de *Momordica charantia* (Melão-de-São-Caetano), Pereira (2006) e Alencar (2006), ambos com *Momordica charantia* (Melão-de-São-Caetano), Campos (2008) com uma flavona de *Lonchocarpus araripensis* (Angelim), Carvalho (2008) com uma glicosilxantona da *Mangifera indica* (Manga) e Leite *et al.* (2009) com o óleo essencial de *Vanillosmopsis arborea* (Candeeiro), por exemplo. No entanto, resente-se de estudos cuja atividade gastroprotetora do OCC é avaliada.

Como já referenciado acima, o OCC é rico em ácidos graxos insaturados, sendo estes, relativamente, pouco estudados na literatura internacional quanto à sua atividade gastroprotetora.

Prichard *et al.* (1988), realizaram estudo clínico duplo-cego com 20 voluntários saudáveis, que receberam durante duas semanas óleo de prímula (cápsulas com 2 g), o qual possui 72% de ácido linoléico e 8-9% de ácido gama-linolênico ou óleo de oliva (cápsula com 2 g), apresentando, em sua composição

72% de ácido oléico e 8% de ácido linoléico e cinco doses de aspirina (300 mg). Os autores evidenciaram que a suplementação dietética com ácido linoléico e gama-linolênico pode aumentar a liberação gástrica de PGE<sub>2</sub>. Não houve alteração do pH gástricos nos grupos e ocorreu diminuição da liberação de prostaglandinas no estômago na presença de aspirina, sugerindo, portanto, ser possível o mecanismo de ação dos mesmos pelo incremento na disponibilidade do substrato.

Mandel *et al.* (1994), testaram o ácido araquidônico, ácido dihomo-gama-linolênico, ácido linoléico e ácido oléico em modelos de úlcera gástrica induzidos pelos ácidos taurocólico, aspirina acidificada e etanol e, com isso, constataram que todos causaram gastroproteção. Porém, os ácidos: araquidônico e dihomo-gama-linolênico elevaram, significativamente, as PGEs. Também observam a falha em realizar correlação absoluta entre gastroproteção e elevação das prostaglandinas, visto que o aumento das mesmas, embora associado à gastroproteção, não parece ter um único mecanismo para proteção medido por ácidos graxos.

Na pesquisa realizada por Manjari e Das (2000), a suplementação de ácidos graxos poliinsaturados diminuem os níveis de produtos da peroxidação lipídica, proteção da mucosa gástrica contra o dano induzido por esteróides, e elevam os níveis de óxido nítrico nos tecidos; sugerem que os baixos níveis de ácidos graxos poliinsaturados, óxido nítrico e nível aumentado de radicais livres, desempenhem um papel significativo no dano da mucosa gástrica.

Alzoghaibi (2007), relata que o ácido oléico protegeu a mucosa gástrica dos efeitos nocivos da reperfusão isquêmica, além de reduzir os níveis de estresse oxidativo, fato não observado com o ácido linoléico. Além disso, o autor indica o ácido oléico como antioxidante e antiinflamatório com papel na proteção gástrica, e o ácido araquidônico como mediador da lesão gástrica.

Neste estudo, a atividade gastroprotetora foi testada em camundongos Swiss-Webster, ressaltando-se que o estômago dos roedores apresenta uma dupla distribuição mucosa, onde o terço proximal é revestido por epitélio semelhante ao esôfago, pavimentoso estratificado. As demais porções são recobertas por epitélio glandular cilíndrico/glandular, de forma que, ao usar os modelos de doença ulcerosa,

deve-se considerar a possibilidade de instalação de úlceras na mucosa não secretora (SCHANAIDER e SILVA, 2004).

A atividade antiulcerogênica de uma substância pode ser determinada, em animais de experimentação, frente a três modelos agudos: indução de lesões gástricas por medicamento (principalmente DAINES, como aspirina e indometacina), por estresse e por álcool. Eles são os mais utilizados por representarem os agentes etiológicos mais comuns envolvidos na patogênese da úlcera gástrica humana (LAPA *et al.*, 2008).

A lesão gástrica induzida por etanol em concentrações elevadas produz uma proporção significativa de úlceras independentes da secreção ácida (LAPA *et al.*, 2008). Ela acontece em decorrência da diminuição do fluxo sanguíneo para a mucosa, inibição da produção de bicarbonato e PGs, aumento da histamina e influxo de cálcio, diminuição do muco e glutatona, além da geração de radicais livres e leucotrienos (SINGH e MANJUMDAR, 1999; MANJARI e DAS, 2000; SILVERIO *et al.*, 2008).

O ácido acetilsalicílico é um DAINE inibidor não-seletivo irreversível da COX, pois, acetila e inibe ambas as enzimas covalentemente, onde, em doses baixas (< 100 mg/dia), inibe, de modo preferencial, mas não exclusivamente, a COX-1. Porém, quando aplicado em doses mais altas, inibe tanto a COX-1 quanto a COX-2, de forma que produzem lesões gástricas, conseqüentemente, por inibirem a síntese de prostaglandinas (SMYTH e FITZGERALD, 2007).

Leite (2004), ao estudar a atividade gastroprotetora de *Momordica charantia* (Melão-de-São-Caetano), do ponto de vista histológico, verificou que as úlceras induzidas por etanol apresentaram congestão, hemorragia e necrose moderada da mucosa gástrica sem erosões enquanto as lesões por ácido acetilsalicílico evidenciaram congestão e edema.

A administração oral do OCC, nas doses de 200 e 400 mg/Kg, foi capaz de prevenir as lesões gástricas induzidas pelo etanol<sub>abs</sub> em 60,55 e 56,99%, respectivamente. Uma redução significativa ( $p < 0,05$ ) quando comparadas ao grupo Controle, porém, sem significância entre as doses testadas. Portanto, sem efeito dose-dependente.

As úlceras gástricas induzidas por AAS também foram prevenidas, de forma significativa, quando comparadas ao grupo Controle com a administração oral do OCC, com percentuais de inibição de 69,27% na dose de 200 mg/Kg e 50,48% na dose de 400 mg/Kg. A redução na dose de 200 mg/Kg foi maior do que na de 400 mg/Kg, com  $p < 0,01$  e  $p < 0,001$ , respectivamente. O que denota ter sido a dose de 200 mg/Kg mais potente e eficaz.

A proteção contra a ulceração gástrica induzida pelo etanol<sub>abs</sub> e DAINes, como o AAS, pode acontecer em decorrência da inibição da via 5-Lipooxigenase ou pela atividade dos antagonistas de leucotrienos (SINGH e MANJUMDAR, 1999).

