Artigo original

EFEITO DO ÓLEO ESSENCIAL DE SCHINUS MOLLE NO TRATAMENTO DE ÚLCERA GÁSTRICA CAUSADA POR IBUPROFENO EM RATOS WISTAR

Effect of schinus molle essential oil in the treatment of gastric ulcer caused by ibuprofen in wistar rats

Gabriel Henrique de Oliveira Silva[1], Leonardo Brison[1], Matheus Francisco[1], Matheus Marinho dos Anjos[1], Cristiane de Melo Cazal[2], Polyana Marinho[1], Daniel Antero de Almeida Galdino[1].

[1]Faculdade de Medicina de Barbacena, Barbacena, Minas Gerais – Brasil
[2]Instituto Federal de Educação e Ciência e Tecnologia, Barbacena, Minas Gerais – Brasil
Autor correspondente: Daniel Antero de Almeida Galdino - galdino_daniel@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como por exemplo o Ibuprofeno, são amplamente utilizados clinicamente em seres humanos, mas apresentam efeitos colaterais como o surgimento de lesões gastrointestinais A fisiopatologia envolve a ruptura da mucosa que reveste o estômago, podendo comprometer até a camada muscular da mucosa. **Objetivo**: Investigar os efeitos do óleo essencial da planta Schinus molle em um modelo de úlcera gástrica induzida pelo uso do anti-inflamatório ibuprofeno em ratos Wistar. **Materiais e Métodos**: O óleo essencial de S. molle foi administrado por gavagem em ratos Wistar com úlcera gástrica induzida pela administração oral de ibuprofeno. Os animais foram divididos em três grupos: grupo controle (animais que não receberam ibuprofeno e não receberam óleo essencial); Grupo Úlcera gástrica (animais que receberam ibuprofeno e não receberam tratamento); e grupo Úlcera Gástrica + Tratamento (animais que receberam ibuprofeno e administração oral do óleo essencial). Foi feita uma análise macroscópica do estômago e análises histopatológicas do tecido gástrico corado por HE. **Resultados**: A mucosa do estômago dos animais do grupo Úlcera Gástrica apresentou-se congesta e a mucosa do estômago dos animais do grupo Úlcera Gástrica + Tratamento exibiu aparência macroscópica normal com leve hiperemia. Na análise microscópica os animais do grupo Úlcera Gástrica + Tratamento, a mucosa gástrica apresentou-se com remodelamento das células mucosas, presença de muco superficial e células bem delimitadas. **Conclusão**: O óleo essencial do fruto da planta de S. molle tem impacto positivo na lesão gástrica induzida pelo ibuprofeno em ratos Wistar.

Palavras-chave: Úlcera Gástrica. Óleos Voláteis. Patologia.

ABSTRACT

Introduction: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as Ibuprofen, are widely used in clinically in humans, but they are have side effects such as the appearance of gastrointestinal lesions. The pathophysiology involves the rupture of the mucosa lining the stomach, which can even compromisse the muscular layer of the mucosa. **Objective:** To investigate the effects of Schinus molle essential oil on a model of ibuprofen-induced gastric ulcer in Wistar rats. **Materials and Methods:** S. molle essential oil was administered by gavage to Wistar rats with gastric ulcer induced by oral administration of ibuprofen. The animals were divided into three groups: Control group (animals that did not receive ibuprofen and did not receive essential oil); Gastric Ulcer group (animals that received ibuprofen and did not receive treatment); and Gastric Ulcer + Treatment group (animals that received ibuprofen and oral administration of essential oil). A macroscopic analysis of the stomach and histopathological analysis of gastric tissue stained with HE were performed. **Results:** The gastric mucosa of the Gastric Ulcer group appeared congested, while the Gastric Ulcer + Treatment group showed normal macroscopic appearance with mild hyperemia. Microscopic analysis of the Treated group revealed mucosal remodeling, presence of superficial mucus, and well-defined epithelial cells. **Conclusion:** The essential oil of S. molle fruit showed a positive effect on ibuprofen-induced gastric lesions in Wistar rats.

Keywords: Stomach Ulcer. Oils, Volatile. Pathology.

