



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
NÚCLEO DE PESQUISAS EM PLANTAS MEDICINAIS – NPPM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
(NÍVEL MESTRADO)**

Avaliação da atividade gastroprotetora dos extratos etanólicos da casca do caule e das raízes de *Pilosocereus gounellei* (A. Weber ex K. Schum.) Bly. Ex Rowl (Cactaceae) em modelos animais

Glaubert Aires de Sousa

**TERESINA
2013**

Glaubert Aires de Sousa

Avaliação da atividade gastroprotetora dos extratos etanólicos da casca do caule e das raízes de *Pilosocereus gounellei* (A. Weber ex K. Schum.) Bly. Ex Rowl (Cactaceae) em modelos animais

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia de Produtos Naturais do Núcleo de Pesquisa em Plantas Medicinais da Universidade Federal do Piauí como requisito parcial para obtenção de título de mestre em farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Oliveira
Co-orientadora: Prof^a Dr^a Rita de Cássia Meneses Oliveira

TERESINA

2013

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco
Serviço de Processamento Técnico

S725a Sousa, Glaubert Aires de.
Avaliação da atividade gastroprotetora dos extratos etanólicos da casca do caule e das raízes de *Pilosocereus gounellei* (A. Weber ex K.Schum.) Bly ex Rowl (Cactaceae) em modelos animais [manuscrito] / Glaubert Aires de Sousa. – 2013.
79 f.

Cópia de computador (printout)
Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Piauí, 2013.
“Orientador Prof. Dr. Francisco de Assis Oliveira”.

1. Cactaceae 2. *Pilosocereus gounellei*. 3. Gastroproteção. 4. Prostaglandinas. 5. Óxido Nítrico. 6. Grupos Sulfidrílas. I. Título.

CDD 615.32

Glaubert Aires de Sousa

Avaliação da atividade gastroprotetora dos extratos etanólicos da casca do caule e das raízes de *Pilosocereus gounellei* (A. Weber ex K. Schum.) Bly. Ex Rowl (Cactaceae) em modelos animais

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia de Produtos Naturais no Núcleo de Pesquisa em Plantas Mediciniais da Universidade Federal do Piauí como requisito parcial para obtenção do título de mestre em farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Oliveira
Co-orientadora: Prof^a Dr^a Rita de Cássia Meneses Oliveira

Data da aprovação: _____ de _____ de 2013

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco de Assis Oliveira
Universidade Federal do Piauí
(Orientador)

Profa. Dra. Fernanda Regina de Castro Almeida
Universidade Federal do Piauí
(Examinador Interno)

Prof. Dr. Paulo Humberto Moreira Nunes
Universidade Federal do Piauí
(Examinador Externo)

Dedico a Minha Família, pelo amor, apoio, confiança, dedicação e por todos os ensinamentos que contribuíram para formação do meu caráter.

**Aprenda com o ontem, viva o hoje,
tenha esperança no amanhã. O
importante é não parar de questionar.**

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Nenhuma obra é fruto do trabalho individual. Por isso sou agradecido aos coautores que deste participaram, pois sem estes, este trabalho não se tornaria realidade.

Meus sinceros agradecimentos...

A Deus todo-poderoso pelo dom de vida que me concedeu e por ter iluminado o meu caminho durante todos estes anos, por ter me oferecido a oportunidade de viver, evoluir, crescer e conhecer todas as pessoas que citarei abaixo;

Agradeço à minha família pelo amor e todo o apoio que me deram neste período e por toda a minha vida. E se não fosse o amor de vocês, eu não conseguiria suportar todas as dificuldades;

Ao Prof. Dr. Francisco de Assis Oliveira pela oportunidade, pela orientação, pelo exemplo, pelo incentivo, pela compreensão e pelo apoio em todos os momentos e situações, que possibilitaram a conclusão dessa Dissertação;

À Prof. Dra. Maria de Fátima Vanderlei Souza, pelo fornecimento do extrato da planta estudada;