Baseado nos resultados obtidos, os quais demonstraram o efeito antiulcerogênico do OCC, na dose de 200 mg/Kg, frente às lesões gástricas induzidas por etanol, decidiu-se verificar os possíveis mecanismos envolvidos nessa atividade, investigando se o efeito gastroprotetor do OCC é sensível ao bloqueio das prostaglandinas, receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$ , óxido nítrico e canais  $K_{ATP}$  pela indometacina, ioimbina, L-NAME e glibenclamida, respectivamente.

As prostaglandinas, sendo um grupo de ácidos graxos, foram isoladas inicialmente, do líquido seminal, em 1936 por Von Euler, nome esse recebido por se acreditar ser a mesma uma secreção prostática. As principais prostaglandinas que realizam a defesa gástrica são as  $PGE_2$  e  $PGI_2$  e seus receptores  $EP_2/EP_4$  e  $IP$  são derivados, principalmente, da COX-1. Já as derivadas da COX-2 têm importância na manutenção do aporte sanguíneo (WALLACE, 2008).

Apresentam ações diversas e, sobre a mucosa gástrica, produzem efeito citoprotetor por meio de uma aumentada secreção de muco e bicarbonato, secreção diminuída de ácido gástrico e efeito vasodilatador o qual, em consequência, aumentaria o fluxo sanguíneo para o estômago (SCHELLACK, 2005; MCQUAID, 2007).

O uso de DAINes, como a indometacina, um inibidor não-seletivo da COX, provoca no estômago efeitos locais observados pela citotoxicidade direta das células epiteliais. Além disso, promove difusão retrógrada do ácido gástrico e impede a agregação plaquetária, e sistêmicos, caracterizados pela redução do fluxo

sanguíneo na mucosa, do muco, bicarbonato e angiogênese, e o aumento da aderência leucocitária (WALLACE, 2008).

A inibição da síntese de prostaglandinas endógenas, mediada pela administração de indometacina (10 mg/Kg, v.o.) nos animais, foi capaz de bloquear o efeito gastroprotetor do OCC nas úlceras gástricas induzidas por etanol<sub>abs</sub>, indicando que a produção de prostaglandinas parece estar envolvida no mecanismo protetor desse óleo.

A secreção dos sucos digestivos é controlada, em sua maior parte, pelas fibras parassimpáticas, onde os neurônios pré-ganglionares ficam no tronco cerebral ou na medula espinhal sacra, enquanto os neurônios pós-ganglionares ficam situados na parede dos órgãos (GUYTON, 1988). Os receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$ , inibem a atividade de adenilato ciclase, provocam redução dos níveis de adenosina monofosfato cíclico intracelular (AMPc) e promovem relaxamento do músculo liso gastrintestinal (HOFFMAN, 2007a).

A modulação da atividade dos receptores  $\alpha_2$  periféricos, localizados nos gânglios parassimpáticos intramural, diminui a descarga vagal da acetilcolina, a qual reduz a secreção e motilidade gástrica e aumenta o fluxo sanguíneo (YELKEN *et al.*, 1999). Gyires *et al.* (2000) e Gyires, Müllner e Rónai (2000), indicam que os receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$  pré-sinápticos estão envolvidos na regulação da secreção do ácido gástrico e são efetivos na proteção contra agentes químicos, como AAS e etanol, e físicos, sendo que os seus efeitos anti-secretórios podem ser mediado por esses receptores centrais e periféricos.

Leite *et al.* (2009), identificaram que o óleo essencial do caule de *Vanillosmopsis arborea* (Candeeiro), nas doses de 200 e 400 mg/Kg, preveniu a lesão aguda hemorrágica da mucosa induzida por etanol, sugerindo que o mesmo atua como agonista dos receptores  $\alpha_2$  e o seu mecanismo de ação envolve uma ativação dos receptores  $\alpha_2$  periféricos.

Nesta pesquisa, a administração de ioimbina (2 mg/Kg, i.p.), um alcalóide indólico que promove a liberação de neurotransmissores, bloqueando os receptores  $\alpha_2$  pré-sináptico (HOFFMAN, 2007b), inibiu o efeito gastroprotetor do OCC. Os

achados sugerem que o OCC parece requer a ativação dos receptores  $\alpha_2$  para promoção do seu efeito gastroprotetor.

O óxido nítrico é uma molécula sinalizadora gasosa difundida, rapidamente, em todas as membranas e reguladora de uma ampla variedade de processos fisiológicos e fisiopatológicos. É sintetizado por uma ou mais de três isoenzimas NO sintetase intimamente relacionadas, NOS neuronal, NOS induzível e NOS endotelial, produtoras de NO, a partir da L-arginina em uma reação dependente de oxigênio e NADPH (JAFFREY, 2007).

O NO endógeno tem dupla ação no trato gastrointestinal, um efeito protetor mediado pela NOSe e um efeito pró-ulcerativo com participação do NOSi através da produção de radicais livres, com ação citotóxica. O NOSe é o principal mediador para acelerar a cicatrização de úlceras gástricas, mantendo a integridade do epitélio mucoso, regulando o fluxo sanguíneo e estimulando a síntese e secreção do muco gástrico (PAN *et al.*, 2005).

A principal estratégia para inibir a produção de NO tecidual é o uso de inibidores da NOS, pois, a maioria desses inibidores é de análogos da arginina que se ligam ao local de ligação da NOS arginina, como é o caso da N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina-metilester (L-NAME): um inibidor NOS menos seletivo (JAFFREY, 2007).

Os resultados obtidos com a avaliação do papel do óxido nítrico, no efeito gastroprotetor do OCC na lesão gástrica induzida por etanol, mostram que o L-NAME (10 mg/Kg, i.p.) conseguiu reverter a ação do OCC na proteção da mucosa gástrica, indicando parecer o efeito do OCC dependente da presença NO, pois, a inibição da produção de NO endógeno reverteu seu efeito gastroprotetor.

Os canais K<sub>ATP</sub> fazem parte de um grupo de proteínas de membrana que são regulados tendo como base a sensibilidade ao ATP intracelular, que inibe sua atividade (CAMPOS, 2008). Foi observado ser a lesão causada por indometacina agravada pela glibenclamida, um bloqueador dos canais de K<sub>ATP</sub> e que, o mecanismo de ação das prostaglandinas endógenas e exógenas, envolve a ativação dos canais de K<sub>ATP</sub>. Assim, a regulação da abertura e fechamento dos mesmos pode ser um mecanismo de defesa da mucosa gástrica contra agressões externas (PESKAR, EHRLICH e PESKAR, 2002).

Nesse estudo, evidenciou-se que, a glibenclamida (5 mg/Kg, i.p.), reverteu o efeito protetor do OCC, fato sugestivo da possível participação dos canais de  $K_{ATP}$  no efeito gastroprotetor do OCC.

