

**ESTUDO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA E CICATRIZANTE DE  
*Caryocar coriaceum* WITTM. (PEQUI)**

**Adriana ROLIM CAMPOS BARROS, Glauberto DA SILVA QUIRINO, Gerlânia DE OLIVEIRA LEITE, Luciana MAGALHÃES REBELO, Adriana DA ROCHA TOMÉ, José Galberto MARTINS DA COSTA, André Luiz HERZOG CARDOSO**

**ESTUDO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA E CICATRIZANTE DE  
*Caryocar coriaceum* WITTM. (PEQUI)**

## Introdução

O Brasil, no contexto da biodiversidade, é considerado o país com a maior diversidade genética vegetal do mundo, com um total estimado de 350.000 a 550.000 espécies, distribuídas em grandes biomas. Todavia, a magnitude de sua biodiversidade não é conhecida com precisão, tendo apenas 55.000 espécies catalogadas, contudo encontra-se seriamente ameaçada pela ação antrópica, estimando-se que a quase totalidade das florestas brasileiras serão eliminadas nas áreas não protegidas até o ano 2100 (1,2).

A Floresta Nacional do Araripe é caracterizada como bioma de Caatinga, que necessita de atenção especial, por se tratar do único ecossistema exclusivamente brasileiro, composto de florestas secas e vegetação arbustiva, com enclaves de florestas úmidas montanas e de cerrado, e ser fonte de uma diversidade biológica ímpar e promover a manutenção de populações humanas através da exploração de recursos naturais, como lenha e plantas medicinais, sendo a mesma pouco conhecida, número reduzido de unidades de conservação e pressão antrópica crescente (3).

O Cariri é considerado um pólo da cultura cearense, rico na diversidade de suas manifestações sócio-culturais, merecendo destaque as danças (reisado e maneiro-pau), as artes plásticas (esculturas, pinturas e xilogravuras), a música (cantorias) e a literatura de cordel que aliada aos recursos florestais, através da exploração madeireira, geram cerca de 170 mil empregos diretos e 500 mil indiretos, cumprindo importante papel na região, fornecendo renda, alimento, energia, plantas medicinais e área de lazer a essa comunidade (4). Foram levantados alguns problemas, na percepção de uma comunidade que vive do extrativismo vegetal no entorno da Chapada do Araripe, relacionados ao extrativismo dos recursos naturais e etnoconhecimento, onde se pode destacar a precariedade no beneficiamento do pequi e expectativa de exploração comercial dos produtos tidos como medicamentosos.

Na Chapada do Araripe, além do seu potencial madeireiro, também há a produção de frutos e produtos obtidos de espécies não madeiras como é o caso do extrativismo do pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm.), sendo o fruto usado como alimento e remédio, que gera renda e substrato nutricional para as populações de baixa renda da região, de onde é extraído o óleo da sua polpa e ambos comercializados nas feiras públicas das cidades da região do Cariri, onde o mesmo é indicado, principalmente, como antiinflamatório e cicatrizante (5). Etimologicamente a palavra pequi ou piqui, vem do tupi-guarani e significa “fruto de pele espinhenta”, fazendo alusão aos vários espinhos que forma uma pele protetora sobre a semente. Espécie típica da região do Cerrado, e que encontra na Floresta Nacional do Araripe (FLONA), condições para o seu desenvolvimento (6).

O *Caryocar coriaceum* Wittm. (Caryocaraceae) é espécie nativa do Brasil e restrita da Chapada do Araripe, com ocorrência nos Estados do Ceará e Piauí (7). Suas flores são amarelo-vivo e estames vermelhos grandes. O fruto é do tipo drupa, globoso, com casca verde-amarelada e mesocarpo oleaginoso e brancacento, contendo uma a quatro sementes volumosas, protegidas por endocarpo lenhoso, acompanhado de espinhos delgados e agudos, sob a qual está a amêndoa grande, carnosa e também oleaginosa (5).

Uma alternativa para a utilização do pequi é a extração do óleo a partir da polpa, que nas

comunidades locais é realizado de forma artesanal, onde para se conseguir um litro de óleo, é preciso 1.000 unidades do fruto para ser cozido e depurado durante 12 horas, sendo vendido no valor de R\$ 15 a 20 (8). O uso popular indica a utilização do óleo de pequi (*Caryocar coriaceum*), no tratamento da rouquidão, dor de garganta, bronquite, tosse, fortificante, uso tópico para curativos de ferimentos, dores musculares e reumáticas e contusões (5); infecções pulmonares e uso veterinário (9); problemas respiratórios e cicatrização (10); atividade antiinflamatória (11); problemas respiratórios, afrodisíaco e estimulante da produção de biliar (12), porém não se dispõe de estudos experimentais que comprovem tal eficácia.

