



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



IRIVÂNIA FIDELIS DA SILVA AGUIAR

**ÓLEO ESSENCIAL DE *Eugenia flavescens* DC. (MYRTACEAE) UM
GASTROPROTETOR COM PROPRIEDADES ANALGÉSICAS**

RECIFE
2021

IRIVÂNIA FIDELIS DA SILVA AGUIAR

**ÓLEO ESSENCIAL DE *Eugenia flavescens* DC. (MYRTACEAE) UM
GASTROPROTETOR COM PROPRIEDADES ANALGÉSICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Biológicas

Área de concentração: Sistemas
Biológicos

Orientador (a): Marcia Vanusa da Silva

RECIFE
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

Aguiar, Irivânia Fidelis da Silva

Óleo essencial de *Eugenia flevescens* DC. (Myrtaceae) um gastroprotetor com propriedades analgésicas / Irivânia Fidelis da Silva Aguiar– 2021.

64 f. : il., fig., tab.

Orientadora: Marcia Vanusa da Silva

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Recife, 2021.

Inclui referências e anexos.

1. Plantas medicinais 2. Essências e óleos essenciais 3. Úlcera péptica I. Silva, Marcia Vanusa da (orient.) II. Título

615.321

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2023 -023

IRIVÂNIA FIDELIS DA SILVA AGUIAR

**ÓLEO ESSENCIAL DE *Eugenia flavescens* DC. (MYRTACEAE) UM
GASTROPROTETOR COM PROPRIEDADES ANALGÉSICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Biológicas.

Aprovada em: 02/12/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr. Marcia Vanusa da Silva (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Thiago Henrique Napoleão (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o Dr. Alisson Macário de Oliveira (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

RECIFE
2021

“Dedico esse trabalho a Deus, minha eterna fonte de força, amor e proteção em todos os momentos. Aos meus pais José Idalino (in memoriam), Maria Ilva minhas irmãs, que sempre acreditaram em mim e incentivaram a ir em buscados meus sonhos”.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a DEUS, por ter me concedido a oportunidade de realizar mais um sonho. E como nenhuma obra é fruto do trabalho individual, agradeço imensamente aos meus amigos e companheiros de laboratório nesta jornada, em especial João Victor, que acreditou em mim e contribuiu imensamente nessa conquista.

Agradeço à professora Márcia Vanusa, que me orientou, aconselhou e quando necessário me defendeu e acolheu com seu jeito materno. Sou muito honrada poder ter trabalhado e contado com seus conselhos e sinceridade durante este período, obrigada prof.^a.

Aos meus amigos da turma 2014.2, que sempre estiveram presentes me apoiando em tudo com conselhos, pelos cuidados, bons papos e risadas compartilhadas, grupo esse que tenho um carinho enorme onde “ninguém solta a mão de ninguém”.

A Bruno Veras, que me ajudou com os experimentos, tirando dúvidas e orientando na construção deste trabalho, obrigada pela paciência.

Às minhas irmãs Simone e Iranilda, por serem parte da minha base.

À minha mãe Maria Ilva. Mainha, sem você nada disso seria possível, a ti dedico todas as homenagens que possas imaginar, pois mulher mais forte e batalhadora como a senhora eu desconheço; sempre abdicou de seus sonhos e desejos por suas filhas e nada do que eu escrevesse aqui seria capaz de transmitir toda a admiração que tenho por ti. Te amo muito, OBRIGADA! Gostaria também de fazer uma menção de agradecimento aos animais que de certa forma doaram suas vidas para a realização desse projeto.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da UFPE.

Aos professores Thiago Henrique Napoleão e Alisson Macário de Oliveira por fazerem parte da minha banca na defesa final.

A CAPES pelo financiamento da pesquisa.

A todos que contribuíram de forma direta ou indireta nessa conquista.

Gratidão!

“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem vitória, nem derrota”. (Theodore Roosevelt 1901-1909, p. 45).

RESUMO

A *Eugenia flavescens* Dc (Myrtaceae) é uma planta medicinal conhecida popularmente como araçá-da-mata, encontra-se distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais com relatos na medicina tradicional no uso da dor, inflamação e diarreia, descrito na literatura as atividades fitotóxico e de citotoxicidade. Neste estudo avaliamos pela primeira vez o potencial gastroprotetor e antinociceptivo do óleo essencial (OE) de *E. flavescens*. As folhas foram coletadas no município de Santa Cruz da Baixa Verde/PE, o OE foi extraído por hidrodestilação, a caracterização química do OE foi analisada por cromatografia gasosa e espectrometria de massa (CG/EM). Para os testes de lesão gástricas foram utilizados os métodos induzidos por etanol e etanol/acidificado, a área ulcerada foi mensurada por software ImageJ (Version 1.45) em mm². Como também, foram analisados os possíveis mecanismos de ação que atuam na proteção gástrica como os compostos sulfidrilicos (-SH), óxido nítrico (ON), canais K⁺ATP e síntese da prostaglandina E2 (PGE2). Para avaliar a atividade nociceptiva foram utilizados o teste de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético. Ademais, analisamos o potencial antioxidante antinociceptivo e toxicidade aguda do OE. Nossos resultados mostraram que o OE de *E. flavescens* apresentaram como majoritários o Guaiol 19,97%, Germacrene B 12,53%, bicyclogermacrene 11,11%, E-cariophyllene 7,53%, compostos comuns encontradas em outras espécies de plantas medicinais com atividade gastroprotetora. Todos os resultados foram expressos em média epm (p<0.05), o OE apresentou eficácia na redução da úlcera gástrica induzidas por etanol e etanol/acidificado, as concentrações de 50, 100 mg/kg apresentaram os melhores resultados comparados com o grupo controle (+) carbenoxolona com redução de 18,29±6,26; 6,75±2,00 % (etanol) e 16,26±1,49; 2,04±0,80% (etanol/acidificado). O mecanismo de ação do OE pode estar relacionado com redução espécies reativas como os compostos -SH e ON, sendo reduzidos em 42,73% e 64,73% respectivamente. Essa capacidade de redução é explicada pela presença de moléculas antioxidantes no EO de *E. flavescens* E-cariophyllene, bicyclogermacrene. Nossos resultados contribuem para a rápida recuperação da mucosa gástrica após tratamento com OE *E. flavescens*, sem qualquer toxicidade observada tendo grande potencial para o desenvolvimento de novos fármacos antiúlcera.

Palavras chave: Atividade gastroprotetora; Atividade antinociceptiva; Metabolitos secundários; *Eugenia flavescens*.

ABSTRACT

Eugenia flavescens Dc (Myrtaceae) is a medicinal plant popularly known as araçá-da-mata, distributed in tropical and subtropical regions with reports in traditional medicine for pain, inflammation and diarrhea, described in the literature as phytotoxic and cytotoxic. In this study we evaluated for the first time the gastroprotective and antinociceptive potential of the essential oil (EO) of *E. flavescens*. The leaves were collected in Santa Cruz da Baixa Verde/PE, the EO was extracted by hydrodistillation, the chemical characterization of the EO was analyzed by gas chromatography and mass spectrometry (GC/MS). For the gastric lesion tests, ethanol-induced and ethanol/acidified methods were used, the ulcerated area was measured by ImageJ software (Version 1.45) in mm². Also, the possible mechanisms of action that act in gastric protection such as sulfhydryl compounds (-SH), nitric oxide (NO), K⁺ATP channels and prostaglandin E₂ (PGE₂) synthesis were analyzed. To evaluate nociceptive activity, the acetic acid-induced abdominal contortions test was used. Furthermore, we analyzed the antinociceptive antioxidant potential and acute toxicity of the EO. Our results showed that the *E. flavescens* EO presented as majorities Guaiol 19.97%, Germacrene B 12.53%, bicyclogermacrene 11.11%, E-caryophyllene 7.53%, common compounds found in other medicinal plants species with gastroprotective activity. All results were expressed as mean epm (p<0.05), the EO showed efficacy in reducing ethanol and ethanol/acidified induced gastric ulcer, the concentrations of 50, 100 mg/kg showed the best results compared to the control (+) carbenoxolone group with reduction of 18.29±6.26; 6.75±2.00 % (ethanol) and 16.26±1.49; 2.04±0.80% (ethanol/acidified). The mechanism of action of EO may be related to reduction reactive species such as -SH and ON compounds, being reduced by 42.73% and 64.73% respectively. This reduction ability is explained by the presence of antioxidant molecules in the EO of *E. flavescens* E-caryophyllene, bicyclogermacrene. Our results contribute to the rapid recovery of gastric mucosa after treatment with *E. flavescens* EO, without any observed toxicity having great potential for the development of new anti-ulcer drugs.

Key words: Gastroprotective activity; antinociceptive activity; secondary metabolites; *Eugenia flavescens*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Mapa mundial de úlcera péptica	18
Figura 2 –	Fisiologia do estômago e suas principais estruturas	19
Figura 3 –	Gândulas oxyntricas e pylórica responsáveis pela secreção gástrica	20
Figura 4 –	Célula parietal e fatores estimulantes e inibidores da secreção ácida	21
Figura 5 –	Distribuição da Família Myrtaceae no mundo	27
Figura 6 –	Inflorescência e frutos de <i>Eugenia flavescens</i>	30
Figura 7 –	Distribuição da espécie <i>Eugenia flavescens</i>	31

Ilustrações do artigo

Figura 1 –	Efeito do óleo essencial de folhas de <i>E. flavescens</i> e indometacina na contorção induzida pelo ácido acético intraperitoneal em camundongos.	41
Figura 2 –	Efeitos do óleo essencial de folhas de <i>E. flavescens</i> nas lesões gástricas induzidas pelo etanol em camundongos.	42
Figura 3 –	Efeitos do óleo essencial de folhas de <i>E. flavescens</i> lesões gástricas induzidas por etanol acidificado em camundongos.	42
Figura 4 –	O teste de barreira física do óleo essencial de folhas de <i>E. flavescens</i> em lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos.	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Espécies da Família Myrtaceae com atividade gastroprotetora 27

Tabelas do artigo

Tabela 1 –	Composição química do óleo essencial das folhas de <i>E. flavescens</i> , destacando em negrito os principais componentes.	38
Tabela 2 –	Actividade antioxidante do óleo essencial de folhas de <i>E. flavescens</i> , expressa em IC50 ($\mu\text{g/mL}$).	40
Tabela 3 –	Toxicidade oral aguda do óleo essencial de folhas de <i>E. Flavescens</i> .	40
Tabela 4 –	Avaliação dos mecanismos de ação do óleo essencial de folhas de <i>E. flavescens</i> contra a lesão gástrica induzida pelo etanol em ratos.	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
AMPc	Adenosina 3,5' monofosfato cíclico
ANOVA	Análise de variância
Ca ²⁺	Cálcio
CAT	Catalase
CBX	Carbenoxolona
CEUA/UFPE	Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pernambuco
CI50	Concentração inibitória em 50%
Cl-	Cloreto
CO ₂	Dióxido de carbono
COX	Ciclooxigenase
DHB	Ácido 2,5-diidroxi-benzóico
DPPH•	1,1-difenil-2-picril-hidrazil
ECL	Células enterocromafins-símiles
H ⁺	Próton
H ₂	Receptores para histamina do subtipo 2
H ₂ CO ₃	Ácido carbônico
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HCl	Ácido clorídrico
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
K ⁺	Potássio
K ⁺ /H ⁺ -ATPase	Bomba de prótons
L•	Radical alquila
L-NAME	N ^ω -nitro-L-arginina metil éster

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
δ	Delta
γ	Gama
mm	Milímetros

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
3.1 ÚLCERA GÁSTRICA	18
3.1.1 Secreção Gástrica	21
3.1.2 Fatores protetores da mucosa gástrica.....	22
3.1.3 Principais tratamentos para úlcera gástrica	24
3.2 PLANTAS MEDICINAIS	25
3.2.1 Família Myrtaceae.....	26
3.2.2 <i>Eugenia Flavescens</i> DC	30
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	32
4.1 ARTIGO 1 - ATIVIDADES ANTINOCICEPTIVA E ANTIULCEROGÊNICA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE <i>Eugenia flavescens</i> DC. (MYRTACEAE).....	32
5 CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS.....	55
ANEXO A.....	64

1 INTRODUÇÃO

A úlcera gástrica é uma doença crônica, que ocorre no trato gastrointestinal causando sérios danos à parede gástrica, afetando cerca de 10% da população mundial principalmente em países subdesenvolvidos (Farzaei, Abdollahi, and Rahimi 2015). É caracterizada pelo desenvolvimento de lesões profundas na mucosa e submucosa, devido a processos complexos que resultam em distúrbio no equilíbrio biológico, provocado pela ação corrosiva gerada a partir da hipersecreção de ácido clorídrico (Kangwan *et al.* 2014).

Embora se tenha tratamentos, há uma alta taxa de ocorrência de 0,7/1000 pessoas por ano acometidas com lesões de úlcera gástricas devido ao grande uso de anti-inflamatórios, contaminação por *Helicobacter pylori* (HP), consumo excessivo de bebidas alcoólicas, tabagismo e estresse, fatores agressivos que levam ao desequilíbrio da secreção do ácido gástrico e pepsina, como também à alteração dos fatores protetores da mucosa como o próprio muco, fluxo sanguíneo, bicarbonato, prostaglandinas, sistemas antioxidantes entre outros (Al-Sayed and El-Naga 2015; Analyses and Ulcers 2009; D. L. Araújo *et al.* 2021).

O tratamento das doenças inflamatórias do trato gastrointestinal, buscam métodos terapêuticos com menos efeitos colaterais e eficazes. Muitas pessoas com faixa etária variadas e gêneros distintos, sofrem com dores abdominais, refluxos, mal estar proporcionados pelos tratamentos convencionais prolongados sob contínuo uso de medicação, em muitos casos sem esperança de recuperação permanente (A. L. de Almeida *et al.* 2017; Andréia *et al.* 2019; Vechi *et al.* 2018).

O uso de antibióticos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) é amplamente descrito para tratar a inflamação, febre, dor e doença trombotica. Porém, o uso contínuo desses medicamentos ocasiona efeitos colaterais indesejados, desencadeando sérios danos como desenvolvimento de úlcera hemorrágica, úlcera erosiva e gastrite medicamentosa (Colucci *et al.* 2009).

Os AINEs agem inibindo a biossíntese de prostaglandinas a partir das ciclo-oxigenases (COX 1 E COX 2), levando à diminuição, formação e liberação de muco que é um dos fatores de proteção da mucosa gástrica. A redução de prostaglandinas promovidas pelos AINEs ocasiona disfunção mitocondrial, alteração da permeabilidade celular e a ativação de neutrófilos, que favorecem a formação de úlceras (Colucci *et al.* 2009; Raghunath, O'morain, and McLoughlin 2005).

A busca de novos fármacos utilizando produtos naturais vem crescendo muito nos últimos anos. Várias pesquisas são voltadas para a descoberta de novas substâncias bioativas produzidas por plantas medicinais, como uma alternativa no desenvolvimento de novos medicamentos no tratamento de várias doenças, por serem de origem natural, apresentando menos efeitos colaterais (Analyses and Ulcers 2009; Colucci *et al.* 2009; Kangwan *et al.* 2014; Raghunath, O'morain, and McLoughlin 2005; Thekkan and Arts 2017).

Os óleos essenciais conhecidos como metabólitos secundários produzidos por plantas aromáticas, são utilizados há séculos na fabricação de cosméticos, perfumarias e farmacologicamente para fins medicinais, devido a grande quantidade de moléculas biologicamente ativas. Muitas espécies ricas em óleo essenciais apresentam resultados promissores no tratamento da ulcera gástrica (Rozza 2012).

Na literatura existem vários estudos que comprovam a atividade gastroprotetora de espécies pertencente à Família Myrtaceae, investigações sobre novas espécies do gênero *Eugenia* são de suma importância devido à grande diversidade de atividades biológicas comprovadas na literatura, pois a similaridade quimiotaxonômica revela descobertas de novas moléculas bioativas (Denardin *et al.* 2014).

Eugenia flavescens DC é uma planta medicinal popularmente conhecida no Brasil como "araçá-da-mata". Há relatos na medicina tradicional para uso contra diarreia, dor, inflamação e doenças estomacais. Na literatura existem poucos estudos sobre suas atividades biológicas. Um estudo feito por da Silva *et al.*, (2017) mostraram resultados eficientes no combate a células cancerosas de colo retal (HCT-116) com resultados promissores para estudos mais aprofundados. O objetivo do estudo é avaliar a atividade gastroprotetora das folhas de OE de *E. flavescens* e sua atividade antinoceptiva.

1 OBJETIVOS

1.1 GERAL

Avaliar a atividade gastroprotetora e analgésica do óleo essencial obtido das folhas de *Eugenia Flavescens*.

1.2 ESPECÍFICOS

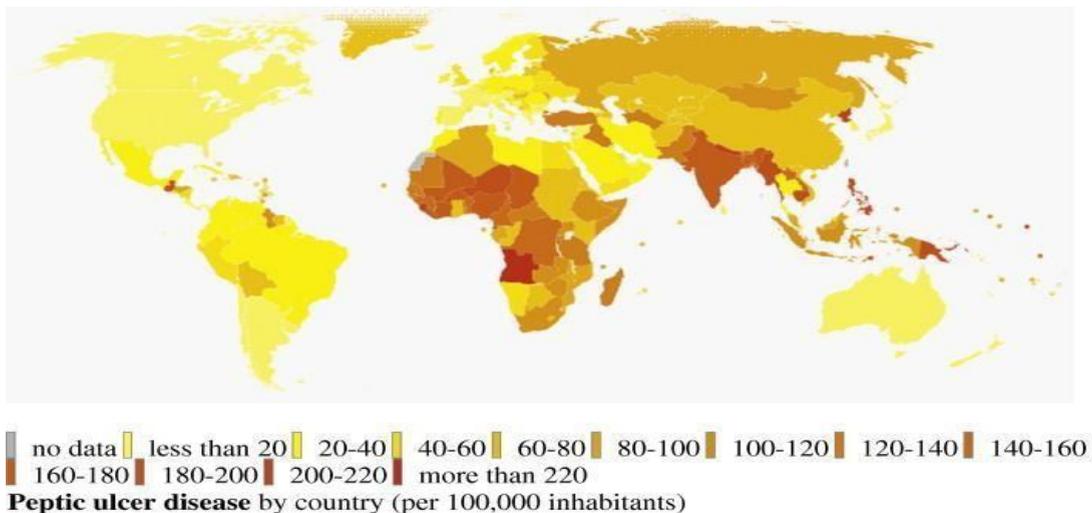
- ✓ Caracterizar e quantificar os principais constituintes químicos presentes no OE de *E. flavescens*.
- ✓ Analisar a atividade antioxidante do OE de folhas de *E. flavescens*.
- ✓ Investigar a toxicidade aguda e a atividade antinociceptiva *in vivo* do OE de *E.flavescens* .
- ✓ Analisar a atividade antiulcerogênica do óleo essencial.
- ✓ Investigar possíveis mecanismo de ação da atividade antiulcerogênica do óleo essencial.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Úlcera Gástrica

A úlcera gástrica é uma doença crônica recorrente no mundo, sendo considerada um problema de saúde pública da sociedade moderna (Amorim *et al.* 2016). As taxas de incidência mundial variam de 0,10% a 0,19% ao ano, e acometem aproximadamente 5% a 10% de pessoas durante a vida, principalmente nos países ocidentais (Figura 1) (Araújo *et al.* 2021; Santin *et al.* 2011; Sumbul *et al.* 2010). A úlcera gástrica apresenta notável impacto na qualidade de vida dos indivíduos acometidos, podendo ocasionar dores abdominais, refluxo e vômitos e, em alguns casos, o desenvolvimento de neoplasias malignas (Amorim *et al.* 2016).

Figura 1 . Mapa mundial de úlcera péptica.



