

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
NÚCLEO DE PESQUISAS EM PLANTAS MEDICINAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

KAMILA LOPES DE LIRA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DA
FRAÇÃO ACETATO DE ETILA DE *Neoglaziovia variegata*
(Arruda) Mez. (BROMELIACEAE) EM MODELOS ANIMAIS**

TERESINA

2015

KAMILA LOPES DE LIRA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DA
FRAÇÃO ACETATO DE ETILA DE *Neoglaziovia variegata*
(Arruda) Mez. (BROMELIACEAE) EM MODELOS ANIMAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Coordenação do Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia do Núcleo de
Pesquisas em Plantas Medicinais - NPPM,
do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Piauí - UFPI, como
requisito para a obtenção do título de mestre
em Farmacologia.

**Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia
Meneses Oliveira**

TERESINA

2015

KAMILA LOPES DE LIRA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DA
FRAÇÃO ACETATO DE ETILA DE *Neoglaziovia variegata*
(Arruda) Mez. (BROMELIACEAE) EM MODELOS ANIMAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Coordenação do Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia do Núcleo
de Pesquisas em Plantas Mediciniais -
NPPM, do Centro de Ciências da Saúde
da Universidade Federal do Piauí - UFPI,
como requisito para a obtenção do título
de mestre em Farmacologia.

**Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia
Meneses Oliveira**

EXAMINADO EM : 08 de Maio de 2015

BANCA EXAMINADORA

**Profa. Dra. Rita de Cássia Meneses Oliveira
(Orientadora)
Universidade Federal do Piauí**

**Profa. Dra. Rosemarie Brandim Marques
(Membro externo)
Universidade Estadual do Piauí**

**Prof. Dr. Moisés Tolentino Bento da Silva
(Membro interno)
Universidade Federal do Piauí**

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Antônio Francisco Lopes Paz e Nercir do Nascimento Lira, aos meus irmãos João Vitor Lopes e Marcos Vinícius Lopes e ao meu namorado Felipe Cabral, pelo amor, apoio, confiança e motivação incondicional. Que sempre me impulsiona em direção às vitórias dos meus desafios.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Durante todo esse tempo só tenho a agradecer a todos que passaram pelo meu caminho e que com certeza deixaram um pouco de si. Os momentos de alegria serviram para me permitir acreditar na beleza da vida, e os de sofrimento, serviram para um crescimento pessoal único. Serei eternamente grata a vocês, pessoas imprescindíveis para a realização e conclusão deste trabalho.

Agradeço primeiramente ao Senhor Jesus Cristo, já que Ele colocou pessoas tão especiais a meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta!

À Universidade Federal do Piauí pelo apoio científico, através do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

Agradeço a Profa. Rita de Cássia Meneses Oliveira, por acreditar que eu era capaz e pela orientação. Mesmo chegando sem me conhecer direito, você abriu as portas. Só tenho a agradecer aos seus ensinamentos (pessoais e acadêmicos), orientações, palavras de incentivo, puxões de orelha, paciência e dedicação.

Aos professores do Núcleo de Pesquisas em Plantas Mediciniais (NPPM) pela paciência na transmissão de seus conhecimentos que tanto ajudaram para meu amadurecimento pessoal e científico e ao Prof. Paulo Humberto M. Nunes pela ajuda indispensável oferecida.

Aos professores Julianeli T. de Lima e Jackson R.G.S. Almeida, da Universidade Federal do Vale do São Francisco, pelo fornecimento do material vegetal utilizado neste estudo.

A meus pais, Antônio Francisco e Nercir Lira, meu infinito agradecimento. Sempre acreditaram em minha capacidade. Isso só me fortaleceu e me fez tentar, não ser A MELHOR, mas a fazer o melhor de mim. Obrigada pelo amor incondicional!

Aos meus companheiros de laboratório Irisdalva Oliveira, Francilene Vieira, Ana Flávia Seraine, Hélio de Barros e Gleiziane Sousa, que tornaram esse trabalho possível. Muito obrigado por todo o incentivo na parte experimental, pelo ouvido que escutou tantas reclamações e pelas risadas que amenizavam o estresse diário.

A meus amigos da turma de 2013, pelos momentos divididos juntos, especialmente à Keyla Machado, Marianne Morais e Emanuelle Feitosa que se tornaram verdadeiras amigas e tornaram mais leve meu trabalho. Obrigada por dividir comigo as angústias e alegrias e ouvirem minhas bobagens. Foi bom poder contar com vocês! A todos os colegas do NPPM, que, com ensinamentos, orientações e amizade, me ajudaram ativa ou passivamente neste projeto.

Ninguém vence sozinho... **OBRIGADA A TODOS!**

RESUMO

LOPES, K. L. **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DA FRAÇÃO ACETATO DE ETILA DE *NEOGLAZIOVIA VARIEGATA* (ARRUDA) MEZ. (BROMELIACEAE) EM MODELOS ANIMAIS.** (2015) Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

RESUMO

A espécie *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez é conhecida popularmente como "caroá", no Brasil, se encontra amplamente distribuída na região da caatinga por todo o semiárido do Nordeste brasileiro e parte da região Sudeste. O perfil fitoquímico da espécie mostrou a presença de saponinas, taninos, flavonóides, esteróides e triterpenóides. O presente estudo tem como objetivo investigar a atividade gastroprotetora e os mecanismos citoprotetores da fração acetato de etila (Nv-AcOEt) de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez (Bromeliaceae), em camundongos. No modelo de lesão gástrica induzida por etanol absoluto e etanol acidificado (0,2 mL/animal), o pré-tratamento com o Nv-AcOEt diminuiu a área de lesão gástrica de maneira significativa nas doses de 100 ($3,56 \pm 0,93\%$), 200 ($2,22 \pm 0,62\%$) e 400 mg/kg ($1,02 \pm 0,24\%$) e 100 ($7,20 \pm 0,93$), 200 ($3,55 \pm 1,38$) e 400 mg/kg ($2,38 \pm 0,83\%$), respectivamente. No modelo de úlcera por ibuprofeno (400 mg/kg, v.o.), o pré-tratamento com o Nv-AcOEt reduziu a área de lesão nas doses de 100 ($1,43 \pm 0,36\%$), 200 ($0,90 \pm 0,03\%$) e 400 mg/kg ($1,44 \pm 0,28\%$). Na avaliação da atividade antioxidante em camundongos, Nv-AcOEt (100 mg/kg, v.o.) não impediu a degradação de GSH pela ação do etanol. Nv-AcOEt (100 mg/kg, i.d.) demonstrou um aumento na concentração de muco aderido à parede gástrica no modelo de úlceras induzidas por ligadura de piloro em ratos. Na tentativa de elucidar outros possíveis mecanismos envolvidos na gastroproteção de Nv-AcOEt (100 mg/kg), os animais foram submetidos à indução de lesão gástrica por etanol após pré-tratamento com ibuprofeno, L-NG-nitro-arginina, e glibenclamida, demonstrando a participação das prostaglandinas e da sintetase do óxido nítrico. Estes dados indicam que Nv-AcOEt apresenta atividade gastroprotetora, com participação da sintetase do óxido nítrico, das prostaglandinas e do aumento na produção de muco.

Palavras-chave: Atividade antioxidante. Bromeliaceae. Gastroproteção. Mecanismos citoprotetores. *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez.

ABSTRACT

Lopes, K. L. **EVALUATION OF GASTROPROTECTIVE ACTIVITY OF ETHYL ACETATE FRACTION OF *NEOGLAZIOVIA VARIEGATA* (ARRUDA) MEZ. (BROMELIACEAE) IN ANIMAL MODELS.** (2015) Master's Dissertation, Graduate Studies in Pharmacology. – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

ABSTRACT

The *Neoglaziovia variegata* (Arruda) (Mez species is popularly known as " caroá " , in Brazil , is widely distributed in the savanna region throughout the semi-arid northeastern Brazil and part of the Southeast. The phytochemical screening of this specie showed the presence of a variety of secondary metabolites such as saponins, tannins, flavonoids, steroids e triterpenoids. The present study aims to investigate the gastroprotective activity and cytoprotective mechanisms of ethyl acetate fraction (Nv - AcOEt) of *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) in mice. In model of gastric damage induced by ethanol absolute and acidified ethanol (0.2 mL/animal), pretreatment with Nv-AcOEt decreased gastric lesion area significantly at doses of 100 ($3.56 \pm 0.93\%$), 200 ($2.22 \pm 0.62\%$) and 400 mg / kg ($1.02 \pm 0.24\%$) and 100 (7.20 ± 0.93) 200 (3.55 ± 1.38) and 400 mg / kg ($2.38\% \pm 0.83$), respectively. In ulcer model ibuprofen (400 mg / kg, po), pretreatment with Nv-AcOEt reduced lesion area at doses of 100 ($1.43 \pm 0.36\%$), 200 ($0, 90 \pm 0.03\%$) and 400 mg/kg ($1.44 \pm 0.28\%$). In the evaluation of antioxidant activity in mice, Nv - AcOEt (100 mg / kg , po) did not prevent the degradation of GSH by the action of ethanol. Nv AcOEt (100 mg / kg id) showed an increase in mucus adhering to the gastric wall concentration in the pylorus ligated rat model. In an attempt to elucidate other possible mechanisms involved in gastroprotection Lv AcOEt (100 mg / kg) the animals were submitted to the induction of gastric lesions after ethanol pre-treatment with ibuprofen, NG-nitro-L-arginine and glibenclamide, demonstrated the participation of prostaglandins and nitric oxide synthase. These data indicate that Nv-AcOEt has gastroprotective activity with participation synthase of nitric oxide, prostaglandins and increased mucus production.

Keywords: Antioxidant activity. Bromeliaceae. Cytoprotective mechanisms. Gastroprotetion. *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez.

LISTA DE
ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AA - ácido araquidônico

ACh- acetilcolina

AINEs - anti-inflamatórios não esteroidais

AMPc - 3',5'- Monofosfato cíclico de adenosina

ATP - trifosfato de adenosina

bFGF - Fator básico de crescimento de fibroblasto

CAT – catalase

CARB - carbenoxolona

CGRP - peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

COX-1 – cicloxigenase 1

COX-2 – cicloxigenase 2

D2 - receptor de Dopamina tipo 2

DNA - ácido desoxirribonucléico

ECL- células do tipo enterocromafins

EDTA - ácido Etilenodiaminotetracético

EGF- fator de crescimento epidermal

eNOS - sintase de óxido nítrico endotelial

EP1 - receptores de prostanóides E do tipo 1

EP2 - receptores de prostanóides E do tipo 2

EP3 - receptores de prostanóides E do tipo 3

EP4 - receptores de prostanóides E do tipo 4

GCs - guanilato ciclase solúvel

GMPc - monofosfato cíclico de guanosina

GPx - glutathione peroxidase

GSH - glutathione reduzida

GSH-NP - grupos Sulfidrílicos não proteicos

GSSG - glutathione oxidada

GTP - guanosina trifosfato

H⁺ - íon hidrogênio

HCl - ácido clorídrico

H⁺/K⁺-ATPase - bomba de prótons

HOCl- ácido hipocloroso

H₂ - receptores do tipo 2 de histamina

H₃ - receptores do tipo 3 de histamina

H₂O₂ - peróxido de hidrogênio

H₂RA - antagonistas dos receptores H₂

HO₂ - hidroperoxila

HOCl – ácido hipocloroso

HP - Helicobacter pylori

IBP - inibidores da bomba de prótons

iNOS - sintase de óxido nítrico induzida

IP - receptor de prostaciclina

K⁺ - íon potássio

K_{ATP} - canais de potássio sensíveis ao ATP

L-ARG – L-arginina

L-NOARG – L-NG-nitro arginina

MPO- mieloperoxidase

M2 - receptores muscarínicos do tipo 2

M3 - receptores muscarínicos do tipo 3

M4 - receptores muscarínicos do tipo 4

Na⁺ - Íon sódio

NAC - N- acetilcisteína

nNOS - sintase de óxido nítrico neuronal

NO - óxido nítrico

NOS - sintase de óxido nítrico

NP-SH – grupos sulfidrílicos não protéicos

Nv-AcOEt – fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata*

O₂^{•-} - ânion superóxido

O₃- ozônio

OH - hidroxila

PDGF - fator de crescimento derivado das plaquetas

PGs - prostaglandinas

PGE2 - prostaglandina E2

PGD2 - prostaglandina D2

PGH2 - prostaglandina H2

PGI2 - prostaglandina I2

PKA- proteína quinase A

ROS - espécies reativas de oxigênio

RO2 - peroxila

SNE- sistema nervoso entérico

SOD - superóxido dismutase

TGI - trato gastrintestinal

TXA2- tromboxano A2

VEGF - fator de crescimento vascular endotelial

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Anatomia do estômago e células das glândulas gástricas	26
Figura 2 – Regulação da secreção ácida gástrica	27
Figura 3 – Fatores agressores e protetores da mucosa gástrica	30
Figura 4 – Processo de cicatrização da úlcera gástrica	37
Figura 5 - <i>Neoglaziovia variegata</i> Mez.	40
Figura 6 - Fluxograma de fracionamento de Nv-AcOEt	46
Figura 7 - Efeito do Nv-AcOEt , nas doses de 50 a 400 mg/kg e da carbenoxolona (CARB) (100 mg/kg) no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos	52
Figura 8 - Aspecto macroscópico de estômagos de camundongos em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto.....	53
Figura 9 - Efeito do Nv-AcOEt nas doses de 50 a 400 mg/kg e da carbenoxolona (100 mg/kg) no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol/HCl em camundongos.....	54
Figura 10 - Aspecto macroscópico de estômagos de camundongos em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol/HCl.....	54
Figura 11 - Efeito do Nv-AcOEt nas doses de 100 a 400 mg/kg e da cimetidina (100 mg/kg) no modelo de lesões gástricas induzidas por ibuprofeno em camundongos	55
Figura 12 - Efeito de Nv-AcOEt 100mg/kg e NAC (200 mg/kg) sobre os níveis de GSH no modelo de úlcera por etanol em camundongos	56
Figura 13 - Efeito do Nv-AcOEt (100 mg/kg) e do misoprostol (50 µg/kg) após pré-tratamento com ibuprofeno (100 mg/kg) no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos	57

Figura 14 - Efeito de Nv-EtOH (100mg/kg) e da carbenoxolona (100 mg/kg) sobre a secreção de muco gástrico em ratos submetidos ao modelo de ligadura do piloro	58
Figura 15 - Efeito de Nv-EtOH (100mg/kg) e da L-arginina (600 mg/kg) após pré-tratamento com L-NOARG (70 mg/kg) no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos	59
Figura 16 - Efeito de Nv-EtOH (100mg/kg) e do diazóxido (3 mg/kg) após pré-tratamento com glibenclamida (5 mg/kg) no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos	60

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	25
1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO TRATO GASTRINTESTINAL	25
1.2 SECREÇÃO ÁCIDA	27
1.3 MECANISMOS DE AGRESSÃO E PROTEÇÃO À MUCOSA	29
1.4 ÚLCERA PÉPTICA	34
1.5 PLANTAS MEDICINAIS E FAMÍLIA BROMALIACEA	37
1.5.1 <i>Neoglaziovia variegata</i> Mez.	39
2 OBJETIVOS	43
2.1 OBJETIVO GERAL	43
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
3 MATERIAL E MÉTODOS	45
3.1 MATERIAL BOTÂNICO	45
3.2 PREPARAÇÃO DA FRAÇÃO ACETATO DE ETILA (Nv-AcOEt) DAS PARTES AÉREAS DE <i>Neoglaziovia variegata</i> Mez.	45
3.3 ANIMAIS	46
3.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DE Nv-AcOEt	46
3.4.1 LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ETANOL ABSOLUTO E ETANOL ACIDIFICADO	46
3.4.2 LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS POR IBUPROFENO	47
3.5 DETERMINAÇÃO DOS POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO GASTROPROTETORES DE Nv-AcOEt	47
3.5.1 QUANTIFICAÇÃO DOS GRUPOS SULFIDRÍLICOS NÃO-PROTEÍCOS (GSH-NP).....	47
3.5.2 AVALIAÇÃO DO ENVOLVIMENTO DAS PROSTAGLANDINAS NO EFEITO GASTROPROTETOR DE Nv-AcOEt	48
3.5.3 DETERMINAÇÃO DO CONTEÚDO DE MUCO NA PAREDE GÁSTRICA	48
3.5.4 PARTICIPAÇÃO DA NO-SINTASE NA GASTROPROTEÇÃO DE Nv-AcOEt	49

3.5.5 PARTICIPAÇÃO DOS CANAIS DE POTÁSSIO SENSÍVEIS AO ATP (K_{ATP}) NA GASTROPROTEÇÃO DE Nv-AcOEt	49
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	50
4 RESULTADOS	52
4.1 ATIVIDADE GASTROPROTETORA DE Nv-AcOEt	52
4.1.1 EFEITO DE Nv-AcOEt SOBRE LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ETANOL ABSOLUTO OU ETANOL ACIDIFICADO	52
4.1.2 EFEITO DE Nv-AcOEt SOBRE LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS POR IBUPROFENO	55
4.2 DETERMINAÇÃO DOS POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO GASTROPROTETORES DE Nv-AcOEt	55
4.2.1 PARTICIPAÇÃO DOS GRUPOS SULFIDRILAS ENDÓGENOS NO EFEITO GASTROPROTETOR DE Nv-AcOEt	55
4.2.2 PARTICIPAÇÃO DAS PROSTAGLANDINAS NO EFEITO GASTROPROTETOR DE Nv-AcOEt	56
4.2.3 EFEITO DE Nv-AcOEt SOBRE A PRODUÇÃO DE MUCO GÁSTRICO	57
4.2.4 PARTICIPAÇÃO DA NO-SINTASE NA GASTROPROTEÇÃO DE Nv-AcOEt	58
4.2.5 PARTICIPAÇÃO DOS CANAIS DE POTÁSSIO SENSÍVEIS AO ATP (K_{ATP}) NO EFEITO GASTROPROTETOR DE Nv-AcOEt	59
5 DISCUSSÃO	62
6 CONCLUSÕES	71
7 PERSPECTIVAS	73
REFERÊNCIAS.....	75

INTRODUÇÃO

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

1 INTRODUÇÃO

1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO ESTÔMAGO

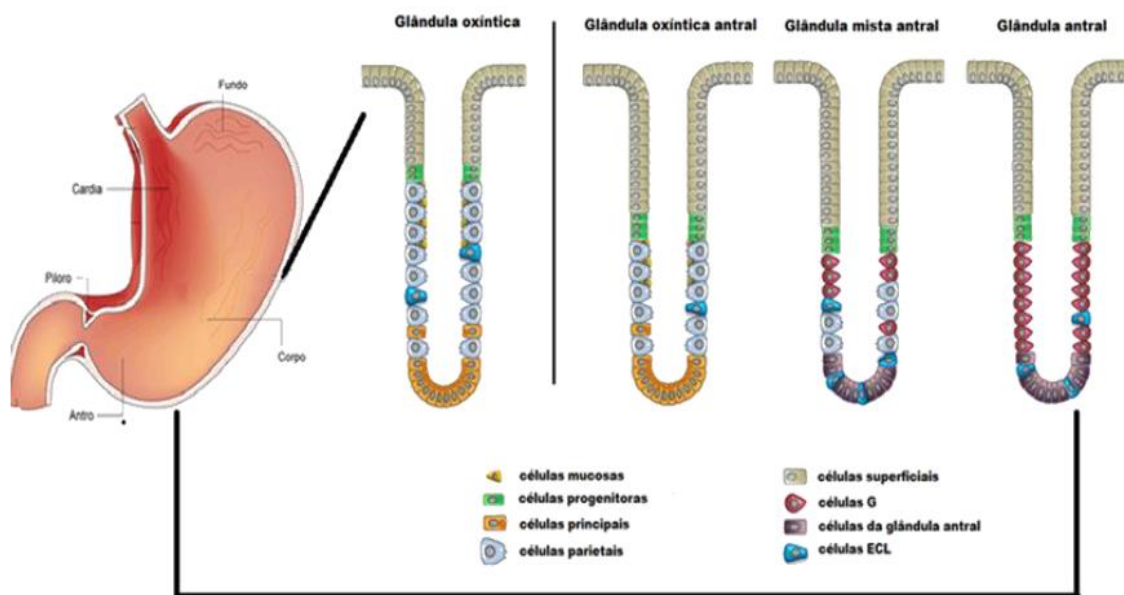
O estômago é um reservatório ativo que armazena, tritura e dispensa o alimento parcialmente digerido para o intestino para posterior digestão e absorção. Uma de suas principais funções é a secreção do ácido clorídrico (HCl), que tem a função de facilitar a digestão de proteínas através da conversão de pepsinogênio na enzima proteolítica pepsina. O ácido também facilita a absorção de ferro, cálcio, vitamina B12 e de alguns medicamentos, além de inibir o crescimento bacteriano e prevenir infecções entéricas (CHOI et al., 2014).