A partir dos resultados obtidos nesta pesquisa, pode-se sugerir que, a ação gastroprotetora do OCC, administrado oralmente na dose de 200 mg/Kg, possivelmente, envolve a participação das prostaglandinas e óxido nítrico, onde poderia estar associada à abertura dos canais  $K_{ATP}$  e à ativação dos receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$  periféricos.

A associação dos mecanismos de proteção gástrica, envolvendo as prostaglandinas, óxido nítrico e canais de  $K_{ATP}$ , foram evidenciados e sugeridos por Campos (2008), Carvalho (2008) e Guedes *et al.* (2008), os quais estudaram os efeitos gastroprotetores de uma flavona, de uma glicoxantona e de um diterpeno, respectivamente.

A importância da presente pesquisa baseia-se no fato de que, pela primeira vez, foram demonstrados os efeitos cicatrizantes e gastroprotetor do OCC possuidor de ácidos graxos em feridas cutâneas abertas e em úlceras induzidas por etanol e AAS.

No entanto, maiores esclarecimentos se fazem necessários a partir das substâncias isoladas e suas bases moleculares que envolvem seus efeitos, além de estudos clínicos, *a posteriori*, com potencial terapêutico para o desenvolvimento de um fitoterápico adjuvante no tratamento de feridas e afecções irritativas do trato gastrointestinal.

## 7 CONCLUSÕES

- A administração oral aguda de OCC é segura e apresenta baixa toxicidade, pois, a administração oral de uma única dose de 2000 mg/Kg, da substância em 14 dias, não induziu a morte ou outro sinal qualquer de toxicidade e, portanto, sua DL<sub>50</sub> está acima da dose testada, sendo a mesma considerada como “sem classificar”.
- OCC apresentou atividade cicatrizante em modelo de ferida cutânea aberta por incisão, evidenciada pela regressão da área da ferida quando comparada ao grupo Controle;
- A cicatrização, do ponto de vista histológico, no grupo tratado com OCC, foi marcada por quantidade aumentada de fibroblastos, colágeno e neoangiogênese, mostrada pela microscopia ótica e confirmada pela microscopia de força atômica;
- OCC demonstrou atividade gastroprotetora em modelos experimentais de lesão gástrica aguda induzidas por etanol<sub>abs</sub> e AAS, sem efeito dose-dependente, evidenciando eficácia por via oral;
- O estudo do mecanismo citoprotetor do OCC indica um envolvimento, possivelmente, das prostaglandinas endógenas, óxido nítrico, abertura dos canais K<sub>ATP</sub> e ativação dos receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$ ;
- Esse estudo evidencia a ação cicatrizante e gastroprotetora do OCC e fornece indícios de que os ácidos graxos contidos neles são substâncias que podem ser utilizadas para o tratamento dessas afecções.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, R.P. **Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectroscopy**. Baylor University: Allured. 2001.
- AGRA, M.F.; *et al.* Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, n.3, p.472-508, 2008.
- ALBUQUERQUE, V. Mercado farmacêutico mundial pode chegar a US\$ 1,3 trilhão em 2020. **Folha Online**, São Paulo, 13 jun. 2007. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/folha/dinheiro/ult91u304185.shtml>>. Acesso em: 07 out. 2008.
- ALENCAR, J. W.; CRAVEIRO, A. A.; MATOS, F. J. A. Kovats indices as a preselection routine in mass spectra library search of volatiles. **Journal of Natural Products**, 47, 890-892. 1984.
- ALENCAR, J. W.; *et al.* Kovats indices simulation in essential oils analysis. **Química Nova**, 13, 282-284. 1990.
- ALENCAR, M.M.A. **Estudo de gastropatias naturais e uma análise clínico-laboratorial, histológica e identificação da atividade gastroprotetora do extrato etanólico de *Momordica charantia* em gastropatias experimentais induzidas por antiinflamatório em cães**. 2006. 172 f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias), Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2006.
- ALZOGHAIBI, M. Protective effect of oleic acid against acute gastric mucosal lesion induced by ischemia-reperfusion in rat. **The Saudi Journal of Gastroenterology**, v.13, n.1, p.17-20, 2007.
- ANTONIO, F.I. **Aspectos macroscópicos e microscópicos da reparação de feridas cutâneas de camundongos (Swiss-Vallée) tratadas com creme de *Hyptis suaveolens* e *Croton urucurana* Baill.** 2005. 49 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2005.
- AUGUSTO, L.G.S.; GOES, L. Compreensões integradas para a vigilância da saúde em ambiente de floresta: o caso da Chapada do Araripe, Ceará, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2008. Disponível em:<<http://www.scielosp.org/scielo>. Acesso em: 07 Out 2008.
- AUSTREGÉSILO FILHO, P. T. *et al.* Fisionomias da cobertura vegetal da Floresta Nacional do Araripe, Estado do Ceará. **Brasil Florestal**, n. 71, set. 2001.
- BAIE, S.H.; SHEIKH, H.A. The wound healing properties of *Channa striatus*-cetrimide cream – tensile strength measurement. **Journal of Ethnopharmacology**, n.71, p.93-100, 2000.
- BALBINO, C.A.; PEREIRA, L.M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, p.27-51, 2005.

**BANCO DE DADOS DE PLANTAS DO NORDESTE.** Disponível em: <http://www.cnip.org.br/bdpm/ficha.php?cookieBD=cnip7&taxon=1621>. Acesso em: 14 out. 2008.

BORGES, E.L. Evolução da cicatrização. In: BORGES, E.L.; *et al.* **Feridas: como tratar.** 2 ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2008a. p.31-43.

BORGES, E.L. Fatores intervenientes no processo de cicatrização. In: BORGES, E.L.; *et al.* **Feridas: como tratar.** 2 ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2008b. p.45-53.

BORGES, E.L. Limpeza e desbridamento. In: BORGES, E.L.; *et al.* **Feridas: como tratar.** 2 ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2008c. p.113-131.

BRANDÃO K.S.R.; NASCIMENTO, U.M.; SILVA, F.C.; SOUZA, A.G.; CONCEIÇÃO, M.M. Avaliação da estabilidade térmica do óleo de pequi. (*Caryocar coriaceum* seed oil). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E CALORIMETRIA, 5., Poços de Caldas, 2006. **Livro de resumos.** Poços de Caldas: ABRATEC, 2006. p.172.