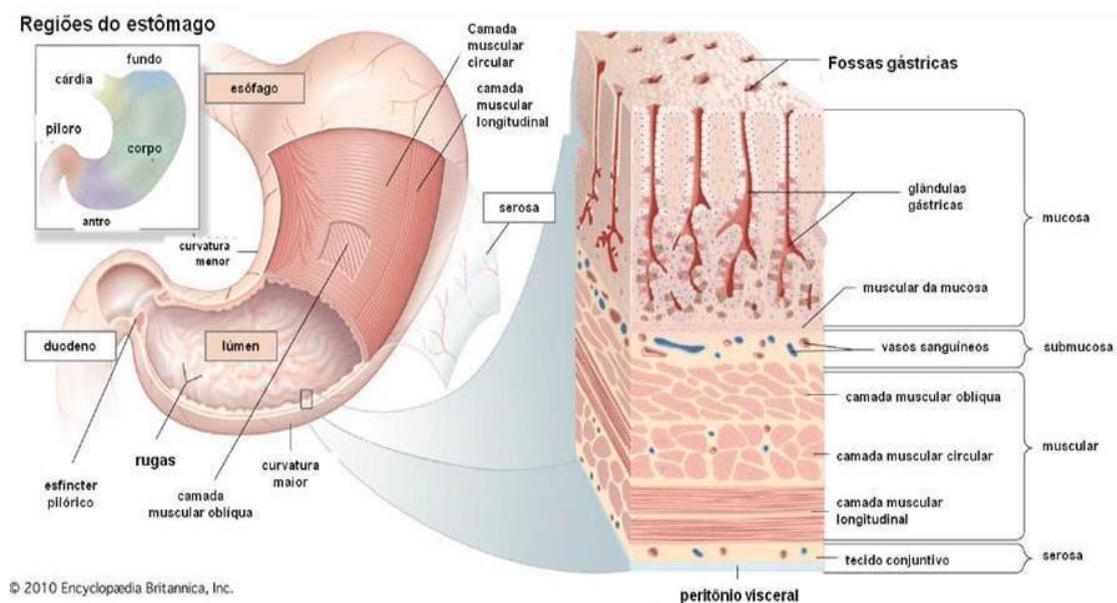
Fonte: Awaad, El-meligy, and (2013)

O mapa mostra a ocorrência em número de casos de úlcera gástrica no mundo, em tons marrons escuro temos os países com maior número de casos, nas cores amarelas ocorre em menores proporções, em cinza não há informações .

A ulcera gástrica é uma doença que afeta a mucosa gástrica e duodenal, ocasionando lesões superficiais ou profundas da parede gástrica (Rozza, 2012). Embora se tenha grande avanços na medicina para desvendá-la, a sua etiologia ainda não foi totalmente esclarecida. Muitas hipóteses da etiopatogênese da úlcera gástrica estão voltadas para os fatores genéticos, distúrbios fisiopatológicos e fatores ambientais (Andréia *et al.* 2019).

A etiologia desta doença ocorre quando há um desequilíbrio acentuado entre os fatores agressores [fatores endógenos ou exógenos como: Hábitos alimentares, uso excessivo de álcool, stress, tabagismo, infecção por bactérias *Helicobacter pylori* (HP), uso prolongado de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), desregulação na secreção gástrica como a pepsina e ácido gástrico] e fatores de proteção da mucosa [o próprio muco, bicarbonato (HCO_3^-), fluxo sanguíneo adequado, renovação celular, prostaglandinas (PG), sistema antioxidante, compostos sulfidrílicos (-SH) e óxido nítrico (NO)]. (D. L. Araújo *et al.* 2021; Mariano *et al.* 2016; Rozza, 2012).

Figura 2: Fisiologia do estômago e suas principais estruturas



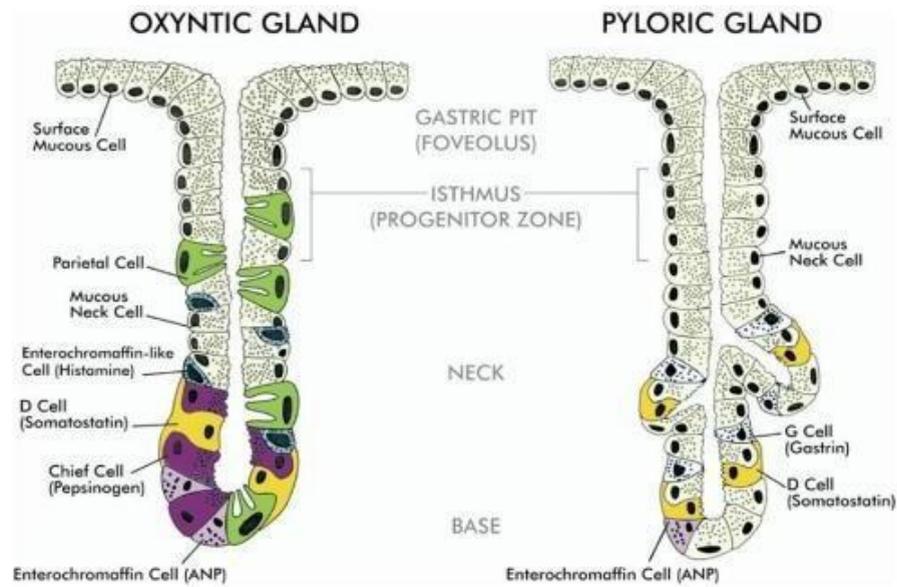
Fonte: ENCYCLOPÆDIA BRITANNICA ONLINE (2013).

A Imagem mostra todas as características anatômica e fisiológica do estômago indicando suas regiões e as camadas que constitui o tecido do estômago.

O estômago é composto por cinco regiões diferentes: cardia, fundo, corpo, antro e piloro, cada região apresenta algumas características e funções diferentes como mostra na Figura 2. O fundo e o corpo são áreas funcionais contituidas

principalmente pelas glândulas oxítricas (oxys do grego para ácido) e pelas glândulas pilóricas, distribuídas em 80% do órgão. Já na região do antro é constituída principalmente pelas glândulas pilóricas gastrina ou célula G Figura (3) (Schubert and Peura, 2008).

Figura 3: Glândulas oxyntricas e pylorica responsáveis pela secreção gástrica



Fonte: SCHUBERT; PEURA (2008)

A imagem mostra as principais glândulas responsáveis pela secreção gástrica do estômago e as principais células que atuam na secreção.

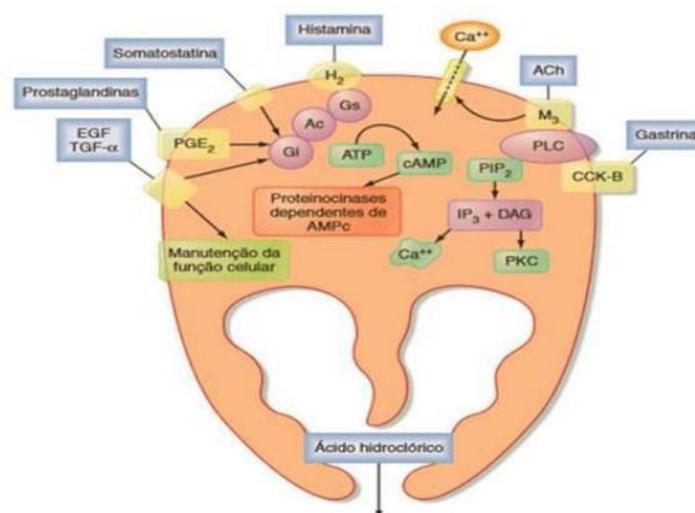
O revestimento interno do estômago é constituído por quatro camadas: a mucosa, submucosa, camada muscular e a serosa (Figura 2), todas se diferenciam pelo tipo de tecido que as formam. A camada da mucosa e submucosa são constituídas principalmente por tecido epitelial do tipo colunar simples, apresentam vesículas de glicoproteínas mucina (Muc 1, Muc 5 Ac, Muc 5 AB e Muc 6) que formam a camada do muco responsável pela proteção da mucosa gástrica da ação do ácido clorídico. A camada muscular, formada pelos músculos liso, circular e longitudinal, atua nas contrações segmentares e peristálticos em todo o estômago contribuindo no processo digestivo. A camada da serosa é formada principalmente por tecido conectivo fibroso e epitélio escamoso simples, que constitui o peritônio visceral (Glavin and Szabo 1992; Schubert and Peura 2008; Vimala and Gricilda Shoba 2014).

3.1.1 Secreção Gástrica

De acordo com Costanzo (2007) o estômago pode secretar cerca de dois litros de suco gástrico por dia, formado principalmente por HCl, fatores intrínsecos e pepsina, que estão envolvidos na digestão de alimentos e facilita a absorção de nutrientes essenciais como o ferro, cálcio, vitamina B₁₂ entre outros. A secreção ácida ocorre de forma complexa e pode envolver pelo menos três tipos celulares diferentes, as células interecromarfin (ECL) produzindo histamina, as células G produzindo gastrina e as células D que secretam a somatostatina. Com função de dificultar o desenvolvimento de bactérias e vírus, o HCl é responsável pela manutenção do pH que varia de 1 a 2 no lúmen gástrico (Awaad, El-meligy, and Soliman 2013).

A Secreção do HCl se dá pela bomba de prótons (H⁺/K⁺-ATPase), que bombeia ions de Hidrogênio (H⁺) contra um gradiente de concentração para o lúmen gástrico, em troca de íons de potássio (K⁺), ao receberem o estímulo secretor as células parietais, que estimulam os túbulos vesiculares a se direcionarem à região apical das células fundindo-se à membrana plasmática. Esse processo é regulado por estímulos e sinalização de segundo mensageiros neurais (acetilcolina), hormonais (gastrina), parácrinos (somatostatina e histamina), químicos (glutamato, etanol, proteína) e físicos (distensão) (Schubert and Peura 2008; Schubert 2014).

Figura 4: Célula parietal e fatores estimulantes e inibidores da secreção ácida.



Fonte: Berne, Levy, and Koeppen (2008)

A figura mostra a célula parietal e as principais vias que atuam na produção e inibição da secreção do HCL.

A acetilcolina é liberada por neurônios pós-ganglionares do nervo vago, sendo responsável pela estimulação da secreção do ácido gástrico a partir de receptores muscarínicos M_3 , que se localiza na membrana celular parietal, atuando indiretamente na inibição de somatostatina diminuindo a liberação da histamina e gastrina. A gastrina é responsável pela estimulação da secreção ácida gástrica durante o processo digestivo, agindo principalmente na liberação da histamina pelas ECL.

A histamina atua estimulando a secreção ácida gástrica logo após se ligar aos receptores de histamina H_2 , desencadeando uma cascata de eventos que eleva os níveis intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (AMPc). A somatostatina atua inibindo a secreção da gastrina e histamina, sendo liberada pela células D, reduzindo significativamente o pH do lúmen gástrico e reduzindo a liberação de gastrina e histamina (Berne, Levy, and Koeppen 2008; Braga *et al.* 2016; Schubert 2014; Schubert and Peura 2008; Venkateswararão, chita; Venkataramana 2013; Vimala and Gricilda Shoba 2014).

3.1.2 Fatores protetores da mucosa gástrica

A parede gástrica é constantemente agredida por diversos fatores endógenos, o HCl, sais biliares, pepsina, variações do pH, temperatura, pressão osmótica e também por fatores exógenos como o uso excessivo de bebidas alcóolicas, contaminação por microorganismos, uso prolongado de medicamentos (Araújo *et al.* 2021; Braga *et al.* 2016). Os fatores de proteção da mucosa são a barreira muco bicarbonato e fosfolípídeos, fluxo sanguíneo, rápida renovação celular, produção do ácido nítrico, prostaglandinas e mecanismos antioxidantes (Gyires, Toth, and Zadori 2015).

Barreira da Mucosa – Formada pelo muco, bicarbonato, e fosfolípídeos recobrem toda a área da mucosa gástrica, sendo considerada a primeira barreira de defesa da parede gástrica, estimulada por fatores neurais e hormonais.

O muco é secretado pelas células epiteliais superficiais sendo constituído de glicoproteínas de mucina (Metz and Editor 2008). Têm função de manter o microambiente neutro compH ~ 7, protegendo as células epiteliais do estômago contra a ação do HCL e pepsina. Devido a sua alta viscosidade, contribui para que o bicarbonato não se perca no lúmen gástrico (Gyires, Toth, and Zadori 2015). Segundo Allen, Flemstro, and Flemstro (2005) realata que quando há alguma alteração na barreira do muco e bicarbonato uma série de mecanismos de defesa atua na neutralização intracelular do ácido, tendo um rápido reparo epitelial e manutenção do fluxo sanguíneo.

Prostaglandinas – Têm função importante para a manutenção da integridade da mucosa por diversos mecanismos de proteção, podendo atuar na secreção do muco e bicarbonato através dos receptores EP2/EP4 e IP, respectivamente, acoplados à proteína G. As prostaglandinas são potentes vasodilatadoras tendo a capacidade de aumentar o fluxo sanguíneo, dando maior resistência no desenvolvimento de lesões (Eguchi *et al.* 2007; Mariano *et al.* 2016; Pai *et al.* 2013).

Agrupamentos sulfidrílicos (-SH) – São compostos presentes na mucosa gástricas e em diversas enzimas, têm a função de estimular a síntese do muco e eliminar espécies reativas do oxigênio (EROs). O seu papel na gastroproteção tem sido demonstrado em vários modelos de indução de úlcera gástrica e se dá pela redução destes compostos presentes na mucosa (Kupai *et al.* 2010; Robert *et al.* 1979; Santin *et al.* 2011).

Óxido nítrico (ON) – Apresenta a função citoprotetora e reguladora do fluxo sanguíneo devido as suas características vasodilatadoras, atuando na homeostase no trato gastrointestinal. O ON é sintetizado a partir de L-arginina, no entanto, em altas quantidades promove a perda da barreira da mucosa contribuindo para a lesão gástrica e processos inflamatórios (Kangwan *et al.* 2014; Koo, Song, and Bae 2018).

Microcirculação – A mucosa do estômago é uma região amplamente vascularizada, que contribui para a manutenção do microambiente estimulando o fluxo de oxigênio, nutrientes e bicarbonato, além de eliminar substâncias tóxicas. O fluxo sanguíneo ineficiente pode comprometer a mucosa gástrica e estimular o desenvolvimento de lesões (Jain *et al.* 2007; Kangwan *et al.* 2014; Viana *et al.* 2016).

Sistemas antioxidantes – Os sistemas de defesas antioxidantes desempenham um papel importante na gastroproteção, pois as EROs contribuem no desenvolvimento de lesões gástricas provocadas pelo etanol, AINEs e stress (Das *et al.* 1997). As EROs estimulam a peroxidação lipídica das membranas atacando ácidos graxos insaturados, provocando sérios danos celulares como diminuição da

permeabilidade da membrana alterando as atividades de enzimas e receptores (Odabasoglu *et al.* 2006).

3.1.3 Principais tratamentos para úlcera gástrica

O tratamento da úlcera gástrica se dá por meio de medicamentos que apresentam finalidade de neutralizar os agentes agressivos, ou estimular os agentes de defesa da mucosa gástrica, sendo utilizado agentes anticolinérgicos, antiácidos, antagonistas de receptores histamina (H_2), inibidores de bomba de prótons H^+/K^+ -ATPase (IBPs) e antibióticos utilizados no tratamento da *Helicobacter pylori*. No entanto, esses medicamentos são caros e geram inúmeros efeitos adversos (Allen, Flemstro, and Flemstro 2005; Andréia *et al.* 2019; Braga *et al.* 2016).

Os medicamentos mais utilizados para o tratamento da úlcera gástrica são os IBPs como: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, dexlansoprazol entre outros, sendo considerado os mais eficazes chegando a reduzir em 95% na produção diária do ácido gástrico, além de aumentarem a secreção do bicarbonato na mucosa (Palileo and Kaunitz 2011). Os IBPs atuam se ligando covalentemente em resíduos de cisteínas da H^+/K^+ -ATPase das células parietais de forma irreversível; 24 horas após novas H^+/K^+ ATPase são desenvolvidas, podendo agir no final da produção do ácido gástrico (Freedberg, Lebwohl, and Abrams 2014). Embora sejam bastante eficazes, os medicamentos IBPs apresentam vários efeitos colaterais como: náuseas, dores de cabeça, hipersecreção de ácido gástrico, má absorção, diarreia, infecção e até câncer (Naunton *et al.* 2017).

Os medicamentos antagonistas dos receptores de histamina (H_2) são bastantes utilizados no tratamento da úlcera gástrica como a ritidina, nizatidina e cimetidina. Eles atuam reduzindo a secreção ácida a partir do bloqueio desses receptores, os quais bloqueiam a ligação da histamina. O uso contínuo promove alta incidência de úlceras, alterações imunológicas, sonolência entre outras (Jain *et al.* 2007; Mariano *et al.* 2016).

Os anticolinérgicos atuam bloqueando os receptores muscarínicos diminuindo a secreção ácida, tendo um efeito noceptivo reduzindo a dor (Jain *et al.* 2007). Os antiácidos (bicarbonato de sódio, hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio) são medicamentos que buscam neutralizar a secreção do ácido clorídrico, mas não curam, apenas causam um alívio imediato dos sintomas e ocasionam vários efeitos adversos (Jain *et al.* 2007).

Um dos grande causadores da gástrite crônica é a contaminação por *H. pylori*, microorganismo que consegue colonizar o trato digestivo, mesmo sendo um ambiente ácido, sendo um fator de risco para o surgimento de úlcera, gastrite e até câncer. A *H. pylori* afeta o funcionamento do trato gástrico alterando os mecanismos de proteção. O tratamento se dá por antibióticos (amoxicilina, tetraciclina, claritromicina) combinados com antissecretóres ou antagonistas do receptor H₂ (Jain *et al.* 2007; Koo, Song, and Bae 2018; Matsuda, Li, and Yoshikawa 1999).

3.2 Plantas medicinais

O Brasil constitui uma mega biodiversidade de fauna e flora, apresenta a maior diversidade vegetal do mundo, representada por mais de 55.000 espécies catalogadas, mais da metade dessas espécies encontram-se nas florestas tropicais, área correspondente a apenas 7% da área totalda superfície da Terra (Dias *et al.* 2020; Ferreira, Batista, and Pasa, 2015).

De acordo com Maciel *et al.* (2002) o Brasil é um país que detém uma diversidade cultural e ética de suma importância, que através do acúmulo de conhecimento sobre o ambiente e as observações feitas dos elementos da natureza durante muito tempo pelas comunidades tradicionais, foram capazes de encontra espécies de plantas com alto poder de cura sobre vários tipos de doenças, conhecimento esses, que foram transmitidas através de ensinamentos orais de uma geração para outra, sendo utilizada até hoje (Ferreira, Batista, and Pasa, (2015).

A humanidade procura na natureza recursos que buscam aumentar as condições de sobrevivência e as plantas medicinais apresentam um valor importante para diversas culturas (Ferreira, Batista, and Pasa 2015; Maciel *et al.* 2002). Muitas espécies de plantas apresentam propriedades farmacológicas de suma importância para minimizar os problemas de saúde existentes.

Maciel *et al.* (2002) afirma que, as observações e uso das comunidades sobrea eficácia de plantas medicinais, contribuem de forma significativa na descoberta de potencialidades terapêuticas, isso desperta o interesse de pesquisadores de várias áreas como a botânica, farmacologia, fitoquímica e medicina.

Estudos confirmam que pelo menos 25% dos medicamentos produzidos atualmente são derivados de plantas medicinais, que pode fazer parte de forma direta ou indireta, ou seja, servindo de modelo para a produção de compostos sintéticos e novos componentes moleculares (Firmo *et al.* 2011).

Segundo Firmo *et al.* (2011), planta medicinal é toda planta que pode ser administrada ao homem ou animal, podendo ser utilizado por qualquer via sendo oral, tópica, intraperitoneal, que apresente alguma atividade terapêutica.

Para a Anvisa (2010), Planta medicinal é definida como espécie vegetal que pode ser de origem cultivada ou não, e que apresenta sua utilização para fins terapêuticos pode ser utilizado de forma fresca quando a coleta é feita no momento do uso, ou seca quando a pós a coleta é posta para secar podendo ser processada, triturada, ou não, sendo considerada droga vegetal.