A parede estomacal pode ser dividida em quatro regiões: a mucosa, a submucosa, a camada muscular (circular e longitudinal) e a serosa. A mucosa é constituída de uma superfície epitelial, a qual é formada por uma camada de células simples colunares que recobrem as fossas gástricas; abaixo do epitélio encontra-se a lâmina própria, uma camada de tecido conjuntivo que se apoia sobre a muscular da mucosa (SCHUBERT; PERUA, 2008).

O estômago também pode ser dividido em cinco regiões principais: cárdia, fundo, corpo, antro e piloro. Funcionalmente a mucosa gástrica está dividida em duas regiões glandulares: mucosa oxíntica e antral. Roland e colaboradores (2013) evidenciaram que as linhagens celulares do estômago não estão distribuídas uniformemente. As linhagens de células enteroendócrinas são concentradas na região proximal e distal do estômago. A mucosa oxíntica é a mais extensa, e está localizada na superfície interna do corpo e fundo do estômago, sendo composta por células parietais que tem a função de secretar ácido clorídrico (HCl), células D que secretam somatostatina, células enterocromafins (ECL) que liberam histamina, células principais produtoras de pepsinogênio, o qual, quando em contato com o ácido clorídrico, é convertido em pepsina atuando como enzima proteolítica e ajudando na digestão de proteínas e células mucosas, que secretam um muco extremamente viscoso e alcalino, proporcionando uma barreira física de proteção contra as secreções ácidas que são produzidas pelas células parietais, além de contribuir para a lubrificação do transporte do alimento (SCHUBERT; PEURA, 2008) (Figura1).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Figura 1 – Anatomia do estômago e células das glândulas gástricas



Fonte: Adaptado de Choi et al., (2014).

As glândulas da mucosa antral estão localizadas na porção antral do estômago e possuem células mucosas (produtoras de muco), células G (que quando estimuladas liberam o hormônio gastrina, que tem papel importante na secreção ácida gástrica) e também células D (SCHUBERT; PEURA, 2008). Estudos realizados por Choi e colaboradores (2014) demonstraram também a presença, porém em menor quantidade, de células parietais na mucosa antral, representando a existência de uma variante das glândulas oxínticas (Figura1).

O controle neural é feito pelo sistema nervoso autônomo (SNA), por meio de uma complexa rede de neurônios localizada na parede do tubo gastrintestinal, formando um sistema nervoso extrínseco e outro intrínseco ou entérico (PHILLIPS; POWLEY, 2007). Os ramos simpáticos têm fibras pré e pós-ganglionares que, quando estimuladas, inibem a transmissão sináptica do sistema nervoso entérico e, como consequência, reduzem a atividade motora externa, estimulando a contração muscular da mucosa e de alguns esfíncteres, provocando vasoconstrição. Já o ramo parassimpático, cujas fibras têm origem no núcleo dorsal do vago são formados por fibras pré-ganglionares, com corpos medulares que estão localizados na medula espinhal e que terminam em neurônios colinérgicos nos plexos submucosos e mioentéricos. A estimulação parassimpática é responsável por

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

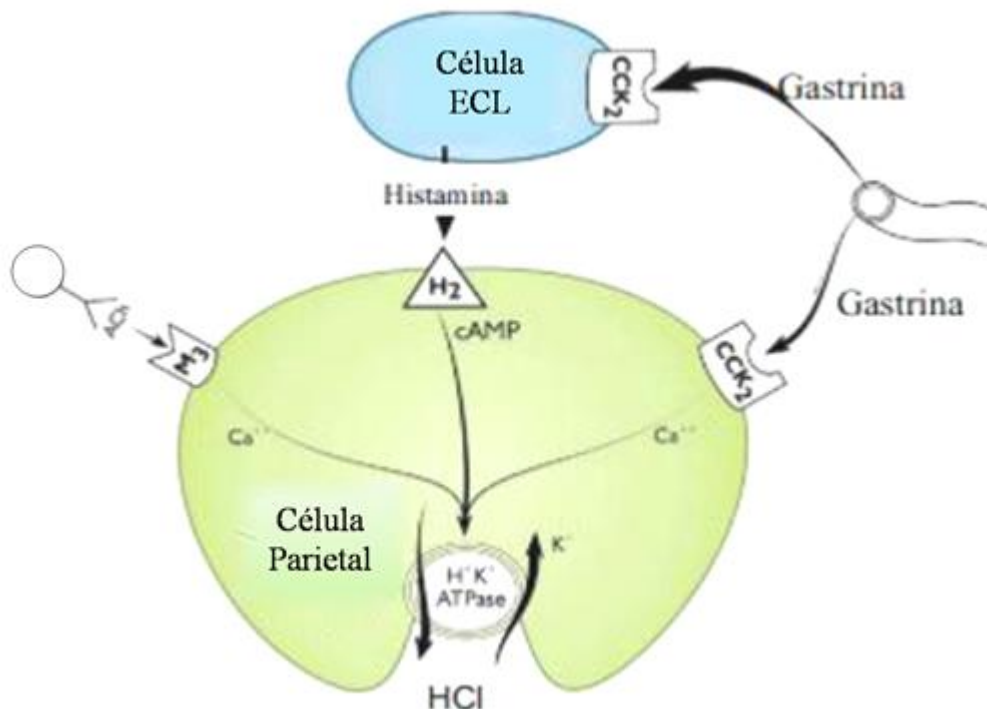
umentar a atividade motora e secretora (HOLZER, 1998; COSTA; BROOKES; HENNIG, 2000; TRAVAGLI et al., 2006; FURNESS, 2012).

1.2 SECREÇÃO ÁCIDA

A regulação da secreção gástrica se faz necessária, a fim de evitar uma produção excessiva de ácido-péptico, que possa vir a sobrepujar os mecanismos de defesa de que a mucosa gástrica dispõe, tendo como consequência, danos aos tecidos (SCHUBERT; PEURA, 2008).

A secreção ácida é minuciosamente regulada por sinais endócrinos, parácrinos e por vias neurais. Os principais reguladores da secreção de ácido são a gastrina, a histamina, a acetilcolina e a grelina como estimuladores, e a somatostatina, o óxido nítrico, a dopamina, as prostaglandinas (PGs), o peptídeo relacionado ao gene de calcitonina (CGRP) e a adrenomedulina como inibidores (SUN et al., 2002; SCHUBERT, 2005; ZHAO et al., 2008; KANAI et al., 2009) (Figura 2).

Figura 2 – Regulação da secreção ácida gástrica



Fonte: SCHUBERT; PEURA (2008).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

A gastrina é produzida pelas células G do antro gástrico, mas também pode ser produzida em pequenas quantidades no intestino delgado, cólon e pâncreas. Este hormônio é o principal mediador da secreção ácida estimulada pela alimentação e age principalmente liberando histamina das células ECL no corpo e fundo do estômago. Quando liberada das células G, liga-se em receptores de gastrina/colecistocinina do tipo 2 (CCK-2) localizados nas células parietais, promovendo aumento dos níveis de cálcio intracelular, o qual estimulará a bomba de prótons (H^+/K^+ -ATPase), desencadeando na formação de ácido. Esses receptores estão presentes nas células ECL, aos quais a gastrina pode ligar-se promovendo a liberação de histamina (ALY et al., 2004; BEALES, 2004).

A histamina é estocada principalmente em células ECL que comumente se localizam em estreita proximidade com as células parietais. Quando a histamina é liberada, ela estimula a secreção do ácido gástrico diretamente pela ligação em receptores H_2 na célula parietal, desencadeando uma cascata de eventos intracelulares, resultando, com isso, no aumento dos níveis de AMPc e ativação da PKA. A ativação da via dependente de AMPc estimula a bomba de prótons na célula parietal, resultando na secreção de ácido (JAIN et al., 2007). Além disso, a histamina modula a secreção do ácido de maneira indireta, por atuar em receptores H_3 na célula D do antro gástrico, inibindo a secreção de somatostatina (substância que tem função de inibir a secreção do ácido por suprimir a liberação de gastrina, mediante retroalimentação negativa); e atuar nas células G estimulando a liberação de gastrina (VUYYURU et al., 1995; ROULEAU et al., 2004).

A acetilcolina (ACh) é liberada a partir de neurônios pós-ganglionares e estimula as células parietais diretamente via receptores M_3 e indiretamente via M_2 e M_4 que estão ligados à inibição da secreção de somatostatina (BITZIOU; PATEL, 2012).

Dentre as substâncias que agem como inibidoras da secreção ácida gástrica está a somatostatina, que é sintetizada a partir da molécula precursora pré-pró-somatostatina, presente nas células D da glândula oxíntica e pilórica, inibem a secreção ácida por agir diretamente na célula parietal; e indiretamente por inibir a secreção de histamina e gastrina. Quando ocorre redução excessiva do pH do lúmen gástrico, a secreção de somatostatina é estimulada, que por outro lado,

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

atenua a liberação de histamina, gastrina e conseqüentemente a formação de ácido (SCHUBERT, 2005).

O óxido nítrico (NO) também interfere na secreção gástrica de ácido, podendo inibir ou estimular a secreção ácida gástrica dependendo da sua concentração. Baixas concentrações de NO provocam um efeito estimulatório no conteúdo celular de histamina, aumentando a secreção ácida gástrica, enquanto uma alta concentração de NO teria um efeito inibitório nas células parietais, inibindo a secreção. As prostaglandinas (PGs) também exercem efeitos inibitórios sobre a célula parietal, ao ligar-se ao receptor de PGE2 (EP3) na célula parietal ativando uma proteína G inibitória (Gi), que inibe a enzima adenilato ciclase. As PGs endógenas modulam a secreção ácida pelo bloqueio do aumento de AMPc estimulado por histamina dentro da célula parietal (ATAY; TARNAWSKI; DUBOIS, 2000; BRZOZOWSKI et al., 2005; RODRIGUES; FONSECA; NEVES, 2005).

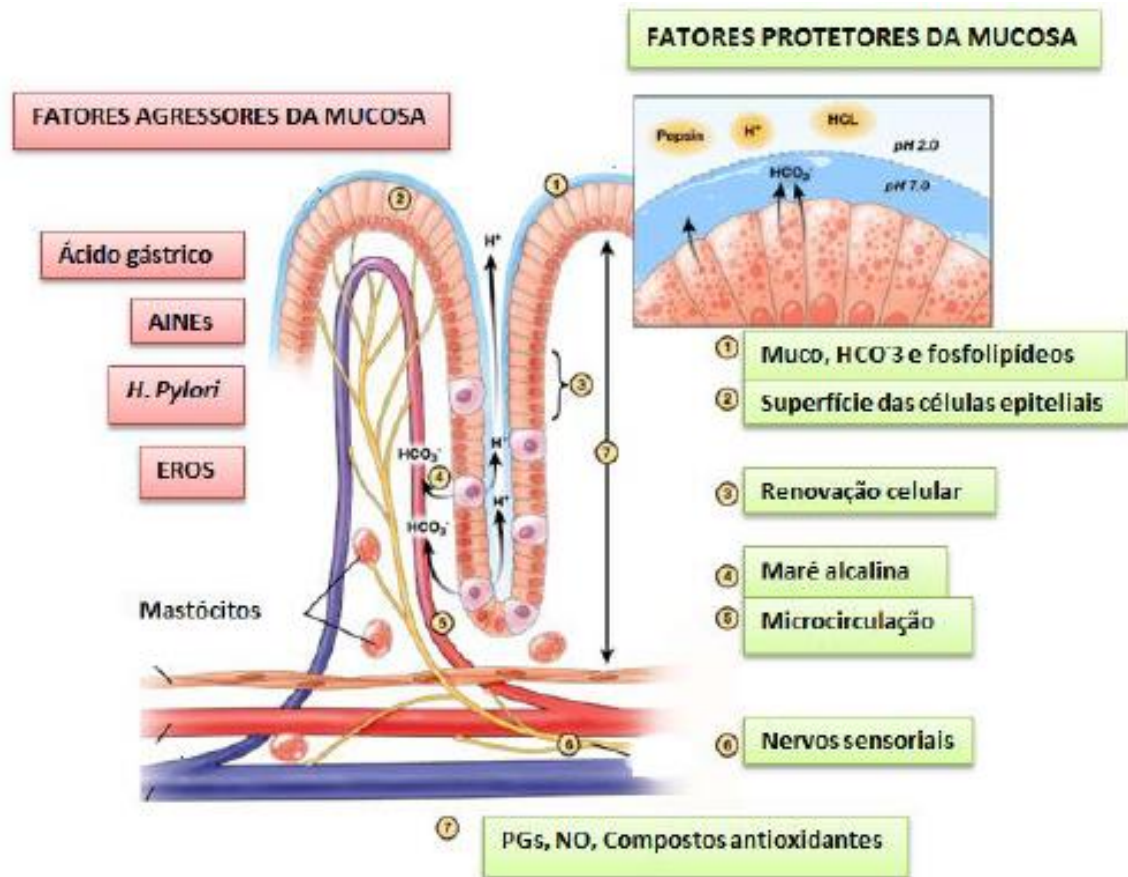
O peptídeo relacionado ao gene de calcitonina (CGRP) pertence a uma família de neuropeptídios que incluem a calcitonina e a adrenomedulina (HAGNER; STAHL; KNOBLAUCH, 2004). A adrenomedulina, no estômago, está presente nas células ECL e nas células principais enquanto que, o CGRP está nos neurônios sensoriais extrínsecos (HINSON; KAPAS; SMITH, 2000; KAWASHIMA; ISHIHARA; RUMI, 2002). A adrenomedulina e CGRP ativam neurônios intramurais na região do fundo do estômago que estimulam a somatostatina e assim, inibem a secreção de histamina e conseqüentemente a secreção ácida gástrica (HIRSCH et al., 2003; ZAKI et al., 2013).

1.3 MECANISMOS DE AGRESSÃO E PROTEÇÃO À MUCOSA

Os distúrbios gastrintestinais funcionais são o conjunto de condições que afetam todas as partes do TGI. Esses distúrbios são oriundos de um desequilíbrio entre os fatores agressores, que compreendem agentes químicos (HCl, pepsina, etanol, AINES, EROs) e agentes biológicos (*Helicobacter pylori*) e agentes protetores (bicarbonato, muco, prostaglandinas, fluxo sanguíneo, óxido nítrico, sistema antioxidante, fatores de crescimento e outros) (NATALE et al., 2004; LIM et al., 2014) (Figura 3).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Figura 3 – Fatores agressores e protetores da mucosa gástrica



Fonte: Adaptado de Laine; Takeuchi; Tarnawski (2008).

A "barreira" muco-bicarbonato-fosfolípidos constitui a primeira linha de defesa da mucosa. Essa barreira é formada por gel de muco, bicarbonato, e fosfolípidos surfactante, que cobrem a superfície da mucosa. Esta camada não agitada retém bicarbonato secretado pelas células epiteliais da superfície para manter um microambiente neutro em células epiteliais da superfície e impede a penetração de pepsina e a digestão proteolítica do epitélio superficial. O gel de muco contém fosfolípidos, e a sua superfície luminal é revestida com uma película de fosfolípidos surfactante com propriedades hidrofóbicas fortes. A secreção de muco é estimulada por hormônios gastrointestinais, como gastrina e secretina, bem como por PGE₂ e agentes colinérgicos. Substâncias ulcerogênicas, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e sais de bile, causam dissipação do gel mucoso e da camada de fosfolípidos, causando a lesão da mucosa (LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Quando a barreira muco-bicarbonato é quebrada, a próxima etapa do mecanismo protetor inclui a neutralização do ácido intracelular, reparação epitelial rápida, bem como manutenção e distribuição do fluxo sanguíneo da mucosa (LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008) (Figura 3).

A geração contínua de PGs é crucial para a manutenção da integridade da mucosa e proteção contra agentes ulcerogênicos e necrozantes. Além de estimularem a secreção de muco e bicarbonato podem modular o fluxo sanguíneo protegendo as células epiteliais gástricas dos fatores agressivos (BRZOZOWSKI et al., 2005).

A PGE1 e a PGI2 são cruciais para manutenção da integridade da mucosa. As PGs endógenas ou exógenas do tipo E e seus análogos exercem ações biológicas via receptores EP 1-4. O aumento da secreção de bicarbonato e do fluxo sanguíneo são ações protetoras da mucosa gástrica promovidas pelas prostaglandinas e mediadas principalmente via receptor EP1 (NARUMIYA; SUGIMOTO; USHIKUBI, 1999; LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008).

O fluxo sanguíneo além de suprir a mucosa gástrica com oxigênio, nutrientes e hormônios também regula a secreção de ácido, a produção de muco e bicarbonato. A diminuição do fluxo sanguíneo favorece a injúria causada por agentes nocivos ao TGI como o etanol, AINEs, estresse e HCl. O aumento do fluxo diminui os danos causados por esses agentes e protege o estômago (ABDEL-SALAM et al., 2001).

O NO é uma gás volátil, formado a partir da L-arginina, cuja reação de oxidação é catalisada pela enzima óxido nítrico sintetase (NOS). Quando gerado, o NO liga-se ao grupo heme da guanilil ciclase solúvel (GCs), que catalisa a conversão de GTP para GMPc, aumentando, por conseguinte, a concentração de GMPc intracelular. Por sua vez, esse segundo mensageiro liga-se aos domínios específicos de moléculas efetoras, incluindo proteínas quinases, canais iônicos e fosfodiesterases, desencadeando as subseqüentes respostas celulares. No trato gastrointestinal, as isoformas constitutivas são expressas a níveis basais no SNE, bem como nas células endoteliais vasculares. A isoforma induzida é expressa em macrófagos e neutrófilos, além de ser observada em células epiteliais e neurônios. A iNOS é uma enzima cálcio-independente que é ativada e expressa em resposta à inflamação e/ou outros estímulos, gerando uma grande quantidade de NO. No trato

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

gastrointestinal, o NO atua na manutenção da homeostase, sendo responsável por múltiplas funções fisiológicas, bem como na integridade do epitélio gástrico e da barreira de muco (LANAS, 2008).

O organismo possui muitos sistemas antioxidantes, que contribuem para preservação da mucosa gástrica (KWIECIEN et.al., 2002). Este processo é definido como um desequilíbrio entre a formação e a remoção dos radicais livres no organismo, decorrente da diminuição dos antioxidantes endógenos ou do aumento da geração de espécies oxidantes, causando um estado pró-oxidante que favorece a ocorrência de lesões oxidativas em macromoléculas e estruturas celulares, o que pode resultar na morte celular (GUTTERIDGE, 1993).

Em geral, o ambiente redox (oxidação-redução) do interior das células impede os danos causados pelos radicais livres. O radical livre é qualquer espécie química que contém um ou mais elétrons desemparelhados (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1993; BOUNOUS; MOLSON, 2003). O estresse oxidativo, que é um estado de elevados níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs), causa uma variedade de condições que estimulam tanto a produção de EROs adicional, quanto uma queda nas defesas antioxidantes (SUZUKI et al., 2012). Assim, para que o ambiente redox seja mantido, é necessária a ação de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) e de substâncias como a glutathiona (GSH) (BAYIR, 2005).

As EROs estão envolvidas em diversos modelos de lesão gástrica. Em estudo realizado por Ferreira e colaboradores (2008), foi observado que o tratamento com um bloqueador dos grupos sulfidrílicos não protéicos é acompanhado por aumento das lesões gástricas induzidas por etanol. Outro estudo mostrou que os níveis de SOD foram reduzidos em animais submetidos à lesão gástrica induzida pelo etanol (INEU et al., 2008). Esses dados aumentam o interesse na investigação da atividade dessas enzimas em modelos de lesão gástrica.

A agressão da mucosa é resultado da associação de vários fatores endógenos e exógenos, que estão relacionados com as condições de vida. O álcool está associado a vários tipos de danos à mucosa gástrica. O etanol exerce sua atividade nociva, ou produzindo diretamente metabólitos reativos, os quais em conjunto com espécies reativas de oxigênio, alteram a estrutura e função das proteínas celulares, ou por outras vias que mantêm alto nível de dano oxidativo,

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

como a peroxidação lipídica (AL BATRAN, NAKASHITA et al., 2013; COSKUN et al., 2004).