Após busca exaustiva em bibliotecas virtuais, como por exemplo, Pubmed, Scielo e Bireme, utilizando palavras como “pequi, piqui, Caryocar, composição química, valor nutricional, óleo”, encontrou-se 47 trabalhos, as áreas de produção do conhecimento foram as seguintes: botânica (23,4%), agronomia (21,3%), farmacologia (14,9%), química (14,9%), zoologia (12,8%), biologia molecular (8,5%) e nutrição (4,3%). Os estudos farmacológicos em quase sua totalidade se referem à espécie *Caryocar brasiliensis*, onde Passos *et al*<sup>13</sup> indicam maior atividade antifúngica sobre *Cryptococcus neoformans* a partir da fração acetato de etila do extrato bruto etanólico das folhas; Motter *et al*<sup>14</sup> observam atividade moluscicida da fração acetato de etila das folhas; Paula-Júnior *et al*<sup>15</sup> constataram que o extrato hidroalcolico da folhas tem efeito leishmanicida e bactericida, além de relevante capacidade antioxidante, semelhante à vitamina C e rutina; Khouri *et al*<sup>16</sup> relataram atividade antioxidante do extrato aquoso da polpa do fruto e que a mesma pode estar relacionada à atividade anticlastogênica e Roesler *et al*<sup>17</sup> verificaram que o extrato aquoso e etanólico da casca apresentou elevado potencial antioxidante.

A atividade antiinflamatória de *Caryocar coriaceum* foi verificada por Saraiva *et al*<sup>18</sup> (2008), onde os autores testaram os óleos fixos da polpa e da semente do pequi no modelo de indução de edema de orelha mediado por óleo de cróton e verificaram uma atividade antiinflamatória significativa com resultado melhor para o óleo fixo da polpa. Quanto à composição química, a espécie *Caryocar brasiliense*, apresenta no óleo da sua polpa e da amêndoa, uma predominância de ácido oléico (53,9% e 57,4%) e ácido palmítico (40,2% e 34,4%), respectivamente, ainda fazem parte de sua composição os ácidos palmitoléico, esteárico, linoléico, linolênico e araquidônico apenas na polpa (19).

Em 100 g de polpa de pequi foram encontrados proteínas (2,64%), lipídios (20,00%), fibra bruta (13,00%), carboidratos (19,60%), pectina (2,23%), tanino (0,17%), vitamina C (78,72%) e caroteno (7,46%) o que equivale a 20.000 UI de vitamina A, riboflavina (463 µg), niacina (387 µg) e minerais (Na, Fe, Mn, Zn, Cu, Mg, K e P), com valor energético de 89 calorias (5, 12).

Lima *et al*<sup>9</sup> apud Perez<sup>20</sup>, referem a presença de ácido oléico (56,34 %), ácido palmítico (27,63 %), ácido linoléico (5,2 %) e linolênico (4,42 %) no óleo da polpa de *C. coriaceum* Wittm. Brandão *et al*<sup>21</sup>, referem que a espécie acima referida apresenta em sua composição, por cromatografia gasosa, os seguintes percentuais de ácidos graxos: ácido palmítico (23%), oléico (59,56%) e linoléico (5,48%) e estabilidade térmica em torno de 180 °C referente à decomposição dos mesmos.

O aroma do fruto de *Caryocar brasiliensis* é devido à presença, quase que exclusiva, do

éster hexanoato de etila, provável responsável, também, pelo aroma típico dos frutos de *Caryocar coriaceum* (5). Um dado que faz-se mister destacar é que o óleo do pequi (*C. coriaceum*) possui em sua composição o ácido graxo de cadeia média, linoléico, sendo o mesmo aplicado no tratamento e/ou prevenção de feridas cutâneas abertas, pois têm ação bactericida, aumentam a permeabilidade da membrana celular, facilitam a entrada de fatores de crescimento, promovem mitose e proliferação celular, estimulam a neoangiogênese e facilita a quimiotaxia leucocitária (22).

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

O presente estudo, justifica-se por ser inovador, precursor de outros trabalhos, inclusive, no âmbito clínico, para o desenvolvimento de tecnologias de baixo custo, acessível à população de baixa renda da região do Cariri cearense. Portanto, o objetivo geral deste estudo foi avaliar o potencial cicatrizante do óleo de *Caryocar coriaceum* (OCC) em modelos animais de cicatrização e úlcera gástrica, a fim de possibilitar a utilização terapêutica de um fitoterápico com controle e qualidade na saúde primária.

## **Material e Métodos**

### **- Obtenção do OCC**

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

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

Os frutos foram separados, manualmente, em exocarpo (casca), mesocarpo interno, mais endocarpo (polpa oleosa com drupa). A extração do óleo da polpa do pequi ocorreu por técnica contínua, a 60° C, com hexano, em extrator Soxhlet, durante 8 horas consecutivas. Em seguida, a fração hexânica foi concentrada em evaporador rotativo à pressão reduzida. A determinação dos ácidos graxos foi feita indiretamente por meio dos seus respectivos ésteres metílicos, e o óleo saponificado por 30 min, sob refluxo, com solução de hidróxido de potássio metanólico, de acordo com a metodologia descrita por Hartman e Lago<sup>23</sup>. Após tratamento e ajuste de pH, os ácidos graxos livres foram metilados com metanol em catalise ácida, para obtenção de seus respectivos ésteres metílicos.