DOI: 10.5935/2238-3182.2025v35s6.05

INTRODUÇÃO

As úlceras gástricas são uma apresentação clínica comum nos seres humanos e geram altos custos para o sistema de saúde. A fisiopatologia envolve a ruptura da mucosa que reveste o estômago, com penetração até a camada muscular da mucosa. Durante o processo, ocorrem alterações nas barreiras de defesa da mucosa, permitindo que o ácido cause erosão e, posteriormente, ulceração. A proteção inclui prostaglandinas, muco, fatores de crescimento e fluxo sanguíneo adequado. Por outro lado, os fatores prejudiciais incluem o ácido clorídrico, tabagismo, isquemia, hipóxia, medicamentos antinflamatórios não esteroides (AINEs), álcool e infecção por *Helicobacter pylori*.[1]

As úlceras geralmente aparecem isoladas e podem medir milímetros (mm) até centímetros (cm) de diâmetro, e, embora possam ocorrer em qualquer porção do trato gastrintestinal (TGI), a grande maioria se localiza no estômago e no duodeno. Elas são caracterizadas histologicamente como uma descontinuidade na mucosa que se estende através da camada muscular da mucosa até dentro da submucosa, ou mais profundamente. Diferenciam-se das gastrites, que são de forma genérica, inflamações na mucosa gástrica, podendo ser acompanhadas por hemorragias e erosão da mucosa (destruição dos tecidos que não chega a atingir a camada muscular).[2] Essas lesões são geradas por um desequilíbrio entre os mecanismos de defesa da mucosa gástrica e forças lesivas como demonstrado na figura 1.

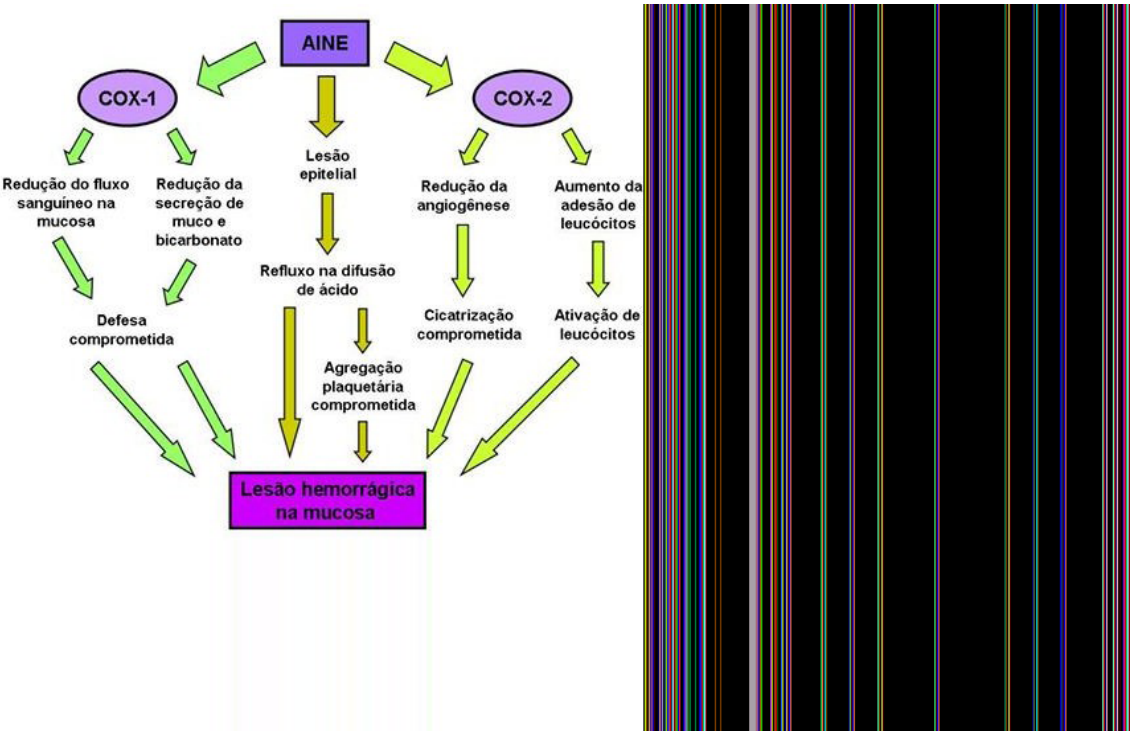

Figura 1. Esquema da fisiopatologia da úlcera péptica. Adaptado de KUMAR, 2005.[2]

Diversas plantas e ervas têm sido utilizadas no tratamento de distúrbios gastrointestinais, com potencial benéfico para o tratamento da mucosa gástrica inflamada ou ulcerada.[3] O óleo essencial de *Bacharis trimera (carqueja)* demonstrou efeitos benéficos na cicatrização de úlceras gástricas induzidas em ratos.[4] O óleo essencial de *Citrus sinensis (laranjeira)* acrescentado em iogurte apresentou efeitos protetores e terapêuticos em ratos com úlcera gástrica induzida pelo ibuprofeno.[5]