Helicobacter pylori é uma bactéria espiralada, gram-negativa e patogênica associada ao desenvolvimento de gastrite crônica, úlcera péptica, tumores e câncer gástrico. *Helicobacter pylori* tem um papel essencial no dano à integridade da barreira epitelial gástrica (WROBLEWSKI; PEEK; WILSON, 2010). A infecção por essa bactéria pode levar a um comprometimento na produção de somatostatina e conseqüentemente na redução da inibição da produção de gastrina, resultando num aumento de produção de ácido e diminuição da produção de bicarbonato (JYH-MING et al., 2013). Devido à heterogeneidade do genoma da *Helicobacter pylori*, os fatores de virulência da bactéria podem desempenhar um papel importante na determinação do resultado da infecção, no entanto, apesar do conhecimento desses fatores, o mecanismo de patogenicidade ainda não foi elucidado completamente, tornando a terapia clínica cada vez mais complicada frente ao constante desenvolvimento de resistência aos antibióticos que são usados nos esquemas terapêuticos associados com inibidores da bomba de prótons (SMOLKA; BACKERT, 2012; CUI; ZHOU, 2014).

Outro fator agressor relevante da mucosa gástrica é o uso comum dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) para o tratamento da dor inflamatória, por possuírem uma grande limitação para sua utilização decorrente dos efeitos secundários que provocam no trato gastrintestinal (TAKEUCHI, 2012). Os AINES têm efeitos prejudiciais sobre a mucosa gástrica por produzirem a inibição das enzimas COX-1 e COX-2 e conseqüentemente inibir a síntese de prostaglandinas citoprotetoras, PGE₂ e PGI₂ e favorecer o influxo de H⁺ para dentro das células da mucosa gástrica, com efluxo de K⁺ e Na⁺ para o lúmen, resultando em alteração da permeabilidade celular o que torna a mucosa gástrica mais suscetível a lesões (WALLACE; DEVCHAND, 2005; MATSUI et al., 2011; PALILEO; KAUNITZ, 2011).

1.4 ÚLCERA PÉPTICA

A úlcera péptica é definida como uma degeneração e necrose que se estende através da muscular da mucosa à submucosa ou mais profundamente (MAENG et al., 2013; GRAHAM, 2014). Acredita-se que aproximadamente 10% da

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

população mundial presente ou venha a apresentar sintomas referentes à úlcera péptica, em algum momento de sua vida, com um pico que ocorre entre 65 e 74 anos, sendo ligeiramente maior nos homens do que em mulheres (OFMAM, 2000). Entre os sintomas mais comuns estão dispepsia, dor epigástrica, desconforto abdominal, vômitos e refluxo. A úlcera péptica pode desencadear condições mais complicadas, como hemorragia e perfuração, ambas associadas com alta mortalidade e morbidade (BARKUN; LEONTIADIS, 2013).

O desenvolvimento das úlceras gástricas decorre do desequilíbrio entre fatores agressores à mucosa e a habilidade da mucosa em defender-se e curar-se (REPETTO; LLESUY, 2002; LU; GRAHAM, 2006). Entre os fatores potencialmente agressores, incluem-se fatores endógenos (como secreção elevada de histamina e ácido clorídrico, bile, isquemia, leucotrienos, citocinas pró-inflamatórias, ativação de neutrófilos, espécies reativas de oxigênio e proteínas pró-apoptóticas) e fatores exógenos, como estresse, uso de drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs) (HAWKEY, 2000), álcool e colonização pela bactéria gram-negativa *Helicobacter pylori* (PERTINO et al., 2006).

O tratamento medicamentoso da úlcera péptica é destinado a neutralizar os fatores agressivos ou estimular a defesa da mucosa, ou ainda, inibir o crescimento de microorganismos. As drogas que inibem ou neutralizam a secreção de ácido gástrico incluem antagonistas dos receptores H₂ (H₂RA), inibidores da bomba de prótons (IBPs), análogos das prostaglandinas e antiácidos (DAJANI; TROTMAN, 1992; AWAAD; EL-MELIGY; SOLIMAN, 2013).

Em meados da década de 70, a supressão farmacológica da secreção ácida gástrica foi efetivada com a introdução dos antagonistas de receptores H₂ histaminérgicos (cimetidina e ranitidina) e, até 1990, foram os fármacos mais prescritos no mundo inteiro. Atualmente, existem quatro antagonistas H₂ utilizados clinicamente: cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina, os quais promovem a redução da secreção do ácido ao competir reversivelmente com a histamina pela sua ligação aos receptores H₂ nas células parietais, diminuindo os níveis de AMPc. Desta mesma maneira agem os anticolinérgicos, que assim como os antagonistas H₂, são utilizados como agentes antissecretores na prática clínica (LAINE; TAKEUCHI; TARNASKI, 2008; BARKUN et al., 2013).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Com o desenvolvimento dos inibidores da bomba de prótons $H^+/K^+ATPase$ (IBP), houve uma acentuada redução no uso dos antagonistas de receptores H_2 histaminérgicos e anticolinérgicos. Os IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol) são medicamentos extremamente eficazes na inibição da secreção do ácido gástrico, resultando em melhoras significativas nas taxas de cicatrização de úlceras gástricas e duodenais. Estes medicamentos são os mais utilizados no tratamento e prevenção dos distúrbios ácido-pépticos. Porém, tanto os antagonistas de receptores H_2 e os anticolinérgicos, quanto os IBPs, podem apresentar alguns efeitos adversos quando utilizados cronicamente devido à supressão do ácido gástrico (YUAN, et al., 2006).

Análogos das prostaglandinas, como misoprostol, eram utilizados com mais frequência antes do surgimento dos IBPs, tendo seu uso já sido considerado uma excelente forma de prevenção e opção terapêutica das úlceras associadas ao uso de AINES. No entanto, os potenciais efeitos adversos dos análogos das prostaglandinas contribuíram para a redução da adesão a esse tipo de tratamento (KAMADA et al., 2010; SHIOTANI et al., 2011).

Os antiácidos promovem um alívio rápido dos sintomas leves e esporádicos, sendo o seu efeito primário sobre o estômago devido à neutralização parcial de ácido clorídrico gástrico e inibição da enzima proteolítica da pepsina. Por possuírem uma permanência demasiadamente curta no estômago, estes fármacos não têm sido muito utilizados na terapêutica da úlcera gástrica (AIHARA et al., 2003).

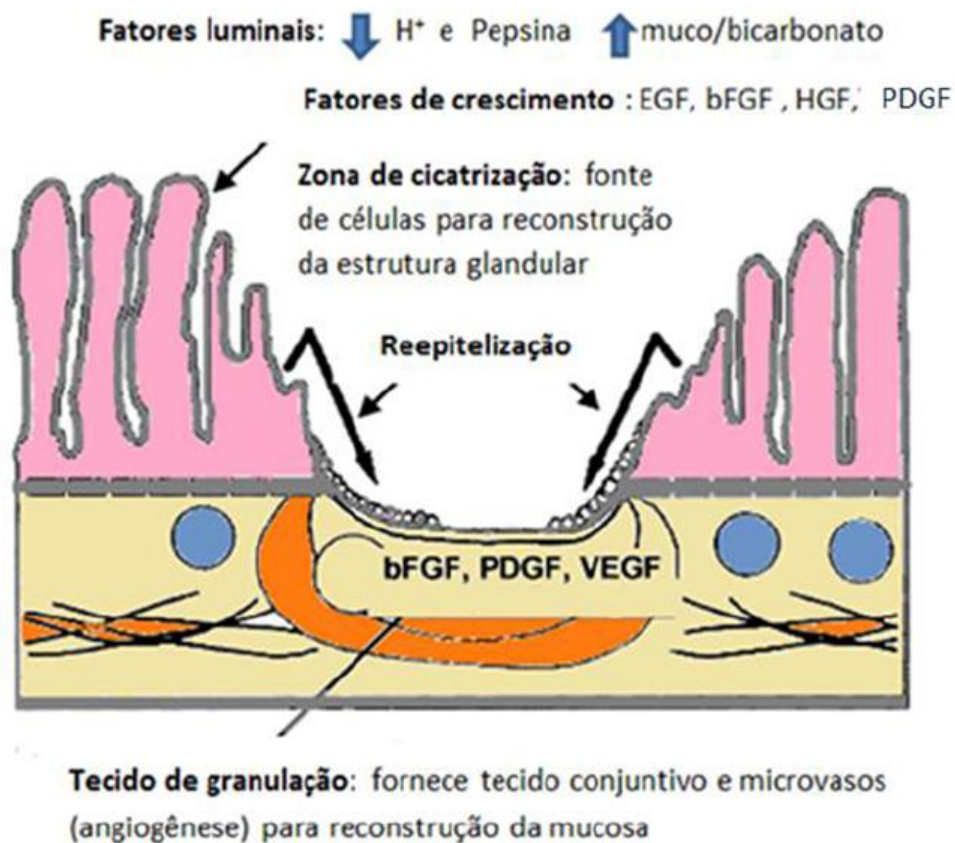
Além desses fármacos, os antimicrobianos como metronidazol, compostos bismútics e tetraciclina ou amoxicilina também apresentam um papel na terapêutica da úlcera, sendo utilizados em associação à drogas anti-secretórias (antagonistas dos receptores histaminérgicos H_2 e os inibidores de bomba de prótons) com função de erradicar a bactéria *H. pylori* (AIHARA et al., 2003; JAIN et al., 2007).

Mesmo diante de uma variedade de opções terapêuticas, a cura da úlcera é um processo complexo que envolve resposta inflamatória como proliferação e migração celular, a formação de tecido de granulação, contração do tecido alterado, angiogênese e reepitelização (LUO et al., 2007; TARNAWSKI; AHLUWALIA, 2012). Todos esses processos são controlados por diversos mediadores, tais como PGs,

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

hormônios gastrintestinais, citocinas e fatores de crescimento (SATO et al., 2013). Entre esses fatores, destacam-se o fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator básico de crescimento de fibroblasto (bFGF), que desempenham um papel importante na reconstrução do epitélio, fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) que são principalmente envolvidos na angiogênese (MILANI; CALABRO, 2001; LUO et al., 2007) (Figura 4).

Figura 4 – Processo de cicatrização da úlcera gástrica



Fonte: Adaptado de Tarnawski (2005).

Mediante a importância da úlcera péptica, bem como a busca por terapias mais eficazes e com menos efeitos colaterais, se torna relevante, para o meio científico e médico, sendo necessários mais estudos da fisiopatologia do trato gastrintestinal, assim como sua relação com os produtos bioativos das espécies vegetais, as quais nos últimos anos vem se demonstrando capazes de produzir

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

efeitos idênticos ou até melhores que dos medicamentos sintéticos no tratamento da úlcera péptica (SCHMEDA-HIRSCHMANN; YESILADA, 2005; LEMOS et al., 2011).

1.5 PLANTAS MEDICINAIS E A FAMÍLIA BROMELIACEAE

As plantas fazem parte da vida do ser humano desde o início das civilizações, como fonte de alimentos, de materiais para o vestuário, habitação, utilidades domésticas, defesa e como meio de restaurar a saúde. A cura com plantas medicinais é tão antiga quanto a própria humanidade. A ligação entre o homem e sua busca por drogas na natureza remonta ao passado distante, havendo ampla evidência de seus usos; pois muitos dos medicamentos disponíveis derivam direta ou indiretamente de plantas (PETROVSKA, 2012; ARUN et al., 2014). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) pelo menos 80% das pessoas que vivem em países emergentes dependem de plantas medicinais para cuidados básicos da saúde (BOUKHATEM et al., 2013).

O Brasil é considerado um dos maiores centros de biodiversidade vegetal do mundo, por possuir floras específicas e abrigar conhecimentos como os dos indígenas e afros descendentes, os quais introduziram na cultura brasileira a utilização medicinal de muitas espécies surgindo assim uma medicina popular ainda mais rica (COSTA; MAYWORM, 2011).

Na literatura científica, é relatado um grande número de plantas medicinais e seus metabólitos secundários com potenciais atividades anti-úlcera (AWAAD; EL-MELIGY; SOLIMAN, 2013). O tratamento de sintomatologias relacionadas com úlceras gástricas ou gastrite através de plantas medicinais é bastante comum na medicina tradicional em todo o mundo (ALMEIDA; ALBUQUERQUE, 2002; GALDEKAR, 2010).

A família Bromeliaceae compreende aproximadamente 56 gêneros e 2.885 espécies (LUTHER, 2000), sendo provavelmente a maior família botânica exclusiva do Novo Mundo (LEME; MARIGO, 1993) e se encontra tradicionalmente dividida em três subfamílias: Pitcairnioideae, Tillandsioideae e Bromelioideae (LUTHER, 2004).

A família Bromeliaceae pode ser encontrada em praticamente todos os ecossistemas neotropicais, desde o nível do mar até altitudes de 5.000m, podendo ser epífitas ou rupículas (LEME; MARIGO, 1993). Suas adaptações, algumas das

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

quais únicas no reino vegetal, permitiram tão variada colonização de ambientes. Com ampla distribuição no continente americano, ocorre desde a região sul dos EUA (latitude 37° N) até a região central da Argentina e Chile (latitude 44°S) (SMITH; DOWNS, 1974). A família destaca-se como um dos principais componentes da flora brasileira, abrigando aproximadamente 36% das espécies catalogadas. Possui vários gêneros endêmicos, alguns deles, encontrados exclusivamente na Floresta Atlântica (MARTINELLI, 1994).

A importância econômica da família Bromeliaceae é atribuída a relevante utilização de muitas espécies como plantas ornamentais, sendo atualmente muito cultivadas e utilizadas em decorações de interiores e projetos paisagísticos. Dentre as espécies de importância econômica, o abacaxi, é destaque pelo fruto, muito apreciado na alimentação, como produtora de bebidas, doces e sobremesas. Além disso, a enzima bromelina extraída do referido fruto, tem sido utilizada para fins terapêuticos e industriais (BENZING, 2000).

Apesar da importância das espécies de Bromeliaceae no reino vegetal, são poucos os estudos acerca dessa família, contudo pesquisas demonstram que espécies possuem propriedades farmacológicas significativas, destacando-se ações anti-inflamatória, antimicrobiana, antinociceptiva, gastroprotetora, antioxidante, anti-helmíntica entre outras (MANETTI et al., 2009). Manetti e colaboradores (2009) também cita que na Índia, algumas bromélias são utilizadas na medicina popular com propriedades abortivas.

1.5.1 *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez.

Neoglaziovia variegata (Arruda) Mez. pertencente à subfamília Bromelioideae, conhecida popularmente como "caroá", é uma espécie endêmica da Caatinga distribuída por todo o Semi-árido do Nordeste brasileiro. Essa espécie já teve papel importante na economia nordestina, na primeira metade do século passado, pela produção de fibra por indústrias têxteis, pois desta espécie pode-se extrair uma fibra semelhante ao sisal, porém sua exploração foi abandonada com o surgimento das fibras sintéticas (PEREIRA, 2003). Atualmente, as fibras do caroá voltaram a ser uma das principais fontes de emprego e renda para diversas famílias nordestinas, com a fabricação artesanal de chapéus, bolsas, entre outros produtos, como também para a alimentação humana e do gado (RIBEIRO, 2007) (Figura 5).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Figura 5: *Neoglaziovia variegata* Mez.



Fonte: Adaptado de LIMA, J.T. (2008).

A triagem fitoquímica desta espécie mostrou a presença de uma variedade de metabólitos secundários como: saponinas, taninos, flavonóides, esteróides e triterpenóides. Estudos mostram que o extrato bruto etanólico obtido a partir de partes aéreas de *N. variegata*, designado Nv-EtOH, apresenta propriedades antioxidantes, baixa toxicidade, bem como atividade anti-nociceptiva, provavelmente através da interação com os mecanismos opióides e atividade antibacteriana, possivelmente, devido á presença de flavonóides no extrato (LIMA-SARAIVA et al., 2012ab; MAYO, 1992; OLIVEIRA JUNIOR et al., 2012). Foi comprovado também que o extrato etanólico bruto (Nv-EtOH), a fase clorofórmica (Nv-CHCl₃) e a fase hexânica (Nv-Hex) de *Neoglaziovia variegata* Mez. apresentam atividade gastroprotetora frente aos agentes indutores de lesões gástricas agudas: etanol, etanol/HCl, bem como no modelo de lesões gástricas induzidas por I/R, sendo que tais atividades podem estar relacionadas à diversos mecanismos dentre eles a participação do óxido nítrico, ativação de KATP e aumento nos níveis de GSH. Além disso, o extrato etanólico (Nv-EtOH) demonstrou atividade gastroprotetora no modelo de lesões gástricas induzidas por AINE e protegeu a mucosa gástrica por aumentar a produção de muco e a atividade da catalase e apresentou atividade cicatrizante no modelo de úlcera gástrica crônica (MACHADO et al., 2013).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Como base nos bons resultados alcançados pelo extrato e frações obtidos a partir de *N. variegata* e por não terem sido encontrados trabalhos na literatura voltados para a verificação da atividade farmacológica da fração acetato de etila de *N. variegata* (Nv-AcOEt) no trato gastrointestinal, torna-se fundamental a realização deste estudo.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

OBJETIVOS

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar a atividade gastroprotetora da fração acetato de etila obtida do extrato etanólico bruto das partes aéreas de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Nv-AcOEt) em camundongos.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar a atividade gastroprotetora de Nv-AcOEt em modelo agudo de úlcera gástrica induzida por etanol, etanol acidificado e ibuprofeno em camundongos;
- Identificar as possíveis vias de modulação responsáveis pelo efeito gastroprotetor de Nv-AcOEt, avaliando o envolvimento da enzima óxido nítrico sintetase, das prostaglandinas, dos canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}) e o aumento na produção de muco;
- Determinar o potencial antioxidante de Nv-AcOEt através de sua ação sobre os níveis de grupos sulfidrílicos não protéicos no modelo de etanol.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

MATERIAL E MÉTODOS

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL BOTÂNICO

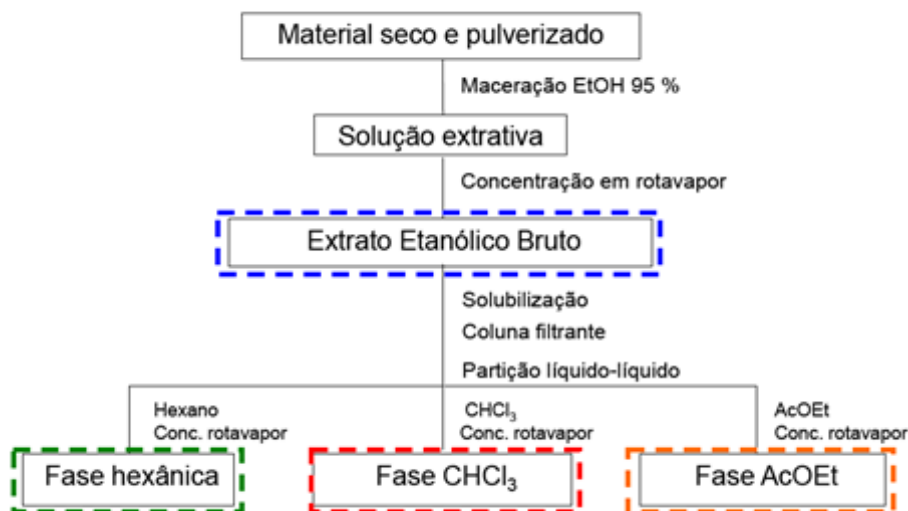
A espécie vegetal *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. foi coletada na Região do Sub-médio São Francisco, especificamente na sede da Embrapa Semi-Árido (BR 428, km 152, município de Lagoa Grande-PE, a 45 km da cidade de Petrolina-PE), uma exsicata de número 6441 foi depositada no Herbário da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF).

3.2 PREPARAÇÃO DA FRAÇÃO ACETATO DE ETILA (Nv-AcOEt) DAS PARTES AÉREAS DE *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez.