### **- Identificação dos ésteres metílicos**

Para a identificação dos ésteres metílicos, as análises dos constituintes voláteis foram realizadas por CG/EM Hewlett-Packard, Modelo 5971, usando-se coluna capilar não-polar DB-1, de sílica fundida (30 m x 0,25 mm i.d., película de 0,25 µm); carreado por gás hélio; velocidade de fluxo 0,8 mL/min e modo de divisão. A temperatura do injetor e do detector foram 250 °C e 200 °C, respectivamente. A temperatura da coluna foi programada de 35 °C para 180 °C em 4 °C/min e, em seguida, 180 °C para 250 °C em 10 °C/min. Os espectros de massas foram gravados a partir de 30 - 450 m/z. Os componentes individuais foram identificados por correspondência de seus espectros de massa, 70 eV, com os da base de dados usando a biblioteca construída através do espectrômetro Wiley e outros dois

computadores utilizando índices de retenção como uma pré-seleção (24, 25), bem como por comparação visual da fragmentação padrão com aqueles relatados na literatura (26, 27).

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

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

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

#### **- Animais**

Os animais provenientes do Biotério da Faculdade de Ciências Aplicadas Dr. Leão Sampaio e da Faculdade de Medicina do Juazeiro do Norte, Ceará. Os protocolos utilizados, nesta pesquisa, foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, sob o nº 12/08. Os animais foram mantidos a  $26\pm 2^{\circ}$  C, sob ciclo de claro/escuro de 12 h, com livre acesso à ração padrão e água. Foram utilizados ratos albinos (*Rattus norvegicus*), variedade Wistar, adultos, de ambos os sexos e pesando 150 – 300g e camundongos albinos (*Mus musculus*), variedade Swiss Webster, adultos, de ambos os sexos e pesando 20 – 30 g. Os animais foram divididos, randomicamente, em grupos (n=8-10) e mantidos em jejum de sólidos 18 h antes dos experimentos de úlcera gástrica.

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

Para a avaliação da toxicidade oral aguda, foi utilizado o Método de Classes – Guideline 423 (28). Para tanto, foram utilizados 10 camundongos (5 machos e 5 fêmeas). Os animais foram aclimatados às condições do laboratório antes do início dos testes. O OCC foi administrado por via oral na dose de 2000 mg/kg e também avaliados todos os parâmetros descritos no *screening* hipocrático em intervalos de 30 minutos nas primeiras 4 horas, em intervalos de 1h até a 12<sup>ª</sup>h, na 24<sup>ª</sup>h e uma vez ao dia por 13 dias.

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

A avaliação da atividade cicatrizante do OCC foi realizada pelo método da ferida cutânea aberta por incisão, proposta por Morton e Malon<sup>29</sup> e adaptada pelos pesquisadores. Os ratos foram divididos em dois grupos (n=10), denominados OCC e Controle, em seguida foram anestesiados (via i.m.) com a mistura de xilazina (10 mg/Kg) e cetamina (115 mg/Kg).

Depois de anestesiados, os animais foram posicionados em decúbito ventral e imobilizados com contenção dos membros. Após a verificação da perda dos reflexos totais, foi realizada a depilação do dorso. A ferida cirúrgica (6 cm de extensão) foi feita até a fáscia muscular. No primeiro dia de pós-operatório, iniciou-se a aplicação tópica 0,1 mL/24h de OCC ou salina. Após o período de pós-operatório, os ratos foram sacrificados por deslocamento cervical e amostras de peles de cada grupo foram removidas e enviadas para análise microscópica.

#### **- Avaliação macroscópica**

A avaliação macroscópica do processo cicatricial foi realizada a cada 72 horas utilizando-se os parâmetros contidos na escala PUSH (Pressure Ulcer Scale for Healing), adaptada conforme Santos *et al*<sup>30</sup> e, concomitante ao registro fotográfico, com mensuração da área realizada com auxílio de paquímetro, totalizando cinco avaliações no período de 16 dias. Para determinação das áreas das lesões, foi utilizada a equação matemática ( $A = R.r$ ), onde R corresponde ao raio maior da ferida e r, o menor. O cálculo da variação da área da ferida, utilizou-se a equação matemática proposta por Ramsey *et al*<sup>31</sup> modificada pelos pesquisadores:  $W_o - W_i =$  variação da área da ferida em que,  $W_o$  é a área inicial da ferida (dia 0) e  $W_i$  é a área da ferida no dia de avaliação.