A fitoterapia é denominada o tratamento utilizando plantas medicinais, os fitoterápicos são medicamentos desenvolvidos a partir dessas plantas. Com isso, podemos dizer que a fitoterapia é caracterizada pelo tratamento utilizando plantas medicinais, podendo ser administrada por diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de princípios ativos isolados (Carvalho *et al.* 2008).

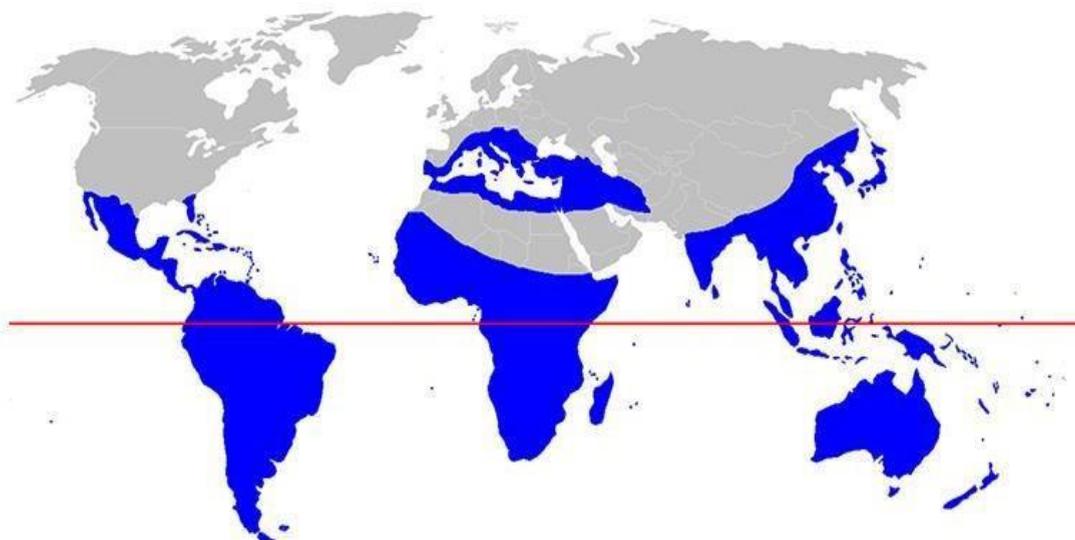
3.2.1 Família Myrtaceae

A família Myrtaceae apresenta uma grande diversidade de espécies no mundo, que encontram-se distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais. São geralmente arbustos ou árvores. É constituída por uma expressiva quantidade de indivíduos dividindo-se em 145 gêneros e mais de 5600 espécies dos quais se destacam os gêneros *Syzygium*, *Eugenia* e *Campomanesia* (The Plant List, 2013; Pereira, Zoghbi, and C 2013). Segundo Forzza *et al.*, 2015 no Brasil a família Myrtaceae é diversa chegando a ter 1034 espécies distribuídas em 23 gêneros, sendo considerada a quarta maior família em espécies no país (Farias *et al.* 2020) .

As myrtáceas apresentam potencial econômico destacando-se as frutíferas, sendo bem representadas na culinária brasileira, podendo ser consumidas in natura ou em forma de sucos, geleias e doces. Outras apresentam as características ornamentais podendo ser utilizadas para recuperação de áreas degradadas. Existem também as com valor medicinal e espécies aromáticas que se destacam pela produção de óleo essencial, dos quais são utilizados em diversos produtos e medicamentos (De Araújo *et al.*, 2019).

A família Myrtaceae apresenta grande valor ecológico, nutricional, medicinal e econômico. Distribuída em vários lugares do mundo como mostra a Figura 3, ocorre principalmente nas regiões tropicais e intertropicais, em especial no hemisfério sul, nos países da Austrália e América do Sul, como também na Europa, Ásia e África.

Figura 5: Distribuição da família Myrtaceae no mundo



Fonte: <http://raiz-iifp.pt/en/myrtaceae-the-eucalypts-family/> acessado 12/11/2021.

Os representantes da família Myrtaceae vivem em diversos ambientes, apresenta morfologia: Folhas simples, estípulas ausentes, folhas inteiras, filotaxia opostas ou alternadas e espiraladas, limbo translúcido com cavidades secretoras, flores geralmente bissexuais com impanto desenvolvido, sua inflorescência pode ser solitária ou reunidas com grandes números de estames. O fruto pode ser indeiscente tipo baga, deiscente tipo cápsula, drupa aquênio ou pixídeo (Gomes et al. 2009).

É importante destacar que grande parte dessas espécies são utilizadas na medicina popular e avaliadas quanto as suas atividades farmacológicas. Já foram descritos na literatura por vários efeitos farmacológicos contra úlcera gástrica (A. L. de Almeida et al. 2017) , dor (Costa *et al.* 2020), ansiolítico (Hajiaghaee *et al.* 2016), inflamação (Gbenou *et al.* 2013), infecções (R. O. M. da Silva et al. 2019), leishmaniose (J. H. De Souza et al. 2020), e convulsões (Imade et al. 2021).

As Myrtaceae apresentam vários estudos que abordam a atividade gastroprotetora como mostra a Tabela 1, incluindo o uso de folhas, frutos, caulhes e raízes

Tabela-1 Espécies da Família Myrtaceae com atividades gastroprotetoras

Espécie/ Nome popular	Parte usada	Principais Compostos	Atividades biológicas	Referência
<i>Campomanesia lineatifolia</i> Ruiz e Pav (gabioba, guavira ou champa)	Extrato etanólico (folhas)	(+) - catequina (2R, 3S) -5,7,3', 4'-tetra-hidroxi-flavan-3-ol (catequina) e (quercitrina).	Antidiarreica, antioxidante, gastroprotetora	Madalosso, <i>et al.</i> (2012)

<i>Campomanesia reitziana</i> (guabiroba)	Extratos etanólico (frutos)	Isolado chalcone dimetil cardamonina (DMC)	Antinociceptivo, anti-inflamatória, antioxidante	Cabral, <i>et al.</i> (2017)
<i>Eucalyptus citriodora</i> Hook (Eucalipto limão)	OE.	Eranial (27,04%), neral (19,93%) e mircenol (27,04%)	Antitumoral, antiinflamatória, gastroprotetora	Gbenou, <i>et al.</i> (2013)
<i>Eugenia dysenterica</i> (cagaita)	Extrato (folha)	procyanidin B-1 (5), galato de procianidina dimérica catequina (4)	antioxidante	Prado, <i>et al.</i> (2014)
<i>Eugenia involucrate</i> DC. (cerejeira, cereja-do-Rio Grande)	Extrato etanólico (folhas)	Flavonóides e terpenos	gastroprotector, antinociceptivo	Vechi, <i>et al.</i> (2018)
<i>Eugenia jambolana</i> Lam (ameixa preta, amora indiana)	Extrato (folhas)	Flavonóides e terpenos	Protetor gastrointestinal, adstringentes e diuréticas	Pai, <i>et al.</i> (2013)
<i>Eugenia mattosii</i> (cerejinha)	OE. (fruto)	Presentes compostos fenólicos, terpenos e/ou esteróides,	Gastroprotetor	dos Santos <i>et al.</i> (2018)
<i>Eugenia puniceifolia</i> (Kunth) DC (pedra-ume-caá, murta)	Extracto hidroalcoólico (folhas)	flavonoides, taninos, terpenoides	Efeitos anti-inflamatórios, antinociceptivos, e gastroprotector	Basting <i>et al.</i> (2014); Périco <i>et al.</i> (2019)
<i>Eugenia uniflora</i> L. (cereja, ibipitanga, pitanga)	Extrato hidroacetônico (folhas)	taninos e flavonóides	Distúrbios digestivos, verminoses, gota, vasorelaxante, antioxidante	Souza and Costa (2017)
<i>Marlierea tomentosa</i> Cambes (guarapuruna)	Extratos de metanol (folhas e frutos)	Flavonóides e terpenos	Antioxidante, antinociceptiva, gastroprotetora	Nesello <i>et al.</i> (2017)
<i>Melaleuca quinquenervia</i> (Capoteira, Cajepute)	OE	30 % 1,8 cineole, 19,7 % pcymen-8-ol, 16,5 % p-cymene, 9,9 %	Antioxidante, antiulcera	Ozlem and Gurler (2021)
<i>Myrcianthes pungens</i> (guabiju)	Extratos de metanol (folhas e frutos)	Antocianinas, carotenóides (β -caroteno), flavonóides, esteróides e alcalóides	antioxidante, antinociceptiva, gastroprotetora	de Almeida <i>et al.</i> (2017); Nesello <i>et al.</i> (2017)
<i>Myrtus communis</i> L. (murta)	OE. (Folhas)	Isolado (-) - mirtenol	Gastroproteção, antiinflamatórias, antinociceptivas,	Viana <i>et al.</i> (2016)

<i>Plinia edulis</i> (Vell.) (cambucá)	Extrato etanólico (folhas)	triterpenos e flavonóides	Antiulcerígena, antioxidante, diabetes	Ishikawa <i>et al.</i> (2008)
<i>Psidium guajava</i> (goiaba)	Extrato (folhas)	luteína, zeaxantina e licopeno, quercetina	Antioxidante e gastroprotetora	Uduak <i>et al.</i> (2012); Ahmed <i>et al.</i> (2021)
<i>Syzygium aromaticum</i> L. (cravo)	OE. (Broto)	Carvacrol, eugenol, timol e cinamaldeído	Antiinflamatória, analgésica, antióxidante, antidiabete, antidepressante, antipirética	Batiha, <i>et al.</i> (2020)

Fonte: Do autor 2021

As espécies do gênero *Eugenia* ocorrem em todos os estados brasileiros representando 384 táxons dos quais 122 ocorrem no Nordeste, sendo a segunda região mais rica perdendo apenas para a Região Amazônica (Batiha *et al.* 2020).

O gênero *Eugenia* é representado por espécies aromáticas ricas em óleo essencial, dos quais apresentam várias funções necessárias para a sua sobrevivência, atuando na adaptação às variações climáticas, defesa contra herbivoria, proteção contra os raios UV e patógenos microbianos. Além disso, estes óleos possuem efeitos medicinais (BRASIL, 2007; Huang *et al.* 2010).

Os compostos bioativos de plantas medicinais oriundos da sua atividade metabólica são gerados a partir dos metabólitos primários e secundários encontrados em todas as espécies. (Huang *et al.* 2010).

OE são misturas naturais complexas que podem conter cerca de 20-60 componentes em diferentes concentrações. Eles são caracterizados por dois ou três componentes principais (componentes majoritários), relativamente em altas concentrações, (20-70%) em comparação com outros componentes presentes em quantidades vestigiais (De Almeida, Almeida, and Gherardi 2020; Hanif *et al.* 2019).

Os Terpenos são hidrocarbonetos constituídos por várias unidades de isopreno (C₅), enquanto terpenóides são terpenos que foram bioquimicamente modificados através de enzimas que adicionam moléculas de oxigênio ou removem um grupo metil (Oliveira *et al.* 2020; Ootani *et al.* 2015).

3.2.2 *Eugenia flavescens* DC

A *E. flavescens* é uma planta medicinal conhecida popularmente como araçá-da-mata, utilizada por comunidades tradicionais para tratar diversas doenças como diarreia, dor, doenças estomacais (Figura 6).

Figura 6: Inflorescência (A e B) e fruto (C) de *Eugenia flavescens*



Fonte: Google imagens.

Na literatura foi descrita pela primeira vez por Pereira, Zoghbi e Bastos (2010) a composição química do OE das folhas rico em germacreno D e biciclogermacreno. Cantanhede et al. (2017) relataram em seus estudos que o extrato das folhas rico em triterpenoides e compostos fenólicos moléculas que apresentam várias atividades biológicas descrito na literatura. Da Silva et al. (2017) descreve em seus estudos que o OE apresentou atividade citotóxica contra células cancerígenas do colo do útero. No Brasil ocorre principalmente nas regiões Norte e Nordeste, parte do Sudeste e Centro-Oeste exceto na região Sul como mostra a Figura 7.

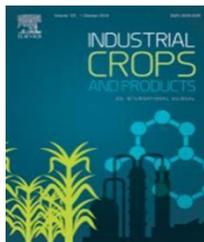
Figura 7: Distribuição da espécie *Eugenia flavescens* no Brasil

Fonte: <http://inct.florabrasil.net/category/lista-de-especies-da-flora-do-brasil/> acessado em 15/08/2021.

São características taxonômicas da espécie *E. flavescens*: Arbusto com 3,5m de altura, caule acinzentado, glabro. Folhas 2,5-7 x 1,8-4,3 cm, elípticas ou obovadas, glabras a pubérulas em ambas as faces cartáceas, amarelo-esverdeadaspálidas; pontuações salientes em ambas as faces, ápice cuneado ou emarginado, base redonda; pecíolo 1-4 mm; nervuras central plana na superfície adaxial e saliente na abaxial; nervuras laterais salientes em ambas as faces; nervura intramarginal com distância de 2,5-4,6 mm de distância da margem. em fascículos axilares; lobos do cálice ovados, desiguais entre si; bractéolas ca. 1,5 mm, ovadas,persistentes após a antese; Fruto 0,6-0,75 x 1-1,2 cm, depresso-globoso, glabros, com pontuações em sua superfície (dos Santos and de Sales 2012).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados serão apresentados em forma de artigo conforme as normas do periódico “Industrial Crops and Products”. (CiteScore: 7.8, Factor de impacto: 5.645)



ATIVIDADES ANTINOCICEPTIVA E ANTIULCEROGÊNICA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *Eugenia flavescens* DC. (MYRTACEAE)

Irivânia Fidelis da Silva Aguiar^a, Bruno Oliveira de Veras^b, João Victor de Oliveira Alves^a, Daniela Maria do Amaral Ferraz Navarro^c, Júlio César Ribeiro de Oliveira Farias de Aguiar^c, Maria Tereza dos Santos Correia^b, and Márcia Vanusa da Silva^b

a Department of Biochemistry, Laboratory of Natural Products, Federal University of Pernambuco, 50670-420, Recife, Pernambuco, Brazil.

b Post-graduation in Tropical Medicine, Laboratory of Microbiology, Federal University of Pernambuco, 50670-420, Recife, Pernambuco, Brazil.

c Department of Biochemistry, Laboratory Chemistry and Function of Bioactive Proteins, Federal University of Rio Grande do Norte, 59078-970, Natal, Rio Grande do Norte, Brazil.

d Department of Chemistry, Center for Exact and Nature Sciences, Federal University of Pernambuco, 50670-420, Recife, Pernambuco, Brazil.

Resumo

A *Eugenia flavescens* Dc (Myrtaceae) é uma planta medicinal conhecida popularmente como araçá-da-mata, encontra-se distribuída nas regiões tropicais e subtropicais com relatos na medicina tradicional no uso da dor, inflamação e diarreia, descrito na literatura as atividade citotoxicidade contra células cancerígenas do colo do útero. Neste estudo avaliamos o potencial gastroprotetor e antinociceptivo do óleo essencial (OE) de *E. flavescens*. O OE foi extraído por hidrodestilação e a caracterização química do OE foi feita por cromatografia gasosa e espectrometria de massa (CG/EM). Para avaliar a atividade antinociceptiva foram utilizados o teste de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético. Analisamos o potencial antioxidante e toxicidade aguda do OE Para os testes de lesão gástricas foram utilizados para indução etanol absoluto (0,2 ml/animal) e 0,3 M HCl/etanol 60% solução 1 mL/150g pelos métodos induzidos por etanol e etanol/acidificado. Também foram analisados mecanismos de ação que atuam na proteção gástrica como os compostos sulfidrílicos (-SH), óxido nítrico(ON), canais K⁺ATP e síntese da prostaglandina E2 (PGE2). Nossos resultados mostraram que o OE apresentou como componentes majoritários o Guaiol (19,97%), Germacreno B (12,53%), bicyclogermacreno (11,11%) e E-cariofileno (7,53%). O OE apresentou eficácia na redução da úlcera gástrica induzidas por etanol e etanol/acidificado e as doses de 50 e 100 mg/kg apresentaram os melhores resultados comparados com o grupo controle (+) carbenoxolona com redução de 18,29±6,26; 6,75±2,00 % (etanol) e 16,26±1,49; 2,04±0,80% (etanol/acidificado). O mecanismo de ação do OE pode estar relacionado com redução espécies reativas como os compostos -SH e ON, sendo reduzidos em 42,73% e 64,73% respectivamente. Essa capacidade de redução é explicada pela presença de moléculas antioxidantes no OE de *E. flavescens* E-cariofilene, bicyclogermacrene. Nossos resultados mostraram rápida recuperação da mucosa gástrica após tratamento com OE *E. flavescens*, sem qualquer toxicidade observada tendo grande potencial para o desenvolvimento de novos fármacos antiúlcera.

Palavras chave: Atividade gastroprotetora, Atividade nociceptiva, Metabolitos secundários, *Eugenia flavescens*

Abreviações

OE (Óleo essencial), PGE2 (prostaglandinas E2), HP (*Helicobacter pylory*), AINEs (anti-inflamatórios não esteróides), AMPc Adenosina 3,5' monofosfato cíclico, ON (Óxido nítrico), PGE2 (Prostaglandina E2), -SH (Compostos sulfidrílicos), L-NAME (N ω -Nitro-L- arginina metil éster cloridrato), NEM (Etimaleimida), COX-1 (Cicloxi-genase-1), COX-2 (Cicloxi-genase-2endg), ECL Células enterocromafins-símiles.

1 Introdução

A úlcera gástrica é uma doença crônica, ocorre no trato gastrointestinal causando sérios danos a parede gástrica, segundo estudos a ulcera gástrica afeta cerca 10% da população mundial principalmente em países subdesenvolvidos (Farzaei, Abdollahi, and Rahimi 2015). Caracterizada pelo desenvolvimento de lesões profundas na mucosa e submucosa, devido a processos complexos que resulta em distúrbio no equilíbrio biológico, provocado pela ação corrosiva gerada a partir da hipersecreção de ácido clorídrico (Kangwan *et al.* 2014).

Embora se tenha tratamentos, há uma alta taxa de ocorrências de 0,7/1000 pessoas por ano são acometidos com lesões de úlcera gástricas devido ao grande uso de anti-inflamatórios, contaminação por *Helicobacter pylory* (HP), consumo excessivo de bebidas alcoólicas, tabagismo e estresse, são fatores agressivos que levam ao desequilíbrio da secreção do ácido gástrico e pepsina, como também a alteração dos fatores protetores da mucosa como o próprio muco, fluxo sanguíneo, bicarbonato, prostaglandinas, sistemas antioxidantes entre outros (Al-Sayed and El-Naga 2015; Analyses and Ulcers 2009; D. L. Araújo *et al.* 2021).

As doenças inflamatórias do trato gastrointestinal como as úlceras gástricas buscam métodos terapêuticos menos invasivos e eficazes. Vários indivíduos com facha etária e gêneros distintos, sofrem com os tratamentos convencionais e permanente sob contínuo uso de medicação, em muitos casos sem esperança de recuperação permanente (A. L. de Almeida *et al.* 2017; Andréia *et al.* 2019; Vechi *et al.* 2018). O uso de antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), são amplamente descritos para tratar a inflamação, febre, dor e doença trombótica, o uso contínuo desses medicamentos ocasionam efeitos colaterais indesejados, desencadeando sérios danos como formação de úlcera hemorrágica, úlcera erosiva e gastrite medicamentosa (Colucci *et al.* 2009). Os AINEs agem inibindo a biossíntese de prostaglandinas a partir das ciclo-oxigenase (COX 1 E COX 2), levando à diminuição, formação e liberação de muco que é um dos fatores de proteção da mucosa gástrica. A redução de prostaglandinas promovidas pelos AINEs ocasiona disfunção mitocondrial, alteração da permeabilidade celular e a ativação de neutrófilos, que favorecem a formação de úlceras (Colucci *et al.* 2009; Raghunath, O'morain, and McLoughlin 2005).