A parte química correspondente ao projeto foi executada por nossos colaboradores do Colegiado de Ciências Farmacêuticas/UNIVASF. O material vegetal (4 kg) foi seco em estufa com ar circulante à temperatura média de 40°C durante três dias. Após a secagem e completa estabilização (eliminação de água, inativação de enzimas, etc.), o material obtido das partes aéreas da planta foi pulverizado em moinho e submetido à maceração exaustiva com etanol (95%) em um recipiente de aço inoxidável. Foram feitas sucessivas extrações num intervalo de 72 horas entre cada extração até completo esgotamento da droga. A solução extrativa obtida passou por um processo de destilação do solvente em evaporador rotativo à pressão reduzida a uma temperatura média de 50 °C. Após o processo de evaporação do solvente, foi obtido o extrato etanólico bruto (Nv-EtOH). O Nv-EtOH foi suspenso numa mistura de metanol e água (7:3) e extraiu-se sucessivamente com hexano (Hex), clorofórmio (CHCl₃) e acetato de etila (AcOEt) em ordem crescente de polaridade para obter as respectivas fases do extrato, que rendeu 8, 4 e 7 g, respectivamente (Figura 6).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Figura 6: Fluxograma de fracionamento de Nv-AcOEt



3.3 ANIMAIS

Foram utilizados camundongos (*Mus musculus*, variedade Swiss), machos e fêmeas, com peso variando entre 25 a 30 g fornecidos pelo Biotério Setorial do Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Piauí. Os animais foram mantidos em gaiolas-padrão, em temperatura controlada (24 ± 1 °C) com ciclo de 12 h claro/escuro, tendo livre acesso à água e ração. Eles foram mantidos em jejum por um período de 18 h e foram aclimatizados ao ambiente de teste por 2 h antes de cada experimentação. Após os procedimentos experimentais, os animais foram eutanasiados com sobredose de tiopental sódico (100 mg/kg, i.p.) Os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação com Animais da Universidade Federal do Piauí (008/12).

3.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DE Nv-AcOEt

3.4.1 LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ETANOL ABSOLUTO E ETANOL ACIDIFICADO

Lesões gástricas agudas foram induzidas em camundongos Swiss (n= 8/grupo) machos e fêmeas pela administração intragástrica de etanol absoluto (ROBERT et al., 1979) ou uma solução de etanol (60%) e HCl (0,3 M, v.o.) (MIZUI; DOTEUCHI, 1983) em um volume de 0,2 mL por animal. Nv-AcOEt (50 - 400 mg/kg),

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

veículo (NaCl 0,9%) ou carbenoxolona (100 mg/kg), diluídos em água, foram administrados por via oral 1 h antes da aplicação do agente ulcerogênico. Após 30 min da administração de etanol absoluto ou 1h após a administração de etanol/HCl, os animais foram eutanasiados e seus estômagos removidos. Posteriormente, cada estômago foi aberto ao longo da grande curvatura, lavado com solução salina (NaCl 0,9%), e comprimido entre dois vidros de relógio para obter uma melhor visualização da área lesada do estômago. O contorno das lesões no corpo do estômago foi traçado em película transparente através de um marcador de ponta de feltro, como descrito por Iwata e colaboradores (1997). As áreas totais das lesões foram medidas usando um programa de planimetria computadorizada (Image J) e expressos em termos de percentagem de área de lesão (BHARGAVA; GUPTA; TANGRI, 1973).

3.4.2 LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS POR IBUPROFENO

Camundongos Swiss (n = 8/grupo) machos e fêmeas receberam por via oral veículo (NaCl 0,9%), cimetidina (100 mg/kg) ou Nv-AcOEt (100 - 400 mg/kg), diluídos em água. Após 1 h, todos os grupos foram tratados com ibuprofeno (400 mg/kg, v.o.) (SZABO et al. 1985). Os animais foram eutanasiados 6 h após a administração de ibuprofeno. Os estômagos foram retirados, abertos ao longo da curvatura maior e a área de lesões gástricas foi medida por planimetria computadorizada (Image J) e expressos em termos de percentagem de área de lesão (BHARGAVA; GUPTA; TANGRI, 1973).

3.5. DETERMINAÇÃO DOS POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO GASTROPROTETORA DE Nv-AcOEt

Na avaliação dos possíveis mecanismos envolvidos na gastroproteção de Nv-AcOEt, foi utilizado a menor dose efetiva de melhor resposta nos modelos de lesão gástrica em camundongos machos e fêmeas.

3.5.1 QUANTIFICAÇÃO DOS GRUPOS SULFIDRÍLICOS NÃO-PROTEÍCOS (GSH-NP)

Após um período de jejum de sólidos de 18 horas, camundongos Swiss (n=6/8) machos e fêmeas foram submetidos aos tratamentos com veículo (NaCl 0,9%), *N*-acetilcisteína (NAC, 200 mg/kg) ou Nv-AcOEt (100 mg/kg), diluídos em

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

água, uma hora antes da indução das lesões gástricas por etanol absoluto (ROBERT et al., 1979). O grupo denominado por sham foi o grupo onde não foi induzido a lesão, portanto não recebeu qualquer tratamento oral. Meia hora após a administração do agente lesivo, os estômagos foram removidos, abertos ao longo da grande curvatura, lavados com solução salina e a porção glandular foi retirada. Amostras do estômago foram pesadas e homogeneizadas em solução de EDTA (0,02 M) correspondente ao peso do tecido numa proporção de (1:1), após a homogeneização do tecido, as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm durante 15 minutos. Em seguida retirou-se 1mL do sobrenadante e adicionou-se 2 mL de tampão Tris 0,4 EDTA 0,2 (pH 8,9) e leu-se a absorbância a 412 nm dentro de 5 minutos da adição de 0,05 mL do ácido 5,5 ditiobis (2-nitrobenzóico) diluído em metanol (DTNB - 0,01 M) contra um homogenato branco. O valor da absorbância foi medido para uma curva padrão de glutatona e expressa em µg de GSH/g de tecido (SEDLAK ; LINDSAY, 1968).

3.5.2 AVALIAÇÃO DO ENVOLVIMENTO DAS PROSTAGLANDINAS NO EFEITO GASTROPROTETOR DE Nv-AcOEt

Camundongos Swiss (n=6-8/grupo) machos e fêmeas, após jejum de 18 h, foram pré-tratados oralmente com ibuprofeno (100 mg/kg). Após 1 h os animais receberam por via oral veículo (NaCl 0,9%), Nv-AcOEt (100 mg/kg) ou misoprostol (50 µg/kg), diluídos em água. Após 1 h receberam 0,2 mL de etanol absoluto e foram eutanasiados depois de 30 min. Seus estômagos foram removidos, abertos ao longo da curvatura maior e a área de lesões gástricas foi medida por planimetria computadorizada (Image J) e expressos em termos de percentagem de área de lesão (BHARGAVA; GUPTA; TANGRI, 1973; OLINDA et al., 2008)

3.5.3 DETERMINAÇÃO DO CONTEÚDO DE MUCO NA PAREDE GÁSTRICA

O muco da parede gástrica foi determinado pelo método descrito por Corne et al. (1974). Segmentos glandulares dos estômagos retirados de ratos submetidos à ligadura do piloro foram pesados e transferidos para 7mL de solução de Alcian blue 0,1% (acetato de sódio/HCl 0,05 M, pH 5,8 em solução aquosa de sacarose 0,16 M) e incubados por 2 h em temperatura ambiente. O corante foi retirado através de duas lavagens sucessivas de 15 e 45 min em solução aquosa de sacarose 0,25 M.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

O corante aderido ao muco da parede gástrica foi extraído por imersão em 5mL de 0,5 M de cloreto de magnésio por 2 h com 1 min de agitação a cada 30 min. Em seguida, uma amostra de 4 mL do extrato azul foi agitada vigorosamente com volume igual de éter etílico e a emulsão resultante foi centrifugada a 3.000 rpm/10 min. A fase aquosa foi separada e a absorvância de cada amostra foi lida a 598 nm em um espectrofotômetro. A quantidade de mucina foi expressa em µg do Alcian blue extraído por peso (g) de tecido glandular do estômago.

3.5.4 PARTICIPAÇÃO DA NO-SINTETASE NA GASTROPROTEÇÃO DE Nv-AcOEt

Camundongos Swiss (n=6/8) machos e fêmeas foram divididos em grupos, os quais receberam pré-tratamento com veículo (NaCl 0,9%, 10 mL/kg, i.p) ou L-NG-nitro arginina (L-NOARG), um inibidor da atividade da NO-sintetase (70 mg/kg, i.p.). Após 30 minutos os animais foram tratados oralmente com veículo, Nv-AcOEt (100 mg/kg) ou intraperitonealmente com L-arginina (600 mg/kg). Após 1 h do tratamento com veículo ou fração e 30 min depois da administração da L-arginina, os animais foram submetidos ao protocolo de lesão gástrica induzida por etanol absoluto, referente ao item 3.4.1 utilizando-se o mesmo sistema de avaliação (GURBUZ et al., 1999).

3.5.5 PARTICIPAÇÃO DOS CANAIS DE POTÁSSIO SENSÍVEIS AO ATP (K_{ATP}) NA GASTROPROTEÇÃO DE Nv-AcOEt

Camundongos Swiss (n=6/8) machos e fêmeas, foram divididos em grupos, os quais receberam pré-tratamento com veículo (NaCl 0,9%, 10 mL/kg, i.p) ou glibenclamida (5 mg/kg, i.p.), um inibidor da atividade dos canais de potássio sensível ao ATP. Após 30 min os animais foram tratados oralmente com veículo, Nv-AcOEt (100 mg/kg) ou intraperitonealmente com diazóxido (3 mg/kg). Após 1 h do tratamento com veículo (solução salina 0,9%), ou fração e 30 min depois da administração do diazóxido, os animais foram submetidos ao protocolo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto, referente ao item 3.4.1 utilizando-se mesmo o sistema de avaliação (PESKAR; EHRLICH; PESKAR, 2002)

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram expressos como média \pm E.P.M. Todos os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo teste de Tukey. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de p inferiores a 0,05 ($p < 0,05$). O Software GraphPadPrism® 5.03 foi utilizado.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

RESULTADOS

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

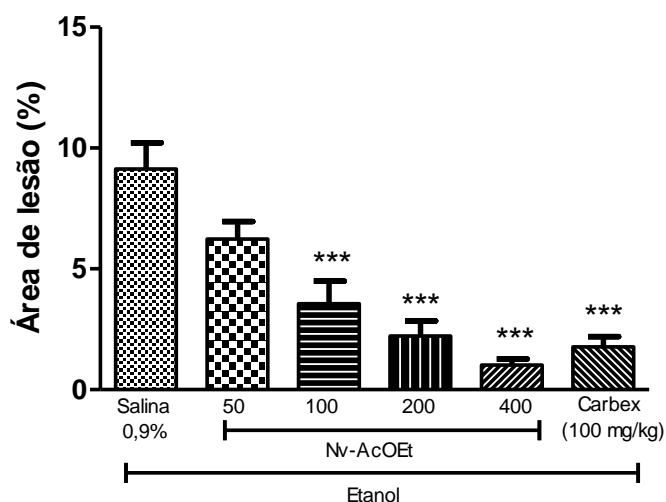
4 RESULTADOS

4.1 ATIVIDADE GASTROPROTETORA DE Nv-AcOEt

4.1.1 EFEITO DE Nv-AcOEt SOBRE LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ETANOL ABSOLUTO E ETANOL ACIDIFICADO

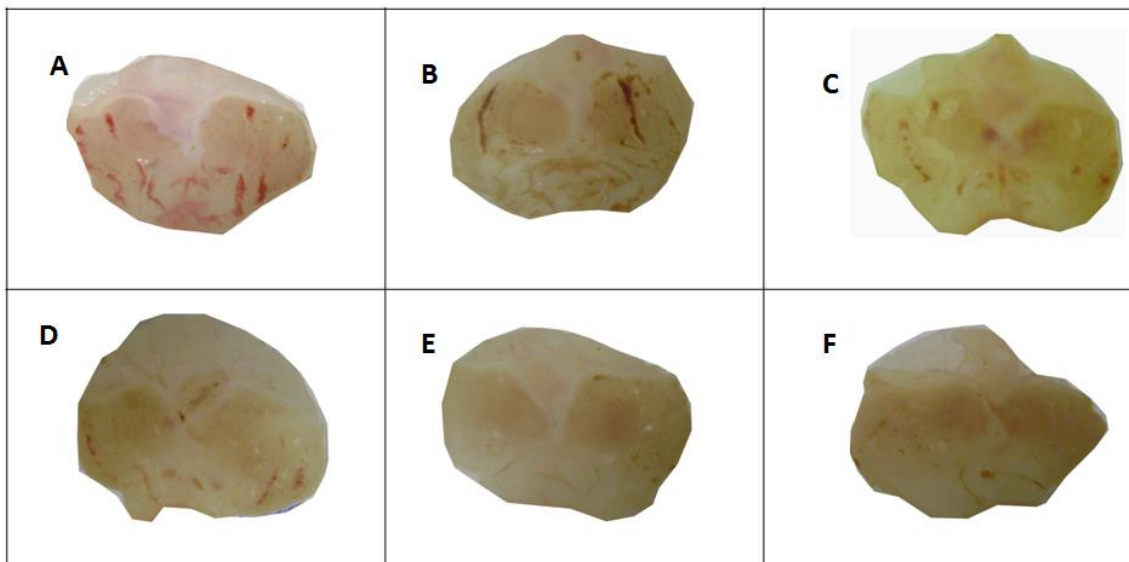
Nv-AcOEt e carbenoxolona demonstraram atividade gastroprotetora frente aos danos gástricos provocados pela administração oral de etanol absoluto nos camundongos do grupo controle (tratados com veículo). Nv-AcOEt reduziu significativamente a área lesionada nas doses de 100 ($3,56 \pm 0,93\%$), 200 ($2,22 \pm 0,62\%$) e 400 mg/kg ($1,02 \pm 0,24\%$) e carbenoxolona (100 mg/kg) diminuiu a área de lesão para $1,76 \pm 0,42\%$ (Figuras 7 e 8) quando comparado ao veículo ($9,13 \pm 1,08\%$).

Figura 7: Efeito de Nv-AcOEt (50, 100, 200 e 400 mg/kg, v.o.) e da carbenoxolona (100 mg/kg, v.o.) no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos. Os dados estão expressos como média \pm E.P.M., *** $p < 0,001$, comparados ao grupo veículo (ANOVA de uma via, seguido do teste de Tukey).



LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Figura 8: Aspecto macroscópico de estômagos de camundongos em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto.



Estômagos abertos pela grande curvatura tratados com: (A) – veículo (NaCl 0,9%) (B) – Nv-AcOEt (50 mg/kg) (C) – Nv-AcOEt (100 mg/kg) (D) - Nv-AcOEt (200 mg/kg) (E) - Nv-AcOEt (400 mg/kg) (F) - Carbenoxolona (100 mg/kg).

De forma semelhante, Nv-AcOEt e carbenoxolona exibiram gastroproteção frente às lesões gástricas induzidas por etanol acidificado. As doses de Nv-AcOEt utilizadas (100, 200 e 400 mg/kg) proporcionaram redução do percentual de lesão de $7,20 \pm 0,93$; $3,55 \pm 1,38$; $2,38 \pm 0,83\%$, respectivamente, e a carbenoxolona (100 mg/kg) de $0,70 \pm 0,17\%$ (Figuras 9 e 10) quando comparadas ao veículo ($14,72 \pm 1,26\%$).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Figura 9: Efeito de Nv-AcOEt (50, 100, 200 e 400 mg/kg, v.o.) e da carbenoxolona (100 mg/kg, v.o.) no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol/HCl em camundongos. Os dados estão expressos como média \pm E.P.M., *** $p < 0,001$, comparados ao grupo veículo (ANOVA de uma via, seguido do teste de Tukey).

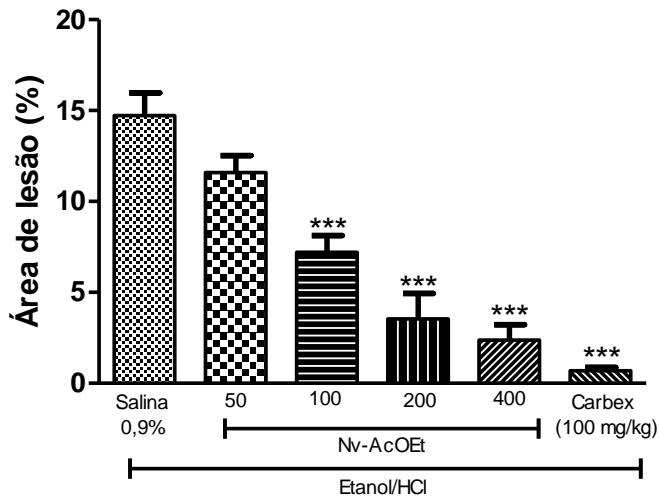
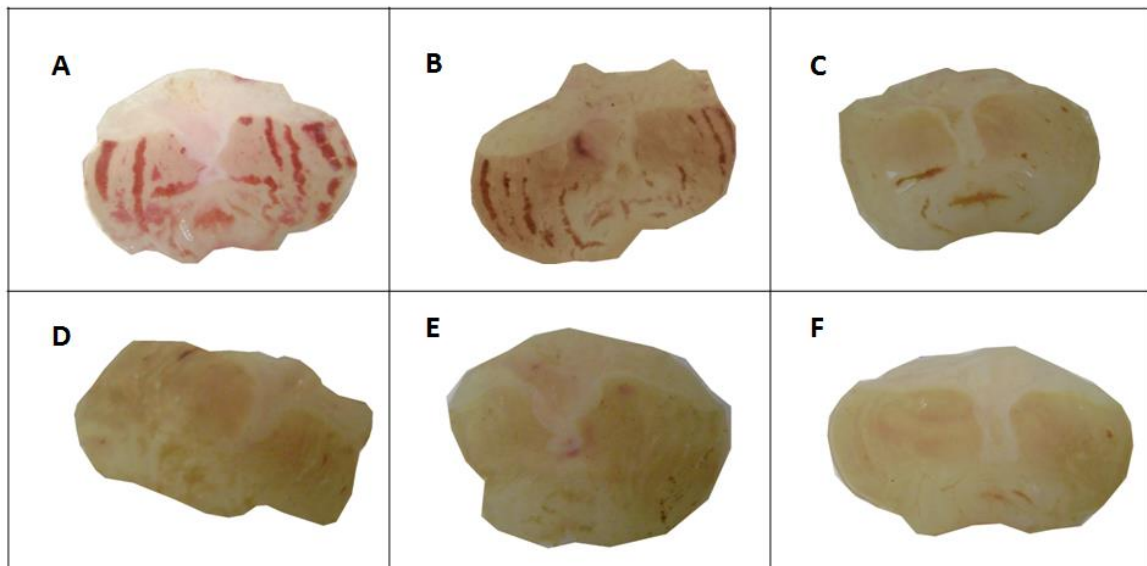


Figura 10: Aspecto macroscópico de estômago de camundongos em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol/HCl.



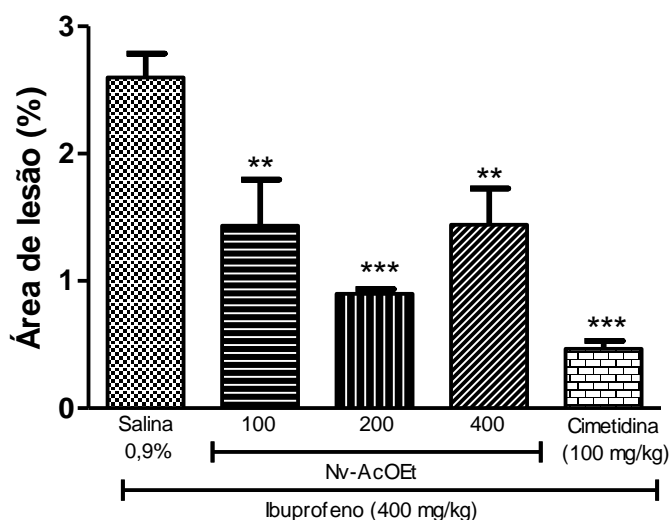
Estômagos abertos pela grande curvatura tratados com: (A) – veículo (NaCl 0,9%) (B) – Nv-AcOEt (50 mg/kg) (C) – Nv-AcOEt (100 mg/kg) (D) - Nv-AcOEt (200 mg/kg) (E) - Nv-AcOEt (400 mg/kg) (F) - Carbenoxolona (100 mg/kg)

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

4.1.2 EFEITO DE Nv-AcOEt SOBRE LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS POR IBUPROFENO

Nv-AcOEt e cimetidina diminuíram a porcentagem de lesões provocadas por Ibuprofeno (400 mg/kg). Nv-AcOEt reduziu a área de lesão nas doses de 100 ($1,43 \pm 0,36\%$), 200 ($0,90 \pm 0,03\%$) e 400 ($1,44 \pm 0,28\%$) mg/kg e cimetidina (100 mg/kg) inibiu a formação de úlcera gástrica para $0,46 \pm 0,06\%$ em comparação ao veículo ($2,60 \pm 0,18\%$) (Figura 11).