#### **- Avaliação histopatológica**

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

#### **- Úlcera gástrica induzida por etanol<sub>abs</sub>**

A avaliação da atividade gastroprotetora foi verificada utilizando-se o método descrito por Robert *et al*<sup>32</sup>. Os camundongos utilizados foram divididos em grupos (n=8), em jejum de sólidos por 18 h, tratados com OCC (200 e 400 mg/kg, v.o.) ou veículo (Cremophor EL e água destilada, 10 mL/kg, v.o.) 1h antes da administração do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal, v.o.). Decorridos 30 min, os animais foram sacrificados, os estômagos retirados, abertos ao longo da grande curvatura, lavados com solução salina a 0,9% e comprimidos entre dois vidros de relógio para melhor visualização. As áreas, total e lesionada, dos estômagos foram determinadas por planimetria. A área lesionada foi expressa em termos de percentagem em relação à total do corpo gástrico.

#### **- Estudo do envolvimento do óxido nítrico, prostaglandinas, canais de $K^+$ <sub>ATP</sub> e receptores $\alpha_2$ sobre o efeito gastroprotetor do OCC**

L-NAME (10 mg/kg, i.p.), indometacina (10 mg/kg, v.o.), glibenclamida (5 mg/kg, v.o.) ou ioimbina (2 mg/kg, i.p.) foram administrados antes do etanol<sub>abs</sub> (0,2 mL/animal). A seleção das doses destes antagonistas foi baseada em estudos piloto e achados da literatura. Em cada caso, os animais foram pré-tratados com o antagonista específico 30min antes do OCC.

#### **- Análise estatística**

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

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

## Resultados

### - Avaliação da toxicidade oral aguda do OCC

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

### - Aspectos clínicos das feridas abertas por incisão em ratos

As feridas do grupo Controle apresentaram exsudato ausente em 78% e, em apenas 22%, pouca quantidade de exsudato. No grupo OCC, este estava ausente em 88% das feridas e 12% em pouca quantidade, sendo seu aspecto seroso. Em relação à aparência do leito da ferida e o tipo de tecido prevalente em seu leito, em ambos os grupos, houve o predomínio de tecido de granulação com 56% e 40% para o grupo Controle e OCC, respectivamente. A necrose e o esfacelo estiveram presentes em 28% das feridas no grupo Controle e 38% no grupo OCC. O tecido epitelial ocorreu em 12% das feridas do grupo Controle e em 16% no grupo OCC. Houve o fechamento total da solução de continuidade em 4% e 6% nos grupos Controle e OCC, respectivamente. A necrose observada durante o processo cicatricial de ambos os grupos avaliados, do ponto de vista clínico, foi considerada como uma crosta de coloração variando do amarelo ao preto e, o esfacelo, que se apresentou com uma coloração amarelada, de consistência mole, sendo os mesmos removidos cirurgicamente sob anestesia.

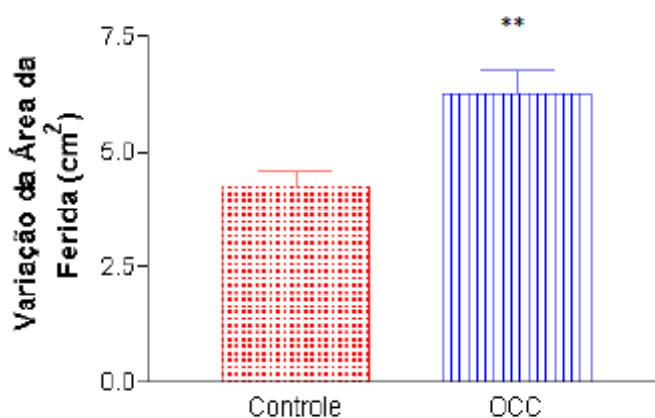


Figura 1. Variação da área da ferida nos grupos Controle e OCC no teste de ferida aberta por incisão. Os dados estão expostos como média  $\pm$  erro padrão da média da área da ferida. Foram utilizados 10 ratos por grupo. Dados analisados utilizando ANOVA, seguida do teste t de Student. \*\* $p < 0,01$  vs grupo Controle.



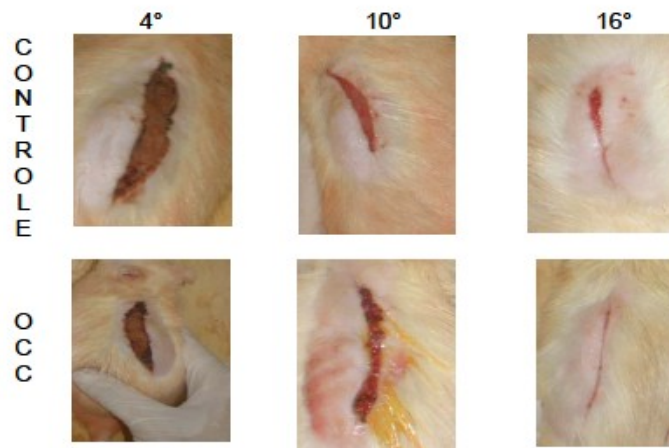


Figura 2. Evolução da contração das feridas do grupo Controle e OCC.