Alguns ensaios científicos sobre a planta *Schinus molle (aroeira-salso)* estão disponíveis na literatura. Em análises cromatográficas, já foi observado que algumas frações extraídas da semente de *S. molle* possuem efeitos antinflamatórios e analgésicos.[6] O óleo essencial extraído da folha e do fruto tem propriedades antioxidantes e antimicrobianas, sugerindo seu uso potencial nas indústrias alimentares ou farmacêuticas.[7] A espécie é comumente conhecida como "aroeira mole", "anacauíta", "aroeira salsa", sendo amplamente distribuída no sul do Brasil, Paraguai, Uruguai e norte da Argentina. As folhas frescas, cascas e raízes são utilizadas para aliviar reumatismo, bronquiolite, hipertensão, úlceras, tumores, ansiedade e inflamações.[13]

Existem três formas de induzir úlcera gástrica aguda em modelo animal: indução por medicamentos, indução por estresse e indução por etanol. Os AINEs são amplamente utilizados clinicamente em seres humanos, mas estudos já demonstraram que um dos efeitos colaterais do seu uso é o surgimento de lesões gastrointestinais.[12] Os mecanismos envolvidos na formação dessas lesões incluem a inibição da síntese de prostaglandinas, acúmulo de neutrófilos, redução do fluxo sanguíneo na mucosa e diminuição da proliferação de células da mucosa.[9]

A indução de úlcera gástrica em modelo animal por administração de AINEs é uma forma eficaz de estudar drogas com atividade protetora ou terapêutica contra úlceras. Esse modelo apresenta mecanismos de formação de úlcera semelhantes aos causados pela administração de álcool, mas constitui uma via indireta de indução, sendo similar ao observado em humanos devido ao uso de AINEs.[9]

O efeito colateral mais conhecido dos AINEs é o dano provocado à mucosa gástrica. Esse dano pode ocorrer por dois mecanismos distintos. O primeiro é a conhecida inibição das enzimas ciclo-oxigenases, diminuindo assim a produção de prostaglandinas endógenas. Umas vez as prostaglandinas inibidas, seus efeitos como inibição da secreção de ácido clorídrico, aumento do fluxo sanguíneo na mucosa e aumento da secreção de muco citoprotetor estarão prejudicados. O segundo consiste na formação

de um gradiente de íons que favorece o influxo de íons hidrogênio (H+) para dentro das células da mucosa gástrica, com efluxo de íons potássio (K+) e sódio (Na+) para o lúmen, resultando em mudanças na permeabilidade celular e consequente lesão celular.[10]

Há outros mecanismos pelos quais essas substâncias podem induzir lesão. Alguns AINEs, particularmente os que apresentam caráter ácido, promovem diretamente a morte de células epiteliais. Podem também destruir a camada de fosfolipídeos tensoativos na superfície da mucosa (que ajudam na proteção), independente de seu efeito sobre a síntese de prostaglandinas. Ainda são capazes de reduzir a capacidade regenerativa promovida pelo fator de crescimento epitelial – EGF.[11]

Os mecanismos de formação de lesões gástricas através da influência dos AINEs sobre as ciclo-oxigenases estão demonstrados na figura 2.

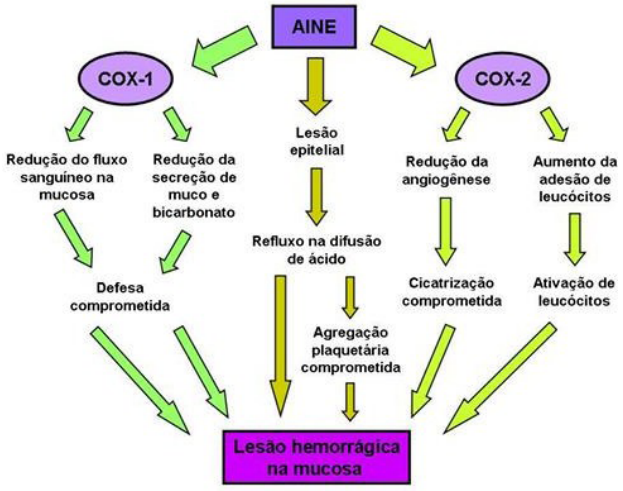

Figura 2: Mecanismos e fatores envolvidos na lesão da mucosa gástrica induzida por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). COX-1 e 2: ciclo-oxigenases. Adaptado de WALLACE, 2008.[11]

O presente estudo tem como objetivo investigar os efeitos do óleo essencial da planta *S. molle* em um modelo de úlcera gástrica induzida pelo uso do antinflamatório ibuprofeno em ratos Wistar. Vale ressaltar tambpem que no presente estudo o óleo essencial de *S. Molle* foi doado pelo Institudo Federal do Sudeste de Minas Gerais – campus Barbacena.