Figura 11: Efeito de Nv-AcOEt (100, 200 e 400 mg/kg v.o.) e da cimetidina (100 mg/kg v.o.) no modelo de lesões gástricas induzidas por Ibuprofeno (400 mg/kg) em camundongos. Os dados estão expressos como média \pm E.P.M., ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ comparados ao grupo veículo (ANOVA de uma via, seguido do teste de Tukey).



4.2 DETERMINAÇÃO DOS POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO GASTROPROTETORES DE Nv-AcOEt

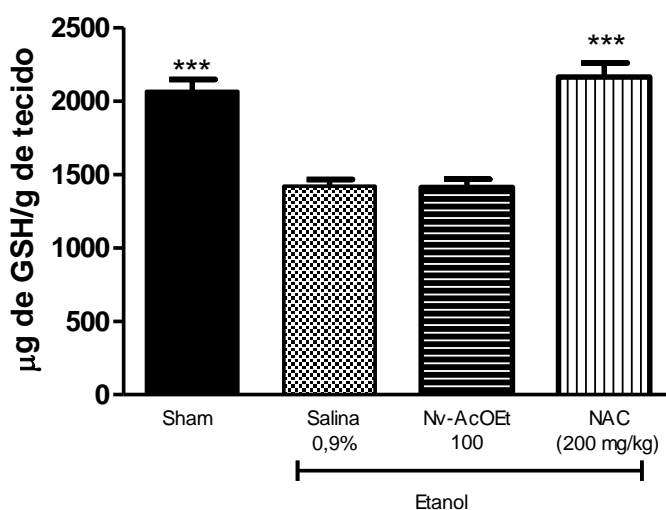
4.2.1 PARTICIPAÇÃO DOS GRUPOS SULFIDRILAS ENDÓGENOS NO EFEITO GASTROPROTETOR DE Nv-AcOEt

Através da quantificação de GSH da mucosa observou-se que o Nv-AcOEt na dose de 100 mg/kg não impediu a degradação de GSH pela ação do etanol, bem

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

como mostram a diminuição dos níveis para $1411,5 \pm 55,6 \mu\text{g/g}$, quando comparados aos animais do grupo controle ($2065,3 \pm 80,7 \mu\text{g/g}$). *N*-acetilcisteína reduziu as lesões para $2164,2 \pm 94,3 \mu\text{g/g}$ (Figura 12).

Figura 12: Efeito de *Nv*-AcOEt (100 mg/kg, v.o.) e *N*-acetilcisteína (NAC, 200 mg/kg, v.o.) sobre os níveis de GSH no modelo de úlcera por etanol em camundongos. Os dados estão expressos como média \pm E.P.M., *** $p < 0,001$, comparado com veículo (ANOVA de uma via, seguido do teste de Tukey).

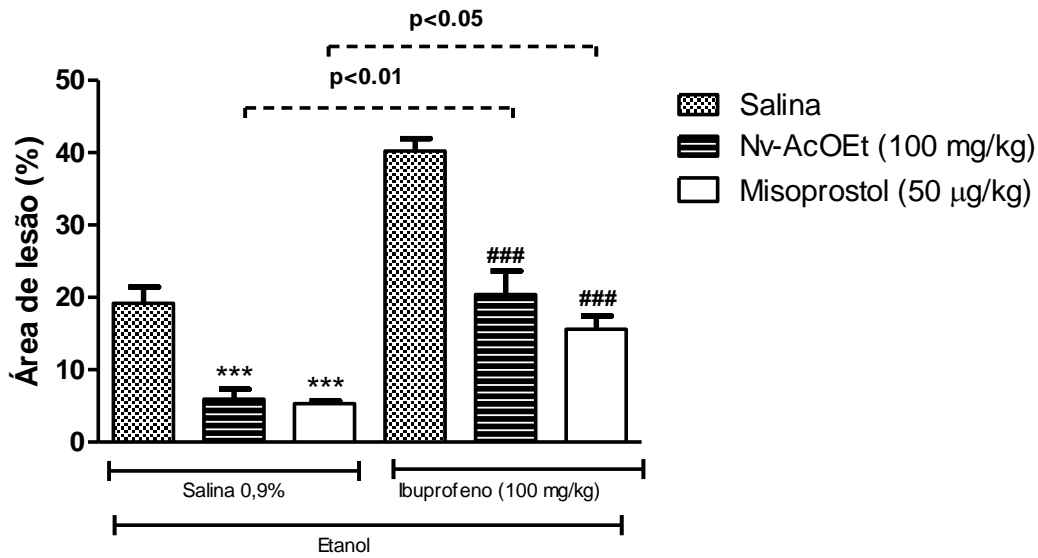


4.2.2 PARTICIPAÇÃO DAS PROSTAGLANDINAS NO EFEITO GASTROPROTETOR DE *Nv*-AcOEt

Nv-AcOEt (100 mg/kg) e Misoprostol (50 $\mu\text{g/kg}$) reduziram significativamente as lesões gástricas produzidas pela administração de etanol absoluto ($5,92 \pm 1,40$; $5,32 \pm 0,37\%$, respectivamente) quando comparadas ao grupo controle ($19,1 \pm 2,25\%$). O pré-tratamento com ibuprofeno (400 mg/kg) foi capaz de reverter parcialmente a gastroproteção promovida pelo *Nv*-AcOEt e pelo Misoprostol ($20,4 \pm 3,22$ e $15,6 \pm 1,81\%$, respectivamente), quando comparado ao controle ($40,2 \pm 1,68\%$) (Figura 13).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Figura 13: Efeito de Nv-AcOEt (100 mg/kg, v.o.) e do Misoprostol (50 µg/kg, v.o.) após pré-tratamento com ibuprofeno (100 mg/kg, v.o.) no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos. Os dados estão expressos como média ± E.P.M., *** $p < 0,001$, comparados ao grupo salina + veículo, ### $p < 0,001$ comparados ao grupo ibuprofeno + veículo (ANOVA de uma via, seguido do teste de Tukey).

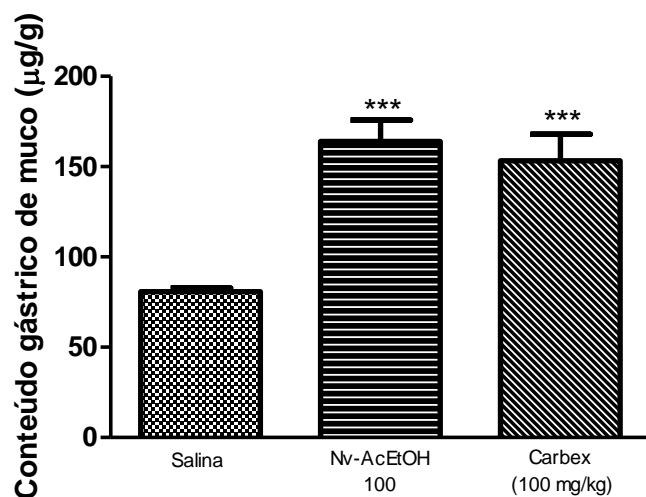


4.2.3 EFEITO DE Nv-AcOEt SOBRE A PRODUÇÃO DE MUCO GÁSTRICO

Nv-AcOEt, na dose de 100 mg/kg e carbenoxolona provocaram um aumento significativo na quantidade de muco da parede gástrica ($327,8 \pm 23,6$; $306,6 \pm 29,2$ µg/g, respectivamente) quando comparada ao veículo ($161,3 \pm 4,24$ µg/g) (Figura 14).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Figura 14: Efeito de Nv-EtOH (100mg/kg, v.o.) e da carbenoxolona (100 mg/kg, v.o.) sobre a secreção de muco gástrico em ratos submetidos ao modelo de ligadura do piloro. Os dados são expressos como média \pm EPM, *** p <0,001, comparado ao grupo veículo.

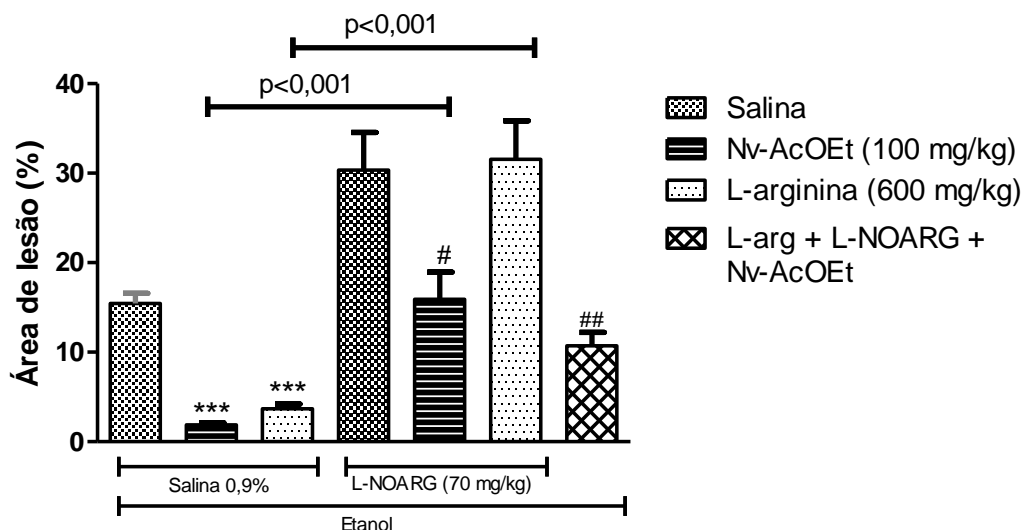


4.2.4 PARTICIPAÇÃO DA NO-SINTETASE NA GASTROPROTEÇÃO DE Nv-AcOEt

Nv-AcOEt (100mg/kg) e a L-arginina (L-ARG, 600 mg/kg) reduziram significativamente as lesões gástricas produzidas pela administração de etanol absoluto ($1,88 \pm 0,25\%$; $3,67 \pm 0,52\%$, respectivamente) quando comparadas ao grupo controle ($15,4 \pm 1,12\%$). O pré-tratamento com L-NOARG (70 mg/kg) foi capaz de reverter parcialmente a gastroproteção promovida por Nv-AcOEt e pela L-ARG para $15,9 \pm 3,03$ e $31,5 \pm 4,29\%$, quando comparados com o controle ($30,3 \pm 4,20\%$). A administração de L-ARG antes do pré-tratamento com L-NOARG seguido do Nv-AcOEt, provocou uma diminuição no percentual de lesões ($10,7 \pm 1,51\%$) quando comparados ao controle (Figura 15).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Figura 15: Efeito de Nv-AcOEt (100 mg/kg, v.o.) e da L-arginina (600 mg/kg, i.p.) após pré-tratamento com L-NOARG (70 mg/kg, i.p.) no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos. Os dados estão expressos como média \pm E.P.M., *** $p < 0,001$, comparados ao grupo salina + veículo, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, comparados ao grupo L-NOARG + veículo (ANOVA de uma via, seguido do teste de Tukey).

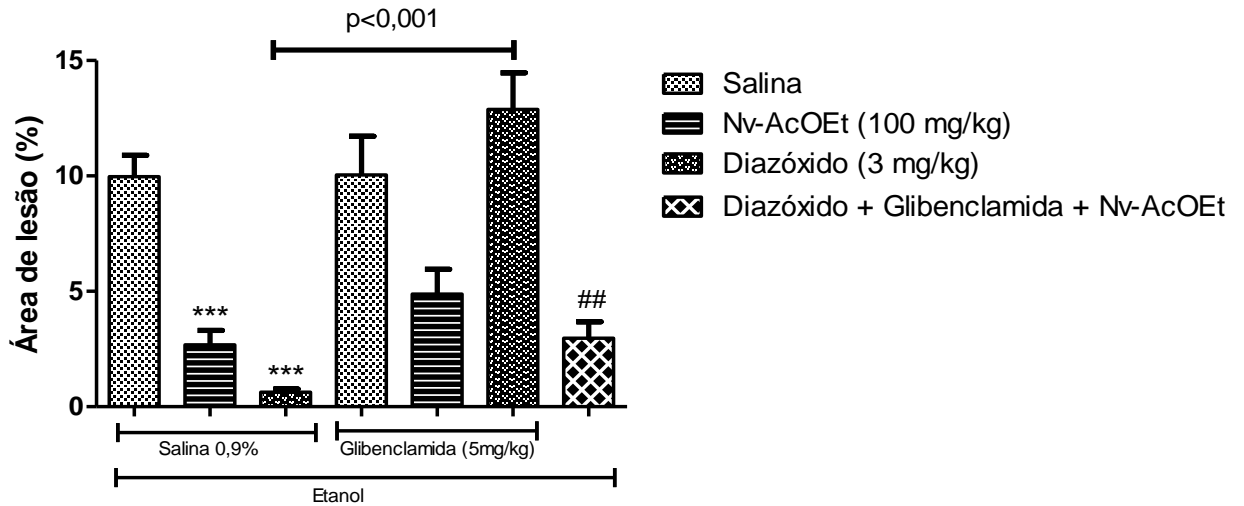


4.2.5 PARTICIPAÇÃO DOS CANAIS DE POTÁSSIO SENSÍVEIS AO ATP (K_{ATP}) NO EFEITO GASTROPROTETOR DE Nv-AcOEt

Os grupos previamente tratados com salina (NaCl 0,9%, i.p.) e depois com Nv-AcOEt (100 mg/kg, v.o.) ou diazóxido (3 mg/kg, v.o.), mostraram uma redução significativa na área de lesão gástrica ($2,68 \pm 0,62$; $0,62 \pm 0,14\%$, respectivamente) quando comparados ao controle ($9,96 \pm 0,92\%$). Nos grupos pré-tratados com glibenclamida (5 mg/kg), o efeito protetor de Nv-AcOEt não foi revertido e o efeito do diazóxido foi parcialmente revertido ($4,88 \pm 1,07$ e $12,8 \pm 1,58\%$, respectivamente) quando comparado ao controle ($10,0 \pm 1,68\%$) (Figura 16). Os grupos pré-tratados com diazóxido (i.p.) e tratados com glibenclamida seguida de Nv-AcOEt, mostraram uma redução significativa na área de lesão ($2,96 \pm 0,71\%$) quando comparada ao controle ($10,04 \pm 1,68\%$) (Figura 16)

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Figura 16: Efeito de Nv-AcOEt (100 mg/kg, v.o.) e do diazóxido (3 mg/kg, i.p.) após pré-tratamento com glibenclamida (5 mg/kg, i.p.) no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos. Os dados estão expressos como média \pm E.P.M., *** $p < 0,001$, comparados ao grupo salina + veículo, ## $p < 0,01$, comparados ao grupo glibenclamida + veículo (ANOVA de uma via, seguido do teste de Tukey).



LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

DISCUSSÃO

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo investigar a atividade gastroprotetora da fração acetato de etila obtida do extrato etanólico das partes aéreas de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Nv-AcOEt) e os possíveis mecanismos envolvidos na ação evidenciada, além de comprovar que essa seria uma das frações responsáveis pelo efeito gastroprotetor apresentado pelo extrato etanólico bruto da espécie objeto de estudo. Os resultados obtidos neste estudo demonstram que o tratamento por via oral com a fração Nv-AcOEt, bem como as drogas-padrão utilizadas, apresentam efeitos gastroprotetores nos modelos de úlcera gástrica induzida agudamente por etanol absoluto e acidificado e por AINES. Estes resultados estendem e reforçam os dados obtidos anteriormente com esta espécie, no qual o extrato etanólico e as frações hexânica e clorofórmica promoveram a redução de úlceras gástricas induzida por etanol, etanol acidificado e ibuprofeno (MACHADO et al., 2013).

A análise da toxicidade aguda é de fundamental importância para identificar as doses que podem ser utilizadas, e para revelar os possíveis sinais clínicos causados pelo extrato sob investigação. Na avaliação da toxicidade aguda de Nv-EtOH observou-se que os animais tratados com a dose de 2000 mg/kg por via oral, não promoveu mortes ou sinais de toxicidade nos animais, avaliados até 72 horas após tratamento, possibilitando uma escolha segura das doses testadas nos modelos experimentais utilizados (MACHADO, 2012).

Com base nessas informações realizou-se alguns modelos visando avaliar o efeito gastroprotetor da fração acetato de etila obtida a partir de partes aéreas da *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez (NvAcOEt). Os protocolos experimentais aqui utilizados para esta avaliação foram selecionados por envolver diferentes agentes e mecanismos de ação, promovendo danos na mucosa ou na microcirculação gástrica, levando à úlcera.

O primeiro método de indução utilizado para avaliar a atividade gastroprotetora de Nv-AcOEt foi o método de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto, que provoca lesões penetrantes intensas na submucosa (ABDELWAHAB et al., 2013; .OH et al., 2005).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

O etanol provoca lesões agudas na mucosa gástrica através de diferentes mecanismos, incluindo distúrbios microcirculatórios, rompimento da barreira da mucosa gástrica e dano celular epitelial gástrico. O álcool pode provocar inflamação aguda que leva a lesão da mucosa gástrica (AMIRSHAHROKHI; KHALILI, 2015). Os mecanismos subjacentes à lesão gástrica induzida por etanol não foram completamente elucidados, mas é bem conhecido que os mediadores pró-inflamatórios, tais como citocinas, formam espécies reativas de oxigênio (EROS) e provocam infiltração de neutrófilos, que fatores que desempenham um papel chave no desenvolvimento de úlceras (JAINU; DEVI, 2006). Além disso, o etanol também inibe a enzima ciclooxigenase e suprime a produção de prostaglandinas endógenas (RIOS et al., 2010). Acredita-se que a ação direta do etanol sobre a mucosa promove a peroxidação lipídica, que juntamente com o aumento dos radicais livres produzem um desequilíbrio entre o processo oxidante e atividade antioxidante celular que leva à modificação oxidativa na membrana celular, formando um ambiente favorável para o estresse oxidativo e morte celular (REPETTO; LLESUY, 2002; MASSIGNANI et al., 2009; SANTIN et al., 2010; HWANG; JEONG, 2012; ROZZA et al., 2014; TOKER et al., 2014).

O modelo de indução por etanol acidificado também foi utilizado para avaliação da atividade citoprotetora de Nv-AcOEt. O etanol produz lesões necróticas na mucosa gástrica e a presença de ácido clorídrico acelera e agrava esse processo. As ulcerações induzidas por etanol não são inibidas por substâncias que interferem na secreção de ácido, como a cimetidina, mas são inibidas por agentes que aumentam os fatores de defesa da mucosa, como, por exemplo, as prostaglandinas (DONATINI et al., 2009).

No modelo de indução de úlcera gástrica por etanol e etanol/HCl, Nv-AcOEt reduziu de maneira significativa a área de lesão, com exceção da dose de 50 mg/kg, mostrando um efeito gastroprotetor sobre a mucosa em ambos os modelos. A atividade gastroprotetora evidenciada pela amostra testada sugere que a mesma esteja envolvida no aumento de substâncias protetoras da mucosa, uma vez que, as úlceras induzidas por etanol e etanol/HCl são inibidas por agentes que estimulam a produção dos fatores defensivos da mucosa, como as prostaglandinas (MORIMOTO, 1991).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

No modelo de lesões gástricas induzidas por etanol/HCl, o HCl provoca graves danos à mucosa gástrica, acometendo principalmente a porção glandular, acompanhadas de edema e necrose que são mais intensos do que lesões provocadas por etanol absoluto, causando áreas de hiperemia focal e hemorragia, pois o etanol deixa a mucosa desprotegida contra o ácido clorídrico, levando a uma injúria mais intensa do tecido (ALRASHDI et al., 2012; SHIMOYAMA et al., 2013).

Considerando que os dois modelos utilizados anteriormente são protocolos considerados inespecíficos, tendo em vista que o processo de formação e cicatrização das lesões ulcerativas é bastante complexo e envolve diversos mecanismos de ação que não são evidenciados nesses modelos, investigamos a ação de Nv-AcOEt no modelo de úlceras induzidas por drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs). Os AINEs estão entre as drogas mais amplamente utilizadas no mundo, seu principal efeito terapêutico é a sua capacidade de inibir a síntese das prostaglandinas, cuja generalização é realizada de maneira progressiva ao longo de um complexo anormal de enzimas, onde a ciclooxigenase é a primeira enzima a participar deste procedimento. No entanto, recentemente foram produzidas as evidências de que a aderência de leucócitos ao endotélio vascular, distúrbios da microcirculação, os radicais superóxido e a liberação de proteases também podem estar relacionadas com os mecanismos patogênicos relevantes na AINE gastropatia (SOUZA et al., 2003).