A busca de novos fármacos utilizando produtos naturais vem crescendo muito nos últimos anos, várias pesquisas voltadas para a descoberta de novas substâncias bioativas produzidas por plantas medicinais vem sendo uma alternativa no desenvolvimento de novos medicamentos no tratamento de várias doenças, entre elas a úlcera gástrica, por ser de origem natural apresentam menos efeitos colaterais e não causam danos à saúde. (Analyses and Ulcers 2009; Colucci *et al.* 2009; Kangwan *et al.* 2014; Raghunath, O'morain, and McLoughlin 2005; Thekkan and Arts 2017).

Na literatura existe vários estudos que comprovam a atividade gastroprotetora de espécies pertencente à Família Myrtaceae, mais investigações são necessárias em busca de novas espécies do gênero *Eugenia* devido à grande diversidade de atividades biológicas comprovadas na literatura, pois a similaridade quimeotaxonômica revela a descobertas de novas moléculas bioativas (Denardin *et al.* 2014).

A *Eugenia Flavescens* DC é uma planta medicinal popularmente conhecida no Brasil como “araçá-da-mata” há relatos na medicina tradicional para uso de doenças como diarreia, dor, inflamação e doenças estomacais. Na literatura existe poucos estudos sobre suas atividades biológicas. Cantanhede *et al.*, (2017), em um estudo feito com extrato das folhas de *E. flavescens*, foi analisado o efeito fitotóxico do extrato devido a presença de triterpenoides e compostos fenólicos. Em outro estudo da Silva *et al.*, (2017) mostra a atividade de citotoxicidade cancerosas colo retal HCT-116 e em células normais MCR-5 com resultados promissores para estudos mais aprofundados. O objetivo do estudo é avaliar a atividade gastroprotetora das folhas de OE *E. flavescens* e sua atividade noceptiva.

2 Material e métodos

2.1 Material vegetal e extração de óleo essencial

As folhas de *Eugenia flavescens* DC. (Myrtaceae) foram coletadas na Serra da Madeira, no município de Santa Cruz da Baixa Verde, Pernambuco (7°51'33.3 "S e 38°12'17.8 "W) em julho de 2019. O material utilizado neste trabalho foi identificado e uma exsicata depositada no Herbário Semiárido do Brasil (HESBRA / UAST / UFRPE) sob o número 3240. O óleo essencial foi obtido em um aparelho do tipo Clevenger, utilizando 600g de folhas frescas, limpas e trituradas no liquidificador industrial, imersas em água destilada 1: 9(p/v) em cada replicado. A extração foi realizada através de hidrodestilação por 4 h. O óleo extraído foi armazenado em âmbar fraco, protegido da luz a 4°C. O rendimento (%) do óleo foi calculado com base no peso do material fresco.

2.2 Análise da composição química do óleo essencial

A composição do óleo essencial foi analisada utilizando o Cromatógrafo a Gás da Agilent Technologies (Palo Alto, CA, EUA) série 5975C, com sistema de detecção quadrupole equipado com coluna apolar DB-5 Agilent J&W, (60 m × 250 m i.d. × 0,25 m de espessura de película). A partir da análise dos tempos de retenção (TR) dos compostos presentes na amostra de óleo essencial, dos padrões de hidrocarbonetos e da combinação do óleo essencial com a mistura padrão, foram calculados os Índices de Retenção (IR) para cada componente do óleo. Os compostos foram identificados comparando os seus espectros de massa (MassFinder 4, NIST08 e Wiley Registry TM 9ª Edição), integrados no software Agilent MSD Productivity ChemStation (Agilent Technologies, Palo Alto, EUA) e o Índice de Retenção com os dos padrões autênticos disponíveis no (Bizzo *et al.* 2020). A amostra de óleo foi quantificada em cromatografia gasosa com detector de ionização de chama (GC-FID), nas mesmas condições GC-MS, em triplicata, para cálculo do desvio padrão da porcentagem de área de pico de cada composto. Utilizado para determinar a proporção dos compostos no óleo essencial (de Veras, da Silva, and Ribeiro 2021).

2.3 Atividades antioxidantes

2.3.1 ABTS

A atividade antioxidante do óleo essencial pelo método 2,2'-azino-bis 3-ethylbenzothiazoline-6-ácido sulfônico (ABTS) foi avaliada como descrito Rufino, *et al.* (2006). Onde o radical catiónico ABTS⁺ foi produzido pela reação entre 7 mM ABTS em H₂O e 140 mM persulfato de potássio, armazenado no escuro à temperatura ambiente durante 16 h. Antes de ser utilizado, a solução ABTS⁺ foi diluída em etanol para obter uma absorvância de 0,700 ± 0,05 a 734 nm.

As diluições do óleo essencial foram misturadas com solução etanólica ABTS, sendo incubadas a 25°C no escuro, com subsequente medição da absorvância a 734 nm. Hidroxitolueno butilado (BHT) e análogo de vitamina E (Trolox®) utilizados como controles positivos, e etanol com branco. A percentagem de inibição (I%) foi calculada utilizando a equação: $I\% = [(A734b - A734s) / (A734b)] \times 100$, em que A734b é a absorvância do branco, e A734s é a absorvância das amostras. Todos os ensaios foram realizados em triplicata. As concentrações das amostras responsáveis por 50% da diminuição da atividade inicial do radical livre ABTS (IC₅₀) foram calculadas através de regressão linear.

2.3.2 DPPH

Os testes da atividade antioxidante utilizando o método do 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) foi avaliada como descrito por Pires *et al.*, 2017, Hidroxitolueno butilado (BHT) e análogo de vitamina E (Trolox®) foram utilizados como controles positivos, e metanol com branco. A percentagem de inibição (I%) foi calculada utilizando a equação: $I\% = [(A517b - A517s) / (A517b)] \times 100$, onde A517b é a absorvância do branco, e A517s é a absorvância das amostras. Todos os ensaios foram realizados em triplicata. As concentrações das amostras responsáveis por 50% da diminuição da atividade inicial do radical livre DPPH (IC₅₀) foram calculadas através de regressão linear.

2.3.3 Hidroxil (OH⁻)

A atividade de extração do radical de hidroxil do óleo essencial foi realizada pelo método do ácido salicílico com algumas modificações (Scherer and Godoy 2009). Foram utilizadas 1 ml de várias concentrações de óleos essenciais misturados com 1 ml de ácido salicílico 9 mM, 1 ml de ácido salicílico 9 mM de sulfato ferroso e 1 ml de peróxido de hidrogénio de 9 mM. A mistura de reação foi incubada durante 60 min a 37 °C em banho, após incubação, a absorvância das misturas foi medida a 510 nm. A quercetina foi utilizada como controle positivo, e o batedor com branco. A percentagem de inibição (I%) foi calculada utilizando a seguinte equação: $I\% = [(A510b - A510s) / (A510b)] \times 100$, em que A510b é a absorvância do branco e A510s é a absorvância das amostras. Todos os ensaios foram feitos em triplicatas. As concentrações das amostras do óleo responsáveis por 50% da diminuição da atividade inicial do radical hidroxila (IC₅₀) foram calculadas através de regressão linear.

2.3.4 Superóxidos (O₂⁻)

Os testes de eliminação radical dos superóxidos foram realizados de acordo com a metodologia de Mariano *et al.* (2016). Onde a quercetina foi utilizada como controle positivo, e água como branco. Todos os ensaios foram realizados em triplicatas. A inibição percentual (I%) foi calculada pela seguinte equação: $I\% = [(A560b - A560s) / (A560b)] \times 100$, onde A560b é a absorvância do branco e A560s é a absorvância das amostras. As concentrações das amostras do óleo responsáveis por 50% da diminuição da atividade inicial do superóxido (IC₅₀) foram calculadas através de regressão linear.

2.4 Animais e procedimentos éticos

Os procedimentos experimentais foram realizados em camundongos heterogêneo (10-12 semanas de idade, 30-35 g) fornecidos pelo biotério central do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami- Lika/UFPE. Os camundongos foram mantidos em uma casa de animais com livre acesso a alimentos (a menos que indicado) e água, sob temperatura (22 ± 2 °C), e luminosidade controladas (ciclo 12 h claro/escuro). Todos os procedimentos éticos foram realizados de acordo com as recomendações do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) e Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal/Brasil (CONCEA), aprovados previamente pelo Comitê de Ética no Uso Animal

(CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco, sob o número 36/2021 CEUA/UFPE.

2.5 Teste de toxicidade aguda e dose mediana letal

Foram realizado o teste de toxicidade aguda para avaliar a segurança do OE. *E. flavescens* de acordo com a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE, 2008). Os camundongos (fêmeas) foram divididos em sete grupos (n = 3), e tratado oralmente (v.o.) por gavagem com 100 µL das seguintes doses do OE. *E. flavescens*: 2,000 mg/kg. Os animais foram observados durante 30, 60, 120, 180e 240 min após tratamento oral e diariamente durante 14 dias. Foram feitos os registros do peso e a alimentação ingeridos diariamente dos animais, como também possíveis sinais de alterações, tais como tremores, convulsões, salivação, piloereção, hiperatividade, hemorragia, entre outros indicadores de toxicidade. A mortalidade foi avaliada durante 14 dias, onde o LD50 foi calculado de acordo com Ahmed e Azmat (2014).

2.6 Avaliação da atividade antinociceptiva

A atividade antinociceptiva foi avaliada pelo método de contorção induzida por ácido acético. Os animais foram separados em cinco grupos (n = 6 por grupo) tratado com salina via oral controle (-), OE *E. flavescens* oral nas concentrações de 25, 50 s 100 mg/kg, e indometacina via intraperitoneal 20 mg/kg. A solução salina e o OE foram administrados 1 hora antes do ácido acético, já a indometacina foi administrada 30 min. antes. Os animais receberam uma injeção intraperitoneal (0,1 ml/10 g) de 0,85% (v/v) de ácido acético em soro fisiológico, em seguida colocado numa caixa de polietileno para registrar o período de latência, o tempo até a primeira contorção e o número de contorções no intervalo correspondente a 5-15 min. após a injeção de ácido acético (W. K. Costa et al. 2020)

2.7 Atividade gastroprotectora

2.7.1 Teste lesão gástrica induzidas por etanol

O método de ulcera gástrica induzida por etanol foi avaliada de acordo com Robert *et al.* (1979), onde foram observadas a atividade gastroprotetora do OE. *E. flavescens*. Após um jejum de 12 horas com acesso livre a água, os camundongos foram divididos aleatoriamente em seis grupos (n=6) em que: o grupo sham (não recebeu nenhum tratamento), grupo controle (-) veículo (salina, 0,9% 10 ml/kg v.o.), grupo controle (+) carbenoxolona (100 mg/kg; v.o.) e os grupos experimentais do óleo essencial *E. flavescens* (25, 50, e 100 mg/kg; v.o.). Uma hora após a administração das drogas, os animais receberam por via oral o agente lesivo a gavagem de etanol absoluto (0,2 ml/animal). Após uma hora os animais foram sacrificados os estômagos foram removidos lavados e fotografados. A área ulcerada foi mensurada por planimetria com auxílio do software ImageJ (Version 1.45). Os resultados foram expressos em área total de lesões gástricas (mm²).

2.7.2 Teste lesão gástrica induzida por etanol acidificado

O método de ulcera gástrica induzida por etanol acidificado foi avaliada de acordo com Robert *et al.* (1979), onde foram observadas a atividade gastroprotetora do OE. *E. flavescens*. Após um jejum de 12 horas com acesso livre a água os camundongos foram divididos aleatoriamente em seis grupos (n=6) em que: o grupo sham (não recebeu nenhum tratamento), grupo controle (-) veículo (salina, 0,9% 10 ml/kg v.o.), grupo controle (+) carbenoxolona (100 mg/kg; v.o.) e os grupos experimentais do óleo essencial *E. flavescens* (25, 50, e 100 mg/kg; v.o.). Uma hora após a administração das drogas, os animais receberam por via oral (gavagem) 0,3 M HCl/etanol 60% solução 1 mL/150g. Em seguida os animais foram sacrificados uma hora após a indução de lesões gástricas, os estômagos foram removidos lavados e fotografados. A área ulcerada foi mensurada por planimetria com auxílio do software ImageJ

(Bethesda, MD, USA). Os resultados foram expressos em área total de lesões gástricas (ALU) (mm^2).

2.7.3 Teste de barreira física

Para avaliar o OE. *E. flavescens* como uma barreira física (mecânica), que tem a capacidade de proteger a camada da mucosa da ação do etanol, o teste de barreira física foi avaliado de acordo com o método de Vidal *et al.* (2017). Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos experimentais ($n=6$), sendo: grupo sham (não recebeu qualquer tratamento), controle (-) (salina, 0,9% 10 ml/kg v.o.), grupo experimental do OE. *E. flavescens* (100 mg/kg; oral, v.o.) e o grupo experimental do OE. *E. flavescens* (100 mg/kg; intraperitoneal, i.p.). Após uma hora do tratamento oral (p.o.), e 30 minutos através da via intraperitoneal (i.p.). Uma hora depois foram administrados o agente lesivo a gavagem de etanol absoluto (0,2 ml/animal), sendo sacrificados após uma hora de administração do agente ofensor. Os estômagos foram removidos, lavados e abertos ao longo da grande curvatura, fotografados para análise das lesões. A área ulcerada foi mensurada por planimetria com auxílio do software ImageJ (Bethesda, MD, USA). Os resultados foram expressos em área total de lesões gástricas (ALU) (mm^2).

2.7.4 Investigação dos mecanismos envolvidos na gastroproteção

2.7.4.1 Compostos sulfidrílicos (-SH)

Os experimentos foram realizados de acordo com Matsuda *et al.*, 1999 e de Veras *et al.*, (2021). Em que foram utilizados dois grupos ($n=6$) de camundongos com jejum de 12 h com livre acesso à água foram pré-tratados com 10 mg/kg, i.p. de N-etilmaleimida (NEM) (-SH). Após trinta minutos do pré-tratamento, os animais receberam controle (salino, 0,9%, 0,1 mL/30g; p.o.) ou OE. *E. flavescens* (100 mg/kg, p.o.). Uma hora após do pré-tratamento animais receberam por via oral o agente lesivo a gavagem de etanol absoluto (0,2 ml/animal) após uma hora, os animais foram sacrificados e as lesões gástricas foram avaliadas como descrito anteriormente.

2.7.4.2 Óxido nítrico (ON)

A análise foi realizada de acordo com o procedimento descrito por Matsuda *et al.*, (1999). Os camundongos com jejum de 12 horas com livre acesso à água, os animais foram divididos em dois grupos ($n=6$), sendo pré-tratados com 10 mg/kg, i.p. de N ω -Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (L-NAME) (inibidor não específico da síntese enzimática ON), após 30 min foram tratados oralmente com controle (salina, 0,9%, 0,1 mL/30g; p.o.) ou OE. *E. flavescens* (100 mg/kg, p.o.). Uma hora após do pré-tratamento animais receberam por via oral o agente lesivo a gavagem de etanol absoluto (0,2 ml/animal) após uma hora, os animais foram sacrificados e as lesões gástricas foram avaliadas como descrito anteriormente

2.7.4.3 Canais K^+ ATP

O teste foi realizado de acordo com o método de Rahgozar *et al.*, (2001) e de Veras *et al.*, (2021). Os animais foram divididos em dois grupos ($n=6$) e pré-tratados com 10 mg/kg, i.p. de Glibenclamide (bloqueador selectivo do canal de potássio). Após 30 min, os camundongos receberam controle (salino, 0,9%, 0,1 mL/30g; p.o.) ou OE. *E. flavescens* (100 mg/kg, p.o.). Uma hora após do pré-tratamento animais receberam por via oral o agente lesivo a gavagem de etanol absoluto (0,2 ml/animal) após uma hora, os animais foram sacrificados e as lesões gástricas foram avaliadas como descrito anteriormente.

2.7.4.4 Prostaglandina E2 (PGE2)

O teste foi realizado de acordo com Matsuda *et al.*, (1999). Os animais divididos em 2 grupos (n=6) pré-tratados com 10 mg/kg, i.p. de Indometacina (inibidor anti-inflamatório não esteróide de síntese PGE2). Após trinta minutos do pré-tratamento, os camundongos receberam controle (salino, 0,9%, 0,1 mL/30 g; p.o.) ou OE. *E. flavescens* (100 mg/kg, p.o.). Uma hora após do pré-tratamento animais receberam por via oral o agente lesivo a gavagem de etanol absoluto (0,2 ml/animal) após uma hora, os animais foram sacrificados e as lesões gástricas foram avaliadas como descrito anteriormente.

3 Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o software GraphPad Prism® (versão 8.4.3; San Diego California USA). A análise estatística foi feita utilizando a ANOVA unidireccional seguida pelo teste pós-hoc de Tukey-Kramer. Salvo especificação em contrário, os dados normalizados contra controlo são meios \pm SD. P-valores < 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

4 Resultados

4.1 Extração e caracterização química do OE

A extração do OE *E. flavescens* teve um rendimento 0,22%. A caracterização resultou na identificação de 36 constituintes representados em 89,84% do óleo total (Tabela 1), divididos em 51,61% sesquiterpenos hidrocarbonetos (SH), 30,62% sesquiterpenos oxigenasse (SO), 4,65% hidrocarbonetos monoterpénos (NH) e 3,01% monoterpénos oxigenase (MO). Os compostos majoritários encontrados foram Guaiol 19,97%, Germacrene B 12,53%, bicyclogermacrene 11,11%, E-caryophyllene 7,53%, germacrene D 6,85% e germacrene A 4,99% respectivamente.

Tabela 1. Composição química do óleo essencial das folhas de *E. flavescens* (EOEF), destacando em negrito os principais componentes.

Peak	Compound	Retention indexes		% Composition	S.D.
		Cal	Lit		
1	β -pinene	974	972	0.17	0.02
2	δ -elemene	1335	1336	0.58	0.01
3	α -cubebene	1348	1349	0.28	0.01
4	α -copaene	1374	1375	0.65	0.02
5	β -bourbonene	1388	1384	0.34	0.05
6	β -elemene	1390	1391	1.95	0.08
7	α -gurjunene	1409	1408	0.13	0.03
8	E-caryophyllene	1417	1419	7.53	0.37
9	β -copaene	1431	1428	0.25	0.04
10	γ -elemene	1431	1433	1.95	0.08
11	α -guaiene	1437	1438	0.57	0.03
12	trans-muurolo-3.5-diene	1451	1450	0.15	0.01

13	α -humulene	1452	1453	1.55	0.02
14	allo-aromadendrene	1458	1460	0.51	0.03
15	trans-cadina-1(6).4-diene	1475	1473	0.23	0.07
16	γ -muurolene	1478	1476	0.21	0.02
17	germacrene-D	1480	1481	6.85	0.13
18	β -selinene	1489	1486	0.16	0.02
19	trans-muurola-4(14).5diene	1493	1491	0.13	0.02
20	bicyclogermacrene	1500	1497	11.11	0.21
21	α -muurolene	1500	1500	0.39	0.03
22	germacrene A	1508	1505	4.99	0.06
23	γ -cadinene	1513	1514	0.31	0.06
24	δ -cadinene	1522	1523	2.61	0.41
25	trans-cadina-1.4-diene	1533	1532	0.10	0.00
26	elemol	1548	1549	3.01	0.24
27	germacrene B	1559	1558	12.53	0.16
28	E-nerolidol	1564	1563	1.20	0.06
29	spathulenol	1577	1578	1.14	0.04
30	guaiol	1600	1599	19.97	0.83
31	10-epi- γ -eudesmol	1622	1620	0.22	0.05
32	1-epi-cubenol	1627	1629	0.48	0.03
33	γ -eudesmol	1630	1632	2.76	0.09
34	β -eudesmol	1644	1650	0.72	0.06
35	α -eudesmol	1652	1654	1.20	0.06
36	bulnesol	1670	1668	2.93	0.05
Hydrocarbon monoterpenes (MH)				4.65	
Oxygenated monoterpenes (MO)				3.01	
Hydrocarbon sesquiterpenes (SH)				51.61	
Oxygenated sesquiterpenes (SO)				30.62	
Total				89.84	

Cal- Índice de retenção experimental relativo e Lit- Índice de retenção de Literatura; S.D. Desvio Padrão.