MATERIAIS E MÉTODOS

Obtenção e análise do óleo essencial dos frutos de Schinus molle

No presente estudo, o óleo essencial dos frutos da planta *S. molle* foi administrado por gavagem em ratos Wistar com úlcera gástrica induzida pela administração oral de ibuprofeno, para análise dos potenciais efeitos terapêuticos do óleo, através de investigação macroscópica do estômago e análises histolpatológicas do tecido gástrico corado pelo método de HE.

Os frutos de *S. molle* foram coletados no município de Barbacena, Minas Gerais, no período matutino, entre 6:30 e 7:30 horas.

Para a extração do óleo essencial dos frutos de *S. molle* foi empregado o método de hidrodestilação, em aparelho tipo Clevenger. O hidrolato foi extraído com diclorometano, em triplicata de 30 mL. Em seguida, a solução foi seca com sulfato de sódio anidro (Na*2_22* SO*4_44*) para retirar o excesso de água e posteriormente filtrada. O solvente foi removido por pressão reduzida por meio de um evaporador rotativo e o óleo foi conservado em refrigerador até as análises e demais experimentos.

As análises dos constituintes químicos do óleo essencial foram realizadas em cromatógrafo gasoso Shimadzu GC – 17A, equipado com uma coluna capilar DB-5 (30 m x 0,25 mm), filme = 0,25 µm e ionizado por impacto eletrônico (IE) (70 e.V).

Os componentes do óleo foram identificados por meio da comparação de seus espectros de massas e de seus índices de retenção com aqueles existentes na literatura do equipamento. A Schinus molle (aroeira-salsa) contém compostos bioativos como óleos essenciais (α-pineno, limoneno, terpineno), flavonoides (quercetina, kaempferol), taninos (hidrolisáveis e condensados), resinas (ácido oleico e linoleico) e alcaloides como a sparteína. Esses componentes conferem à planta propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas. Os índices de retenção linear (índice de Kovats) dos componentes foram calculados em relação aos tempos de retenção de uma série de n-alcanos.

Amostra e procedimentos

Os procedimentos foram realizados em conformidade com a Resolução Normativa nº 01, de 09 de julho de 2010, constante no Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). O protocolo experimental foi encaminhado para apreciação e autorização da Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina de Barbacena (CEUA-FAME), conforme Anexo.

Para o protocolo experimental, foram utilizados 15 ratos Wistar fêmeas (7-8 semanas de idade), pesando 150-200 gramas, obtidos de colônias do Biotério da Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ) e mantidos no biotério do Núcleo de Pesquisa e Extensão (NUPPE) da FAME, sob condições controladas (temperatura 21±2ºC, umidade 60±10%, ciclo de luz invertido de 12 horas - claro/escuro e ciclo de reposição de ar 15 min/h). Os animais foram alimentados com ração balanceada padrão e água *ad libitum*.

Os animais foram divididos em três grupos com 05 animais cada (conforme mostra o esquema da figura 3):

Grupo I – grupo Controle (animais que não receberam ibuprofeno e não receberam óleo essencial);

Grupo II – grupo Úlcera gástrica (animais que receberam ibuprofeno5 e não receberam tratamento);

Grupo III – grupo Úlcera gástrica + Tratamento com óleo essencial (animais que receberam ibuprofeno e administração oral do óleo essencial);

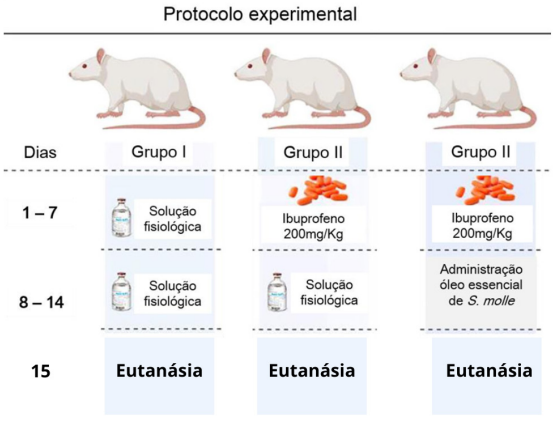

Figura 3. Protocolo experimental do presente estudo. Adaptação de Polat, *et al.* 2024.[5]