À Universidade Federal do Piauí e ao Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais, pela oportunidade e disponibilização da estrutura;

Aos colegas de pós-graduação: Ana Flávia, Douglas, Damasceno, Janylla, Klinger, Marcelo, Marlene, Náiguel, Renato;

A todos os professores, alunos de iniciação científica e funcionários do Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais da UFPI, pela inestimável ajuda;

As alunas doutorandas do RENORBIO: Flávia Franceli, Francilene e Irisdalva, pela inestimável ajuda durante a parte experimental desta Dissertação;

Aos membros da banca examinadora: Profa. Dra. Fernanda Regina de Castro Almeida e Prof. Dr. Paulo Humberto Moreira Nunes por terem aceitado o convite e poderem contribuir para a versão final desta Dissertação;

Ao Biotério do NPPM pelo fornecimento dos animais e a todos os Animais utilizados durante a realização dos testes, meu profundo respeito;

A CAPES, pelo apoio financeiro;

Enfim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho. Muito Obrigado!

SUMÁRIO

RESUMO	ix
ABSTRACT	x
LISTA DE ESQUEMAS E FIGURAS	xi
LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
1.0. INTRODUÇÃO	15
1.1. Fisiologia da Secreção Gástrica	15
1.1.1. Controle da Secreção Gástrica	15
1.2. Úlcera Péptica	17
1.3. Etiologia da Úlcera Péptica.....	18
1.4. Mecanismos de Defesa da Mucosa Gastrintestinal	18
1.4.1. Defesa Pré-Epitelial.....	19
1.4.2. Defesa Epitelial	20
1.4.3. Defesa Sub-Epitelial	20
1.5. A Terapêutica Atual da Úlcera Péptica.....	24
1.6. Produtos Naturais e Atividade Gastroprotetora	27
1.7. <i>Pilosocereus gounellei</i> (A. Weber ex K. Schum.) Bly. Ex Rowl	30
1.8 Constituintes Químicos Isolados do <i>Pilosocereus gounellei</i>	31
2.0 OBJETIVOS	33
2.1 Objetivo Geral	33
2.2 Objetivos Específicos	33
3.0 MATERIAL E MÉTODOS	35
3.1. Animais Utilizados	35

3.2. Coleta do Material Botânico	35
3.2.1. Processamento da planta.....	35
3.2.2. Obtenção do extrato etanólico.....	36
3.2.6. Diluição do Extrato e das Drogas	37
3.3. Drogas e Reagentes	37
3.4. Materiais e Equipamentos Laboratoriais	38
3.5. Atividade Farmacológica	38
3.5.1. Toxicidade Aguda	38
3.5.1.1. Avaliação da Toxicidade Aguda em Camundongos e Determinação da DL ₅₀	38
3.5.2. Avaliação da Atividade Gastroprotetora	38
3.5.2. 1. Lesões Gástricas Induzidas por Etanol Absoluto	38
3.5.2. 2. Lesões Gástricas Induzidas por Isquemia e Reperfusão em Ratos	39
3.5.2. 3. Lesões Gástricas Induzidas por Estresse (imobilização e frio) em Ratos ...	39
3.5.2. 4. Avaliação da Atividade Antisecretora Ácida - Ligadura de Píloro.....	40
3.5.2.3. Efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol: Papel dos Grupos Sulfidrilas não Proteicos (NP-SH)	40
3.5.2. Efeito Gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol: Participação das Prostaglandinas	41
3.5.2. 5. Efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol: Papel do Óxido Nítrico	41
3.6. Análise Estatística	42
4.0. RESULTADOS	43
4.1. Toxicidade Aguda	43
4.1.1 Avaliação da Toxicidade Aguda em Camundongos e Estimativa da DL ₅₀ do EECPG e EECPG em Camundongos	43
4.2. Avaliação da Atividade Gastroprotetora	44