4.2 Atividades antioxidante

O OE *E. flavescens* apresentou baixa atividade pela captura do radical ABTS⁺ onde o valor do IC₅₀ foi de 472,39±0,29 sendo superior ao Trolox que foi 129.49±0.22 e o BHT 336.82±0.15 modelos padrão utilizados (Tabela 2). O OE *E. flavescens* reduziu o radical DPPH, porem apresentou moderado potencial antioxidante com IC₅₀ de 279.12±0.42 comparado ao Trolox que foi 63.71±0.12 e o BHT 228.20±0.21.

Tabela 2. Actividade antioxidante do óleo essencial de folhas de *E. flavescens* (EO *E. flavescens*), expressa em IC₅₀ (µg/mL).

Sample	Methods (IC ₅₀)			
	ABTS ⁺	DPPH ⁺	OH [·]	O ₂ ^{·-}
EO <i>E. flavescens</i>	472.39±0.29 ^c	279.12±0.42 ^c	590.38±0.71 ^b	247.29±0.24 ^b
Trolox [®]	129.49±0.22 ^a	63.71±0.12 ^a	N.T.	N.T.
BHT	336.82±0.15 ^b	228.20±0.21 ^b	N.T.	N.T.
Quercetin	N.T.	N.T.	33.61±0.23 ^a	28.29±0.23 ^a

Todos os resultados foram expressos como a média ± desvio padrão (SD). Os meios seguidos por diferentes letras minúsculas na coluna são significativamente diferentes ($p < 0,05$) pelo post-hoc de Bonferroni. ABTS: 2',2'-Azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfonato); DPPH: 2,2-Difenil-1-picrylhydrazyl; OH[·]: radical hidroxil; O₂^{·-}: Radical superóxido; BHT: Hidroxitolueno butilado; N.T. - Não Testado.

4.3 Atividade de toxicidade aguda

A administração oral do OE de *E. flavescens* nas concentrações de 2000 mg/kg para avaliar a toxicidade aguda (tabela 3) não ocasionou alterações no peso, nem o consumo de água nos animais durante as 8 horas iniciais, como também nos 14 dias seguintes ao tratamento. Durante o acompanhamento não houve morte e nenhuma alteração significativa no seu comportamento ou lesão dos órgãos internos, esses resultados mostram que OE de *E. flavescens* através da dose fixa (OCDE 2001) é superior a 2.000 mg/kg, não sendo tóxico e seguro nas dosagens utilizadas podendo ser usado para estudos com efeitos farmacológicos.

Tabela 3. Toxicidade oral aguda do óleo essencial de folhas de *E. flavescens* (EO *E. flavescens*).

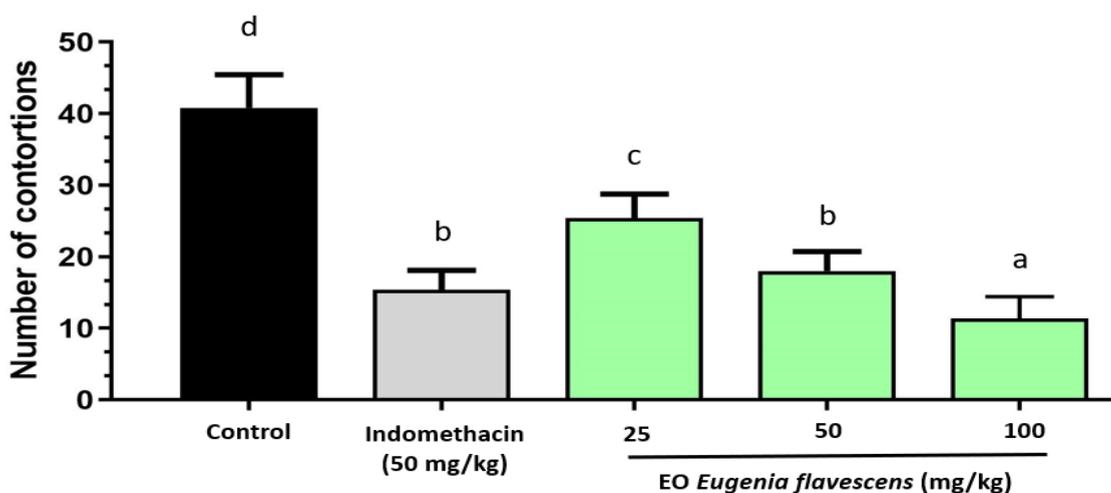
Treatment	Dose (mg/kg; p.o.)	Gross behavior effect	No. of animal died	Mortality (%)
EO <i>E. flavescens</i>	1.75	No change	0/3	0.00
	5.5	No change	0/3	0.00
	17.5	No change	0/3	0.00
	55	No change	0/3	0.00
	175	No change	0/3	0.00
	550	No change	0/3	0.00
	2,000	Piloerection	0/3	0.00

D/T: número de ratos mortos/números de camundongos tratados. Nenhum: não se observaram sintomas de toxicidade durante o período de observação.

4.4 Teste antinociceptivo

Os resultados mostraram que OE. *E. flavescens* apresentou resultados significativos (Figura 1) principalmente na dose de 100 mg/kg que reduziu em 73,17% o número de contorções abdominais, apresentando melhor resultado comparado com a indometacina (+) fármaco padrão. Já as doses de 25 e 50 mg/kg apresentaram 25,40±3,03 e 18,0±2,72 resultados menores sendo que o grupo tratado com o óleo na concentração de 50 mg/kg apresentou resultado semelhante o da indometacina. Nesse modelo o ácido acético tem a capacidade de induzir a nocicepção através de um mecanismo que envolve as células residentes (macrófagos e mastócitos). Essas células liberam citocinas (TNF- α , interleucina 1 β e interleucina 8) que estão diretamente envolvidas na resposta de contorção (I. B. da S. Santos et al. 2020).

Figura 1. Efeito do óleo essencial de folhas de *E. flavescens* e indometacina na contorção induzida pelo ácido acético intraperitoneal em camundongos.

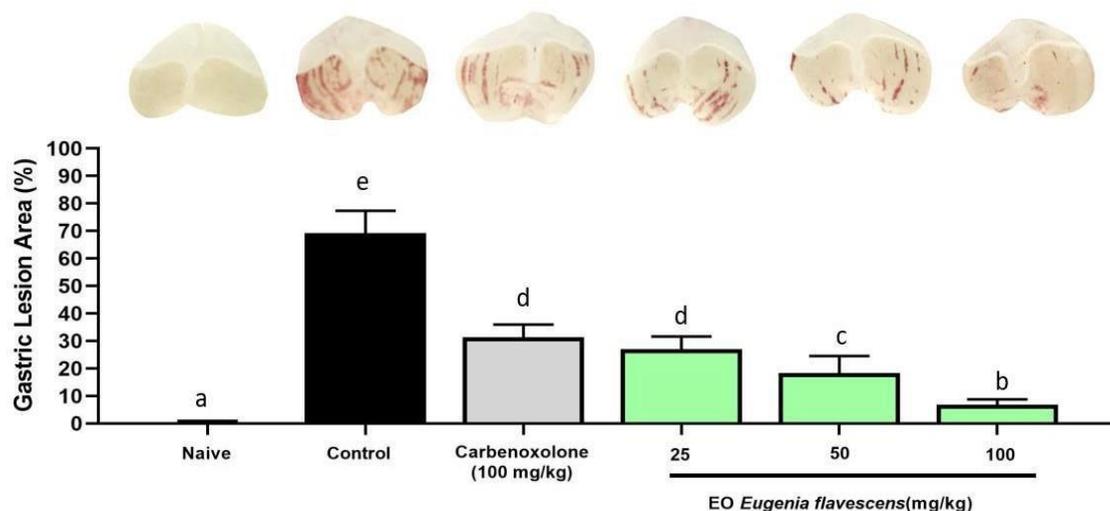


Todos os resultados foram expressos como a média \pm desvio padrão (SD) (n=6). Os meios seguidos por diferentes letras minúsculas na coluna são significativamente diferentes ($p < 0,05$) pelo post-hoc de Bonferroni.

4.5 Lesão gástrica induzidas por etanol

É possível observar que lesão gástrica induzidas por etanol (Figura 2) resultaram em dano tecidual visível ocasionando uma área total de 69,24±8,12% no grupo controle (-), os grupos tratados com OE. *E. flavescens* apresentaram redução significativa da área lesionada em todas as concentrações 25, 50 e 100 mg/kg, onde a dose de 25 mg/kg foi 27,03±4,61% e não difere significativamente do grupo controle (+) carbenoxolona 31,33±4,65%. Os grupos tratados com óleo nas doses 50 e 100 mg/kg apresentaram os melhores resultados comparado com o fármaco padrão utilizado com redução de 18,29±6,26 e 6,75±2,00 % sendo a concentração de 100 mg/kg com o melhor resultado na redução de área lesionada.

Figura 2. Efeitos do óleo essencial de folhas de *E. flavescens* nas lesões gástricas induzidas pelo etanol em camundongos.

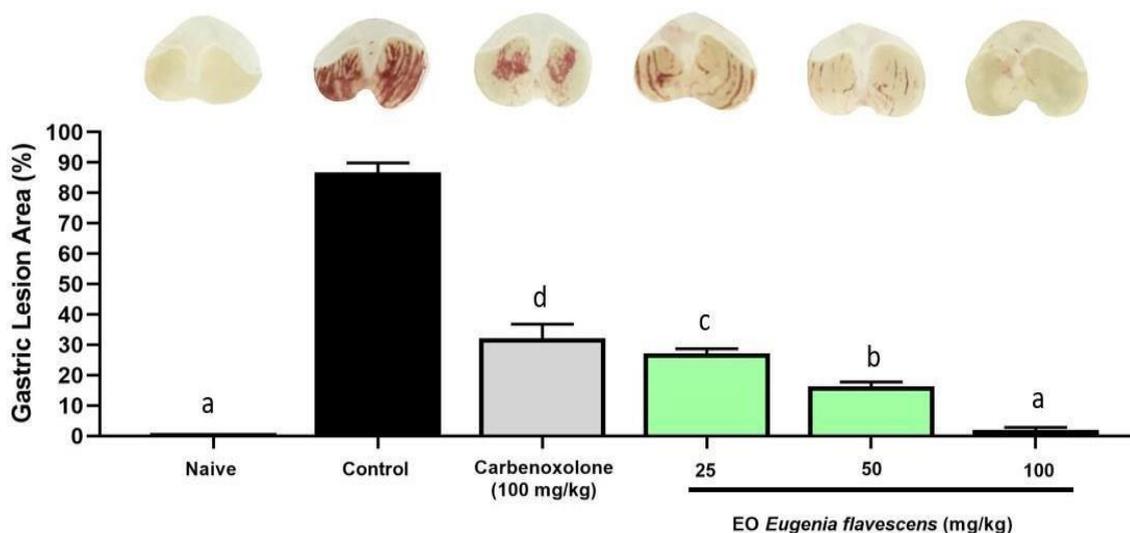


Todos os resultados foram expressos como a média \pm desvio padrão (SD) (n=6). Os meios seguidos por diferentes letras minúsculas na coluna são significativamente diferentes ($p < 0,05$) pelo post-hoc de Bonferroni.

4.6 Lesão gástrica induzidas por etanol acidificado

Os resultados apresentados na figura 3 pela administração induzida pelo etanol acidificado, onde gerou uma área total lesionada de $86,79 \pm 3,09\%$. A administração do OE. *E. flavescens* apresentou redução de área lesionada em todas as doses 25, 50 e 100 mg/kg, com comportamento de dose dependente reduzindo $27,16 \pm 1,53\%$, $16,26 \pm 1,49$ e $2,04 \pm 0,80$ %. Onde a concentração de 25 mg/kg não apresentou diferença significativa do grupo controle (+) carbenoxolona $32,21 \pm 4,59\%$. Já as concentrações de 50 e 100 mg/kg diminuiu significativamente a área lesionada apresentando melhores resultados que o respectivo padrão.

Figura 3. Efeitos do óleo essencial de folhas de *E. flavescens* lesões gástricas induzidas por etanol acidificado em camundongos.

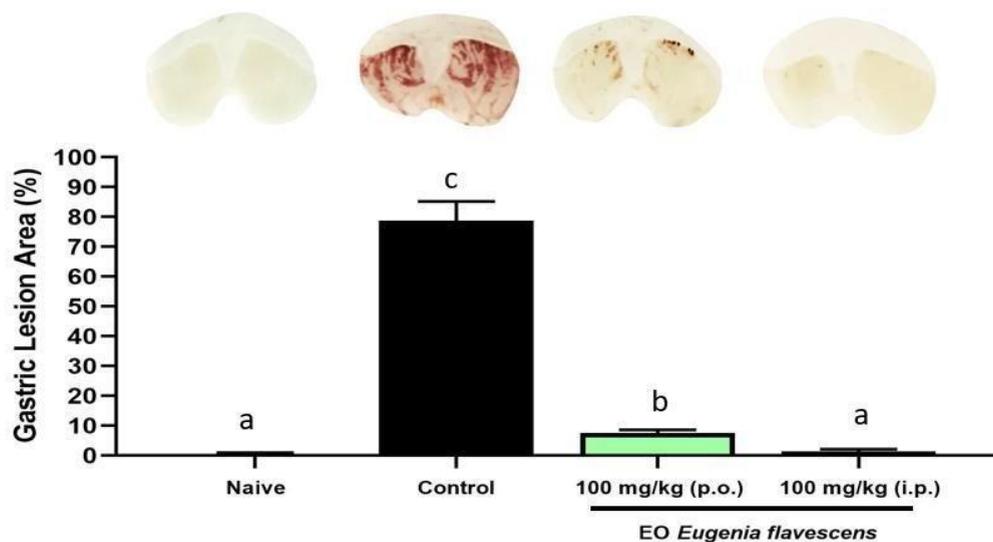


Todos os resultados foram expressos como a média \pm desvio padrão (SD) (n=6). Os meios seguidos por diferentes letras minúsculas na coluna são significativamente diferentes ($p < 0,05$) pelo post-hoc de Bonferroni.

4.7 Teste de Barreira física

O teste de barreira física do OE *E. flavescens* nas lesões gástricas induzidas por etanol (figura 4), foram realizadas com a concentração de 100 mg/kg o qual obteve os melhores resultados nos testes anteriores (figura 2 e 3). Os dados apresentados mostram uma área total lesionada de $78,69 \pm 6,50\%$, onde os resultados da administração do óleo essencial por diferentes vias, resultaram em $7,53 \pm 1,08\%$ pela via oral e $1,40 \pm 0,73\%$ pela via inoperitoneal. A administração do óleo essencial pela via inoperitoneal apresentou o melhor resultado, não deferindo significativamente com o grupo sham animais que não passaram pelo processo de lesão gástrica induzidas por etanol.

Figura 4. O teste de barreira física do óleo essencial de folhas de *E. flavescens* em lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos.



Todos os resultados foram expressos como a média \pm desvio padrão (SD) (n=6). Os meios seguidos por diferentes letras minúsculas na coluna são significativamente diferentes ($p < 0,05$) pelo post-hoc de Bonferroni.

4.8 Mecanismos envolvidos na gastroproteção

A dose de 100mg/kg do OE *E. flavescens* apresentou os melhores resultados, sendo assim selecionada para avaliar os possíveis mecanismos de ação da gastroproteção. Na Tabela 5 foi observada uma redução significativa na ação gastroprotetora do OE, nos grupos pré-tratados com NEM (antagonista) inibidor de síntese dos compostos sulfidrílicos (-SH), L-NAME inibidor da síntese do óxido nítrico (ON) e indometacina inibidor da síntese de prostaglandina E_2 (PGE_2). Já nos grupos tratados com glibenclamida, um bloqueador dos canais K^+ ATP, o OE apresentou uma redução na gastroproteção de 92,93% para 80,17%, na ação dos bloqueadores dos canais K^+ ATP.

Tabela 4. Avaliação dos mecanismos de ação do óleo essencial de folhas de *E. flavescens* contra a lesão gástrica induzida pelo etanol em camundongos.

Mechanism	Pretreatment	Dose (mg/kg; i.p.)	Treatment	Dose (mg/kg; p.o.)	Gastric Lesion Area (%)	Gastroprotection (%)
Control	Saline	–	Saline	–	72.47±6.12	–
	Saline	–	EO <i>E. flavescens</i>	100	5.12±2.13	92.93
Sulphydryl Compounds (–SH)	NEM	10	Saline	–	87.53±5.17	–
	NEM	10	EO <i>E. flavescens</i>	100	50.12±3.12	42.73
Nitric Oxide (NO)	L-NAME	10	Saline	–	85.46±4.02	–
	L-NAME	10	EO <i>E. flavescens</i>	100	30.68±4.35	64.10
ATP-dependent potassium channels	Glibenclamide	10	Saline	–	82.25±2.91	–
	Glibenclamide	10	EO <i>E. flavescens</i>	100	16.31±2.12	80.17
	Indomethacin	10	Saline	–	81.87±4.68	–
Synthesis <u>PGE2</u>	Indomethacin	10	EO <i>E. flavescens</i>	100	27.13±1.49	66.86

Todos os resultados foram expressos como a média ± desvio padrão (SD) (n=6). Os meios seguidos por diferentes letras minúsculas na coluna são significativamente diferentes ($p < 0,05$) pelo post-hoc de Bonferroni.

5 Discussão

Muitas pesquisas têm demonstrado diversos efeitos biológicos da família Myrtaceae, em especial o gênero *Eugenia*. No entanto, ainda encontramos espécies como a *E. flavescens* que não apresentam relatos de atividades biológicas na literatura sendo este o primeiro registro de atividade gastroprotetora e antinociceptiva do OE *E. flavescens*.

Pereira *et al.* (2010) descrevem pela primeira vez a composição do OE *E. flavescens* e apresentam como compostos majoritário germacreno D (14,95 %) e ciclogermacreno (11,72 %), trans-cadina-1,4-dieno (16,52 %), trans-muurolo-3,5-dieno (13,28 %) e β -caryophyllene (11,07 %), resultados semelhantes contrados nos nossos achados. A diversidade dos compostos químicos e seus rendimentos podem ser influenciados por diversas características ambientais, fisiológicas, genética e fitopatológica atuando no metabolismo vegetal (Bano *et al.* 2013).

O guaiol composto mais abundante no OE *E. flavescens* é conhecido na literatura pelas atividades antimicrobiana (Choudhary *et al.* 2007), inseticida (Liu *et al.* 2013), e leishmanicida (Garcia *et al.* 2018). Vários estudos relatam as características fitoquímicas de plantas medicinais com atividades biológicas gastroprotetoras apresentando como principais majoritários Byciclogermacreno, (E)-cariophyleno e germacrene B como as espécies *H. martiusii benth* (Caldas *et al.* 2011), *L. sidoides Cham*, *C. sylvestris sw*, *P. emarginatus*, *S. aromaticum* (Lima *et al.*, 2008; Rozza, 2013). Os OE do gênero *Eugenia* apresentam várias atividades antiinflamatória (Batiha *et al.* 2020), antinociceptiva, antipirética (Elmezogi, Al-mehdawi, and Salem 2015), antioxidante (D. C. S. de Oliveira *et al.* 2018), inseticida (da Silva *et al.*, 2015), antimicrobiano (Costa *et al.*, 2010), antiúlcera (Ozlem and Gurler 2021), ansiolítica (Zimath *et al.*, 2017; Freitas *et al.*, 2013), anticonvulsivante (Pourgholami *et al.* 1999), antiploriferativo (Denardin *et al.* 2014).