Indução da úlcera gástrica com ibuprofeno

Para a indução da úlcera gástrica nos animais experimentais, o antinflamatório ibuprofeno (200 mg/Kg - Prati Donaduzzi) foi administrado por via oral através de gavagem, uma vez ao dia, durante 3 dias consecutivos.5 Os animais foram submetidos a um período de jejum de 2 horas antes da administração do ibuprofeno. Os animais foram eutanasiados no 15º dia do início do protocolo experimental.

Tratamento com óleo essencial

Os animais do grupo III receberam oralmente o óleo essencial (50 mg/Kg) da planta *S. molle* através de gavagem, durante 7 dias após a indução da úlcera gástrica com ibuprofeno, uma vez ao dia. Vale ressaltar que a quantidade de oléo recebida pelos ratos foi reduzida devido a disponibilidade do óleo essencial, sendo a dosagem recomendada de 100mg/kg.

Eutanásia e obtenção do material

No 15º dia de experimento, os animais foram submetidos ao jejum alimentar de 6 horas e em seguida foram profundamente anestesiados com Xilazina (2mg/Kg) e Cetamina (5mg/Kg). Após a indução anestésica, os animais foram eutanasiados com uma overdose de Tiopental. Através de incisão mediana, o abdômen foi aberto. O estômago foi dissecado e retirado. Após, o estômago foi aberto, lavado e fotografado.

Em seguida, o estômago foi acondicionado em recipiente contendo formaldeído a 10%, para posteriores análises histopatológicas do tecido gástrico. Após 48 horas do material fixado no formaldeído, um fragmento da região do corpo do estômago foi retirado para processamento histológico para confecção de lâminas histológicas coradas com Hematoxilina-Eosina (HE). O método de coloração Hematoxilina-Eosina (HE) é amplamente utilizado em histologia para a visualização de tecidos sob o microscópio. Ele utiliza dois corantes: a hematoxilina, que colore os núcleos celulares de azul ou roxo, e a eosina, que tinge o citoplasma e as estruturas extracelulares de rosa ou vermelho. O processo envolve etapas como fixação, desidratação, clarificação, e infiltração em parafina, seguidas de coloração e montagem das lâminas. A técnica é essencial para o diagnóstico histopatológico, permitindo a observação detalhada da morfologia celular e tecidual.

Análise macroscópica

Após a retirada do estômago de cada animal, o órgão foi aberto na região da curvatura maior, foi lavado com solução fisiológica e fotografado em cima de uma tábua branca de plástico, utilizada para fins experimentais. As imagens obtidas foram analisadas quanto a presença de hemorragias da mucosa e submucosa.

Análise histopatológica

O material coletado foi fixado em formaldeído a 10% para conservação dos constituintes celulares e teciduais, interrupção dos efeitos *post mortem* do tecido, manutenção da sua arquitetura normal e maior resistência para as próximas etapas. Os tecidos foram desidratados em ordens crescentes de concentração de álcool (70, 80, 90 e 100%) e clarificados em xilol. Em seguida, os tecidos foram incorporados em parafina histológica e seccionados a uma espessura de 5µm. A partir dos tecidos seccionados, foi realizada a coloração de HE. A análise dos tecidos foi realizada em microscópio óptico, aleatoriamente, sem conhecimento dos grupos analisados pelo examinador. As lâminas que melhor representaram a arquitetura tecidual foram selecionadas para demonstrar as reais condições histológicas de cada grupo. As fotografias digitais foram capturadas por um programa conectado ao microscópio óptico com câmera acoplada, em objetivas de 10x e 40x. A análise histológica foi realizada por um operador capacitado (Daniel Antero de Almeida Galdino – Biomédico), o qual analisava qualitativamente os parâmetros histológicos.

Os cortes histológicos da região do corpo gástrico corados por HE foram avaliados qualitativamente quanto a presença de células inflamatórias e atrofia glandular.

Além da análise qualitativa da atrofia glandular, a região da mucosa gástrica foi mensurada para comparação da área da mucosa entre os grupos. A área em mm foi realizada através do programa ImageJ, traçando-se três linhas em campos diferentes, entre o ápice e a base na região de glândulas do corpo do estômago, conforme demonstrado na figura 4.