BRASIL. Ministério da Integração Nacional. Secretaria de Programas Regional. Programa de Sustentabilidade de Espaços Sub-regionais – PROMESO. **Mesorregião da Chapada do Araripe.** [s.d]. Disponível em: [http://www.integracao.gov.br/programas/programasregionais/index.asp?area=spr\\_mes\\_araripe](http://www.integracao.gov.br/programas/programasregionais/index.asp?area=spr_mes_araripe). Data de acesso: 30 out. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 48 de 16 de março de 2004.** Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. DOU. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 88 de 16 de março de 2004.** Dispõe sobre a lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos. DOU. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 90 de 16 de março de 2004.** Dispõe sobre o guia para os estudos de toxicidade de medicamentos fitoterápicos. DOU. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 971 de 03 maio de 2006.** Aprova a política nacional de práticas integrativas e complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. DOU. Poder Executivo, Brasília, DF, 04 de mai. 2006a.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto nº 5.813 de 22 de junho de 2006.** Aprova a política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos e dá outras providências. DOU. Poder Executivo, Brasília, DF, 23 de jun. 2006b.

CALIXTO, J. B. Biodiversidade como fonte de medicamentos. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 55, n. 3, 2003. Disponível em: <<http://cienciaecultura.bvs.br/scielo>. Acesso em: 25 Set 2008.

CAMPOS, A.R. **Estudos neurofarmacológicos de guaraná – *Paullinia cupana* H.B.K.** 2002. 125 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2002.

CAMPOS, D. A. **Efeito gastroprotetor da 3,6-dimetoxi-6", 6"-dimetil [2", 3":7,8]-cromenoflavona isolada de *Lonchocarpus araripensis* Benth em camundongos e possíveis mecanismos.** 2008. 122 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

CARDOSO, C.R.B.; *et al.* Influence of topical administration of n-3 and n-6 essential and n-9 nonessential fatty acids on the healing of cutaneous wounds. **Wound Repair and Regeneration**, v.12, n.2, p.235-243, 2004.

CARVALHO, A.C.S. **Estudos pré-clínicos do efeito gastroprotetor da mangiferina, uma glicosilxantona isolada de *Mangifera indica* L., em modelos experimentais de lesão gástrica aguda.** 2008. 132 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

CHEHTER, L.; *et al.* Úlcera péptica gastroduodenal. In: PRADO, F. C.; RAMOS, J.; VALLE, J. R. **Atualização terapêutica.** 21 ed. São Paulo: Artes Médicas, 2003. p.436-440.

COSTA, I. R; ARAÚJO, F. S. Organização comunitária de um enclave de cerrado sensu stricto no bioma Caatinga, Chapada do Araripe, Barbalha, Ceará. **Acta botânica Brasileira**, v. 21, n. 2, p.281-291, 2007.

COSTA, I. R.; ARAÚJO, F. S.; LIMA-VERDE, L. W. Flora e aspectos auto-ecológicos de um enclave de cerrado na chapada do Araripe, nordeste do Brasil. **Acta botânica brasileira.**, v. 18, n. 4, p.759-770, 2004.

COSTA, M. L. M. Integridade da pele. In: BORK, A. M. T. **Enfermagem baseada em evidências.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 131-165.

DECLAIR, V. Aplicação do triglicerídeos de cadeia média (TCM) na prevenção de úlceras de decúbito. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.47, n.1, p.27-30, 1994.

DJAHANGUIRI B.; SCAND J. **Gastroenterology**. v. 4, n. 3, p. 265 – 257, 1969.

**DISCOVER LIFE.** Disponível em: <http://www.discoverlife.org/mp/20m?kind=Caryocar+coriaceum>. Data de acesso: 10 jan 2009.

DOUGHTY, D.B.; SPARKS-DEFRIESE, B. Wound-healing physiology. In: BRYANT, R.A.; NIX, D.P. **Acute & chronic wounds: current management concepts.** 3 ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2007. p. 56-81.

EDWARDS, J.V.; HOWLEY, P.; COHEN, K. In vitro inhibition of human neutrophil elastase by oleic acid albumin formulations from derivatized cotton wound dressings. **Internacional Journal of Pharmaceutics**, n.284, p.1-12, 2004.

ELISABETSKY, E.; SOUZA, G. C. Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas. In: SIMÕES, C. M. O., *et al.* (org.). **Farmacognosia: da planta**

ao medicamento. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS/UFSC, 2007. Cap. 6, p. 107-122.

EMBRAPA. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. **Recursos genéticos de plantas medicinais e aromáticas: estratégias para conservação e manejo sustentável.** Disponível em: <http://www.cenargen.embrapa.br/antec/plantasm.html>. Data de acesso: 07 out 2008.

ETH LIGHT MICROSCOPY CENTRE. Disponível em: [http://www.lmc.ethz.ch/IZB/research/werner/research/werner1/hires\\_image](http://www.lmc.ethz.ch/IZB/research/werner/research/werner1/hires_image). Data de acesso em: 08 dez 2008.

FACIOLI, N. L.; GONÇALVES, L. A. G. Modificação por via enzimática da composição triglicéridica do óleo de piqui (*Caryocar brasiliense* Camb.). **Química Nova**, v. 21, n. 1, p. 16-19, 1998.

FARNSWORTH, N. R. Testando plantas para novos remédios. In: Wilson, E. O. (ed.). **Biodiversidade**. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1997.

FENAFAR. Mercado de genéricos cresce 45% e movimenta US\$ 994 mi no 1º semestre. **Federação Nacional dos Farmacêuticos.** Disponível em: <http://www.fenafar.org.br/?id=825>. Data de acesso: 07 out 2008.

FRANZ, C. Genetics. In: Hay, R. K. M.; Waterman, P. G. **Volatile oil crops: their biology, biochemistry and production.** Longman Group, Essex. p. 63-96, 1993.

FREDALINA, B.D.; *et al.* Fatty acid compositions in local sea cucumber, *Stichopus chloronotus*, for wound healing. **General Pharmacology**, v.33, p.337-340, 1999.

FREITAS, A. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Núcleo Nacional de Economia da Saúde. **Estrutura de mercado do segmento de fitoterápicos no contexto atual da indústria farmacêutica brasileira.** Brasília. 2007. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf>. Data de acesso: 07 out 2008.

FREITAS FILHO, R.M.; MEDEIROS, S.J. Análise multitemporal da cobertura vegetal em parte da Chapada do Araripe-CE, utilizando técnica de sensoriamento remoto e geoprocessamento. In: Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto, 7.; Curitiba, 1993. **Anais.** São José dos Campos: INPE, 1993. v. 2, p. 73 - 80. Disponível em: <http://marte.dpi.inpe.br/col/sid.inpe.br/iris%401912/2005/07.20.01.58/doc/073-80.pdf>. Acesso em: 30 out. 2008.

FUNDETEC. **Política ambiental e gestão dos recursos naturais para a Bio-região Araripe.** Fundetec: Crato, 1999.

GARROS, I. C., *et al.* Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, n. 3, p. 55-65, 2006.

GEOSALUD. Disponível em: <http://geosalud.com/Digestivo/f1sh0018.jpe>. Data de acesso: 08 dez 2008.