4.2.1. Efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol Absoluto em Camundongos.....	44
4.2.2. Efeito do EECPG e EERPG sobre as Lesões Gástricas Induzidas por Isquemia e Reperfusão em Ratos	46
4.2.3. Efeito do EECPG e EERPG sobre as Lesões Gástricas Induzidas por Estresse e Retenção a Frio em Ratos	47
4.2.4. Efeito do EECPG e EERPG sobre o Volume Gástrico, pH e Acidez Titulável em Ratos Submetidos ao Modelo de Ligadura de Píloro.....	49
4.2.5. Efeito do EECPG e EERPG na Lesão Gástricas Induzidas por Etanol: Papel dos Grupos Sulfidrilas não Proteicos (NP-SH) Gástricos	50
4.2.6. Efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol: Participação das Prostaglandinas	51
4.2.7. Efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por etanol: Papel do Óxido Nítrico.....	52
5.0. DISCUSSÃO	54
6.0. CONCLUSÃO	63
7.0. PERSPECTIVAS	64
8.0. REFERÊNCIAS	65

RESUMO

Avaliação da atividade gastroprotetora dos extratos etanólicos da casca do caule e das raízes de *Pilosocereus gounellei* (A. Weber ex K. Schum.) Bly. Ex Rowl (Cactaceae) em modelos animais. Glaubert Aires de Sousa. Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Oliveira. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais, Universidade Federal do Piauí, 2013.

Pilosocereus gounellei (Cactaceae), conhecida como xique-xique, é utilizada popularmente no tratamento de inflamações da próstata e lesões na pele. O objetivo deste estudo foi avaliar, pela primeira vez, a atividade gastroprotetora dos extratos etanólicos obtidos das cascas do caule e das raízes de *P. gounellei* (EECPG e EERPG, respectivamente), em modelos agudos de lesões gástricas em camundongos e ratos, investigando seus possíveis mecanismos (Comitê de Ética em Experimentação Animal/UFPI nº 077/11). Os animais tratados com EECPG ou EERPG não apresentaram sinais de toxicidade aguda até a dose de 2 g/kg, v.o. No modelo de lesões induzidas por etanol absoluto, o tratamento com EECPG (100, 200 e 400 mg/kg, v.o.) atenuou significativamente as lesões gástricas em 30%, 56% e 77%, respectivamente ($p < 0,001$). O EERPG (100, 200 e 400 mg/kg, v.o.) também reduziu significativamente as lesões gástricas em 13%, 74%, 69%, respectivamente ($p < 0,001$). Usando o modelo de lesões gástricas por isquemia e reperfusão, o EECPG (100, 200 e 400 mg/kg, v.o.) inibiu a área de lesão gástrica em 20%, 70% e 63%, respectivamente ($p < 0,001$). EERPG (100, 200 e 400 mg/kg, v.o.) inibiu as lesões gástricas de modo significativo em 82%, 87%, 85%, respectivamente ($p < 0,001$). No modelo de lesões gástricas por estresse e retenção a frio o EECPG (100, 200 e 400 mg/kg, v.o.) diminuiu significativamente as lesões gástricas em 60%, 81% e 95,2%, respectivamente ($p < 0,001$). EERPG (100, 200 e 400 mg/kg, v.o.) também atenuou significativamente as lesões em 78%, 93%, 95%, respectivamente ($p < 0,001$). Na avaliação do efeito de EECPG e EERPG (100, 200 e 400 mg/kg, i.d.) sobre a secreção ácida gástrica, utilizando o modelo de ligadura de piloro em ratos, não foi observado alteração no volume, no pH ou na acidez total do suco gástrico. O tratamento com EECPG (200 mg/kg, v.o.) e o EERPG (200mg/kg, v.o.), em animais submetidos à indução de lesão gástrica por etanol após pré-tratamento com N-etilmaleimida, ibuprofeno e NG-nitro-L-arginina-metil ester, indicou uma possível participação dos grupos sulfidrilas não-protéicos (GSH-NP), das prostaglandinas e da via da NO-sintase, respectivamente. Estes dados sugerem que o EECPG e o EERPG apresentam atividade gastroprotetora, com possível participação dos grupos sulfidrilas não proteicos (GSH-NP), das prostaglandinas e da via NO-sintase.