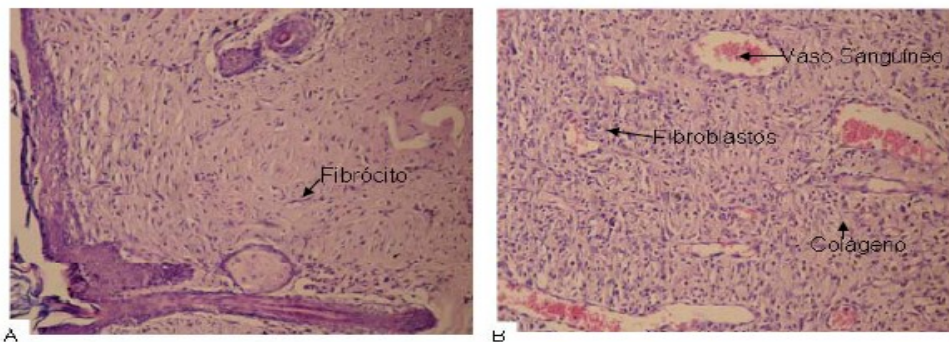


Figura 3. Observação histopatológica ótica dos grupos Controle e OCC no 16º dia de pós-operatório. A. Grupo Controle, tecido de granulação apresentando muitas células inflamatórias e fibrócitos. B. Grupo OCC, tecido de granulação exibindo intensa produção de matriz extracelular e capilares sanguíneos envolvidos por fibroblastos.

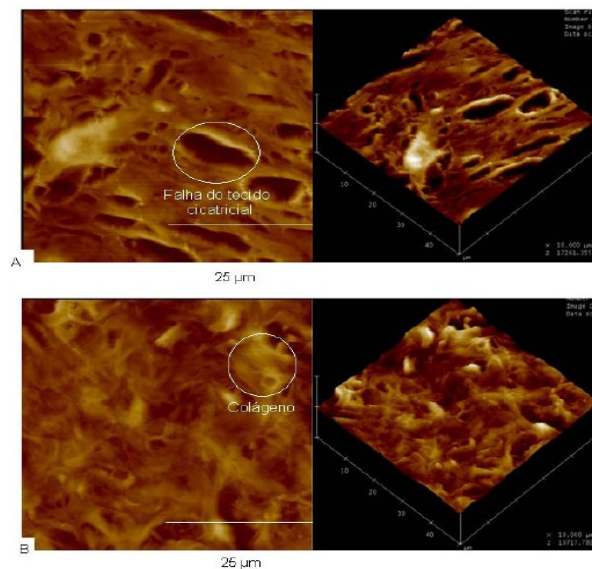


Figura 6. Imagens da microscopia de força atômica do grupo Controle (A) e do grupo OCC (B) nos tecidos cutâneos cicatrizados. O par de imagens corresponde ao mesmo campo, superfície e projeção.

Tabela 2. Efeito do OCC sobre as lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	% da Área Ulcerada
Controle	-	22,46±3,48
OCC	200	8,86±2,45*
	400	9,66±3,10*

Os valores representam a média ± E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. \*p<0,05 vs controle veículo (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

Tabela 3. Papel do óxido nítrico e dos canais K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	% da Área Ulcerada
Controle	-	14,12±3,11
OCC	200	2,78±1,04**
L-NAME	10	27,88±2,82
+OCC	200 + 10	23,95±5,41
Glibenclamida	5	11,80±2,99
+OCC	200 + 10	18,05±4,54

Os valores representam a média ± E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. \*\*p<0,01 vs controle veículo (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

Tabela 4. Papel das prostaglandinas no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	% da Área Ulcerada
Controle	-	21,80±2,11
OCC	200	11,23±3,25*
Indometacina	10	22,70±3,40
+OCC	200 + 10	20,09±3,34

Os valores representam a média ± E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. \*p<0,05 vs controle veículo (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

Tabela 5. Papel dos receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$  no efeito gastroprotetor do OCC em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos.

Grupo	Dose (mg/kg)	% da Área Ulcerada
Controle	-	27,05±4,43
OCC	200	2,78±1,04**
Ioimbina	2	26,76±5,38
+OCC	200 + 10	24,25±3,09

Os valores representam a média ± E.P.M. da porcentagem de área gástrica ulcerada. \*\*p<0,01 vs controle veículo (ANOVA e Teste de Student-Newman-Keul).

## Discussão

Neste estudo, foi avaliado o processo de reparação tecidual em lesões cutâneas experimentais induzidas em ratos. Os dados foram obtidos através da análise de variáveis relativas ao grau de reparação, denotando a contração temporal da ferida em relação à área inicial. No modelo estudado, foi observada uma melhora significativa na cicatrização das

feridas dos animais tratados com o óleo fixo da polpa de *Caryocar coriaceum* em comparação ao grupo controle.