Um estudo realizado por Da Silva *et al.* (2017) relata que OEs das folhas de *E. flavescens* e *E. patrisii* apresentaram atividade antioxidante moderada pelo método DPPH, resultados semelhante aos nossos achados. (Sviech *et al.* 2018) relata que a atividade antioxidante presente nos compostos fenólicos do OE das folhas de *E. uniflora* atua como agentes redutores na proteção dos tecidos contra os danos causados pelas ERO e ERN. Ferreira *et al.* (2021) descreve a ação do OE *E. florida* como antioxidante pelo método DPPH e ABTS tendo como resultado significativo de 65% e 112%. É possível que a ação antioxidante do OE *E. flavescens* seja atribuída principalmente aos seus principais componentes germacrene B, (E)-caryophyllene e bicyclogermacrene presentes em outras espécies com ação antioxidante *Myrciaria floribunda* (I. B. da S. Santos *et al.* 2020), *E. stipitata* McVaugh (W. K. Costa *et al.* 2020).

A atividade antinociceptiva do OE *E. flavescens* foi avaliada o método de contorção abdominal pelo ácido acético. Este é um método químico não seletivo que tem como modelo o rastreio de medicamentos analgésicos (Elmezogi, Al-mehdawi, and Salem 2015) em que mediadores inflamatórios tais como IL-1, IL-6, TNF- α , e prostaglandinas (PGE2 α e PGF2 α) citoquinas são liberados e estimulam os neurónios nociceptivos. (de Veras, da Silva, and Ribeiro 2021). Este modelo típico de nocicepção inflamatória visceral, é utilizado para avaliação da via periférica dos analgésicos (Costa *et al.*, 2020).

Estudos mostram que os OEs da família Myrtaceae apresentam propriedades antinociceptiva *Eucalyptus citriodora* (Gbenou *et al.* 2013), *Algrizea minor* (Veras *et al.* 2019), *Eugenia uniflora* (Costa *et al.*, 2020), *Myrcia rostrata* DC (De Araújo *et al.*, 2019). Tendo a presença dos compostos bicyclogermacrene, (E)-caryophyllene e germacrene B como os principais majoritários em comum entre essas espécies. Os resultados de Júnior *et al.* 2017 mostraram que o OE de *Croton conduplicatus* rico em (E)-caryophyllene apresentou atividade antinociceptiva e analgésica o autor relata que os mecanismos envolvidos se dá pelos canabinoides periféricos e receptores opiáceos, além de mostrar um efeito sinérgico entre os compostos (E)-caryophyllene e germacrene corroborando com os resultados obtidos.

O método de úlcera gástrica induzida por etanol e etanol acidificado é bastante utilizado para encontrar novos fármacos (Oyagi *et al.*, 2010). O etanol é nocivo ao estômago pois perturba a mucosa gástrica em poucos minutos logo após a sua administração (Lima *et al.* 2008), afetando os fatores de proteção da mucosa como a diminuição do muco, fluxo sanguíneo e concentração do grupo sulfídrico. O etanol libera radicais livres aumentando a peroxidação lipídica, diminuindo a produção do muco gástrico e inibição de prostaglandina (Caldas *et al.* 2011). A atividade antiúlcera de plantas medicinais pode ser atribuídas pela presença de diversas substâncias como terpenos, flavonoides, taninos e compostos fenólicos (Samara *et al.* 2009).

Um estudo feito Caldas *et al.* (2011) mostra que o OE *H. martiusii* rico em bicyclogermacrene e caryophylleno apresentou um efeito gastroprotetor, resultado semelhante encontrado por Bueno *et al.* (2021) *Baccharis trimera* (Less.) DC nas doses de 100 e 200 mg/kg diminuiu a lesão gástrica de 94% e 98%, houve uma diminuição na infiltração de células inflamatórias no tecido gástrico, a ação desses compostos podem estar relacionados a atividade antissecretoras, atuando via sistema receptor ou mediadores de células parietais (Samara *et al.* 2009). Um estudo feito por Rozza and Pellizzon (2012) relata que OE *B. dracunculifolia* espécie rica em terpenos reduziu significativamente a área total da lesão gástrica em comparação ao grupo controle modelos induzidos por etanol.

Vários trabalhos descritos na literatura mostram a atividade gastroprotetora das Myrtaceae: *Syzygium aromaticum* L. (cravo) (Batiha *et al.* 2020), *Eucalyptus citriodora* Hook (Eucalipto limão) (Gbenou *et al.* 2013), *Myrtus comuna* L. (murta) (Viana *et al.* 2016), *Melaleuca quinquenervia* (capoeira) (Ozlem and Gurler 2021), *Eugenia puniceifolia* (Périco *et al.* 2019), *Eugenia uniflora* L. (cereja, ibipitanga, pitanga) (E. G. Souza and Costa 2017), *Myrcianthes pungens* (guabiju) (A. L. de Almeida *et al.* 2017), *Eugenia mattsii* (Dos Santos *et al.* 2018), *Plinia edulis* (Vell.) (Ishikawa *et al.* 2014).

O teste de barreira física (Figura 4) mostrou o envolvimento gastroprotetor da proteção física, em que os grupos tratados com o OE *E. flavescens* via oral e intraperitoneal apresentaram resultados promissores nas duas vias, sendo esta última mais eficaz, possivelmente devido a sua maior biodisponibilidade. Resultado semelhante foi encontrado por (Neto *et al.* 2017) em que o extrato das folhas de *Caryocar coriaceum* mostrou ser mais eficiente na gastroproteção pela via intraperitoneal.

A ação gastroprotetora do OE *E. flavescens* pode estar envolvido por diferentes mecanismos (Tabela 4) como: os compostos sulfidrilicos (-SH), óxido nítrico (ON), prostaglandinas E_2 (PGE_2), canais K^+ ATP que ajudam a proteger e manter a integridade da lesão gástrica. De acordo com Zhou *et al.* (2020) os compostos -SH agem na produção do muco como também prevenindo a produção dos radicais livres presentes na lesão gerados pelo etanol, tendo ação antioxidante. Utilizando um inibidor da síntese de -SH (NEM), percebeu a alteração da proteção gástrica do OE na lesão gástrica, onde reduzindo significativamente mostrando sua participação na produção do muco gástrico. O ON apresentadiversas funções no sistema gastroprotetor como o aumento do fluxo sanguíneo, levando oxigênio e nutrientes para a área lesionada, além de atuar na secreção do ácido gástrico e inibição dos processos agressores (Kangwan *et al.* 2014; Matsuda, Li, and Yoshikawa 1999;Prado *et al.* 2014; Rozza 2012). O OE *E. flavescens* reduziu o ON no tecido gástrico observados a partir do L-NAME (inibidor da síntese do ON). As PGE_2 atuam estimulando a secreção do muco, tendo função cito protetora (Mariano *et al.* 2016; Pai *et al.* 2013).

Nossos resultados mostraram que o OE teve participação no mecanismo das prostaglandinas, onde o grupo pré-tratado com indometacina foi capaz de diminuir o efeito protetor do OE. Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo feito por De Almeida *et al.* (2017) em que o extrato de *Myrcianthes pungens* apresentou efeito gastroprotetor devido a presença dos compostos fenólicos, atuando na inflamação e nos mecanismos antioxidantes ON e PGE_2 .

5 Conclusão

O OE *E. flavescens* apresentou atividade gastroprotetora nos modelos de indução de ulcera gástrica por etanol e etanol/acidificado, reduzindo a área da lesão gástrica diminuindo a ação dos agentes agressores da mucosa, atuando principalmente pelas vias do -SH, ON e PGE_2 , devido a ação dos compostos antioxidante presente no OE. Como também apresentou atividade antinociceptiva, além de não ser tóxico. Podendo ser usados para estudos com efeitos farmacológicos sendo uma alternativa promissora para o tratamento de úlceras gástricas.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI)

Formatação de fontes de financiamento

Este trabalho foi apoiado por bolsas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

Referências bibliográficas

- Ahmed, S R et al. 2021. “Therapeutic Promises of Medicinal Plants in Bangladesh and Their Bioactive Compounds against Ulcers and Inflammatory Diseases.”
- Al-Sayed, Eman, and Reem N. El-Naga. 2015. “Protective Role of Ellagitannins from *Eucalyptus Citriodora* against Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rats: Impact on Oxidative Stress, Inflammation and Calcitonin-Gen Related Peptide.” *Phytomedicine* 22(1): 5–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2014.10.002>.
- Allen, Adrian, Gunnar Flemstro, and Gunnar Flemstro. 2005. “Gastroduodenal Mucus Bicarbonate Barrier : Protection against Acid and Pepsin.”
- de Almeida, Amanda Lorga et al. 2017. “Phytochemical Profile and Gastroprotective Potential of *Myrcianthes Pungens* Fruits and Leaves.” *Nutrire* 42(1): 3–7.
- Almeida, Jhenyfer Carolyn De, Priscilla Prates De Almeida, and Sandra Regina Marcolino Gherardi. 2020. “Potencial Antimicrobiano de Óleos Essenciais : Uma Revisão de Literatura de 2005 a 2018.” *Revista Eletrônica Nutri Time* 17(1): 8623–33.
- Amorim, Maria M, Joana O Pereira, Karin M Monteiro, and Ana L Ruiz. 2016. “Function Brewer ’ s Yeast Peptide Extracts for Incorporation into Foods.”
- Analyses, Phytochemical, and Gastric Ulcers. 2009. “Natural Product Communications Phytochemical Analyses and Gastroprotective Effects Of.” *Natural Product Communications* 4(7): 911–16.
- Andréia, Jéssica et al. 2019. “Biomedicine & Pharmacotherapy Gastroprotective e Ff Ect of Ethyl Acetate Extract from *Avicennia Schaueriana* Stapf & Leechman and Underlying Mechanisms.” *Biomedicine & Pharmacotherapy* 112(January): 108582. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.043>.
- Araújo, Daniel Lopes et al. 2021. “Analysis of the Gastroprotective Potential of the Essential Oil of *Lippia Gracilis* Schauer (Verbenaceae) in Experimental Models of Gastric Ulcer: A Brief Review.” *Research, Society and Development* 10(3): e51310313669.
- Araújo, Fábio Fernandes De et al. 2019. “Wild Brazilian Species of *Eugenia* Genera (Myrtaceae) as an Innovation Hotspot for Food and Pharmacological Purposes.” *Food Research International* 121(October 2018): 57–72. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.03.018>.
- Awaad, Amani S, Reham M El-meligy, and Gamal A Soliman. 2013. “Natural Products in Treatment of Ulcerative Colitis and Peptic Ulcer.” *Journal of Saudi Chemical Society* 17(1): 101–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jscs.2012.03.002>.
- Bakkali, F., S. Averbeck, D. Averbeck, and M. Idaomar. 2008. “Biological Effects of Essential Oils - A Review.” *Food and Chemical Toxicology* 46(2): 446–75.
- Bano, U et al. 2013. “Effect of Plant Growth Regulators on Seed Tuber Yield in Potatoes.” *Journal of Integrative Plant Biology* 4(September): 294–388.
- Barbosa, D C S, W V Silva, and M T S Correia. 2019. “ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE ÓLEOS ESSENCIAS DA FAMÍLIA MYRTACEAE PELO MÉTODO DE DPPH :” : 325–38.
- Basting, Rosanna T. et al. 2014. “Antinociceptive, Anti-Inflammatory and Gastroprotective Effects of a Hydroalcoholic Extract from the Leaves of *Eugenia Punicifolia* (Kunth) DC. in Rodents.” *Journal of Ethnopharmacology* 157: 257–67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.041>.

- Batiha, Gaber El Saber et al. 2020. "Syzygium Aromaticum L. (Myrtaceae): Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, Pharmacological and Toxicological Activities." *Biomolecules* 10(2): 1–17.
- Berne, Robert M, Matthew N Levy, and Bruce M Koeppen. 2008. *Berne & Levy Physiology*. Elsevier Brasil.
- Bizzo, Humberto R, Eduardo G Barboza, Marcelly Santos, and Paola E Gama. 2020. "UM CONJUNTO DE PLANILHAS ELETRÔNICAS PARA IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE CONSTITUINTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS." *Química Nova* 43: 98–105.
- Braga, LLBC et al. 2016. "Fundamentos Da Fisiopatologia Da Úlcera Péptica e Do Câncer Gástrico." *Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica*. São Paulo: Blucher: 731–50.
- Bueno, Gabriela et al. 2021. "The Essential Oil from Baccharis Trimera (Less .) DC Improves Gastric Ulcer Healing in Rats through Modulation of VEGF and MMP-2 Activity Cl'." 271(December 2020).
- Cabral, Carolina de oliveira et al. 2017. "Gastroprotective Potential of Methanolic Extract and Dimethyl Cardamonin from Campomanesia Reitziana Fruits in Mice." *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 390(6): 661–66.
- Caldas et al. 2011. "Antiulcerogenic Activity of the Essential Oil of Hyptis Martiusii Benth. (Lamiaceae)." 137: 886–92.
- Cantanhede, Antonio J et al. 2017. "Quim. Nova,." 40(3): 252–59.
- Carvalho, Ana C.B., Evelin E. Balbino, Artur Maciel, and João P.S. Perfeito. 2008. "Situation of Herbal Medicines Register in Brazil." *Revista Brasileira de Farmacognosia* 18(2): 314–19.
- Choudhary, Muhammad Iqbal, Iffat Batool, Muhammad Atif, and Samreen Hussain. 2007. "Microbial Transformation of (-) -Guaiol and Antibacterial Activity of Its Transformed Products." 1238: 849–52.
- Colucci, R et al. 2009. "Characterization of Mechanisms Underlying the Effects of Esomeprazole on the Impairment of Gastric Ulcer Healing with Addition of NSAID Treatment." *Digestive and Liver Disease* 41(6): 395–405.
- Costa, Deomar P. et al. 2010. "Influence of Fruit Biotypes on the Chemical Composition and Antifungal Activity Of." *J. Braz. Chem. Soc* 21(5): 851–58.
<http://www.scielo.br/pdf/jbchs/v21n5/a12v21n5.pdf>.
- Costa, Wêndeo Kennedy et al. 2020. "Essential Oil from Eugenia Stipitata McVaugh Leaves Has Antinociceptive, Anti-Inflammatory and Antipyretic Activities without Showing Toxicity in Mice." *Industrial Crops and Products* 144(August 2019): 112059.
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.112059>.
- Costanzo, Linda S. 2007. *Fisiologia*. Elsevier Brasil.
- Das, D., D. Bandyopadhyay, M. Bhattacharjee, and R. K. Banerjee. 1997. "HYDROXYL RADICAL IS THE MAJOR CAUSATIVE FACTOR IN STRESS-." 23(1): 8–18.
- Denardin, Cristiane C. et al. 2014. "Antiproliferative and Cytotoxic Effects of Purple Pitanga (Eugenia Uniflora L.) Extract on Activated Hepatic Stellate Cells." *Cell Biochemistry and Function* 32(1): 16–23.

- Eguchi, Satoru, Takashi Kawano, Katsuya Tanaka, and Sonoko Yasui. 2007. "Effects of Prostaglandin E 1 on Vascular ATP-Sensitive Potassium Channels." 50(6): 686–91.
- Elmezogi, Jamal S, Badryia F Al-mehdawi, and Hanan A Salem. 2015. "Experimental Evaluation of Anti-Inflammatory, Antinociceptive and Antipyretic Activities of Clove Oil in Mice." 1: 1–7.
- Farzaei, Mohammad Hosein, Mohammad Abdollahi, and Roja Rahimi. 2015. "Role of Dietary Polyphenols in the Management of Peptic Ulcer." 21(21): 6499–6517.
- Ferreira, André Luiz de Souza, Caio Augusto dos Santos; Batista, and Maria Corette Pasa. "Primórdios Da Humanidade e Continuam Tendo o Seu Valor Não Apenas Nas Comunidades Da Tecnologia e , Principalmente , Pelo Desinteresse Dos Jovens Da Comunidade ,," 2015: 151–60.
- Ferreira, O. O. et al. 2021. "Oils from Leaves of Two Specimens of Eugenia Florida DC ." *Molecules* 26(19): 1–12.
- Firmo, Wellyson da cunha Araujo et al. 2011. "Mutagenicity of Sulpyrine and the Metabolites." *Nichidai koku kagaku = Nihon University journal of oral science* 12(2): 119–31.
- Freedberg, Daniel E, Benjamin Lebwohl, and Julian A Abrams. 2014. "The Impact of Proton Pump Inhibitors on the Human Gastrointestinal Microbiome." *Clinics in laboratory medicine* 34(4): 771–85.
- Garcia, Maria Carolina Freitas et al. 2018. "The in Vitro Antileishmanial Activity of Essential Oil from Aloysia Gratissima and Guaiol, Its Major Sesquiterpene against Leishmania Amazonensis." *Parasitology* 145(9): 1219–27.
- Gbenou, Joachin D. et al. 2013. "Phytochemical Composition of Cymbopogon Citratus and Eucalyptus Citriodora Essential Oils and Their Anti-Inflammatory and Analgesic Properties on Wistar Rats." *Molecular Biology Reports* 40(2): 1127–34.
- Glavin, Gary B, and Sandor Szabo. 1992. "Experimental Gastric Mucosal Injury: Laboratory Models Reveal Mechanisms of Pathogenesis and New Therapeutic Strategies." *The FASEB Journal* 6(3): 825–31.
- Gomes, Sueli Maria et al. 2009. "Anatomia Foliar de Espécies de Myrtaceae: Contribuições à Taxonomia e Filogenia." *Acta Botanica Brasílica* 23: 224–38.
- Gurib-Fakim, Ameenah. 2006. "Medicinal Plants: Traditions of Yesterday and Drugs of Tomorrow." *Molecular Aspects of Medicine* 27(1): 1–93.
- Gyires, K, V E Toth, and Z S Zadori. 2015. "Review Article GASTRIC MUCOSAL PROTECTION :"(11): 319–29.
- Hajiaghaee, Reza et al. 2016. "Hydroalcoholic Extract of Myrtus Communis Can Alter Anxiety and Sleep Parameters: A Behavioural and EEG Sleep Pattern Study in Mice and Rats." *Pharmaceutical Biology* 54(10): 2141–48.
- Hanif, Muhammad Asif et al. 2019. "Essential Oils." In *Essential Oil Research*, Springer, 3–17.
- Huang, Mengsu et al. 2010. "Variation of Herbivore-Induced Volatile Terpenes among Arabidopsis Ecotypes Depends on Allelic Differences and Subcellular Targeting of Two Terpene Synthases, TPS02 and TPS03." *Plant Physiology* 153(3): 1293–1310.