GOMES, F.S.L.; BORGES, E.L. Coberturas. In: BORGES, E.L.; *et al.* **Feridas: como tratar.** 2 ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2008. p.133-178.

GUEDES, M.M.; *et al.* Gastroprotective mechanisms of centipedic acid, a natural diterpene from *Egletes viscosa* LESS. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v.31, n.7, p.1351-1255, 2008.

GUERRA, M. P.; NODARI, R. O. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES, C. M. O., *et al.* (org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS/UFSC, 2007. Cap. 1, p. 13-28.

GUYTON, A.C. **Fisiologia humana**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

GYIRES, K.; *et al.* Alpha-2 adrenergic and opioid receptor-mediated gastroprotection. **Journal of Physiology-Paris**, v.94, n.2, p.117-121, 2000.

GYIRES, K.; MÜLLNER, K.; RÓNAI, A.Z. Functional evidence that gastroprotection can be induced by activation of central  $\alpha 2B$ -adrenoceptor subtypes in the rat. **European Journal of Pharmacology**, v.396, n.2-3, p.131-135, 2000.

HARDY, M.M.; *et al.* Selective cyclooxygenase-2 inhibition does not alter keratinocyte wound responses in the mouse epidermis after abrasion. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.304, n.3, p.959-967, 2003.

HARTMAN, L.; LAGO, R. Rapid preparation of fatty acid methyl esters from lipids. **Laboratory Practice London**, v.8, n.22, p. 475-476, 1973.

HATANAKA, E.; CURI, R. Ácidos graxos e cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, n. 2, p.53-58, 2007.

HENRY, G.E.; *et al.* Antioxidant and cyclooxygenase activities of fatty acids found in food. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, n.50, p.2231-2234, 2002.

HERRERA, W.; SIMÓN, G.G. Estudio de La toxicidad aguda por La via oral de La Amantilla relax procedente de los laboratórios NUTRAMEDIZ, LLC, FL. 2005. Disponível em: <http://www.bionatus.com/nutramedix/pdfs/amantillaefectosedante1.pdf>. Acesso em: 12 dez 2008.

HOFFER, J.L. Anestesia. In: MEEKER, M.H.; ROTHTOCK, J.C. **Cuidados de enfermagem ao paciente cirúrgico**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p. 134-168.

HOFFMAN, B.B. Ativadores de adrenoceptor e outros fármacos simpaticomiméticos. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10 ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007a. p.109-125.

HOFFMAN, B.B. Fármacos antagonistas dos adrenoceptores. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10 ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007b. p.127-141.

IBAMA. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. **Floresta Nacional do Araripe**. Brasília: IBAMA, 1991. 17p.

IBGE/SIDRA – Sistema IBGE de recuperação automática – SIDRA. **Produção Extrativista Vegetal**. Quantidade produzida na extração vegetal por tipo de produto extrativo. 2008. Disponível em: <<http://www.sidra.ibge.gov.br>>

IUCN. 2008. Red list of threatened species. Disponível em: [www.iucnredlist.org](http://www.iucnredlist.org). Acesso em: 28 de out. 2008.

JAFFREY, S.R. Óxido nítrico. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10 ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007. p.275-279.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

KHOURI, J.; et al. Anticlastogenic potencial and antioxidant effects of an aqueous extract of pulp from the pequi tree (*Caryocar brasiliense* Camb). **Genetics and molecular Biology**, v.30, n.2, p.442-448, 2007.

LAPA, A.J.; et al. **Métodos de avaliação da atividade farmacológica de plantas medicinais**. São Paulo: UNIFESP/EPM, 2008.

LEITE, G.O.; et al. Gastroprotective mechanism of Vanillosmopsis arborea bark essential oil. **Fitoterapia**, v.8, p.77-80, 2009.

LEITE, K.L. **Atividade gastroprotetora de *Momordica charantia* em modelos experimentais *in vivo***. 2004. 85 f. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências Veterinárias), Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2004.

LIMA, A.; et al. Composição química e compostos bioativos presentes na polpa e na amêndoa do pequi (*Caryocar brasiliense*, Camb.). **Revista Brasileira Fruticultura**, v.29, n.3, p.695-698, 2007.

LIMA, F. N. **Plantas medicinais comercializadas nos municípios de Crato, Juazeiro do Norte e Barbalha-CE**. 1996. 91 f. Monografia (Especialização em Botânica), Universidade Regional do Cariri, Crato, 1996.

LOPES, R.R.A.; et al. Estudo de toxicidade aguda oral (dose única) de N-carboximetilquitosana. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v.24, n.2, p.242-245, 2005.

LOURO, I. C. O. **O pequizeiro na Chapada do Araripe**. 1984. 15 f. Monografia (Especialização em Educação), Universidade Federal do Ceará/Faculdade de Filosofia do Crato, Crato, 1984.

MAGALHÃES, M.B.B. Anatomia topográfica da pele. In: BORGES, E.L.; et al. **Feridas: como tratar**. 2 ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2008. p.15-30.

MAGALHÃES, M.S.F. **Avaliação do efeito do dersani® e da água de coco liofilizada no modelo cutâneo de cicatrização por segunda intenção em ratos Wistar**. 2007. 178 f. Tese (Doutorado em Cirurgia), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.

MAGALHÃES, M.S.F.; et al. Effect of a combination of médium chain triglycerides, linoleic acid, soy lecithin and vitamins A and E on wound healing in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.23, n.3, p.262-269, 2008.

MANDEL, K.G.; et al. Fatty acid-mediated gastroprotection does not correlate with prostaglandins elevation in rats exposed to various chemical insults. **Veterinary Pathology**, v.31, n.6, p.679-688, 1994.

MANDELBAUM, S. H.; *et al.* Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares parte II. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, n. 5, p. 525-542, set./out., 2003.

MANHEZI, A.C.; BACHION, M.M.; PEREIRA, A.L. Utilização de ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.61, n.5, p.620-629, 2008.

MANJARI, V.; DAS, U.N. Effect of polyunsaturated fatty acids on dexamethasone-induced gastric mucosal damage. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v.62, n.2, p.85-96, 2000.

MARIN, N. (org.). **Assistência farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.

MARQUES, S.R.; *et al.* The effects of topical application of sunflower-seed oil on open wound healing in lambs. **Acta Cirúrgica Brasileira** [serial online]. 2004. v.19, n.3. Disponível em: <http://www.scielo.br/acb>. Acesso em: 08 jan 2009.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil**. 3 ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2007.

MCQUAID, K. R. Fármacos usados no tratamento das doenças gastrintestinais. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10 ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007. p.917-945.

MELO, D. O., *et al.* A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 4, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo>. Acesso em: 06 out 2008.