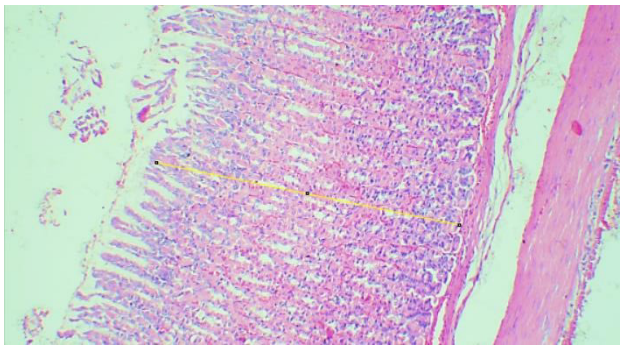

Figura 4. Mensuração da área da mucosa gástrica através do programa ImageJ, em fotomicrografias do tecido gástrico de ratos. Na imagem está sendo demonstrada uma linha amarela, traçada do ápice a base da mucosa. Foram traçadas três linhas, em campos diferentes. Aumento 40x.

Análise Estatística

Os dados são apresentados como média e erro padrão da média. As análises qualitativas foram realizadas pela comparação entre o grupo I com o grupo II, grupo I e grupo III e entre o grupo II e III, com a metodologia de cruzes (++++/++++). As diferenças entre os grupos foram testadas pelo teste t-student não pareado com correção Welch's. Valores de $p<0,05$ foram considerados estatisticamente significantes, em todos os casos. As análises foram realizadas com o programa *GraphPad Prism* versão 10.3.1 para Windows (GraphPad Software, São Diego, Califórnia, EUA).

RESULTADOS

Na análise macroscópica, observou-se que a mucosa do estômago dos animais do grupo Controle (figura 5A) apresentou-se intacta e normal; a mucosa do estômago dos animais do grupo Úlcera gástrica (figura 5B) apresentou-se congesta em algumas regiões (seta branca); a mucosa do estômago dos animais do grupo Úlcera gástrica + Tratamento (figura 5C) exibiu aparência macroscópica normal com leve hiperemia.

Figura 5. Avaliação macroscópica da mucosa do estômago de ratos em imagens fotográficas. A: grupo Controle; B: grupo Úlcera gástrica; C: grupo Úlcera gástrica + Tratamento. Foi escolhido apenas um estômago para representar cada grupo, somente para ilustrar a aparência dos resultados. Escala em centímetros.

Na análise microscópica, observou-se nos animais do grupo Controle, que a mucosa gástrica estava intacta, sem esfoliações celullares (figura 6A). Pôde-se observar também a camada de muco superficial intacta. Nos animais do grupo Úlcera gástrica, a mucosa gástrica apresentou-se com descamações em células mucosas (figura 6B), a camada de muco não foi observada e as células da parte apical da mucosa não apresentavam sua delimitação normal. Nos animais do grupo Úlcera gástrica + Tratamento, a mucosa gástrica apresentou-se com remodelamento das células mucosas (figura 6C), presença de muco superficial e células bem delimitadas.

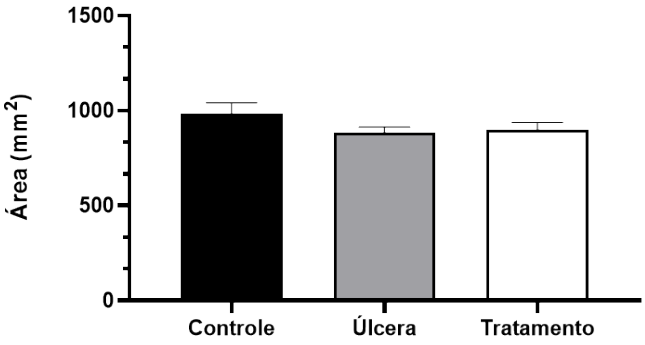

Figura 6. Avaliação qualitativa da mucosa gástrica de ratos em fotomicrografias. A: grupo Controle; B: grupo Úlcera gástrica; C: grupo Úlcera gástrica + Tratamento. Coloração: HE. Aumento 10x.

Em relação ao processo inflamatório, não foram observados infiltrados de células inflamatórias em nenhum dos grupos do presente experimento. Portanto, não foram realizadas comparações ou análises estatísticas.