- Imade, R O, A M Akhigbemen, A Uchendu, and C L Onyeagoro. 2021. "Evaluation of Anticonvulsant Activity of Callistemon Citrinus (Curtis) Skeels (Myrtaceae) Volatile Oil *1." 2(2): 117–25.
- Ishikawa, T. et al. 2014. "Gastroprotective Property of Plinia Edulis(Vell.) Sobral (Myrtaceae): The Role of Triterpenoids and Flavonoids." *Pharmacologyonline* 1: 36–43.
- Ishikawa, Tati et al. 2008. "Evaluation of Gastroprotective Activity of Plinia Edulis (Vell .) Sobral (Myrtaceae) Leaves in Rats." 118: 527–29.
- Jain, Kishor S et al. 2007. "Recent Advances in Proton Pump Inhibitors and Management of Acid-Peptic Disorders." 15: 1181–1205.
- Júnior, R G O et al. 2017. "Antinociceptive Effect of the Essential Oil From."
- Kangwan, Napapan et al. 2014. "Quality of Healing of Gastric Ulcers : Natural Products beyond Acid Suppression." 5(1): 40–47.
- Koo, Ye Eun, Jiwon Song, and Soochan Bae. 2018. "Use of Plant and Herb Derived Medicine for Therapeutic Usage in Cardiology."
- Kupai, K. et al. 2010. "Matrix Metalloproteinase Activity Assays: Importance of Zymography." *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 61(2): 205–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vascn.2010.02.011>.
- Lima, Z P et al. 2008. "Brazilian Medicinal Plant Acts on Prostaglandin Level And." 11(4): 701–8.
- Liu, T, C.j Wang, H.Q. Xie, and Q M. 2013. "NPC Natural Product Communications." : 9–10.
- Maciel, Maria Aparecida M et al. 2002. "Divulgação." 25(3): 429–38.
- Madalosso, R. C. et al. 2012. "Campomanesia Lineatifolia Ruiz & Pav. as a Gastroprotective Agent." *Journal of Ethnopharmacology* 139(3): 772–79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2011.12.014>.
- Mariano, Bolde et al. 2016. "Chemico-Biological Interactions Gastroprotective Xanthones Isolated from Garcinia Achachairu : Study on Mucosal Defensive Factors and H_β , K_β -ATPase Activity." 258: 30–39.
- Matés, J.M., C.P. Gomés, and I.N. de Castro. 1999. "Antioxidant Enzymes and Human Diseases." 32(8): 595–603.
- Matsuda, Hisashi, Yuhao Li, and Masayuki Yoshikawa. 1999. "Roles of Capsaicin-Sensitive Sensory Nerves, Endogenous Nitric Oxide, Sulfhydryls, and Prostaglandins in Gastroprotection by Momordin Ic, an Oleanolic Acid Oligoglycoside, on Ethanol-Induced Gastric Mucosal Lesions in Rats." *Life Sciences* 65(2): PL27–32.
- Mendes de Freitas, Rivelilson et al. 2013. "Anxiolytic- and Antidepressant-like Effects of the Ethanolic Extract from Citrus Limon Plant Widely Used in Northeastern Brazil." *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 7(30): 2173–79.
- Metz, David, and Section Editor. 2008. "BASIC AND CLINICAL REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL." : 41–60.
- Nafis, Ahmed et al. 2019. "Industrial Crops & Products Antioxidant Activity and Evidence for Synergism of Cannabis Sativa (L .) Essential Oil with Antimicrobial Standards." 137(March): 396–400.

- Naunton, G M Peterson Bpharm, L S Deeks, and S Kosari Bpharm Hons. 2017. “We Have Had a Gutful : The Need for Deprescribing Proton Pump Inhibitors.” (August): 1–8.
- Nesello, Luciane Angela Nottar et al. 2017. “Screening of Wild Fruit Trees With Gastroprotective Activity in Different Experimental Models.” *Arquivos de Gastroenterologia* 54(2): 135–38.
- Neto, Luis Jardelino de lacerda et al. 2017. “Gastroprotective and Ulcer Healing Effects of Hydroethanolic Extract of Leaves of Caryocar Coriaceum: Mechanisms Involved in the Gastroprotective Activity.” *Chemico-Biological Interactions* 261: 56–62.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2016.11.020>.
- Odabasoglu, Fehmi et al. 2006. “Gastroprotective and Antioxidant Effects of Usnic Acid on Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rats.” 103: 59–65.
- Oliveira, Andréa Costa, Tiago Cardoso Costa-Lima, Ana Valéria Vieira Souza, and Rita de Cássia Rodrigues Gonçalves-Gervásio. 2020. “Essential Oils Activity from Plants of the Brazilian Caatinga on the Vegetable Leafminer.” *Pesquisa Agropecuaria Tropical* 50.
- de Oliveira, Danielle C.S. et al. 2018. “Chemical Composition, Antimicrobial and Antioxidant Activities of Eugenia Dysenterica Dc Essential Oil.” *Emerging Science Journal* 2(6): 410–16.
- Ootani, Marcio Akio et al. 2015. “Use of Essential Oils in Agriculture.” *Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications, Second Edition*: 670–706.
- Oyagi, Atsushi, Kenjirou Ogawa, Mamoru Kakino, and Hideaki Hara. 2010. “Protective Effects of a Gastrointestinal Agent Containing Korean Red Ginseng on Gastric Ulcer Models in Mice.”
- Ozlem, T, and E Bihter Gurler. 2021. “Therapeutic Potential of Essential Oil of Melaleuca Quinquenervia (Myrtaceae) in a Rat Model of Ethanol- Induced Peptic Ulcer.” 20(May): 981–86.
- Pai, R. J. et al. 2013. Bioactive Food as Dietary Interventions for Liver and Gastrointestinal Disease *Gastrointestinal Protective Effects of Eugenia Jambolana Lam: (Black Plum) and Its Phytochemicals*. 1st ed. Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-397154-8.00043-9>.
- Palileo, Coleen, and Jonathan D Kaunitz. 2011. “Gastrointestinal Defense Mechanisms.” *Current opinion in gastroenterology* 27(6): 543–48.
- Pereira, Raimunda A, Maria das Graças B Zoghbi, and Maria de Nazaré do C Bastos. 2010. “Essential Oils of Twelve Species of Myrtaceae Growing Wild in the Sandbank of the Resex Maracanã, State of Pará, Brazil.” *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 13(4): 440–50.
- Périco, Larissa Lucena et al. 2019. “Can the Gastric Healing Effect of Eugenia Punicifolia Be the Same in Male and Female Rats?” *Journal of Ethnopharmacology* 235(October 2018): 268–78.
- Pires, Janaína, Priscila B Torres, DYAC Santos, and Fungyi Chow. 2017. “Ensaio Em Microplaca Do Potencial Antioxidante Através Do Método de Sequestro Do Radical Livre DPPH Para Extratos de Algas.” *Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo*: 6.

- Pourgholami, M. H. et al. 1999. "Evaluation of the Anticonvulsant Activity of the Essential Oil of *Eugenia Caryophyllata* in Male Mice." *Journal of Ethnopharmacology* 64(2): 167–71.
- Prado, Ligia Carolina Da Silva et al. 2014. "The Gastroprotective Effects of *Eugenia Dysenterica* (Myrtaceae) Leaf Extract: The Possible Role of Condensed Tannins." *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 37(5): 722–30.
- Raghunath, A S, C O'morain, and R C McLoughlin. 2005. "The Long-term Use of Proton-pump Inhibitors." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 22: 55–63.
- Rahgozar, MAHDI, H Pazokitoroudi, A Bakhtiarian, and B Djahanguiri. 2001. "Diazoxide, a KATP Opener, Accelerates Restitution of Ethanol or Indomethacin-induced Gastric Ulceration in Rats Independent of Polyamines." *Journal of gastroenterology and hepatology* 16(3): 290–96.
- Robert, André, James E Nezamis, Cleo Lancaster, and Alexander J Hanchar. 1979. "Cytoprotection by Prostaglandins in Rats: Prevention of Gastric Necrosis Produced by Alcohol, HCl, NaOH, Hypertonic NaCl, and Thermal Injury." *Gastroenterology* 77(3): 433–43.
- Rozza, Ariane Leite. 2012. "Essential Oils from Medicinal and Aromatic Plants: A Review of the Gastroprotective and Ulcer-Healing Activities." 27: 51–63.
- Samara, Kelly et al. 2009. "Flavonoids with Gastroprotective Activity." : 979–1012.
- Santin, José Roberto et al. 2011. "Gastroprotective Activity of Essential Oil of the *Syzygium Aromaticum* and Its Major Component Eugenol in Different Animal Models." *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 383(2): 149–58.
- Santos, Izabelly Bianca da Silva et al. 2020. "Antioxidant Action and In Vivo Anti-Inflammatory and Antinociceptive Activities of *Myrciaria Floribunda* Fruit Peels: Possible Involvement of Opioidergic System." *Advances in pharmacological and pharmaceutical sciences* 2020.
- dos Santos, Leidiana Lima, and Margareth Ferreira de Sales. "A SUBTRIBO EUGENIINAE O. BERG.(MYRTACEAE JUSS.) NOS BREJOS DE ALTITUDE DE PERNAMBUCO."
- Dos Santos, Luana, Adriana Campos, Valdir Cechinel Filho, and Luciane Angela Nottar Nesello. 2018. "Phytochemical Profile and Gastroprotective Activity of *Eugenia Mattosii* Fruits." *Arquivos de Gastroenterologia* 55(2): 138–41.
- Scherer, Rodrigo, and Helena Teixeira Godoy. 2009. "Antioxidant Activity Index (AAI) by the 2, 2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl Method." *Food chemistry* 112(3): 654–58.
- Schubert, Mitchell L. 2014. "Gastric Secretion." 30(6): 578–82.
- Schubert, Mitchell L, and David A Peura. 2008. "BASIC AND CLINICAL REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease." : 1842–60.
- da Silva, Alexandre Gomes et al. 2015. "Chemical Composition and Larvicidal Activity of the Essential Oil from Leaves of *Eugenia Brejoensis* Mazine (Myrtaceae)." *Journal of Essential Oil-Bearing Plants* 18(6): 1441–47.
- da Silva, Joyce et al. 2017. "Chemical Composition of Four Essential Oils of *Eugenia* from the Brazilian Amazon and Their Cytotoxic and Antioxidant Activity." *Medicines* 4(3): 51.
- da Silva, Rakel Olinda Macedo et al. 2019. "Photoinduced Antibacterial Activity of the

- Essential Oils from *Eugenia Brasiliensis* Lam and *Piper Mosenii* C. DC. by Blue Led Light.” *Antibiotics* 8(4).
- Souza, E G, and S Costa. 2017. “Gastroprotective Effect of the Aqueous Fraction of Hydroacetic Leaf Extract of *Eugenia Uniflora* L.(Myrtaceae)(Pitanga) against Several Gastric Ulcer Models in Mice.” *Journal of Medicinal Plants Research* 11(39): 603–12.
- Souza, João H De, Alexandra Michelon, Fernanda W Banhuk, and Izabela V Staffen. 2020. “Leishmanicidal , Trypanocidal and Antioxidant Activity of Amyrin-Rich Extracts from *Eugenia Pyriformis* Cambess.” 19(July): 343–53.
- Sumbul, Sabiha et al. 2010. “Evaluation of *Myrtus Communis* Linn. Berries (Common Myrtle) in Experimental Ulcer Models in Rats.” *Human and Experimental Toxicology* 29(11): 935–44.
- Sviech et al. (2019). Biological activity of essential oil of pitanga (*Eugenia uniflora* L.) LEAVES. *Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos*, 36(1).
- Thekkan, Sangeeth, and Kongunadu Arts. 2017. “Ethnobotanical Informations on the Species of Selected Areas in Nilgiri Biosphere Reserve, the Western Ghats.” (January 2015).
- Uduak, E u et al. 2012. “Ulceroprotective Effect of Methanol Extract of *Psidium Guajava* Leaves on Ethanol Induced Gastric Ulcer in Adult Wistar Rats.” *Asian Journal of Medical Sciences* 4(2): 75–78. <https://www.academia.edu/download/34758005/v4-75-78.pdf>.
- Vechi, Giovana et al. 2018. “Analyses of Chemical Composition and Gastroprotective and Antinociceptive Properties of *Eugenia Involucrate* DC. Leaves.” *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 8(4): 79–83.
- Venkateswararão, chita; Venkataramana, K. 2013. “A PHARMACOLOGICAL REVIEW ON NATURAL ANTIULCER AGENTS.” 4(3): 1118–31.
- Veras, Bruno Oliveira De et al. 2019. “Algrizea Minor Sobral, Faria & Proença Antinociceptive , Antimicrobial and Antioxidant Activity of Essential Oil.” *Natural Product Research* 0(0): 1–5. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1602832>.
- de Veras, Bruno Oliveira, Márcia Vanusa da Silva, and Penha Patricia Cabral Ribeiro. 2021. “Tannic Acid Is a Gastroprotective That Regulates Inflammation and Oxidative Stress.” *Food and Chemical Toxicology* 156: 112482.
- Viana, Ana Flávia Seraine Custódio et al. 2016. “Gastroprotective Effect of (-)-Myrtenol against Ethanol-Induced Acute Gastric Lesions: Possible Mechanisms.” *Journal of Pharmacy and Pharmacology*: 1085–92.
- Vidal, Cinara Soares et al. 2017. “Gastroprotective Effect and Mechanism of Action of *Croton Rhamnifolioides* Essential Oil in Mice.” *Biomedicine & Pharmacotherapy* 89: 47–55.
- Vimala, G., and F. Gricilda Shoba. 2014. “A Review on Antiulcer Activity of Few Indian Medicinal Plants.” *International Journal of Microbiology* 2014.
- Zhou, Dan et al. 2020. “Gastroprotective Effect of Gallic Acid against Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rats: Involvement of the Nrf2/HO-1 Signaling and Anti-Apoptosis Role.” *Biomedicine & Pharmacotherapy* 126: 110075.
- Zimath, Priscila et al. 2017. “Avaliação Psicofarmacológica Do Óleo Essencial de *Piper Amplum*.” *Revista Fitos* 11(2): 153–66.

6 Conclusões

- ✓ O OE de *E. Flavescens* apresentou ausência de toxicidade.
- ✓ O OE de *E. flavescens* apresentou atividade antioxidante e antinociceptiva.
- ✓ O presente estudo demonstrou que OE de *E. flavescens* protegeu a mucosa gástrica das lesões induzidas por etanol e etanol/acidificado.
- ✓ O efeito gastroprotetor do OE de *E. Flavescens* ocorre por várias vias principalmente pelos compostos sulfidrílicos (-SH), óxido nítrico (ON) e pelas prostaglandinas E₂, inibindo a produção de HCl devido a presença de compostos antioxidantes.
- ✓ Os próximos estudos visa formular o desenvolvimento de um produto natural que atue na cicatrização e inflamação de úlcera gástrica.

REFERÊNCIAS

- AHMED, S R *et al.* 2021. “Therapeutic Promises of Medicinal Plants in Bangladesh and Their Bioactive Compounds against Ulcers and Inflammatory Diseases.”
- Al-SAYED, E., and REEM N. El-Naga. 2015. “Protective Role of Ellagitannins from *Eucalyptus Citriodora* against Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rats: Impact on Oxidative Stress, Inflammation and Calcitonin-Gen Related Peptide.” **Phytomedicine** 22(1): 5–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2014.10.002>.
- ALLEN, A. G.F. and GUNNAR, F. 2005. “Gastroduodenal Mucus Bicarbonate Barrier: Protection against Acid and Pepsin.”
- DE ALMEIDA, A. L. *et al.* 2017. “Phytochemical Profile and Gastroprotective Potential of *Myrcianthes Pungens* Fruits and Leaves.” *Nutrire* 42(1): 3–7.
- ALMEIDA, J. C.; PRISCILL, P. A. and SARANDRA, R. M. G. 2020. “Potencial Antimicrobiano de Óleos Essenciais : Uma Revisão de Literatura de 2005 a 2018.” **Revista Eletrônica Nutri Time** 17(1): 8623–33.
- AMORIM, Maria M, Joana O Pereira, Karin M Monteiro, and Ana L Ruiz. 2016. “Function Brewer’ s Yeast Peptide Extracts for Incorporation into Foods.”
- ANALYSES, Phytochemical, and Gastric Ulcers. 2009. “Natural Product Communications Phytochemical Analyses and Gastroprotective Effects Of.” **Natural Product Communications** 4(7): 911–16.
- ANDRÉIA, J.; *et al.* 2019. “Biomedicine & Pharmacotherapy Gastroprotective e Ff Ect of Ethyl Acetate Extract from *Avicennia Schaueriana* Stapf & Leechman and Underlying Mechanisms.” **Biomedicine & Pharmacotherapy** 112(January):108582. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.043>.
- ARAÚJO, Daniel Lopes *et al.* 2021. “Analysis of the Gastroprotective Potential of the Essential Oil of *Lippia Gracilis* Schauer (Verbenaceae) in Experimental Model of Gastric Ulcer: A Brief Review.” **Research, Society and Development** 10(3): e51310313669.
- ARAÚJO, Fábio Fernandes De *et al.* 2019. “Wild Brazilian Species of *Eugenia* Genera (Myrtaceae) as an Innovation Hotspot for Food and Pharmacological Purposes.” **Food Research International** 121(October 2018): 57–72. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.03.018>.
- AWAAD, Amani S, Reham M El-meligy, and Gamal A Soliman. 2013. “Natural Products in Treatment of Ulcerative Colitis and Peptic Ulcer.” **Journal of Saudi Chemical Society** 17(1): 101–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jscs.2012.03.002>.
- BAKKALI, F. S.; AVERBECK, D. A. and M. Idaomar. 2008. “Biological Effects of Essential Oils - A Review.” **Food and Chemical Toxicology** 46(2): 446–75.

BANO, U *et al.* 2013. "Effect of Plant Growth Regulators on Seed Tuber Yield in Potatoes." **Journal of Integrative Plant Biology** 4(September): 294–388.

BARBOSA, D C S, W V Silva, and M T S Correia. 2019. "ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE ÓLEOS ESSENCIAS DA FAMÍLIA MYRTACEAE PELO MÉTODO DE DPPH .": 325–38.

BASTING, Rosanna T. *et al.* 2014. "Antinociceptive, Anti-Inflammatory and Gastroprotective Effects of a Hydroalcoholic Extract from the Leaves of *Eugenia Punicifolia* (Kunth) DC. in Rodents." **Journal of Ethnopharmacology** 157: 257–67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.041>.

BATIHA, Gaber El Saber *et al.* 2020. "Syzygium Aromaticum L. (Myrtaceae): Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, Pharmacological and Toxicological Activities." **Biomolecules** 10(2): 1–17.

BERNE, Robert M, Matthew N Levy, and Bruce M Koeppen. 2008. **Berne & Levy Physiology**. Elsevier Brasil.

BIZZO, H. R.; SANTOS, E. G. B. M. and GAMA, P. E. 2020. "UM CONJUNTO DE PLANILHAS ELETRÔNICAS PARA IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE CONSTITUINTES DE ÓLEOSESSENCIAIS." **Química Nova** 43: 98–105.

BRAGA, L. L. B. C. *et al.* 2016. "Fundamentos Da Fisiopatologia Da Úlcera Péptica e Do Câncer Gástrico." **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. São Paulo: Blucher: 731–50.

BUENO, G. *et al.* 2021. "The Essential Oil from *Baccharis Trimeria* (Less.) DC Improves Gastric Ulcer Healing in Rats through Modulation of VEGF and MMP-2 Activity Cl'." 271(December 2020).

CABRAL, C. O. *et al.* 2017. "Gastroprotective Potential of Methanolic Extract and Dimethyl Cardamonin from *Campomanesia Reitziana* Fruits in Mice." **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology** 390(6): 661–66.

CALDAS *et al.* 2011. "Antiulcerogenic Activity of the Essential Oil of *Hyptis Martiusii* Benth. (Lamiaceae)." 137: 886–92.

CANTANHEDE, Antonio J *et al.* 2017. "Quim. Nova,." 40(3): 252–59.

CARVALHO, A. C.B.; BALBINO, E. E.; MACIEL, A. and JOÃO, P.S. Perfeito. 2008. "Situation of Herbal Medicines Register in Brazil." **Revista Brasileira de Farmacognosia** 18(2): 314–19.

CHOUDHARY, Muhammad Iqbal, Iffat Batool, Muhammad Atif, and Samreen HUSSAI, 2007. "Microbial Transformation of (-) -Guaiol and Antibacterial Activity of Its Transformed Products." 1238: 849–52.

COLUCCI, R *et al.* 2009. "Characterization of Mechanisms Underlying the Effects of Esomeprazole on the Impairment of Gastric Ulcer Healing with Addition of NSAID Treatment." **Digestive and Liver Disease** 41(6): 395–405.

COSTA, Deomar P. *et al.* 2010. "Influence of Fruit Biotypes on the Chemical Composition and Antifungal Activity Of." **J. Braz. Chem. Soc** 21(5): 851–58. <http://www.scielo.br/pdf/jbchs/v21n5/a12v21n5.pdf>.

COSTA, Wêndeo Kennedy *et al.* 2020. "Essential Oil from *Eugenia Stipitata* McVaugh Leaves Has Antinociceptive, Anti-Inflammatory and Antipyretic Activities without Showing Toxicity in Mice." **Industrial Crops and Products** 144(August 2019): 112059. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.112059>.