Os animais tratados com *Caryocar coriaceum* mostraram aumento significativo da contração da ferida ( $p < 0,01$ ) quando comparados aos animais do grupo controle (Figura 1). Os estudos histológicos dos tecidos obtidos dos animais tratados com OCC (Figura 2B) mostraram aumento significativo da deposição de colágeno, menor edema tecidual e maior quantidade de fibroblastos. No grupo controle (Figura 2A) pôde-se verificar que não houve angiogênese e menor quantidade de fibras de colágeno.

A microscopia de força atômica é uma excelente técnica para examinar alterações no citoesqueleto. Os tecidos analisados mostraram, no grupo controle, formas celulares compatíveis com fibroblastos ativos. No grupo OCC evidenciou-se estrutura circular compatível com intensa angiogênese, além de extrema organização no tecido cicatricial com mais fibroblasto, caracterizando variação no comprimento, forma e distribuição dos depósitos amorfos, levando a mobilidade e flexibilidade características do tecido cicatricial. Estes dados corroboram os achados da microscopia ótica.

A cicatrização tecidual é um processo pelo qual o tecido lesionado é restaurado a forma mais próxima do estado normal e a contração é o processo de redução da área ferida. Estes eventos dependem da habilidade de reparação do tecido, tipo e extensão da lesão e estado geral de saúde do tecido. O tecido de granulação da ferida é composto primariamente de fibroblastos, colágeno, edema e novos pequenos vasos sanguíneos.

Devido a isto, neste estudo, foram analisados os efeitos do OCC aplicado topicamente sobre a cicatrização em ratos. A análise fitoquímica preliminar do óleo de Pequi revelou a presença de ácidos graxos e estudos anteriores demonstraram a eficácia destes agentes na cicatrização. Os resultados obtidos por Cardoso *et al*<sup>33</sup> sugerem um papel relevante e potencial aplicação terapêutica dos ácidos graxos na cicatrização da pele. O efeito pró-inflamatório dos ácidos oléico e linoléico podem acelerar a cicatrização. Além disso, o óleo de Pequi contém altas concentrações do ácido oléico que vem sendo indicado como alternativa terapêutica para o tratamento de feridas de segunda intenção.

Os efeitos do OCC administrado oralmente sobre a lesão gástrica induzida por etanol absoluto estão disponíveis na Tabela 1. O etanol<sub>abs</sub> administrado oralmente (0,2 ml/animal) induziu intensa lesão da mucosa gástrica. OCC, nas doses de 200 e 400 mg/kg, exibiu efeito gastroprotetor. A extensão da inibição para as respectivas doses empregadas foi de 60 e 57%, respectivamente.

O aumento da ingestão de ácidos graxos é conhecido por estar associado à diminuição da incidência de úlcera péptica, possivelmente devido ao aumento da síntese de prostaglandinas. Contudo, esta conversão também pode não ser sempre requerida para proteção da mucosa gástrica (34).

Em camundongos pré-tratados com ioimbina, indometacina, L-NAME e glibenclamida, o efeito gastroprotetor do OCC foi abolido (Tabelas 2, 3 e 4). Estes dados indicam que o efeito gastroprotetor do OCC pode ser mediado pelos receptores  $\alpha_2$ , prostaglandinas endógenas, óxido nítrico e canais  $K^+_{ATP}$ .

As prostaglandinas são de particular importância para a manutenção da integridade da mucosa gástrica (35). Desde que a gastroproteção proporcionada pelo OCC é adicionalmente sensível a indometacina e ao L-NAME, sugere-se que nestas condições as prostaglandinas endógenas e o óxido nítrico atuem como ativadores dos canais  $K^+_{ATP}$  (36) e estes mecanismos, pelo menos em parte, proporcionam a gastroproteção. O bloqueio da gastroproteção mais efetivo causado pela glibenclamida confirma esta visão. O efeito gastroprotetor do OCC foi fortemente mitigado em animais pré-tratados com ioimbina, o antagonista dos receptores  $\alpha_2$ .

O potencial cicatrizante e gastroprotetor do OCC pode ser atribuído aos fitoconstituintes presentes, que podem atuar individualmente ou por um efeito aditivo que facilitaria o processo de cicatrização. Neste momento, é difícil determinar qual o componente, ou componentes, do óleo seria responsável por estas atividades. Contudo, estudos fitoquímicos adicionais são necessários para isolar o composto ativo responsável por estas atividades farmacológicas.

### **Agradecimentos**

Os autores expressam os agradecimentos as seguintes pessoas e instituições: Professor Gil de Aquino Farias, Departamento de Física da Universidade Federal do Ceará; Faculdade Leão Sampaio, CNPq e FUNCAP.