Em relação a mensuração do tamanho total da área da mucosa dos animais, expressa em mm², não houve diferença significativa entre os grupos (figura 7).

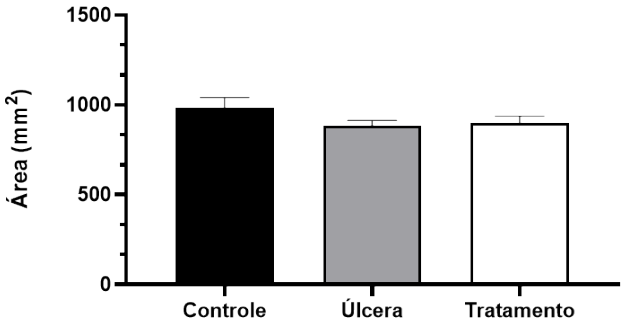

Figura 7. Mensuração da área total da mucosa gástrica, em mm², nos animais do grupo Controle, Úlcera gástrica e Úlcera gástrica + Tratamento. Os dados foram expressos como média ± desvio padrão.

DISCUSSÃO

A utilização do óleo essencial de *S. molle* tem sido documentada na literatura e entre seus efeitos estão suas propriedades antibacterianas e antifúngicas in vitro[7] e antinflamatória e anti-nociceptiva in vivo.[14] Mais recentemente, foi comprado o efeito gastroprotetor dos extratos da planta em modelo de úlcera gástrica induzida por álcool em ratos.[15]

Na avaliação macroscópica do estômago dos animais experimentais, a mucosa dos animais do grupo Úlcera gástrica mostraram-se congestas. A congestão vascular gástrica ocorre quando há um aumento do fluxo sanguíneo para a área afetada, geralmente em resposta à uma inflamação crônica.[16] O grupo tratado evidenciou uma mucosa menos congesta e uma aparência similar ao grupo controle, com presença das pregas gástricas preservadas. Em estudo feito com o óleo essencial *Hyptis martiusii* Benth em úlceras gástricas induzidas em ratos, foi observado uma melhora significativa da mucosa macroscópica dos animais do grupo tratado quando comparados com os animais do grupo sem tratamento e com o grupo tratado com pantoprazol.[17]

Na avaliação histopatológica qualitativa, foi observado no presente estudo, um remodelamento da mucosa glandular nos animais do grupo Úlcera gástrica + Tratamento, quando comparados com o grupo Úlcera gástrica. A mucosa glandular dos animais do grupo Controle apresentou-se sem alterações. No estudo feito com o óleo essencial de *Citrus sinensis*, não foram observadas alterações histopatológicas na mucosa cutânea e glandular dos cortes histológicos do estômago dos ratos saudáveis. Nos animais com úlcera induzida e sem tratamento, as principais alterações patológicas observadas foram: gastrite erosiva aguda, hemorragia, infiltrado de células inflamatórias na lâmina própria e submucosa; as lesões patológicas do grupo úlcera + tratamento foram menores do que a do grupo úlcera, porém não houve constataram diferença estatística.[5]

A investigação do óleo essencial de *S. molle* no tratamento de úlceras gástricas possibilita demonstrar seus efeitos benéficos. A presente pesquisa científica tem como ponto forte ser um estudo inédito, portanto, apresenta resultados inéditos para a literatura científica. Após procura na plataforma de artigos científicos PubMed com o descritor *Schinus molle* e essential oil, foram encontrados diversos artigos que demonstram as atividades biológicas do óleo, principalmente *in vitro*.

Apenas um artigo demonstra o efeito gastroprotetor dos extratos e frações da planta, na dose de 100mg/Kg, em ratos com úlcera gástrica induzida por álcool.[15]

Em contrapartida, mais estudos são necessários para avaliar o potencial efeito benéfico do óleo de *S. molle* em úlceras gástricas. Principalmente com relação às dosagens utilizadas. O grupo dessa pesquisa só conseguiu realizar o protocolo

experimental com a dose de 50 mg/Kg do óleo. Além disso, investigar os efeitos protetores é importante, mas faz-se necessário uma maior quantidade do óleo para utilização na pesquisa, o que foi limitado no presente trabalho. Outra questão limitante foi que, mesmo utilizando um modelo de indução de úlcera gástrica, através da administração do ibuprofeno, conforme a literatura científica, os animais do grupo II – Úlcera gástrica deste presente estudo não apresentaram erosões expressivas da mucosa.