COSTANZO, L. S. 2007. *Fisiologia*. Elsevier Brasil. Das, D., D. Bandyopadhyay, M. Bhattacharjee, and R. K. Banerjee. 1997. "HYDROXYL RADICAL IS THE MAJOR CAUSATIVE FACTOR IN STRESS-." 23(1): 8–18.

DENARDIN, Cristiane C. *et al.* 2014. "Antiproliferative and Cytotoxic Effects of Purple Pitanga (*Eugenia Uniflora* L.) Extract on Activated Hepatic Stellate Cells." **Cell Biochemistry and Function** 32(1): 16–23.

EGUCHI, Satoru, Takashi Kawano, Katsuya Tanaka, and Sonoko Yasui. 2007. "Effects of Prostaglandin E 1 on Vascular ATP-Sensitive Potassium Channels." 50(6): 686–91.

ELMEZOGI, Jamal S, Badryia F Al-mehdawi, and Hanan A Salem. 2015. "Experimental Evaluation of Anti-Inflammatory, Antinociceptive and Antipyretic Activities of Clove Oil in Mice." 1: 1–7.

FARZAEI, Mohammad Hosein, Mohammad Abdollahi, and Roja Rahimi. 2015. "Role of Dietary Polyphenols in the Management of Peptic Ulcer." 21(21): 6499– 6517.

FERREIRA, André Luiz de Souza;, Caio Augusto dos Santos; Batista, and Maria Corette Pasa. "Primórdios Da Humanidade e Continuam Tendo o Seu Valor Não Apenas Nas Comunidades Da Tecnologia e , Principalmente , Pelo Desinteresse Dos Jovens Da Comunidade ,." 2015: 151–60.

FERREIRA, O. O. *et al.* 2021. "Oils from Leaves of Two Specimens of *Eugenia Florida* DC ." **Molecules** 26(19): 1–12.

FIRMO, Wellyson da Cunha Araujo *et al.* 2011. "Mutagenicity of Sulpyrine and the Metabolites." **Nichidai koku kagaku = Nihon University journal of oral science** 12(2): 119–31.

FREEDBERG, Daniel E, Benjamin Lebwohl, and Julian A Abrams. 2014. "The Impact of Proton Pump Inhibitors on the Human Gastrointestinal Microbiome." **Clinics in laboratory medicine** 34(4): 771–85.

GARCIA, Maria Carolina Freitas *et al.* 2018. "The in Vitro Antileishmanial Activity of Essential Oil from *Aloysia Gratissima* and *Guaiol*, Its Major Sesquiterpene against *Leishmania Amazonensis*." **Parasitology** 145(9): 1219–27.

GBENOU, Joachin D. *et al.* 2013. "Phytochemical Composition of *Cymbopogon Citratus* and *Eucalyptus Citriodora* Essential Oils and Their Anti-Inflammatory and Analgesic Properties on Wistar Rats." **Molecular Biology Reports** 40(2): 1127–34.

- GLAVIN, Gary B, and Sandor Szabo. 1992. "Experimental Gastric Mucosal Injury: Laboratory Models Reveal Mechanisms of Pathogenesis and New Therapeutic Strategies." **The FASEB Journal** 6(3): 825–31.
- GOMES, Sueli Maria *et al.* 2009. "Anatomia Foliar de Espécies de Myrtaceae: Contribuições à Taxonomia e Filogenia." **Acta Botanica Brasilica** 23: 224–38.
- GURIB-FAKIM, Ameenah. 2006. "Medicinal Plants: Traditions of Yesterday and Drugsof Tomorrow." **Molecular Aspects of Medicine** 27(1): 1–93.
- GYIRES, K, V E Toth, and Z S Zadori. 2015. "Review Article GASTRIC MUCOSAL PROTECTION:" (11): 319–29.
- HAIAGHAE, Reza *et al.* 2016. "Hydroalcoholic Extract of Myrtus Communis Can Alter Anxiety and Sleep Parameters: A Behavioural and EEG Sleep Pattern Study in Mice and Rats." **Pharmaceutical Biology** 54(10): 2141–48.
- HANIF, Muhammad Asif *et al.* 2019. "Essential Oils." In *Essential Oil Research*, Springer, 3–17.
- HUANG, Mengsu *et al.* 2010. "Variation of Herbivore-Induced Volatile Terpenes among Arabidopsis Ecotypes Depends on Allelic Differences and Subcellular Targeting of Two Terpene Synthases, TPS02 and TPS03." **Plant Physiology** 153(3): 1293–1310.
- IMADE, R O, A M Akhigbemen, A Uchendu, and C L Onyeagoro. 2021. "Evaluation of Anticonvulsant Activity of Callistemon Citrinus (Curtis) Skeels (Myrtaceae) Volatile Oil *1." 2(2): 117–25.
- ISHIKAWA, T. *et al.* 2014. "Gastroprotective Property of Plinia Edulis (Vell.) Sobral (Myrtaceae): The Role of Triterpenoids and Flavonoids." **Pharmacologyonline**1: 36–43.
- ISHIKAWA, Tati *et al.* 2008. "Evaluation of Gastroprotective Activity of Plinia Edulis (Vell.) Sobral (Myrtaceae) Leaves in Rats." 118: 527–29.
- JAIN, Kishor S *et al.* 2007. "Recent Advances in Proton Pump Inhibitors and Management of Acid-Peptic Disorders." 15: 1181–1205.
- JÚNIOR, R G O *et al.* 2017. "Antinociceptive Effect of the Essential Oil From." KANGWAN, Napapan *et al.* 2014. "Quality of Healing of Gastric Ulcers: Natural Products beyond Acid Suppression." 5(1): 40–47.
- KOO, Ye Eun, Jiwon Song, and Soochan Bae. 2018. "Use of Plant and Herb Derived Medicine for Therapeutic Usage in Cardiology."
- KUPAI, K. *et al.* 2010. "Matrix Metalloproteinase Activity Assays: Importance of Zymography." **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods** 61(2): 205–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vascn.2010.02.011>.
- LIMA, Z P *et al.* 2008. "Brazilian Medicinal Plant Acts on Prostaglandin Level And." 11(4): 701– 8.

LIU, T, C.j Wang, H.Q. Xie, and Q M. 2013. "NPC Natural Product communications." : 9–10.

MACIEL, Maria Aparecida M *et al.* 2002. "Divulgação." 25(3): 429–38. Madalosso, R. C. *et al.* 2012. "Campomanesia Lineatifolia Ruiz & Pav. as a Gastroprotective Agent." **Journal of Ethnopharmacology** 139(3): 772–79.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2011.12.014>.

MARIANO, Bolda *et al.* 2016. "Chemico-Biological Interactions Gastroprotective Xanthones Isolated from Garcinia Achachairu: Study on Mucosal Defensive Factors and H β , K β -ATPase Activity." 258: 30–39.

MATÉS, J.M., C.P. Gomés, and I.N. de Castro. 1999. "Antioxidant Enzymes and Human Diseases." 32(8): 595–603.

MATSUDA, Hisashi, Yuhao Li, and Masayuki Yoshikawa. 1999. "Roles of Capsaicin-Sensitive Sensory Nerves, Endogenous Nitric Oxide, Sulfhydryls, and Prostaglandins in Gastroprotection by Momordin Ic, an Oleanolic Acid Oligoglycoside, on Ethanol-Induced Gastric Mucosal Lesions in Rats." **Life Sciences** 65(2): PL27–32.

MENDES de Freitas, Rivelilson *et al.* 2013. "Anxiolytic- and Antidepressant-like Effects of the Ethanolic Extract from Citrus Limon Plant Widely Used in Northeastern Brazil." **African Journal of Pharmacy and Pharmacology** 7(30):2173–79.

METZ, David, and Section Editor. 2008. "BASIC AND CLINICAL REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL.": 41–60.

NAFIS, Ahmed *et al.* 2019. "Industrial Crops & Products Antioxidant Activity and Evidence for Synergism of Cannabis Sativa (L.) Essential Oil with Antimicrobial Standards." 137(March): 396–400.

NAUNTON, G. M. P.; BOPHAM, L. S. D. and HONS, K. B. 2017. "We Have Had a Gutful: The Need for Deprescribing Proton Pump Inhibitors." (August): 1–8.

NESELLO, L. A. N. *et al.* 2017. "Screening of Wild Fruit Trees with Gastroprotective Activity in Different Experimental Models." **Arquivos de Gastroenterologia** 54(2): 135–38.

NETO, L. J. L., *et al.* 2017. "Gastroprotective and Ulcer Healing Effects of Hydroethanolic Extract of Leaves of Caryocar Coriaceum: Mechanisms Involved in the Gastroprotective Activity." **Chemico-Biological Interactions** 261: 56–62.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2016.11.020>.

ODABASOGLU, Fehmi *et al.* 2006. "Gastroprotective and Antioxidant Effects of Usnic Acid on Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rats." 103: 59–65.

OLIVEIRA, A. C.; COSTA-LIMA, T. C.; SOUZA, A. V. V. And GERVÁSIO, C.R.G. 2020. "Essential Oils Activity from Plants of the Brazilian Caatinga on the Vegetable Leafminer." *Pesquisa Agropecuaria Tropical* 50.

DE OLIVEIRA, D. C. S. *et al.* 2018. "Chemical Composition, Antimicrobial and Antioxidant Activities of *Eugenia Dysenterica* Dc Essential Oil." **Emerging Science Journal** 2(6): 410–16.

OOTANI, M. A., *et al.* 2015. "Use of Essential Oils in Agriculture." *Handbook of Essential Oils: Science, Technology, and Applications, Second Edition*: 670– 706.

OYAGI, Atsushi, Kenjiro Ogawa, Mamoru Kakino, and Hideaki Hara. 2010. "Protective Effects of a Gastrointestinal Agent Containing Korean Red Ginsengon Gastric Ulcer Models in Mice."

OZLEM, T, and E Bihter Gurler. 2021. "Therapeutic Potential of Essential Oil of *Melaleuca Quinquenervia* (Myrtaceae) in a Rat Model of Ethanol- Induced Peptic Ulcer." 20(May): 981–86.

PAI, R. J. *et al.* 2013. Bioactive Food as Dietary Interventions for Liver and Gastrointestinal Disease *Gastrointestinal Protective Effects of Eugenia Jambolana Lam: (Black Plum) and Its Phytochemicals*. 1st ed. **Elsevier Inc.**
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-397154-8.00043-9>.

PALILEO, Coleen, and Jonathan D Kaunitz. 2011. "Gastrointestinal Defense Mechanisms." *Current opinion in gastroenterology* 27(6): 543–48.

PEREIRA, Raimunda A, Maria das Graças B Zoghbi, and Maria de Nazaré do C Bastos. 2010. "Essential Oils of Twelve Species of Myrtaceae Growing Wild in the Sandbank of the Resex Maracanã, State of Pará, Brazil." **Journal of Essential Oil Bearing Plants** 13(4): 440–50.

PÉRICO, Larissa Lucena *et al.* 2019. "Can the Gastric Healing Effect of *Eugenia Punicifolia* Be the Same in Male and Female Rats?" **Journal of Ethnopharmacology** 235(October 2018): 268–78.

PIRES, Janaína, Priscila B Torres, DYAC Santos, and Fungyi Chow. 2017. "Ensaio Em Microplaca Do Potencial Antioxidante Através Do Método de Sequestro Do Radical Livre DPPH Para Extratos de Algas." **Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo**: 6.

POURGHOLAMI, M. H. *et al.* 1999. "Evaluation of the Anticonvulsant Activity of the Essential Oil of *Eugenia Caryophyllata* in Male Mice." **Journal of Ethnopharmacology** 64(2): 167–71.

PRADO, Ligia Carolina Da Silva *et al.* 2014. "The Gastroprotective Effects of *Eugenia Dysenterica* (Myrtaceae) Leaf Extract: The Possible Role of Condensed Tannins." **Biological and Pharmaceutical Bulletin** 37(5): 722–30.

RAGHUNATH, A S, C O'morain, and R C McLoughlin. 2005. "The Long-term Use of Proton-pump Inhibitors." **Alimentary pharmacology & therapeutics** 22: 55–63.

RAHGOZAR, MAHDI, H Pazokitoroudi, A Bakhtiarian, and B Djahanguiri. 2001. "Diazoxide, a KATP Opener, Accelerates Restitution of Ethanol or Indomethacin-induced Gastric Ulceration in Rats Independent of Polyamines." **Journal of gastroenterology and hepatology** 16(3): 290–96.

- ROBERT, André, James E Nezamis, Cleo Lancaster, and Alexander J Hanchar. 1979. "Cytoprotection by Prostaglandins in Rats: Prevention of Gastric Necrosis Produced by Alcohol, HCl, NaOH, Hypertonic NaCl, and Thermal Injury." **Gastroenterology** 77(3): 433–43.
- ROZZA, Ariane Leite. 2012. "Essential Oils from Medicinal and Aromatic Plants: A Review of the Gastroprotective and Ulcer-Healing Activities".": 1–13. 2013. "Essential Oils from Medicinal and Aromatic Plants: A Review of the Gastroprotective and Ulcer-Healing Activities".": 27: 51–63.
- SAMARA, Kelly *et al.* 2009. "Flavonoids with Gastroprotective Activity.": 979–1012.
- SANTIN, José Roberto *et al.* 2011. "Gastroprotective Activity of Essential Oil of the *Syzygium Aromaticum* and Its Major Component Eugenol in Different Animal Models." **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology** 383(2): 149–58.
- SANTOS, Izabelly Bianca da Silva *et al.* 2020. "Antioxidant Action and In Vivo Anti-Inflammatory and Antinociceptive Activities of *Myrciaria Floribunda* Fruit Peels: Possible Involvement of Opioidergic System." **Advances in pharmacological and pharmaceutical sciences** 2020.
- DOS SANTOS, Leidiana Lima, and Margareth Ferreira de Sales. "A SUBTRIBO EUGENIINAE O. BERG. (MYRTACEAE JUSS.) NOS BREJOS DE ALTITUDE DE PERNAMBUCO."
- DOS SANTOS, Luana, Adriana Campos, Valdir Cechinel Filho, and Luciane Angela Nottar Nesello. 2018. "Phytochemical Profile and Gastroprotective Activity of *Eugenia Mattosii* Fruits." **Arquivos de Gastroenterologia** 55(2): 138–41.
- SCHERER, Rodrigo, and Helena Teixeira Godoy. 2009. "Antioxidant Activity Index (AAI) by the 2, 2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl Method." **Food chemistry** 112(3):654–58.
- SCHUBERT, Mitchell L. 2014. "Gastric Secretion." 30(6): 578–82.
- SCHUBERT, Mitchell L, and David A Peura. 2008. "BASIC AND CLINICAL REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease.": 1842–60.
- DA SILVA, Alexandre Gomes *et al.* 2015. "Chemical Composition and Larvicidal Activity of the Essential Oil from Leaves of *Eugenia Brejoensis* Mazine (Myrtaceae)." **Journal of Essential Oil-Bearing Plants** 18(6): 1441–47.
- DA SILVA, Joyce *et al.* 2017. "Chemical Composition of Four Essential Oils of *Eugenia* from the Brazilian Amazon and Their Cytotoxic and Antioxidant Activity." **Medicines** 4(3): 51.
- DA SILVA, Rakel Olinda Macedo *et al.* 2019. "Photoinduced Antibacterial Activity of the Essential Oils from *Eugenia Brasiliensis* Lam and *Piper Mosenii* C. DC. by Blue Led Light." **Antibiotics** 8(4).

SOUZA, E G, and S Costa. 2017. "Gastroprotective Effect of the Aqueous Fraction of Hydroacetic Leaf Extract of *Eugenia Uniflora* L.(Myrtaceae)(Pitanga) against Several Gastric Ulcer Models in Mice." **Journal of Medicinal Plants Research** 11(39): 603–12.

SOUZA, João H De, Alexandra Michelon, Fernanda W Banhuk, and Izabela V Staffen. 2020. "Leishmanicidal , Trypanocidal and Antioxidant Activity of Amyrin-Rich Extracts from *Eugenia Pyriformis* Cambess." 19(July): 343–53.

SUMBUL, S., *et al.* 2010. "Evaluation of *Myrtus Communis* Linn. Berries(Common Myrtle) in Experimental Ulcer Models in Rats." *Human and Experimental Toxicology* 29(11): 935–44.

THEKKAN, Sangeeth, and Kongunadu Arts. 2017. "Ethnobotanical Informations on the Species of Selected Areas in Nilgiri Biosphere Reserve, the Western Ghats." (January 2015).

UDUAK, E., *et al.* 2012. "Ulceroprotective Effect of Methanol Extract of *Psidium Guajava* Leaves on Ethanol Induced Gastric Ulcer in Adult Wistar Rats." **Asian Journal of Medical Sciences** 4(2): 75–78.
<https://www.academia.edu/download/34758005/v4-75-78.pdf>.

VECHI, G., *et al.* 2018. "Analyses of Chemical Composition and Gastroprotective and Antinociceptive Properties of *Eugenia Involucrata* DC.Leaves." **Journal of Applied Pharmaceutical Science** 8(4): 79–83.

VENKATESWARARÃO, chita; Venkataramana, K. 2013. "A PHARMACOLOGICAL REVIEW ON NATURAL ANTIULCER AGENTS." 4(3): 1118–31.

VERAS, B. O. De, *et al.* 2019. "Algrizea Minor Sobral, Faria & Proença Antinociceptive, Antimicrobial and Antioxidant Activity of Essential Oil." **Natural Product Research** 0(0): 1–5. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1602832>.

DE VERAS, Bruno Oliveira, Márcia Vanusa da Silva, and Penha Patricia Cabral Ribeiro. 2021. "Tannic Acid Is a Gastroprotective That Regulates Inflammation and Oxidative Stress." **Food and Chemical Toxicology** 156: 112482.

VIANA, Ana Flávia Seraine Custódio *et al.* 2016. "Gastroprotective Effect of (-)-Myrtenol against Ethanol-Induced Acute Gastric Lesions: Possible Mechanisms." **Journal of Pharmacy and Pharmacology**: 1085–92.

VIDAL, Cinara Soares *et al.* 2017. "Gastroprotective Effect and Mechanism of Action of *Croton Rhamnifolioides* Essential Oil in Mice." **Biomedicine & Pharmacotherapy** 89: 47–55.

VIMALA, G., and F. Gricilda Shoba. 2014. "A Review on Antiulcer Activity of Few Indian Medicinal Plants." **International Journal of Microbiology** 2014.

ZHOU, Dan *et al.* 2020. "Gastroprotective Effect of Gallic Acid against Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rats: Involvement of the Nrf2/HO-1 Signaling and Anti-Apoptosis Role." **Biomedicine & Pharmacotherapy** 126: 110075.

ZIMATH, Priscila *et al.* 2017. "Avaliação Psicofarmacológica Do Óleo Essencial de Piper Amplum." **Revista Fitos** 11(2): 153–66.

ANEXO A – DECLARAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA (CEUA)



Universidade Federal de Pernambuco

Centro de Biotécnicas

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n

50670-420 / Recife - PE - Brasil

Fones: 2126 8842

ceua@ufpe.br

Recife, 21 de junho de 2021

Ofício nº 36/21

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

Para: **Prof. Márcia Vanusa da Silva**

Departamento de Bioquímica/CB

processo nº009/2021

Certificamos que a proposta intitulada "**Investigação do Efeito Analgésico, Anti-inflamatório e Gastroprotetor do Óleo Essencial das Folhas de Eugenia flavescens ex DC. (Myrtaceae)**", registrado com o nº009/2021 sob a responsabilidade da **Prof. Márcia Vanusa da Silva** que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 01/06/2021

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Junho-2021 a Dezembro-2022
Espécie/linhagem/raça	Camundongo heterogênico
Nº de animais	168 animais
Peso/Idade	30-35g / 10-12 semanas
Sexo	Macho (50) e Fêmea (118)
Origem: Biotério de Criação	Biotério da Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) da UFPE
Destino: Biotério de Experimentação	Biotério do Departamento de Bioquímica da UFPE

Atenciosamente

Prof. Sebastião R. F. Silva
--Presidente CEUA/UFPE
SIAPE 2345691