O tratamento com Nv-AcOEt nos animais onde foi realizado o modelo de indução aguda por um destes agentes lesivos (ibuprofeno), mostrou novamente uma redução do índice de lesão em todas as doses testadas. Estes resultados sugerem um possível envolvimento de prostaglandinas no efeito gastroprotetor da fração.

Considerando que Nv-AcOEt apresentou atividade gastroprotetora em todos os modelos descritos anteriormente, passou-se a investigar uma possível ação antioxidante da mesma pelo envolvimento de GSH-NP.

As espécies reativas de oxigênio coexistem em equilíbrio com moléculas antioxidantes nas células. O aumento dos níveis intracelulares de EROS, a diminuição das defesas antioxidantes, ou ambos, é denominado estresse oxidativo. O estresse oxidativo pode ser impedido por defesas antioxidantes enzimáticas e químicas. As enzimas que promovem a primeira linha de defesa contra superóxido e peróxido de hidrogênio são a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

glutationaperoxidase (GPx). Algumas micromoléculas também possuem esse papel antioxidante como vitaminas, flavonóides, carotenóides, ácido úrico e glutatona (GSH), promovendo uma segunda linha de defesa (CNUBBEN et al. 2001).

A glutatona é um tripeptídeo que é ativamente presente nas células, na sua forma reduzida (GSH). Um dos papéis de GSH é a remoção de radicais livres, e este processo atua como defesa contra oxidantes e xenobióticos moléculas potencialmente nocivos. A glutatona possui funções tais como a detoxificação de eletrófilos, sequestro de radicais livres e modulação de processos celulares críticos, como a síntese de DNA e processos relacionados com a função imune. O excesso de EROs pode levar à peroxidação lipídica e, como consequência, o dano celular, processo este que ocorre na isquemia-reperfusão e na ação do etanol sobre a mucosa gástrica (CHEN et al., 2001; RAO; VIJAYAKUMAR, 2007; LU, 2009). A GSH é capaz de reduzir essas espécies reativas, oxidando-se para a forma GSSG, neutralizando-as. Um estresse oxidativo pode gerar depleção dos níveis de GSH e um acúmulo intracelular da forma oxidada devido a um desequilíbrio do consumo de GSH e produção de GSSG (LU, 2009; PANNALA et al., 2013).

Na dosagem de GSH-NP utilizou-se o modelo de úlceras induzidas por etanol absoluto. Como resultado evidenciou-se que Nv-AcOEt não impediu a degradação de GSH pela ação do etanol, sugerindo que essa fração possivelmente envolva outro mecanismo de conservação da integridade do sistema antioxidante.

O passo seguinte à avaliação da atividade antioxidante de Nv-AcOEt foi determinar os possíveis mecanismos citoprotetores envolvidos na gastroproteção evidenciada pela fração como, participação de PG, quantificação de muco gástrico aderido à mucosa, envolvimento de NO e canais de potássio.

As prostaglandinas (PGs) são importantes mediadores endógenos envolvidos na proteção da mucosa gastrintestinal (citoproteção) (CURTIS et al., 1995; HALTER et al., 2001). Com base nessa informação realizou-se o modelo de úlceras induzidas por etanol, em camundongos submetidos à pré-tratamento com ibuprofeno. O experimento foi realizado com o objetivo de avaliar a participação das prostaglandinas no efeito gastroprotetor de Nv-AcOEt.

As prostaglandinas (PG) são derivadas de ácidos graxos compostos por 20 carbonos. São encontradas em todos os tecidos e órgãos e estão envolvidas em uma variedade de funções fisiológicas e patológicas. São sintetizadas a partir de

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

diferentes ácidos graxos essenciais, entre eles, o ácido araquidônico (AA). As PG derivadas do ácido araquidônico são denominadas de série-2, e consistem a prostaglandina E₂ (PGE₂), prostaglandina D₂ (PGD₂), prostaglandina I₂ (PGI₂), prostaglandina F₂α e tromboxano A₂ (TXA₂). São liberadas da célula imediatamente após a síntese e vão exercer suas funções biológicas através da interação com receptores prostanóides presentes nas superfícies das células de maneira autócrina e parácrina (DEY; LEJEUNE; CHADEE, 2006).

A ação protetora da PGE₂ mediada por receptores EP₁ favorece o aumento da secreção de muco e bicarbonato, mantém o fluxo sanguíneo da mucosa e diminui a motilidade gástrica (TAKEUCHI et al., 1999; ARAKI et al., 2000; TAKEUCHI et al., 2002). Quando a PGE₂ atua nos receptores EP₃ e EP₄, ocorre a diminuição da secreção ácida e aumento de muco, respectivamente (TAKAHASHI; TAKEUCHI; OKABE, 1999). O fluxo sanguíneo também pode ser aumentado por PGE₂ e PGI₂, ativando os receptores EP₂ e IP, respectivamente (KOTANI et al., 2006).

Esses mediadores são produtos da enzima ciclooxigenase (COX), que converte o ácido araquidônico em prostaglandina G₂ pela inserção de duas moléculas de oxigênio e então reduzindo este intermediário a prostaglandina H₂ (PGH₂). A PGH₂ é um metabólito instável que é convertido em outras espécies de prostaglandinas, incluindo prostaglandina E₂, prostaciclina e tromboxanos (ATAY; TARNAWSKI; DUBOIS, 2000). Está bem estabelecido que existe pelo menos duas isoformas distintas da COX, denominadas COX-1 e COX-2. A COX-1 é expressa constitutivamente na maioria dos tecidos (PESKAR, 2001) e esta isoforma provavelmente promove a produção de PG protetora da mucosa gástrica e que possui um papel importante na manutenção da homeostase (RODRÍGUEZ-TÉLLEZ et al., 2001). Enquanto a COX-1 é a isoforma predominante expressa na mucosa gástrica normal, o aumento da expressão da COX-2 ocorre em certas condições patofisiológicas como a inflamação, dano tecidual e transformação maligna (PESKAR, 2001). Essa expressão pode ser regulada positivamente muito rapidamente. Por exemplo, o aumento substancialmente da expressão de COX-2 pode ser visto após a exposição da mucosa a uma substância irritante (GRETZER et al., 2001) ou indução de isquemia (DAVIES et al., 1997). Esta supra-regulação de COX-2 parece ser uma resposta defensiva e anti-inflamatória destinada a reforçar a defesa da mucosa (FIORUCCI et al., 2002).

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Os resultados obtidos no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos pré-tratados com ibuprofeno mostram que a proteção gástrica produzida por Nv-AcOEt foi diminuída em relação ao grupo pré-tratado com salina 0,9%. Com isso é possível sugerir que o efeito gastroprotetor promovido pela fração provavelmente também envolve a participação das prostaglandinas endógenas.

O modelo de indução de úlcera por ligadura de piloro foi realizado para avaliar a quantificação de muco gástrico. A barreira muco-bicarbonato é a primeira linha de defesa da mucosa gástrica (LAINE; TAKEUCHI; TARNASKI, 2008). O muco é composto por glicoproteínas de elevado peso molecular com um esqueleto de proteínas e cadeias laterais de oligossacarídeos ligadas à resíduos de serina ou treonina por ligações O glicosídicas. São produzidos por várias células epiteliais especializadas, especialmente células caliciformes.

O muco desempenha um papel protetor importante através da formação de uma barreira física, química e imunológica entre o lúmen e a superfície epitelial (NIV; BOLTIN, 2012). A barreira muco-bicarbonato secretada pelo epitélio, serve como uma barreira contra a autodigestão provocada pelo ácido e pepsina (ALLEN; FLEMSTROM, 2005). Portanto, qualquer perturbação quantitativa ou qualitativa dessa secreção pode ser deletéria. A secreção de muco-bicarbonato é mediada por PGE₂, juntamente com o óxido nítrico, compostos sulfidrílicos, fatores de crescimento e peptídeos. A camada de muco mantém um pH neutro estável acima da mucosa e impede um ataque enzimático por pepsina (NIV; BOLTIN, 2012).

Nesta avaliação observou-se que Nv-AcOEt pode aumentar a secreção de muco gástrico, sugerindo a participação desse fator no seu efeito gastroprotetor, possivelmente por aumento na produção de prostaglandinas endógenas.

Como sugerido anteriormente, a secreção de muco é parcialmente controlada pelo óxido nítrico (NO). Sugita (2003) relata efeitos citoprotetores deste mediador sobre lesões gástricas provocadas por etanol. Com base nessas informações passou-se a investigar o papel do NO na gastroproteção de Nv-AcOEt. Para isso utilizou-se um inibidor da enzima NO sintetase, L-NOARG, que acentua as lesões da mucosa gástrica induzida pelo etanol (ALY, 1995).

O óxido nítrico (NO) é reconhecido como um mediador fundamental nos mecanismos de defesa gástrica, devido a sua habilidade de aumentar o fluxo

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

sangüíneo da mucosa gástrica e a produção de muco e de inibir a aderência de neutrófilos às células endoteliais (CORUZZI et al., 2000). Além disso, o NO tem um papel chave na perfusão e regulação vascular por promover a vasodilatação pela sinalização da célula muscular lisa via GMPc (SHAH et al., 2004). O principal fluxo sangüíneo para o TGI chega através da artéria mesentérica, e a regulação do fluxo até as arteríolas mesentéricas é um passo importante para a regulação do fluxo sanguíneo intestinal geral e local (SHAH et al., 2002).

O NO é sintetizado pela NO sintetase (NOS) a partir de oxigênio (O₂) e L-arginina. Existem três isoformas conhecidas da NOS: uma forma induzida (ou inflamatória) - iNOS (expressa em macrófagos e células de Kupffer, neutrófilos, fibroblastos, músculo liso vascular e células endoteliais em resposta a estímulos patológicos como microrganismos invasores) e duas dita constitutivas, que estão presentes em condições fisiológicas no endotélio (eNOS) e nos neurônios (nNOS) (CHO, 2001; UCHIDA et al., 2001).

Estímulos apropriados, tais como respostas inflamatórias (ex: presença de úlcera gástrica), aumentam a atividade da iNOS. O bloqueio do NO aumenta o estresse oxidativo, ativando mastócitos, que são células encontradas em grandes quantidades no trato gastrintestinal, e que liberam mediadores como histamina e fator ativador de plaquetas, causando aumento da permeabilidade epitelial (KANWAR et al., 1994).

No modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto com ou sem pré-tratamento com L-NOARG, um inibidor não específico da atividade da NOS, observou-se que o Nv-AcOEt foi capaz de reduzir as lesões gástricas provocadas por etanol. No grupo pré-tratado com L-NOARG houve um aumento no percentual de lesões quando comparado ao grupo que foi pré-tratado com salina 0,9% e em seguida, tratado com o Nv-AcOEt, sugerindo que seu efeito gastroprotetor provavelmente também seja mediado pela via da sintetase do óxido nítrico.

Ainda em relação aos possíveis mecanismos envolvidos na gastroproteção promovida por Nv-AcOEt, foi avaliada a via de ativação dos canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}). Para determinar a ativação destes canais no efeito gastroprotetor da fração, utilizamos a glibenclamida (5 mg/kg), uma droga capaz de bloquear os canais K_{ATP}.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Estudos recentes têm sugerido a participação dos canais K_{ATP} em modelos de lesões gástricas induzidas por etanol (MEDEIROS et al., 2008) e por indometacina, em que as prostaglandinas foram mostradas como prováveis ativadoras destes canais (GOMES et al., 2006). Embora seu mecanismo de ação não esteja completamente elucidado no estômago, os K_{ATP} , podem estar envolvidos com a contratilidade do estômago, a regulação do fluxo sanguíneo e com a secreção de ácido gástrico. Estudos realizados na última década demonstraram que os fármacos inibidores (glibenclamida) e ou ativadores (diazóxido) desses canais tem participação na assistência contra diferentes agressores, corroborando com a redução da lesão gástrica e a infiltração neutrofílica induzida por AINES (MEDEIROS, 2008).

No modelo experimental lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos pré-tratados ou não com a glibenclamida. Nv-AcOEt foi capaz de reduzir o percentual das lesões quando comparado ao controle. No grupo pré-tratado com glibenclamida o efeito protetor de Nv-AcOEt não foi revertido e o efeito do diazóxido foi parcialmente revertido comparado ao grupo que foi pré-tratado apenas com salina 0,9%, sugerindo que seu efeito protetor da mucosa gástrica não seja dependente dos canais K_{ATP} .

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

CONCLUSÃO

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

6 CONCLUSÃO

A fração acetato de etila obtida do extrato etanólico das partes aéreas de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Nv-AcOEt) apresenta:

- Atividade gastroprotetora em modelos experimentais agudos de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto e acidificado e por ibuprofeno;
- Sugere-se que as prostaglandinas, óxido nítrico e o aumento na produção de muco estão entre os prováveis mecanismos envolvidos no efeito gastroprotetor evidenciado.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

PERSPECTIVAS

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

7 PERSPECTIVAS

Com o intuito de continuarmos a investigar a atividade gastroprotetora da fração acetato de etila obtida do extrato etanólico das partes aéreas de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Nv-AcOEt) propõem-se as seguintes perspectivas para este estudo:

- Investigar a atividade cicatrizante da fração Nv-AcOEt em modelo crônico de lesão gástrica induzida por ácido acético em rato.
- Investigar o potencial antioxidante da fração avaliando o restabelecimento de sistemas antioxidantes que se apresentem alterados após a indução das lesões gástricas com etanol ou ácido acético.
- Investigar através da histopatologia se a fração será capaz de reduzir completa ou parcialmente a infiltração de neutrófilos nos estômagos submetidos à lesão gástrica induzida por ácido acético, avaliando a capacidade de restauração do processo inflamatório.
- Investigar o efeito da fração em células (AGS) de adenocarcinoma gástrico.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

REFERÊNCIAS

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

REFERÊNCIAS

ABDEL-SALAM, M. E.; CZIMMER, J.; DEBRECENI, A.; SZOLCSÁNYI, J.; MÓZSIK, G. Gastric mucosal integrity: gastric mucosal blood flow and microcirculation. An overview. **Journal of Physiology-Paris**, v. 95, p. 105-127, 2001.

ABDELWAHAB, S.I.; TAHA, M.M.E.; ABDULLA, M.A.; NORDIN, N.; HADI, A.H.A.; MOHANC, S.; JAYAPALANB, J.J.; HASHIMB, O.H. Gastroprotective mechanism of *Bauhinia thonningii* Schum. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 148, p. 277–286, 2013.

ADAMS, J.D.; ODUNZE, I.N. Oxygen free radicals and Parkinson`s disease. **Free Radical Biology e Medicine**, v. 10, p. 161-169, 1991.

AIHARA, T.; NAKAMURA, E.; AMAGASE, K.; TOMITA, K.; FUJISHITA, T.; FURUTANI, K.; OKABE, S. Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future. **Clinical Pharmacology and Therapeutic**, v. 98, p. 109-127, 2003

AL BATRAN, R.; AL-BAYATY, F.; ABDULLA, M. A.; AL-OBAYDI, M. M.; HAJREZAEI, M.; HASSANDARVISH, P.; FOUAD, M.; GOLBABAPOUR, S.; TALAEI, S. Gastroprotective effects of *Corchorus olitorius* leaf extract against ethanol-induced gastric mucosal hemorrhagic lesions in rats. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 28, p. 1321-1329, 2013.

ALLEN, A.; FLEMSTRÖM, G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. **American Journal of Physiology - Cell Physiology** , v. 288 n. 1, 2005.

ALRASHDI, A. S.; SALAMA, S. M.; ALKIYUMI, S. S.; ABDULLA, M. A.; HADI, A. H. A.; ABDELWAHAB, S. I.; TAHA, M. M.; HUSSIANI, J.; ASYKIN, N. Mechanisms of Gastroprotective Effects of Ethanolic Leaf Extract of *Jasminum sambac* against HCl/Ethanol-Induced Gastric Mucosal Injury in Rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1-26, 2012.

- LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.
- ALY, A.T.M.M. The role of nitric oxide and sulfhydryls in gastric mucosal protection induced by sodium cromoglycate in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 47, p.739-743, 1995.
- ALY, A.; SHULKES, A.; BALDWIN, G.S. Gastrins, cholecystokinins and gastrin tetinal cancer. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1704, p. 1 – 10, 2004.
- AMENDOEIRA F.C.; FRUTUOSO V.S.; CHEDIER L.M.; PEARMAN A.T.; FIGUEIREDO M.R.; KAPLAN M.A.; PRESCOTT, S.M.; BOZZAA, P.T.; CASTRO-FARIA-NETO, H.C. Antinociceptive effect of *Nidularium procerum*: A Bromeliaceae from the Brazilian coastal rain forest. **Phytomedicine**, v. 12 p. 78-87, 2005.
- AMIRSHAHROKHI K.; KHALILI A.-R. The effect of thalidomide on ethanol-induced gastric mucosal damage in mice: Involvement of inflammatory cytokines and nitric oxide. **Chemico-Biological Interactions**, v. 225, p. 63–69, 2015.
- ARAKI, H.; UKAWA, H.; YAGI, K.; SUZUKI, K.; TAKEUCHI, K. Roles of prostaglandin E receptor subtypes in cytoprotective action of prostaglandin E2 in rat stomachs. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 14, n. 1, p. 18-25, 2000.
- ARUN, L. B.; ARUNACHALAM, A. M.; ARUNACHALAM, K. D.; ANNAMALAI, S. K.; KUMAR, K. A. In vivo anti-ulcer, anti-stress, anti-allergic, and functional properties of Gymnemic Acid Isolated from *Gymnema sylvestre* R Br. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, p. 70, 2014.
- ARUOMA, O. I.; HALLIWELL, B.; HOEY, B. M.; BUTLER, J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: Its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 6, p. 593–597, 1989.
- ATAY, S.; TARNAWSKI, A.S. & DUBOIS, A. Eicosanoids and the stomach. **Prostaglandins & other Lipids Mediators**, v. 61, p. 105-124, 2000.
- AWAAD, A.S.; EL-MELIGY, R.M.; SOLIMAN, G.A. Natural products in treatment of ulcerative colitis and peptic ulcer. **Journal of Saudi Chemical Society**. v. 17, p. 101–124, 2013.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

BABU, T.H.; MANJULATHA, K.; KUMAR, G.S.; HYMAVATHI, A.; TIWARI, A.K.; PUROHIT, M.; RAO, J.M.; BABU, K.S. Gastroprotective flavonoid constituents from *Oroxylum indicum* Vent. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20 p. 117-120, 2010.

BARKUN, A. N.; ADAM, V.; MARTEL, M.; BARDOU, M. Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists. **Value Health**, v. 16, n. 1, p. 14-22, 2013.

BAYIR, H. Reactive oxygen species. **Critical Care Medicine**, v. 33, p. 498-501, 2005.

BEALES, I.L.P. Gastrin and interleukin-1b stimulate growth factor secretion from cultured rabbit gastric parietal cells. **Life Sciences**, v. 75, p. 2983 - 2995, 2004.

BENZING, D. H. Bromeliaceae: profile of adaptative radiation. **Cambridge University Press**. New York. p. 690, 2000.

BHARGAVA, K. P.; GUPTA, M. B.; TANGRI, K. K. Mechanism of ulcerogenic activity of indomethacin and oxyphenbutazone. **European Journal of Pharmacology**, v. 22, p. 191-195, 1973.

BITZIOU, E.; PATEL, B. A. Simultaneous detection of gastric acid and histamine release to unravel the regulation of acid secretion from the guinea pig stomach. **American Journal of Physiology-Gastrintestinal and Liver Physiology**, v. 303, p. 396-403, 2012.

BOUNOUS, G.; MOLSON, J. H. The antioxidant system. **Anticancer Research**, v. 23, p. 1411-1415, 2003.

BJERKNES, M.; CHENG, H. Multipotential stem cells in adult mouse gastric epithelium. **American Journal of Physiology-Gastrintestinal and Liver Physiology**, v. 283, p. G767-G777, 2002.

BORGES, K.B.; BAUTISTA, B.H.; GUILERA, S. Diabetes - utilização de plantas medicinais como forma opcional de tratamento. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v.5, n.2, p.12-20, 2008.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

BOUKHATEM, M.N.; KAMELI, A.; FERHAT, M.A.; SAIDI, F.; MEKARNIA, M. Rose geranium essential oil as a source of new and safe anti-inflammatory drugs. **Libyan Journal of Medicine**. 2013

BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, P.C.; KONTUREK, S.J.; et al. Effect of local application of growth factors on gastric ulcer healing and mucosal expression of cyclooxygenase-1 and -2. **Digestion**, v. 64, p. 15-29, 2001.

BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, P. C.; KONTUREK, S. J.; BRZOZOWSKA, I.; PAWLIK, T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 56, p. 33-55, 2005.

CERQUEIRA, N.F.; HUSSNI, C.A.; YOSHIDA, W. B. Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 20, n. 4, p. 336–343, 2005.

CHEN, H.; MOHUCZY, D.; LI, D.; KIMURA, B.; PHILLIPS, M.I.; MEHTA, P.; MEHTA, J.L. Protection against ischemia/reperfusion injury and myocardial dysfunction by antisense-oligodeoxynucleotide directed at angiotensin-converting enzyme mRNA. **Gene Therapy**, v. 8, p. 804-810, 2001.

CHO, C.H. Current roles of nitric oxide in gastrintestinal disorders. **Journal of Physiology**, p. 253-256, 2001.

CHOI, E.; ROLAND, J. T.; BARLOW, B. J.; O'NEAL, R.; RICH, A. E.; NAM, K. T.; SHI, C.; GOLDENRING, J. R. Cell lineage distribution atlas of the human stomach reveals heterogeneous gland populations in the gastric antrum. **Gut**, v. 2014, p.1-10, 2014.

CNUBBEN, N.H.P.; RIETJENS, I.M.C.M.; WORTELBOER, H.; VAN ZANDEN, J.; VAN BLADEREN, P.J. The interplay of glutathione-related process in antioxidant defense. **Environ. Pharmacology and Toxicology**, v.10, p. 141-152, 2001.

CORUZZI, G.; ADAMI, M.; MORINI, G.; POZZOLI, C.; CENA, C.; BERTINARIA, M. Antisecretory and gastroprotective activities of compounds endowed with H₂

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

antagonistic and nitric oxide (NO) donor properties. **Journal of Physiology-Paris**, v. 94, p. 5-10, 2000.

COSCUN, O.; KANTER, M.; ARMUTÇU, F.; CETIN, K.; KAYBOLMAZ, B.; YAZGAN, O. Protective effects of quercetin, a flavonoid antioxidant, in absolute ethanol – induced acute gastric ulcer. **European Journal of General Medicine**, v. 1, n. 3, p. 37-42, 2004.

COSTA, M.; BROOKES, S.; HENNIG, G. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. **Gut**, v. 47, n. Suppl 4, p. 15-9, 2000.

COSTA, V.P.; MAYWORM, M.A.S. Plantas medicinais utilizadas pela comunidade do bairro dos Tenentes - município de Extrema, MG, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n.3, p.282-292, 2011.

CUI, R.; ZHOU, L. Helicobacter pylori infection: an overview in 2013, focus on therapy. **Chinese Medical Journal**, v. 127, n. 3, p. 568-573, 2014.

CURTIS, G.H.; MANNAUGHTON, W.K.; GALL, D.G.; WALLACE, J.L. Intraluminal pH modulates gastric prostaglandin synthesis. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 73, p. 130-134, 1995.

DAJANI, E. Z.; TROTMAN, B. W. Drugs for treatment of peptic ulcers. **Journal of the Association for Academic Minority Physicians**, v. 3, p. 78-88, 1992.

DAVIES, N.M.; SHARKEY, K.A.; ASFAHA, S.; MACNAUGHTON, W.K.; WALLACE, J.L.; Aspirin induces a rapid up-regulation of cyclooxygenase-2 expression in the rat stomach. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.11, p. 1101–1108, 1997.

DE GROOT, H. Injury to visceral organs by ischemia and reperfusion. Processes in pathogenetic networks. **Zentralblatt fur Chirurgie**, v. 130, n. 3, p. 202–212, 2005.

DELAPORTE R.H.; SARRAGIOTTO M.H.; TAKEMURA O.S.; SANCHEZ G.M.; FILHO B.P.; NAKAMURA C.V. Evaluation of the antioedematogenic, free radical scavenging and antimicrobial activities of aerial parts of *Tillandsia streptocarpa* Baker - Bromeliaceae. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 95 p. 229-33, 2004.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

DEY, I.; LEJEUNE, M.; CHADEE, K. Prostaglandin E2 receptor distribution and function in the gastrintetinal tract. **British Journal of Pharmacology**. v. 149, p.611-623, 2006.

DONATINI, R.S.; ISHIKAWA, T.; BARROS, S.B.M.; BACCHI, E.M. Atividades antiúlcera e antioxidante do extrato de folhas de *Syzygium jambos* (L.) Alston (Myrtaceae). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19, p. 89-94, 2009.

DONG, M.H.; KAUNITZ, J.D. Gastroduodenal mucosal defense. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 22, n. 6, p. 599-606, 2006.

FERREIRA, M.P.; NISHIJIMA, M.; SEITO, L.N.; DOKKEDAL, A.L.; FERREIRA, M.L.; STASI, L.C.; VILEGAS, W.; LIMA, C.A.H. Gastroprotective effect of *Cissus sicyoides* (Vitaceae): Involvement of microcirculation, endogenous sulfhydryls and nitric oxide. **Journal of Ethnopharmacology, Ethnopharmacological Communication**, 2008.

FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B. O óxido nítrico como neurotransmissor no sistema nervoso entérico: fisiopatologia e implicações no íleo adinâmico. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 25, n. 5, p. 351-353, 1998.

FIORUCCI, S.; MENEZES DE LIMA, O.; MENCARELLI, A.; PALAZZETTI, B.; DISTRUTTI, E.; MCKNIGHT, W.; DICAY, M.; MA, L.; ROMANO, M.; MORELLI, A.; WALLACE, J.L. Cyclooxygenase-2-derived lipoxin A4 increases gastric resistance to aspirin-induced damage. **Gastroenterology**, v. 123, p. 1598–1606, 2002.

FRY, C. Secretions of the salivary glands and stomach. **Basic science**, v. 27, p. 503-506, 2009.

FURNESS, J. B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, p. 286-294, 2012.

GRAHAM, D. Y. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 18, p. 5191-5204, 2014.

GOMES, A. S.; LIMA, L. M. F.; SANTOS, C. L.; CUNHA, F. Q.; RIBEIRO, R. A.; SOUZA M. H. LPS from *E. coli* protects indomethacin-induced gastropathy in rats-

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

role of ATPsensitive K channels. **European Journal of Pharmacology**, v. 547, p.136–142, 2006.

GRANGER, D.N.; KORTHUIS, R.J. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury Annu. **Reviews of Physiology**, v. 57, p. 311-32, 1995.

GRETZER, B.; MARICIC, N.; RESPONDEK, M.; SCHULIGOI, R.; PESKAR, B.M. Effects of specific inhibition of cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 in the rat stomach with normal mucosa and after acid challenge. **British Journal of Pharmacology**, v. 132, p. 1565–1573, 2001.

GÜRBÜZ, V.; ALICAN, I.; BERRAK; YEGEN, C.; BOZKURT.A; OKTAR, B.; HAKLAR.G.; YÜKSEL, M.; KURTEL, H. Role of nitric oxide in indomethacin-induced gastric mucosal dysfunction in the rat. **Experimental Physiology**, v. 84, n. 2, p. 319–332, 1999.

GUTTERIDGE, J.M.C. Free radicals in disease processes: A compilation of cause and consequence. **Free Radical Biology**, 1993.

HAGNER, S.; STAHL, U.; KNOBLAUCH, B. Calcitonin receptor-like receptor: identification and distribution in human peripheral tissues. **Cell and Tissue Research**, v. 310, p. 41–50, 2004.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Invited Review Free Radicals in Disease Processes: A Compilation of Cause and Consequence . **Free Radical Research**, v. 19, p. 141-158, 1993.

HALPERN, Z.S.C.; RODRIGUES, M.D.B.; COSTA, R.F. Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. **Revista de Psiquiatria Clinica**. v. 31, n. 4, p. 150-153, 2004.

HALTER, F.; TARNAWSKI, A.S.; SCHMASSMANN, A.; PESKAR, B.M. Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives. **Gut**, v. 49, n. 3, p. 443-53, 2001.

HAMAISHI, K.; KOJIMA, R.; ITO, M.; Anti-ulcer effect of tea catechin in rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, n. 11, p. 2206–2213, 2006.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

HAWKEY, C. J. COX-1 and COX-2 inhibitors. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 15, p. 801-820, 2001.

HINSON, J.P.; KAPAS, S.; SMITH, D.M. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. **Endocrine Reviews**, v. 21, p. 138-167, 2000.

HIRUMA-LIMA, C.A.; CALVO, T.R.; RODRIGUES, C.M.; ANDRADE, F.D.P.; VILEGAS, W.; SOUZA, B.A.R.M. Antiulcerogenic activity of *Alchornea Costaneaefolia*: Effects on somatostatini gastrin and prostaglandin. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 104, p.215-224, 2006.

HIRSCH, A. B.; MCCUEN, R. W.; ARIMURA, A.; SCHUBERT, M. L. Adrenomedullin stimulates somatostatin and thus inhibits histamine and acid secretion in the fundus of the stomach. **Regulatory Peptides**, v. 110, p. 189– 195, 2003.

HOFFMANN, W. Self-renewal of the gastric epithelium from stem and progenitor cells. **Frontiers in bioscience**, v. 5, p. 720-731, 2013.

HOLZER, P. Neural emergency system in the stomach. **Gastroenterology**, v. 114, p. 823–839, 1998.

HWANG, I. Y.; JEONG, C. S. Inhibitory Effects of 4-Guanidinobutyric Acid against Gastric Lesions. **Biomolecules & Therapeutic**, v. 20, p. 239-244, 2012.

INEU, R.P.; PEREIRA, M.E.; ASCHNER, M.; NOGUEIRA, C.W.; ZENI, G.; ROCHA, J.B.T. Diphenyl diselenide reverses gastric lesions in rats: Involvement of oxidative stress. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, p. 3023 – 3029, 2008.

IWATA, F.; KOO, A.; ITOH, M.; LAM, K.; LEUNG, J. W.; LEUNG, F. W. Functional evidence linking potassium channels and afferent nerve-mediated mucosal protection in rat stomach. **Life Science**, v. 61, n. 17, p. 1713–1720, 1997.

JACOB, R.A.; BURRI, B.J. Oxidative damage and defense. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 63, 1996.

JAIN, K.S.; SHAH, A.K.; BARIWAL, J.; SHELKE, S.M.; KALE, A.P.; JAGTAP, J.R.; BHOSALEC, A.V. Recent advances in proton pump inhibitors and management of

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

acid-peptic disorders. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.15, p. 1181–1205, 2007.

JAINU, M.; DEVI, C.S.S. Gastroprotective action of *Cissus quadrangularis* extract against NSAID induced gastric ulcer: role of proinflammatory cytokines and oxidative damage. **Chemico-Biological Interactions**, v. 161 p. 262–270, 2006

JYH-MING, L.; YI-CHIA, L.; MING-SHIANG, W. Quadruple therapy for Helicobacter pylori infection – Authors' reply. **The Lancet**, v. 381, p. 1459-1460, 2013.

JÚNIOR, F.E.B., DE OLIVEIRA, D.R., BENTO, E.B., LEITE, L.H.I., SOUZA, D.O., SIEBRA, A.A., SAMPAIO R.S., MARTINS, A.O.P.B., RAMOS, A.G.B., TINTINO, S.R., LACERDANETO, L.J., FIGUEIREDO, P.R.L., OLIVEIRA, L.R., RODRIGUES, C.K.S., SALES, V.S., LEE, B., NUGROHO, A., BACHRI, M.S., CHOI, J., LEE, K.R., CHOI, J.S., KIM, W.B., LEE, K.T., LEE, J.D., PARK, H.J. Anti-ulcerogenic Effect and HPLC Analysis of the Caffeoylquinic Acid-Rich Extract from *Ligularia stenocephala*. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 33, p. 493-497, 2010.

KAMADA, T.; SATO, Y.; SHIOTANI, A.; HARUMA, K. Treatment and prevention of histamine-2 receptor antagonist for elderly gastric ulcer. **Nihon Rinsho**, v. 68, p. 2064-2070, 2010.

KANAI, S.; HOSOYA, H.; AKIMOTO, S.; OHTA, M.; MATSUI, T.; TAKIGUCHI, S.; FUNAKOSHI, A.; MIYASAKA, K. Gastric acid secretion in cholecystokinin-1 receptor, -2 receptor, and -1, -2 receptor gene knockout mice. **Journal of Physiological Sciences**, v. 59, p. 23-29, 2009.

KANWAR, S.; WALLACE, J.L.; BEFUS, D.; KUBES, P. Nitric oxide synthesis inhibition increases epithelial permeability via mast cells. **American journal of physiology**, v. 266, p. 222-229, 1994.

KAWASHIMA, K.; ISHIHARA, S.; RUMI, M. A.K. Localization of calcitonin generelated peptide receptors in rat gastric mucosa. **Peptides**, v. 23, p. 955–966, 2002.

- LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglazióvia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.
- KOTANI, T.; KOBATA, A.; NAKAMURA, E.; AMAGASE, K.; TAKEUCHI, K. Roles of cyclooxygenase-2 and prostacyclin/IP receptors in mucosal defense against ischemia/reperfusion injury in mouse stomach. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 316, p. 547-555, 2006.
- KOUZNETSOVA, I.; KALINSKI, T.; MEYER, F.; HOFFMANN, W. Self-renewal of the human gastric epithelium: new insights from expression profiling using laser microdissection. **Molecular Biosystems**, v. 7, p. 1105-1112, 2011.
- KWIECIEN, S.; BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, P.C.H.; KONTUREK, S.J. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions. **Journal of physiology and pharmacology**, v. 53, n. 4, p. 761-773, 2002.
- LAINÉ, L.; TAKEUCHI, K.; TARNAWSKI, A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. **Gastroenterology**, v. 135, p. 41-60, 2008.
- LANAS, A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. **Arthritis Research & Therapy**, v. 10, p. 2-4, 2008.
- LEME, E. M. C.; MARIGO, L. C. Bromélias da Natureza. Rio de Janeiro: **Marigo Comunicação Visual**, p. 183, 1993.
- LEMOS, M.; SANTIN, J. R.; KLEIN JUNIOR, L. C.; NIERO, R.; ANDRADE, S. F. Gastroprotective activity of hydroalcoholic extract obtained from the leaves of *Brassica oleracea* var. acephala DC in different animal models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 138, n. 2, p. 503-507, 2011.
- LIM, J. H.; KIM, J. H.; KIM, N.; LEE, B. H.; SEO, P. J.; KANG, J. M.; JO, S. Y.; PARK, J. H.; NAM, R. H.; CHANG, H.; KWON, J. W.; LEE, D. H. Gastroprotective Effect of Cochinchina momordica Seed Extract in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Acute Gastric Damage in a Rat Model. **Gut and Liver**, v. 8, p. 49-57, 2014.
- LIMA-SARAIVA, S.R.G.; GUIMARÃES, A.L.; OLIVEIRA, A.P.; SARAIVA, H.C. C.; OLIVEIRA-JÚNIOR, R.G.; BARROS, V.R.P.; MENEZES, V.G.; OLIVEIRA, R.A.; SILVA, F.S.; LIMA, R.S.; MATOS, M.H.T.; AMORIM, E.L.C.; ALMEIDA, J. R.G.S.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

Antioxidant activity and acute toxicity of *Neoglaziovia variegata* (Bromeliaceae). **The African Journal of Biotechnology**, v. 11, p. 13998 – 14006, 2012a

LIMA-SARAIVA, S.R.G.; SARAIVA, H.C.C.; SILVA, J.C.; LIMA, J.T.; SIQUEIRA-FILHO, J.A.; DAMASCENO, P.K.F.; BRANCO, C.R.C.; BRANCO, A.; AMORIM, E.L.C.; ALMEIDA, J.R.G.S. Antinociceptive effect of the ethanolic extract of *Neoglaziovia variegata* (Bromeliaceae) in mice. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 6, p. 5330–5336, 2012b

LU, H., GRAHAM, D.Y. New development in the mechanistic understanding of peptic ulcer diseases. **Drug Discovery Today**, v. 3, n. 4, p. 431-437, 2006.

LU, S.C. Regulation of glutathione synthesis. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 30, p. 42–59. 2009.

LUO, J. C.; CHI, C. W.; LIN, H. Y.; CHANG, F. Y.; LU, C. L.; CHEN, C. Y.; LEE, S. D. Dexamethasone inhibits epidermal growth factor-stimulated gastric epithelial cell proliferation. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 320, p. 687-694, 2007.

LUTHER, H. E. An Alphabetical List of Bromeliad Binomials. Sarasota: **The Bromeliad Society International**, p. 143, 2000.

LUTHER. An alphabetical list of Bromeliad binomials. , 9th ed. **The Bromeliad Society International**, Sarasota. p. 109, 2004.

LUTHER H.E. An alphabetical list of bromeliad binomials. Sarasota: **The Bromeliad Society International**; 2008.

MACHADO, F.D.F. **Avaliação da atividade gastroprotetora de *Neoglaziovia variegata* Mez. (Bromeliaceae) em ratos e camundongos.** Dissertação (Mestrado em farmacologia) - Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2012.

MACHADO, F.D.F.; SILVA, F.V.; FERNANDES, H.B.; FREITAS, F.F.B.P.; ARCANJO, D.D.R.; LIMA, J.T.; ALMEIDA, J.R.G.S.; OLIVEIRA, F.A.; OLIVEIRA, R.C.M. Gastroprotective Effect of an Ethanolic Extract from *Neoglaziovia variegata*

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

(Arruda) Mez (Bromeliaceae) in Rats and Mice. **Zeitschrift fur Naturforschung B**, v. 68, p. 97 – 107, 2013.

MAENG, J. H.; LEE, E.; LEE, D. H.; YANG, S. G. Rabbit gastric ulcer models: comparison and evaluation of acetic acid-induced ulcer and mucosectomy-induced ulcer. **Laboratory Animal Research**, v. 29, p. 96-102, 2013.

MAITY, B.; CHATTOPADHYAY, S. Natural antiulcerogenic agents: an overview. **Current Bioactive Compounds**, v. 4, p. 225-244, 2008.

MANETTI L.M.; DELAPORTE R.H.; LAVERDE-Jr A. Secondary metabolites from Bromeliaceae family. **Quimica Nova**, v.32 p.1885-97, 2009.

MANETTI L.M.; TURRA A.F.; TAKEMURA O.S.; SVIDZINSKI T.I.; LAVERDE-JUNIOR A. Evaluation of antimicrobial, cytotoxic, molluscicidal and antioxidante activities of Bromelia antiacantha Bertol. (Bromeliaceae). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 12 p. 406-13, 2010.

MARTINELLI, G. **Reproductive Biology of Bromeliaceae in the Atlantic Rain Forest of Southeastern Brazil**. Dissertação de Doutorado. University of St. Andrews, St. Andrews, p. 197, 1994.

MASSIGNANI, J. J.; LEMOS, M.; MAISTRO, E. L.; SCHAPHAUSER, H. P.; JORGE, R. F.; SOUSA, J. P.; BASTOS, J. K.; ANDRADE, S. F. Antiulcerogenic activity of the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* on different experimental models in rats. **Phytotherapy Research**, v. 23, p. 1355-1360, 2009.

MATSUI, H.; SHIMOKAWA, O.; KANEKO, T.; NAGANO, Y.; RAI, K.; HYODO, I. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 48, p. 107-111, 2011.

MAYO S. *Neoglaziovia variegata*: Bromeliaceae. **Curtis's botanical magazine**, v. 9, p. 124–127, 1992.

McCORD, J.M. Human disease, free radical, and the oxidant/antioxidant balance. **Clinical Biochemistry**, v. 26, p. 351 – 357, 1993.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

MCDONALD, S.A.; GREAVES, L.C.; GUTIERREZ-GONZALEZ, L.; RODRIGUEZ-JUSTO, M.; DEHERAGODA, M.; LEEDHAM, S.J.; TAYLOR, R. W.; LEE, C.Y.; PRESTON, S.L.; LOVELL, M.; HUNT, T.; ELIA, G.; OUKRIF, D.; HARRISON, R.; NOVELLI, M.R.; MITCHELL, I.; STOKER, D.L.; TURNBULL, D. M.; JANKOWSKI, J.A.; WRIGHT, N.A. Mechanisms of field cancerization in the human stomach: the expansion and spread of mutated gastric stem cells. **Gastroenterology**, v. 134, p. 500-510, 2008.