MELO, J. G., *et al.* Qualidade de produtos a base de plantas medicinais comercializados no Brasil: castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf ) e centela (*Centella asiatica* (L.) Urban). **Acta Botânica Brasileira**, São Paulo, v. 21, n. 1, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo>. Acesso em: 25 Set 2008.

MENEGHIN, P.; VATTIMO, M.F.F. Fisiopatologia do processo cicatricial. In: JORGE, S.A.; DANTAS, S.R. **Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas**. São Paulo: Atheneu, 2003. p.31-42.

MMA. Ministério do Meio Ambiente. Secretaria de Biodiversidade e Floresta. **Áreas prioritárias para conservação, uso sustentável e repartição dos benefícios da biodiversidade brasileira**. 2007. Disponível em: <http://www.mma.gov.br>. Data de acesso: 14 de out. 2008.

MMA. Ministério do Meio Ambiente. **Avaliação e ações prioritárias para a conservação da biodiversidade da caatinga**. Universidade Federal do Pernambuco. Conservation Internacional do Brasil e Fundação Biodiversitas, Brasília. 2002.

MOCHE, D.; *et al.* The linoleic acid metabolite 9Ds-hydroxy-10,12(E,Z)-octadecadienoic acid is a strong proinflammatory mediator in an experimental wound healing model of the rat. **Biomedica Biochimica Acta**, v.49, n.4, p.201-207, 1990.

MORTON, J. J. P.; MALOR, M. H. Evaluation of vulnery activity by an open wound procedure in rats. **Archives International of Pharmacodynamic**, 196, 117-126, 1972.

MOTTER, M.D.S.; *et al.* Índice mitotíc em células epiteliais da brânquia de Guaru (*Poecilia vivipara*) tratados com frações da casca do caule e da folha de pequi (*Caryocar brasiliensis*). **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animals Science**, v. 41, p.221-227, 2004.

MOYNA, P.; HEINZEN, H. Lípidos: química y productos naturales que los contienen. In: SIMÕES, C. M. O., *et al.* (org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS/UFSC, 2007. Cap. 17, p.435-466.

MÜNTER, K.C. Efeito de um curativo com liberação sustentada de prata em úlceras com cicatrização demorada: um estudo CONTOP. **Journal of Wound Care**, v.15, n.5, p. 1-8, 2006.

NIX, D.P. Patient assessment and evaluation of healing. In: BRYANT, R.A.; NIX, D.P. **Acute & chronic wounds: current management concepts**. 3 ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2007. p. 130-148.

OECD. **Guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure**. p. 420. 2001.

OLIVEIRA, I.G.; CARTAXO, S.L.; SILVA, M.A.P. Plantas medicinais utilizadas na farmacopéia popular em Crato, Juazeiro e Barbalha (Ceará, Brasil). **Revista Brasileira de Biociências**, Porto Alegre, v. 5, supl, 1, 2007. Disponível em: <http://www6.ufrgs.br/seerbio/ojs/index.php/rbb/article/view/187/188>. Data de acesso: 07 out 2008.

OLIVEIRA, M.E.B.; *et al.* **Aspectos agrônômicos e de qualidade do pequi**. Fortaleza: Embrapa Agroindústria Tropical, 2008.

PAN, L.; *et al.* Roles of nitric oxide in protective effect of berberine in ethanol-induced gastric ulcer mice. **Acta Pharmacologica Sinica**, v.26, n.11, p.1334-1338, 2005.

PASSOS, X.S.; *et al.* Atividade antifúngica de *Caryocar brasiliensis* (Caryocaraceae) sobre *Cryptococcus neoformans*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v,35, n.6, p.623-627, 2002.

PAULA-JÚNIOR, W. *et al.* Leishmanicidal, antibacterial, and antioxidant activities of *Caryocar brasiliense* Cambess leaves hydroethanolic extract. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.14, supl., p.625-630, 2006.

PEREIRA, B.S. **Avaliação das atividades gastroprotetora e hepatoprotetora dos extratos hexânico e etanólico das folhas de *Momordica charantia* L. em modelo experimental *in vivo***. 2006. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias), Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2006

PEREIRA, C.S.B.; ALMEIDA, C.I.R.; VIANNA, M.R. Imunoexpressão da citoqueratina 16 e do antígeno nuclear Ki-69 no celesteatoma adquirido da orelha média. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v.68, n.4, p.453-460, 2002.

PEREIRA, L.M.; *et al.* Effect of oleic and linoleic acids on the inflammatory phase of wound healing in rats. **Cell Biochemistry and Function**, n.26, p.197-204, 2008.

PEREZ, E. **Diagnose fitoquímica dos frutos de *Caryocar brasiliense* Camb., Caryocaraceae**. 2004. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2004.

PESKAR, B.M.; EHRLICH, K.; PESKAR, B.A. Role of ATP-sensitive potassium channels in prostaglandin-mediated gastroprotection in the rat. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.301, n.3, p.969-974, 2002.

POTTER, P. A. PERRY, A. G. **Fundamentos de enfermagem**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

PRADINES, S.M.S. Conceito e classificação das feridas. **LMFarma Ind. e Com. LTDA**, 2007. Disponível em: <http://www.curatec.com.br/artigos/conceitoferidas.php>. Data de acesso: 09 jan 2009.

PRANDI, R. **Mitologia dos orixás**. São Paulo: Companhia das Letras, 2001.

PRICHARD, P.; *et al.* The effect of dietary fatty acids on the gastric production of prostaglandins and aspirin-induced injury. **Alimentary Pharmacology**, v.2, p.179-184, 1988.

RAMSEY, D.T.; *et al.* Effects of three occlusive dressing materials on healing of fullthickness skin wounds in dogs. **American Journal Veterinary Research**. v. 56, n. 7, p. 941-949, 1995.

RAMUNDO, J.M. Wound debridement. In: BRYANT, R.A.; NIX, D.P. **Acute & chronic wounds: current management concepts**. 3 ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2007. p. 176-192.

REIS, M. S., *et al.* Diversidade e domesticação de plantas medicinais. In: SIMÕES, C. M. O., *et al.* (org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS/UFSC, 2007. Cap. 3, p 45-74.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. **Fundamentos de patologia estrutural e funcional**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

ROBERT, A.; *et al.* Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic and thermal injury. **Gastroenterology**, 77: 433-443, 1979.

ROCHA, M.G.; *et al.* Dinâmica da produção extrativista do pequi no Brasil. In: II Simpósio Internacional Savana Tropicais e IX Simpósio Nacional Cerrado, Brasília, 2008. **Anais...** Brasília: INPE, 2008. Disponível em: [http://simposio.cpac.embrapa.br/simposio%20em%20pc210%20\(Pc210\)/trabalhos\\_pdf/00714\\_trab1\\_ap.pdf](http://simposio.cpac.embrapa.br/simposio%20em%20pc210%20(Pc210)/trabalhos_pdf/00714_trab1_ap.pdf). Acesso em: 08 dez. 2008.