### **Referências bibliográficas**

1. EMBRAPA. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Recursos genéticos de plantas medicinais e aromáticas: estratégias para conservação e manejo sustentável. Disponível em: <http://www.cenargen.embrapa.br/antec/plantasm.html>. Data de acesso: 07 out 2008.
2. GUERRA, M. P.; NODARI, R. O. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES, C. M. O., et al. (org.). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS/UFSC, 2007. Cap. 1, p. 13-28.
3. TABARELLI, M.; SILVA, J.M.C. Áreas e ações prioritárias para a conservação da biodiversidade da caatinga. Disponível em: [http://www.cepan.org.br/docs/publicacoes/livro\\_caatinga](http://www.cepan.org.br/docs/publicacoes/livro_caatinga). Data de acesso: 07 out 2008.
4. AUGUSTO, L.G.S.; GOES, L. Compreensões integradas para a vigilância da saúde em ambiente de floresta: o caso da Chapada do Araripe, Ceará, Brasil. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo>. Acesso em: 07 Out 2008.
5. MATOS, F. J. A. Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil. 3 ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2007.
6. VERA, R.; de SOUZA, E.L.B.; FERNANDES, E.P.; NAVES, R.V.; SOARES JÚNIOR, M.S.; CALIARI, M.; XIMENES, P.F. Caracterização física e química de frutos do pequi ( *Caryocar brasiliense* Camb.) oriundos de duas regiões no estado de Goiás, Brasil. Pesquisa Agropecuária Tropical, v. 37, n. 2, p. 93-99, jun. 2007.
7. IUCN. 2008. Red list of threatened species. Disponível em: [www.iucnredlist.org](http://www.iucnredlist.org). Acesso em: 28 de out. 2008.
8. VICELMO, A. Pequi pode ser inserido no cardápio. Diário do Nordeste Online, Fortaleza, 04 abr. 2005. Disponível em: <http://diariodonordeste.globo.com/materia.asp?codigo=555192>. Data de acesso: 29 de out. 2008.

9. LIMA, A.; SILVA, A.M.S.; TRINDADE, R.A.; TORRES, R.P.; MANCINI-FILHO, J. Composição química e compostos bioativos presentes na polpa e na amêndoa do pequi (*Caryocar brasiliense*, Camb.). Revista Brasileira Fruticultura, v.29, n.3, p.695-698, 2007.
10. SANTOS, E. Começa safra do pequi na Serra do Araripe. Diário do Nordeste Online, Fortaleza, 24 jan. 2007. Disponível em: <<http://diariodonordeste.globo.com/materia.asp?codigo=555192>>. Data de acesso: 29 de out. 2008.
11. OLIVEIRA, I.G.; CARTAXO, S.L.; SILVA, M.A.P. Plantas medicinais utilizadas na farmacopéia popular em Crato, Juazeiro e Barbalha (Ceará, Brasil). Revista Brasileira de Biociências, Porto Alegre, v. 5, supl. 1, 2007. Disponível em: <http://www6.ufrgs.br/seerbio/ojs/index.php/rbb/article/view/187/188>. Data de acesso: 07 out 2008.
12. SANTOS, B. R.; PAIVA, R.; DOMBROSKI, J. L. D.; MARTINOTTO, C.; NOGUEIRA, R. C. & SILVA, A. A. N. Pequizeiro (*Caryocar brasiliense* Camb.): uma espécie promissora do cerrado brasileiro. Boletim Agropecuário da Universidade Federal de Lavras, 64. 2004. Disponível em: [http://www.editora.ufla.br/BolTecnico/pdf/bol\\_64.pdf](http://www.editora.ufla.br/BolTecnico/pdf/bol_64.pdf). Acesso em 05 de nov. 2008.
13. PASSOS, X.S.; SANTOS, S.C.F.; FERNANDES, P.H.; LISBOA, O.F.; FREITAS, P.T.; GARCIA, A.C.F.; SILVA, M.R.R. Atividade antifúngica de *Caryocar brasiliensis* (Caryocaraceae) sobre *Cryptococcus neoformans*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v,35, n.6, p.623-627, 2002.
14. MOTTER, M.D.S.; SILVA, L.D; BORGES-DE-OLIVEIRA, R.; YAMADA, A.T.S.; SANTOS, S.C; SABÓIA-MORAIS, S.M.T.. Índice mitótico em células epiteliais da brânquia de Guaru (*Poecilia vivipara*) tratados com frações da casca do caule e da folha de pequi (*Caryocar brasiliensis*). Brazilian Journal of Veterinary Research and Animals Science, v. 41, p.221-227, 2004.
15. PAULA-JÚNIOR, W.; ROCHA, F.H.; DONATTI, L.; FADEL-PICHETH, C.M.T.; WELFORT-SANTOS, A.M. Leishmanicidal, antibacterial, and antioxidant activities of *Caryocar brasiliensis* Cambess leaves hydroethanolic extract. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.14, supl., p.625-630, 2006.
16. KHOURI, J.; RESCK, I.S.; POÇAS-FONSECA, M.; SOUSA, T.M.M.; PEREIRA, L.O.; OLIVEIRA, A.B.; GRISOLIA, C.K. Anticlastogenic potencial and antioxidant effects of an aqueous extract of pulp from the pequi tree (*Caryocar brasiliense* Camb). Genetics and molecular Biology, v.30, n.2, p.442-448, 2007.
17. ROESLER, R.; MALTA, L.G.; CARRASCO, L.C.; HOLANDA, R.B.; SOUSA, C.A.S.; PASTORES, G.M. Atividade antioxidante de frutas do cerrado. Ciências, Tecnologia e Alimentos, Campinas, v. 27, n. 1, p. 53-60, jan./mar. 2007.
18. SARAIVA, R.A.; CAMPOS, A.R.; LEITE, G.O.; COSTA, J.G.M; MENEZES, I.R.A. Topical anti-inflammatory activity of *Caryocar coriaceum* Wittm. (Caryocaraceae) pulp fruit and seed oils. In: 4th BRAZILIAN SYMPOSIUM ON MEDICINAL CHEMISTRY, 2008. Anais. Porto de Galinhas: Brazilian Chemical Society, 2008.
19. FACIOLI, N. L.; GONÇALVES, L. A. G. Modificação por via enzimática da composição triglicéridica do óleo de piqui (*Caryocar brasiliense* Camb.). Química Nova, v. 21, n. 1, p. 16-19, 1998.
20. PEREZ, E. Diagnose fitoquímica dos frutos de *Caryocar brasiliense* Camb., Caryocaraceae. 2004. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2004.
21. BRANDÃO K.S.R.; NASCIMENTO, U.M.; SILVA, F.C.; SOUZA, A.G.; CONCEIÇÃO, M.M. Avaliação da estabilidade térmica do óleo de pequi. (*Caryocar coriaceum* seed oil). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E