CONCLUSÃO

Os resultados desta pesquisa científica demonstram que o óleo essencial do fruto da planta de *S. molle* tem impacto positivo na lesão gástrica induzida pelo ibuprofeno em ratos Wistar. Visto isso, com a realização de novos experientos, o óleo de *S. Molle* pode apresentar potencial para o manejo clínico da úlcera gástrica.

REFERÊNCIAS

1. Woolf A, Rose R. Gastric Ulcer. 2023 Nov 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 7.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
3. Djanaev GY, Askarov OO, Sultanov SA. Phytotherapy of Gastric Ulcer (Literature Review). Texas Journal of Medical Science. 2022;15:51–59.
4. Bueno G, Chavez Rico SL, Périco LL, Ohara R, Rodrigues VP, Emílio-Silva MT, *et al.* The essential oil from Baccharis trimera (Less.) DC improves gastric ulcer healing in rats through modulation of VEGF and MMP-2 activity. J Ethnopharmacol. 2021 May 10;271:113832.
5. Polat Z, Erol Z, Yalçın H, Özbek M, Karaca H. Effects of the protective and therapeutic effect of yogurt enriched with Citrus sinensis essential oil against ibuprofen-induced gastric ulcer in elderly rats. J Food Sci. 2024 Mar;89(3):1739-1754.
6. Taylor A, Oyedeji OO, Aremu O, Oyemitan I, Gwebu ET, Oyedeji AO, *et al.* Assessment of the analgesic, anti-inflammatory and sedative effects of the dichloromethanol extract of Schinus molle. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(2):372-80.
7. Martins MR, Arantes S, Candeias F, Tinoco MT, Cruz-Morais J. Antioxidant, antimicrobial and toxicological properties of Schinus molle L. essential oils. J Ethnopharmacol. 2014;151(1):485-92.
8. Murray AP, Rodriguez SA, Alza NP. Chemical Constituents and Biological Activities of Plants from the Genus Schinus. In: Govil JN. Recent Progress in Medicinal Plants: Studium Press LLC. 32 ed. p. 261-287.
9. Simões S, Lopes R, Campos MCD, Marruz MJ, Cruz MEM, Corvo L. Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. Animal Model Exp Med. 2019 Apr 5;2(2):121-126.
10. Glavin GB, Szabo S. Experimental gastric mucosal injury:

laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. FASEB J. 1992 Feb 1;6(3):825-31.

11. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? Physiol Rev. 2008 Oct;88(4):1547-65.

12. Dornelas AJS, Dantas AL, Distler AC, Scarin GP, Colomietz IF, Paraguassu I, *et al.* A incidência de úlcera péptica em usuários crônicos de anti-inflamatórios não esteroides. REAMed. 10 mar. 2023;23(3):e12007.

13. Donatini RS, Ishikawa T, Barros SBM, Bacchi EM. Atividades antiúlcera e antioxidante do extrato de folhas de Syzygium jambos (L.) Alston (Myrtaceae). Rev Bras Farmacogn. 2009 Jan;19(1a):89–94.

14. Feriani A, Tir M, Hamed M, Sila A, Nahdi S, Alwasel S, *et al.* Multidirectional insights on polysaccharides from Schinus terebinthifolius and Schinus molle fruits: Physicochemical and functional profiles, in vitro antioxidant, anti-genotoxicity, antidiabetic, and antihemolytic capacities, and in vivo anti-inflammatory and anti-nociceptive properties. Int J Biol Macromol. 2020 Dec 15;165(Pt B):2576-2587.

15. Sánchez-Mendoza ME, López-Lorenzo Y, Cruz-Antonio L, Arrieta-Baez D, Pérez-González MC, Arrieta J. First Evidence of Gastroprotection by Schinus molle: Roles of Nitric Oxide, Prostaglandins, and Sulfhydryls Groups in Its Mechanism of Action. Molecules. 2022 Oct 28;27(21):7321.

16. Watanabe LM, Andrade JI, Neto FF, Ceneviva R. Alterações morfológicas da curvatura menor do estômago após gastrectomia segmentar associada à vagotomia gástrica proximal. Estudo experimental em cães. Rev Assoc Med Bras (1992). 2000 Apr-Jun;46(2):126-33.

17. Caldas GF, Oliveira AR, Araújo AV, Quixabeira DC, Silva-Neto JC, Costa-Silva JH, *et al.* Gastroprotective and ulcer healing effects of essential oil of Hyptis martiusii Benth. (Lamiaceae). PLoS One. 2014 Jan 15;9(1):e84400.