ROESLER, R. *et al.* Atividade antioxidante de frutas do cerrado. **Ciências, Tecnologia e Alimentos**, Campinas, v. 27, n. 1, p. 53-60, jan./mar. 2007.

SANTOS, B. R.; PAIVA, R.; DOMBROSKI, J. L. D.; MARTINOTTO, C.; NOGUEIRA, R. C. & SILVA, A. A. N. Pequiizeiro (*Caryocar brasiliense* Camb.): uma espécie

promissora do cerrado brasileiro. **Boletim Agropecuário da Universidade Federal de Lavras**, 64. 2004. Disponível em: [http://www.editora.ufla.br/BolTecnico/pdf/bol\\_64.pdf](http://www.editora.ufla.br/BolTecnico/pdf/bol_64.pdf). Acesso em 05 de nov. 2008.

SANTOS, E. Começa safra do pequi na Serra do Araripe. **Diário do Nordeste Online**, Fortaleza, 24 jan. 2007. Disponível em: <<http://diariodonordeste.globo.com/materia.asp?codigo=555192>>. Data de acesso: 29 de out. 2008.

SANTOS, H. H. **Manual prático para elaboração de projetos, monografias, dissertações e teses na área da saúde**. 2 ed. João Pessoa: UFBP/Editora Universitária, 2004.

SANTOS, V. L. C. G. *et al.* Adaptação transcultural do pressure ulcer scale for healing (push) para a língua portuguesa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 13, n. 3, p.305-313, maio-junho 2005.

SARAIVA, R.A.; *et al.* Topical anti-inflammatory activity of *Caryocar coriaceum* Wittm. (Caryocaraceae) pulp fruit and seed oils. In: 4th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry; Crato, 2008. **Anais**. Porto de Galinhas: Brazilian Chemical Society, 2008.

SCHANAIDER, A.; SILVA, P.C. Uso de animais em cirurgia experimental. **Acta Cirúrgica Brasileira** [serial online]. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/acb>. Acesso em: 09 jan 2009.

SCHELLACK, G. **Farmacologia: uma abordagem didática**. São Paulo: Editora Fundamento Educacional, 2005.

SCHRÖDER, P. **Cultura e Sociedade no Cariri: Uma bibliografia anotada**. Ministério da Educação. Fundação Joaquim Nabuco. 2000. Disponível em: <http://www.fundaj.gov.br/notitia/servlet/newstorm.ns.presentation.NavigationServlet?publicationCode=16&pageCode=402&textCode=1499&date=currentDate>. Data de acesso: 30 out. 2008.

SILVA, M. A. P.; MEDEIROS FILHO, S. Morfologia de fruto, semente e plântula de piqui (*Caryocar coriaceum* Wittm.). **Revista Ciência Agrônômica**, v. 37, n. 3, p.320-325, 2006a.

SILVA, M. A. P.; MEDEIROS FILHO, S. Emergência de plântulas de pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm.). **Revista Ciência Agrônômica**, v. 37, n. 3, p.381-385, 2006b.

SILVA, M. R. *et al.* Composição em nutrientes e valor energético de pratos tradicionais de goiás, brasil. **Ciências, Tecnologia e Alimentos**, Campinas, supl. 23, p. 140-145, dez. 2003.

SILVA, M.S. *et al.* Plantas medicinais usadas nos distúrbios to trato gastrintestinal no povoado Colônia Treze, Lagarto, SE, Brasil. **Acta Botânica Brasileira**, v.20, n.4, p.815-829, 2006.

SILVÉRIO, M.S.; *et al.* Propriedades farmacológicas do extrato etanólico de *Eremanthus erythropappus* (D.C.) McLeisch (Asteraceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, n.3, p.430-435, 2008.

SINGH, S.; MAJUMDAR, D.K. Evaluation of the gastric antiulcer activity of fixed oil of *Ocimum sanctum* (Holy Basil). **Journal of Ethnopharmacology**, v.65, p.13-19, 1999.

SMELTZER, S. C.; BARE, B. G. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 9 ed. Volume 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SMYTH, E.M; FITZGERALD, G.A. Os eicosanóides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e compostos relacionados. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10 ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2007. p.261-274.

STENHAGEN E; ABRAHAMSON, S; MCLAFFERTY, F.W. **Registry of Mass Spectra Data Base**. Washington DC: Government Printing Office. 1974.

TABARELLI, M.; SILVA, J.M.C. **Áreas e ações prioritárias para a conservação da biodiversidade da caatinga**. Disponível em: [http://www.cepan.org.br/docs/publicacoes/livro\\_caatinga](http://www.cepan.org.br/docs/publicacoes/livro_caatinga). Data de acesso: 07 out 2008.

**THE JOURNAL OF YOUNG INVESTIGATORS**. Disponível em: <http://www.jyi.org/articleimages/1078/originals/img0.jpg>. Data de acesso: 08 de dez 2008.

VERA, R. *et al.* Caracterização física e química de frutos do pequi (*Caryocar brasiliense* Camb.) oriundos de duas regiões no estado de goiás, brasil. **Pesquisa Agropecuária Tropical**, v. 37, n. 2, p. 93-99, jun. 2007.

VICELMO, A. Crato lidera na safra do pequi. **Diário do Nordeste Online**, Fortaleza, 11 dez. 2007. Disponível em: <http://diariodonordeste.globo.com/materia.asp?codigo=555192>. Data de acesso: 29 de out. 2008.

VICELMO, A. Pequi pode ser inserido no cardápio. **Diário do Nordeste Online**, Fortaleza, 04 abr. 2005. Disponível em: <http://diariodonordeste.globo.com/materia.asp?codigo=555192>. Data de acesso: 29 de out. 2008.

WALLACE, J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? **Physiological Reviews**, v.88, p.1547-1565, 2008.

WHO. **World Health Organization**. Disponível em: <http://who.int/whosis/database>. Acesso em 24 set 2008.

WYSOCKI, A.B. Anatomy and physiology of skin and soft tissue. In: BRYANT, R.A.; NIX, D.P. **Acute & chronic wounds: current management concepts**. 3 ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2007. p. 39-55.

YAKO, I.Y.O. **Manual dos procedimentos invasivos realizados no CTI: atuação das enfermeiras**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2000.

YELKEN, B.; *et al.* Clonidine pretreatment inhibits stress-induced gastric ulcer in rats. **Anesthesia & Analgesia**, v.89, p.159-162, 1999.