- CALORIMETRIA, 5., Poços de Caldas, 2006. Livro de resumos. Poços de Caldas: ABRATEC, 2006. p.172.
22. MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E.P.; MANDELBAUM, M.H.S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares parte II. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 78, n. 5, p. 525-542, set./out., 2003.
23. HARTMAN, L.; LAGO, R. Rapid preparation of fatty acid methyl esters from lipids. Laboratory Practice London, v.8, n.22, p. 475-476, 1973.
24. ALENCAR, J. W.; et al. Kovats indices simulation in essential oils analysis. Química Nova, 13, 282-284. 1990.
25. ADAMS, R.P. Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectroscopy. Baylor University: Allured. 2001.
26. STENHAGEN E; ABRAHAMSON, S; MCLAFFERTY, F.W. Registry of Mass Spectra Data Base. Washington DC: Government Printing Office. 1974.
27. OECD. Guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure. p. 420. 2001.
28. MORTON, J. J. P.; MALOR, M. H. Evaluation of vulnery activity by an open wound procedure in rats. Archives International of Pharmacodynamic, 196, 117-126, 1972.
29. SANTOS, V.L.C.G.; AZEVEDO, M.A.J.; SILVA, T.S.; CARVALHO, V.M.J.; CARVALHO, V.F. Adaptação transcultural do pressure ulcer scale for healing (push) para a língua portuguesa. Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 13, n. 3, p.305-313, maio-junho 2005.
30. RAMSEY, D.T.; POPE, E.R.; WAGNER-MANN, C.; BERG, J.N.; SWAIM, S.F. Effects of three occlusive dressing materials on healing of fullthickness skin wounds in dogs. American Journal Veterinary Research. v. 56, n. 7, p. 941-949, 1995.
31. ROBERT, A.; NEZAMIS, J.E.; LANCASTER, C.; HAUCHAR, A.J. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic and thermal injury. Gastroenterology, 77: 433-443, 1979.
32. CARDOSO, C.R.B.; SOUZA, M.A.; FERRO, E.A.; FAVORETO, S.; PENA, J.D. Influence of topical administration of n-3 and n-6 essential and n-9 nonessential fatty acids on the healing of cutaneous wounds. Wound Repair and Regeneration, v.12, n.2, p.235-243, 2004.
33. PEREIRA, L.M.; HATANAKA, E.; MARTINS, E.F.; OLIVEIRA, F.; LIBERTI, E.A.; FARSKY, S.H; CURI, R.; PITHON-CURI, T.C. Effect of oleic and linoleic acids on the inflammatory phase of wound healing in rats. Cell Biochemistry and Function, n.26, p.197-204, 2008.
34. MANJARI, V.; DAS, U.N. Effect of polyunsaturated fatty acids on dexamethasone-induced gastric mucosal damage. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, v.62, n.2, p.85-96, 2000.
35. PESKAR, B.M.; EHRLICH, K.; PESKAR, B.A. Role of ATP-sensitive potassium channels in prostaglandin-mediated gastroprotection in the rat. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v.301, n.3, p.969-974, 2002.
36. GUEDES, M.M.; CARVALHO, A.C.; LIMA, A.F.; LIRA, S.R.; DE QUEIROZ, S.S.; SILVEIRA, E.R.; SANTOS, F.A.; RAO, V.S. Gastroprotective mechanisms of centipedic acid, a natural diterpene from *Egletes viscosa* LESS. Biological & Pharmaceutical Bulletin, v.31, n.7, p.1351-1255, 2008.