MEDEIROS, J. V.; GADELHA, G. G.; LIMA, S. J.; GARCIA, J. A.; SOARES, P. M.; SANTOS, A. A.; BRITO, G. A.; RIBEIRO, R. A.; SOUZA, M. H. Role of the NO/cGMP/K(ATP) pathway in the protective effects of sildenafil against ethanol-induced gastric damage in rats. **British Journal of Pharmacology**, v. 153, n. 4, p. 623–624, 2008

MEJIA, A.; KRAFT, W. K. Acid peptic diseases: pharmacological approach to treatment. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 2, p. 295-314, 2009.

MERCHANT, J.L. Tales from the crypts: regulatory peptides and cytokines in gastrointestinal homeostasis and disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 117, p. 6 – 12, 2007.

MILANI, S.; CALABRO, A. Role of growth factors and their receptors in gastric ulcer healing. **Microscopy Research & Technique**, v. 53, p. 360-371, 2001.

MILLER, S. B. Prostaglandins in Health and Disease: An Overview. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 36, p. 37–49, 2006.

MIZUI, T.; DOUTEUCHI, M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. **Japanese Journal of Pharmacology**, v. 33, p. 934-945, 1983.

MORIMOTO, Y.; SHIMOHARA, K.; OSHIMA, S. AND SUKAMOTO, T. Effects of the new anti-ulcer agent KB-5492 on experimental gastric mucosal lesions and gastric mucosal defensive factors, as compared to those of terpenone and cimetidine. **Japanese Journal of Pharmacology**, v. 57, p. 495-505, 1991.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

NAKASHITA, M.; SUZUKI, H.; MIURA, S.; TAKI, T.; UEHARA, K.; MIZUSHIMA, T.; NAGATA, H.; HIBI, T. Attenuation of acetic acid-induced gastric ulcer formation in rats by glucosylceramide synthase inhibitors. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 58, p. 354-362, 2013.

NARUMIYA S., SUGIMOTO Y., USHIKUBI F. Prostanoid Receptors: Structures, Properties, and Functions. **Physiological Reviews Published** v. 79, p. 1193-1226, 1999

NATALE, G.; LAZZERI, G.; LUBRANO, V.; COLUCCI, R.; VASSALLE, C.; FORNAI, M.; BLANDIZZI, C.; DEL TACCA, M. Mechanisms of gastroprotection by lansoprazole pretreatment against experimentally induced injury in rats: role of mucosal oxidative damage and sulfhydryl compounds. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 195, p. 62–67, 2004.

NEZAMI, B.G.; SRINIVASAN, S. Enteric nervous system in the small intestine: pathophysiology and clinical implications. **Current Gastroenterology Reports**, v. 12, p. 385- 365, 2010.

NIV, Y.; BOLTIN, D. Secreted and membrane-bound mucins and idiopathic peptic ulcer disease. **Digestion**, v. 86, p. 258–263, 2012.

OFMAN, J.J.; ETCHASON, J.; ALEXANDER, W.; STEVENS, B.R.; HERRIN, J.; CANGIALOSE, C.; BALLARD, D.J.; BRATZLER, D.; ELWARD, K.S.; FITZGERALD, D.; CULPEPPER-MORGAN, J.; MARSHALL, B. The Quality of Care for Medicare Patients With Peptic Ulcer Disease. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 95, n. 1, 2000.

OH, T.Y.; AHN, G.J.; CHOI, S.M.; AHN, B.O.; KIM, W.B. Increased susceptibility of ethanol-treated gastric mucosa to naproxen and its inhibition by DA-9601, an *Artemisia asiatica* extract. **World Journal of Gastroenterology**, v. 11, p. 7450–7456, 2005.

OLINDA, T. M.; LEMOS, T. L. G.; MACHADO, L. L.; RAO, V. S.; SANTOS, F. A. Quebrachitol-induced gastroprotection against acute gastric lesions: Role of

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

prostaglandins, nitric oxide and K⁺ATP channels. **Phytomedicine.**, v. 15, p. 327-333, 2008.

OLIVEIRA JUNIOR, R. G. ; Araújo, C. S. ; Santana, C. R. R. ; SOUZA, G. R. ; LIMA-SARAIVA, S. R. G. ; GUIMARAES, A. L. ; OLIVEIRA, A. P. ; SIQUEIRA FILHO, J. A. ; PACHECO, A. G. M. ; Almeida, Jackson Roberto Guedes da Silva. Phytochemical screening, antioxidant and antibacterial activity of extracts from the flowers of *Neoglaziovia variegata* (Bromeliaceae). **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 4, p. 4489-4494, 2012.

PANNALA, V.R.; BAZIL, J.N.; CAMARA, A.K.; DASH, R.K.A biophysically based mathematical model for the catalytic mechanism of glutathione reductase. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 65, p. 1385-1397, 2013.

PALILEO, C.; KAUNITZ, J.D. Gastrintestinal defense mechanisms. **Current Opinion In Gastroenterology**, v. 27, p. 543-548, 2011.

PEREIRA, D. D. **O Caroá *Neoglaziovia variegata* Mez no Cariri paraibano: ocorrência, antropização e possibilidades de manejo no assentamento Estrela D'Alva.** Dissertação de Mestrado. Prodepa/UFPB-UEPB, João Pessoa, p. 282, 2003.

PERTINO, M., RODRÍGUEZ, J.A., THEODULOZ, C., RAZMILIC, I., SCHMEDA-HIRSCHMANN, G., Gastroprotective activity and cytotoxic effect of cyperenoic acid derivatives. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, vol. 58, pp. 1507-1513, 2006.

PESKAR, B.M. Role of cyclooxygenase isoforms in gastric mucosal defence. **Journal of Physiology-Paris**, v.95, p. 3-9, 2001.

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

PETROVSKA, B.B. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy reviews**, v. 6, p. 1-5, 2012.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

PHIPPS, R.P.; STEIN, S.H.; ROPER, R.L. A new view of prostaglandin E regulation of the immune response. **Immunology Today**, v. 12, n. 10, p. 349-352, 1991.

PHILLIPS, R. J.; POWLEY, T. L. Innervation of the gastrointestinal tract: patterns of aging. **Autonomic Neuroscience**, v. 136, p. 1-19, 2007.

RAJASEKARAN, D., PALOMBO, E. A., YEO, T. C., LEY, D. L. S., TU, C. L., MALHERBE, F. GROLLO, L. Identification of traditional medicinal plant extracts with novel anti-influenza activity. **Plos One**. v. 8. n. 11, p. 792-93, 2013.

RAMSAY, P.T.; CARR, A. Gastric acid and digestive physiology. **Surgical Clinics of North America**, v. 91(5):, p. 977-82, 2011

RAO, C.H.V.; VIJAYAKUMAR, M. Protective effect of (+)-catechin against gastric mucosal injury induced by ischaemia-reperfusion in rats. **Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics**, v. 59, p. 1103-1107, 2007.

RATCLIFFE, E.M. Molecular development of the extrinsic sensory innervation of the gastrointestinal tract. **Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical**, v. 161, p. 1-5, 2011

REPETTO, M. G.; LLESUY, S. F. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, p. 523-534, 2002.

RIBEIRO, M. B. Fibrocultura: o Semi-Árido é o paraíso das fibras vegetais. In: RIBEIRO, M. B. **A potência do semi-árido brasileiro**. Brasília: Revan, p. 121-36, 2007

RIOS, E.R.V.; ROCHA, N.F.M.; VENÂNCIO, E.T.; MOURA, B.A.; FEITOSA, M.L.; CERQUEIRA, G.S.; SOARES, P.M. G.; WOODS, D.J.; SOUSA, F. C. F.; LEAL, L.K.A.M., FONTELESA, M.M.F. Mechanisms involved in the gastroprotective activity of esculin on acute gastric lesions in mice. **Chemico-Biological Interactions**, v. 188, p. 246–254, 2010.

- LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.
- RICH, M.; SCHEIMAN, J.M. Non steroidal anti-inflammatory drug gastropathy at the new millennium: mechanisms and prevention. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 30, n. 3, p. 167 – 179, 2000.
- ROBERT, A.; NEZAMIS, J.E.; LANCASTER, C.; HANCHAR, A.J. Cytoprotection by prostaglandins in rats.Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. **Gastroenterology**, v. 77, p. 433-443, 1979.
- RODRIGUES, S. S.; FONSECA, C. C.; NEVES, M. T. D. Células endócrinas do sistema gastroenteropancreático: Conceitos, distribuição, secreções, ação e controle. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 8, n. 2, p. 171-180, 2005.
- RODRÍGUEZ-TÉLLEZ, M.; ARGÜELLES, F.; HERRERÍAS, J. M. Jr.; LEDRO, D.; ESTEBAN, J. & HERRERÍAS, J. M. Antiinflammatory agents less dangerous for gastrintestinal tract. **Current Pharmaceutical Design**, v. 7, p. 951-976, 2001.
- ROLAND, J. T.; CHOI, E.; BARLOW, B. J.; O'NEAL, R.; RICH, A. E.; NAM, K. T.; SHI, C.; GOLDENRING, J. R.Geographic Mapping of the Cell Lineages Within the Human Stomach Reveals Regional Concentrations of Enteroendocrine Cells and Parietal Cells Throughout the Antrum. **Gastroenterology**, v. 144, p. S-8, 2013
- ROULEAU, A.; HERON, A.; COCHOIS, V.; PILLOT, C.; SCHWARTZ, J.-C.; ARRANG, J.-M. Cloning and expression of the mouse histamine H3 receptor: evidence for multiple isoforms. **Journal of Neurochemistry**, v. 90, p. 1331-1338, 2004.
- ROZZA, A. L.; FARIA, F. M.; BRITO, A. R. S.; PELLIZZON, C. H. The Gastroprotective Effect of Menthol: Involvement of Anti-Apoptotic, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities. **Plos one**, v. 9, p. 1-6, 2014.
- RUGGE, M.; DE BONI, M.; PENNELLI, G.; DE BONA, M.; GIACOMELL, L.; FASSAN, M.; BASSO, D.; PLEBANI, M.; GRAHAM, D. Y. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve year cliico-pathological followup study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 31, p. 1104–1111, 2010.

- LIRA, K. L.** Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.
- SAMUNI, Y.; GOLDSTEIN, S.; DEAN, O.M.; BERK, M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1830, p. 4117-4129, 2013.
- SÁNCHEZ-MENDOZA M.E.; REYES-RAMÍREZ A.; CRUZ ANTONIO L.; MARTÍNEZ JIMÉNEZ L.; RODRÍGUEZ-SILVERIO J.; ARRIETA J. Bioassay-guided isolation of an anti-ulcer compound, Tagitinin C, from *Tithonia diversifolia*: Role of nitric oxide, prostaglandins and sulfhydryls. **Molecules**, v. 16 p. 665-674, 2011.
- SANTIN, J.R.; LEMOS, M.; KLEIN, L.C., JR.; NIERO, R.; DE ANDRADE, S.F. Antiulcer effects of *Achyrocline satureoides* (Lam.) DC (Asteraceae) (Marcela), a folk medicine plant, in different experimental models. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 130 p. 334-339, 2010.
- SATO, T.; NAKAMURA, Y.; SHIIMURA, Y.; OHGUSU, H.; KANGAWA, K.; KOJIMA, M. Structure, regulation and function of ghrelin. **Journal of Biochemistry**, v. 151, p. 119-128, 2011.
- SATO, T.; AMANO, H.; ITO, Y.; ESHIMA, K.; MINAMINO, T.; AE, T.; KATADA, C.; OHNO, T.; HOSONO, K.; SUZUKI, T.; SHIBUYA, M.; KOIZUMI, W.; MAJIMA, M. NSAID, aspirin delays gastric ulcer healing with reduced accumulation of CXCR4 (+) VEGFR1 (+) cells to the ulcer granulation tissues. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 67, p. 607-613, 2013
- SCHUBERT, M.L. Gastric secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 21, p. 636 -643, 2005.
- SCHUBERT, M. L.; PERUA, D. A. Control of gastric acid secretion in health and disease. **Reviews in Basic and Clinical Gastroenterology**. v. 134, p. 1842-1860, 2008
- SCHUBERT, M.L. Gastric secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 26, p. 598-603, 2010.
- SCHUBERT, M.L. Gastric secretion. **Current opinion in gastroenterology**, v. 27:6, p. 571-52011

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

SCHMEDA-HIRSCHMANN, G.; YESILADA, E. Traditional medicine and gastroprotective crude drugs. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, p. 61-66, 2005.

SEDLAK, J.; LINDSAY, R.H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. **Analytical Biochemistry**, v. 25, p. 192-195, 1968.

SHAH, N.P.; NICOLL, J.M.; NAGAR, B.; et al. MULTIPLE BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. **Cancer Cell**, v. 2, p. 117–25, 2002.

SHAH, N.P.; TRAN, C.; LEE, F.Y.; CHEN, P.; NORRIS, D.; SAWYERS, C.L. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. **Science**, v. 305, p. 399–401, 2004.

SHIMOYAMA, A. T.; SANTIN, J. R.; MACHADO, I. D.; SILVA, A. M. O.; MELO, I. L.; MANCINI-FILHO, J.; FARSKY, S. H. Antiulcerogenic activity of chlorogenic acid in different models of gastric ulcer. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v. 386, p. 5-14, 2013.

SHIOTANI, A. KAMADA, T.; KUSUNOKI, H.; MANABE, N.; HARUMA, K. Proton-pump inhibitor H2 receptor antagonist. **NihonRinsho**, v. 69, p. 1032-1038, 2011.

SMITH, L.B.; DOWNS, R.J. *Flora Neotropica Monograph Pitcairnioideae (BROMELIACEAE)*. New York: **Hafner Press**, p.658, n.14, 1974.

SMOLKA, A. J.; BACKERT, S. How *Helicobacter pylori* infection controls gastric acid secretion. **Journal of Gastroenterology**, v. 47, p. 609-618, 2012.

SUGITA, H.; UENO, T.; SHIMOSEGAWA, T.; YOSHIMURA, T. Direct detection of nitric oxide and its roles in maintaining gastric mucosal integrity following ethanol induced injury in rats. **Free Radical Research**, v. 37, p. 159-169, 2003.

- LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.
- SUN, F.; SONG, Y.G.; CHENG, W.; ZHAO, T.; YAO, Y.L. Gastrin, somatostatin, G and D cells of gastric ulcer in rats. **World Journal Gastroenterology**, v. 8, n. 2, p. 375–378, 2002.
- SUZUKI, H.; NISHIZAWA, T.; TSUGAWA, H.; MOGAMI, S.; HIBI, T. Roles of oxidative stress in stomach disorders. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 50, p. 35-39, 2012.
- SZABO, S.; TRIER, J.S.; BROWN, A.; SCHNOOR, J. Early vascular injury and increased vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat. **Gastroenterology**, v. 88, p. 228, 1985.
- TADIN, T.; KRPINA, K.; ŠTIFTER, S.; BABAROVIĆ, E.; FUČKAR, Z.; JONJIĆ, N. Lower cyclooxygenase-2 expression is associated with recurrence of solitary non-muscle invasive bladder carcinoma. **Diagnostic Pathology**, v. 7, p. 152, 2012
- TAKAHASHI, S.; TAKEUCHI, K.; OKABE, S. EP4 receptor mediation of prostaglandin E2-stimulated mucus secretion by rabbit gastric epithelial cells. **Biochemical Pharmacology**, v. 58, p. 1997-2002, 1999.
- TAKEUCHI, K.; SUZUKI, H. K.; ARAKI, H.; UKAWA, MIZOGUCHI, H.; SUGAMOTO, S.; UMDEDA, A. Roles of endogenous prostaglandins and nitric oxide in gastroduodenal ulcerogenic responses induced in rats by hypothermic stress. **Journal of Physiology**, v. 93, p. 423-431, 1999.
- TAKEUCHI, K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, p. 2147-2160, 2012.
- TAKEUCHI, K.; KOMOIKE, Y.; TAKEEDA, M.; UKAWA, H. Gastric mucosal ulcerogenic responses following barrier disruption in knockout mice lacking prostaglandin EP1 receptors. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 16, p. 74-82, 2002.
- TARNAWSKI, A. Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal ulcer healing. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 1, p. 24-33, 2005.

- LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.
- TARNAWSKI, A. S.; AHLUWALIA, A. Molecular mechanisms of epithelial regeneration and neovascularization during healing of gastric and esophageal ulcers. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 16-27, 2012.
- TOKER, A.; AKÇAY, F.; AKSOY, H.; SÜLEYMAN, H.; ÖZGEN, U.; ERDEM, H. The effects of acetyl shikonin isolated from *Onosma armeniacum* on oxidative stress in ethanol-induced ulcer model of rats. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 43, p. 315-320, 2014.
- TRAVAGLI, R. A.; HERMANN, G. E.; BROWNING, K. N.; ROGERS, R. C. Brainstem circuits regulating gastric function. **Annual Review of Physiology**, v. 68, p. 279-305, 2006.
- UCHIDA, M.; HANAI, S.; UEMATSU, N.; SAWAMOTO, K.; OKANO, H.; MIWA, M.; UCHIDA, K. Genetic and functional analysis of PARP, a DNA strand break-binding enzyme. **Mutation Research**, v. 477, p. 89—96, 2001.
- UEDA, S.; OKADA, Y. Acid secretagogues induce Ca⁺⁺ mobilization coupled to K⁺ conductance activation in rat parietal cells in tissue culture. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1012, p. 254-260, 1989.
- VEIGA-JUNIOR, V.F.; MELLO, J.C.P. As monografias sobre plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, n.3, p.464-71, 2008.
- VIEIRA-DE-ABREU, A.; AMENDOEIRA, F.C.; GOMES, G.S.; ZANON, C.; CHEDIER, L.M.; FIGUEIREDO, M.R.; KAPLAN, M.A.; FRUTUOSO, V.S.; CASTRO-FARIANETO, H.C.; WELLER, P.F.; BANDEIRA-MELO, C.; BOZZA, P.T. Anti-allergic properties of the Bromeliaceae *Nidularium procerum*: Inhibition of eosinophil activation and influx. **International Immunopharmacology**, v. 5 p. 1966-74, 2005.
- VUYYURU, L.; SCHUBERT, M.L.; HARRINGTON, L.; ARIMURA, A.; MAKHLOUF, G.M. Dual inhibitory pathways link antral somatostatin and histamine secretion in human, dog, and rat stomach. **Gastroenterology**, v.109, p. 1566-1574, 1995.
- WADA, K.; KAMISAKI, Y.; KITANO, M.; KISHIMOTO, Y.; NAKAMOTO, K.; ITOH, T. A new gastric ulcer model induced by ischemia-reperfusion in the rat: role of

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.

leukocytes on ulceration in rat stomach. **Life Sciences**, v. 59, n. 19, p. 295–301, 1996.

WADA, K.; MONTALTO, M.C., STAHL GL. Inhibition of complement C5 reduces local and remote organ injury after intestinal ischemia/ reperfusion in the rat. **Gastroenterology**, v. 120, p. 126–133, 2001.

WALLACE, J.L.; DEVCHAND, P.R. Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense. **British Journal of Pharmacology**, v. 145, n. 3, p. 275-282, 2005.

WALLACE, J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself. **Physiological Reviews**, v. 88, p. 1547–65, 2008.

WEDEL, T.; ROBLICK, U.; GLEISS, J.; SCHIEDECK, T.; BRUCH, H. P.; KÜHNEL, W.; KRAMMER, H. J. Organization of the enteric nervous system in the human colon demonstrated by wholemount immunohistochemistry with special reference to the submucous plexus. **Annals of Anatomy**, v. 181, n. 4, p. 327-337, 1999.

WROBLEWSKI, L.E.; PEEK, R.M.; WILSON, K.T. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, p. 713-39, 2010.

YUAN, Y.; PADOL, I.T.; HUNT, R.H. Peptic ulcer disease today. **Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology**, v. 3, 2006.

ZAKI, M.; COUDRON, P. E.; MCCUEN, R. W.; HARRINGTON, L.; CHU, S.; SCHUBERT, M. L. H. pylori acutely inhibits gastric secretion by activating CGRP sensory neurons coupled to stimulation of somatostatin and inhibition of histamine secretion. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 304, p. G715-G722, 2013.

ZHAO, C. M.; MARTINEZ, V.; PIQUERAS, L.; WANG, L.; TACHÉ, Y.; CHEN, D. Control of gastric acid secretion in somatostatin receptor 2 deficient mice: shift from endocrine/paracrine to neurocrine pathways. **Endocrinology**, v. 149, p. 498-505, 2008.

LIRA, K. L. Avaliação da atividade gastroprotetora da fração acetato de etila de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez. (Bromeliaceae) em modelos animais (2015). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGFARM/NPPM/CCS/UFPI.