# APÊNDICES

**Tabela 2.** Área média das feridas nos grupos Controle e OCC no teste de ferida aberta por incisão (cm<sup>2</sup>)

Grupo	Avaliações no Pós-operatório					
	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>
Controle	5,74±0,20	4,58±0,43	3,42±0,27 <sup>++</sup>	1,95±0,21 <sup>+++</sup>	1,12±0,19 <sup>+++</sup>	0,35±0,12 <sup>+++</sup>
OCC	6,20±0,23	6,75±0,67 <sup>a</sup>	5,63±0,85 <sup>b</sup>	3,12±0,62 <sup>***</sup>	1,34±0,37 <sup>***</sup>	0,50±0,19 <sup>***</sup>

Os dados estão expressos como média ± erro padrão da média. Foram analisados utilizando ANOVA, seguida do teste *t* de Student. <sup>a</sup>*p*<0,01 vs 4º dia do P.O. do grupo Controle; <sup>b</sup>*p*<0,01 vs 7º dia do P.O do grupo Controle; <sup>++</sup>*p*<0,01 vs 0 dia do P.O. do grupo Controle; <sup>+++</sup>*p*<0,001 vs 0 dia do P.O. do grupo Controle e <sup>\*\*\*</sup>*p*<0,001 vs 0 dia do P.O. do grupo OCC.

**Tabela 3.** Variação da área da ferida nos grupos Controle e OCC no teste de ferida aberta por incisão

Grupo	Variação da Área da Ferida (cm <sup>2</sup> )
Controle	4,23±0,35
OCC	6,25±0,51 <sup>**</sup>

Variação da área da ferida nos grupos controle e OCC no teste de ferida aberta por incisão. Os dados estão expostos como média ± erro padrão da média da área da ferida. Foram utilizados 10 ratos por grupo. Dados analisados utilizando ANOVA, seguida do teste *t* de Student. <sup>\*\*</sup>*p*<0,01 vs grupo Controle.

**Tabela 4.** Variação ponderal (g)

Grupo	Pós-operatório		
	0°	7°	13°
Controle	225,20±12,32	219,60±11,71	221,40±11,72
OCC	204,60 ±8,19	200,00 ±7,37	201,50± 7,05

Peso médio dos ratos dos dois grupos estudados (Controle e OCC) no teste de ferida aberta por incisão. Os dados estão expostos como média  $\pm$  erro padrão da média do peso dos animais (g). Foram utilizados 10 animais por grupo. Dados analisados utilizando ANOVA, seguida do teste *t* de Student.

**Tabela 5.** Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos

Tratamento	Dose (mg/Kg)	% da Área Ulcerada	% de Inibição
Controle	-	22,46±3,48	-
OCC	200	8,86±2,45*	60,55
OCC	400	9,66±3,10*	56,99

Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos. Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. Foi administrado OCC (200 e 400 mg/kg, v.o.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 1h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Decorridos 30 minutos, os animais foram sacrificados. Foram utilizados 8 animais por grupo. \**p*<0,05 vs controle veículo (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

**Tabela 6.** Papel do óxido nítrico no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos

Tratamento	Dose (mg/Kg)	% da Área Ulcerada	% de Inibição
Controle	-	14,12±3,11	-
OCC	200	2,78±1,04**	80,31
L-NAME	10	27,88±2,82	-
OCC + L-NAME	200 + 10	23,95±5,41	-

Papel do óxido nítrico no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos. Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. Foi administrado OCC (200 mg/kg, v.o.), L-NAME (10 mg/kg, i.p.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 30 min ou 1h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Foi administrada o L-NAME 30 min antes da administração do OCC. Após 1 hora os animais receberam etanol. Decorridos 30 min da administração do etanol, os animais foram sacrificados. Foram utilizados 8 animais por grupo. \*\* $p < 0,01$  vs controle (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

**Tabela 7.** Papel das prostaglandinas (PG's) no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos

Tratamento	Dose (mg/Kg)	% da Área Ulcerada	% de Inibição
Controle	-	21,80±2,11	-
OCC	200	11,23±3,25*	48,49
Indometacina	10	22,70±3,40	-
OCC + Indometacina	200 + 10	20,09±3,34	7,84

Papel das prostaglandinas (PG's) no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos. Os valores representam a média ± E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. Foi administrado OCC (200 mg/kg, v.o.), indometacina (10 mg/kg, v.o.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 30 min ou 1h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Foi administrada a indometacina 30 min antes da administração do OCC. Após 1 hora os animais receberam etanol. Decorridos 30 min da administração do etanol, os animais foram sacrificados. Foram utilizados 8 animais por grupo. \* $p < 0,05$  vs controle (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

**Tabela 8.** Papel dos canais  $K_{ATP}$  no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos

Tratamento	Dose (mg/Kg)	% da Área Ulcerada	% de Inibição
Controle	-	14,12±3,11	-
OCC	200	2,78±1,04**	80,31
Glibenclamida	5	11,80±2,99	16,43
OCC + Glibenclamida	200 + 5	18,05±4,54	-27,83

Papel dos canais  $K_{ATP}$  no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos. Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. Foi administrado OCC (200 mg/kg, v.o.), glibenclamida (5 mg/kg, i.p.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 30 min ou 1h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Foi administrada a glibenclamida 30 min antes da administração do OCC. Após 1 hora os animais receberam etanol. Decorridos 30 min da administração do etanol, os animais foram sacrificados. Foram utilizados 8 animais por grupo. \*\* $p < 0,01$  vs controle (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

**Tabela 9.** Papel dos receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$  no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos

Tratamento	Dose (mg/Kg)	% da Área Ulcerada	% de Inibição
Controle	-	27,05±4,43	-
OCC	200	2,78±1,04**	89,72
Ioimbina	2	26,76±5,38	1,07
OCC + Ioimbina	200 + 2	24,25±3,09	10,35

Papel dos receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$  no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos. Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. Foi administrado OCC (200 mg/kg, v.o.), ioimbina (2 mg/kg, i.p.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 30 min ou 1h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Foi administrada a ioimbina 30 min antes da administração do OCC. Após 1 hora os animais receberam etanol. Decorridos 30 min da administração do etanol, os animais foram sacrificados. Foram utilizados 8 animais por grupo. \*\* $p < 0,01$  vs controle (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

**Tabela 10.** Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas pelo Ácido Acetilsalicílico em camundongos

Tratamento	Dose (mg/Kg)	% da Área Ulcerada	% de Inibição
Controle	-	22,78±1,41	-
OCC	200	7,00±2,02***	69,27
OCC	400	11,28±2,56**	50,48

Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas pelo Ácido Acetilsalicílico em camundongos. Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. Foi administrado OCC (200 e 400 mg/kg, v.o.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 1h antes do AAS (500 mg/kg, v.o.). Decorridas 4h, os animais foram sacrificados. Foram utilizados 8 animais por grupo. \*\* $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,001$  vs controle (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).