Palavras-chave: Cactaceae. *Pilosocereus gounellei*. Gastroproteção. Prostaglandinas. Óxido Nítrico. Grupos Sulfidrilas

ABSTRACT

Evaluation of the gastroprotective activity of the ethanol extract of the stem bark and roots of *Pilosocereus gounellei* (A. Weber ex K. Schum.) Bly. Ex Rowl (Cactaceae) in animal models. Author: Glaubert Aires de Sousa. Supervisor: Prof. Dr. Francisco de Assis Oliveira. Master's thesis. Post-Graduation Program in Pharmacology. Medicinal Plants Research Center, Federal University of Piauí, 2013.

Pilosocereus gounellei (Cactaceae), known as xique-xique, is popularly used to treat prostate inflammation and skin lesions. The aim of this study was to evaluate, for the first time, the gastroprotective activity of the ethanol extracts obtained from the stem bark and roots of *P. gounellei* (EECPG and EERPG, respectively), in models of acute gastric lesions in mice and rats and to investigate their possible mechanisms (CEEA/UFPI N° 077/11). The animals treated with EECPG or EERPG showed no signs of acute toxicity to the dose of 2 g/kg, p.o. In the model of gastric injury induced by absolute ethanol, the treatment EECPG (100, 200 and 400 mg/kg, p.o.) significantly attenuated the gastric lesions by 30%, 56% and 77%, respectively ($p < 0,001$). The EERPG (100, 200 and 400 mg/kg, p.o.) also reduced the gastric lesions by 13%, 74%, 69%, respectively ($p < 0,001$). Using gastric lesions model by ischemia and reperfusion, EECPG (100, 200 and 400 mg/kg, p.o.) inhibited the gastric lesion area by 20%, 70% and 63%, respectively ($p < 0,001$). EERPG (100, 200 and 400 mg/kg, p.o.) inhibited significantly the gastric lesions by 82%, 87%, 85%, respectively ($p < 0,001$). In the model of gastric lesions induced by stress and cold retention, the EECPG (100, 200 and 400 mg/kg, p.o.) significantly decreased gastric lesions by 60%, 81% and 95%, respectively ($p < 0,001$). EERPG (100, 200 and 400 mg/kg, p.o.) also significantly attenuated the lesions in 78%, 93%, 95%, respectively ($p < 0,001$). In the evaluation of EECPG and EERPG (100, 200 and 400 mg/kg i.d.) on gastric acid secretion by using pylorus ligation model in rats, there was no change in volume, pH and total acidity of gastric juice. In an attempt to elucidate the possible mechanisms involved in the gastroprotective effect of EECPG (200 mg/kg, p.o.) and EERPG (200mg/kg, po), animals were submitted to the induction of gastric lesions by ethanol after pre-treatment with N-ethylmaleimide, ibuprofen and NG-nitro-L-arginine methyl ester, demonstrating a possible role of non-protein sulfhydryl groups (NP-GSH), prostaglandins and NO-synthase pathway, respectively. These data suggest that EECPG and EERPG present gastroprotective activity, with participation of non-protein sulfhydryl groups (NP-GSH), prostaglandins and NO-synthase pathway.

Keywords: Cactaceae. *Pilosocereus gounellei*. Gastroprotection. Prostaglandins. Nitric Oxide. Sulfhydryl Groups.

LISTA DE ESQUEMAS E FIGURAS

Esquema 1: Obtenção do extrato etanólico do caule de <i>Pilosocereus gounellei</i>	36
Esquema 2: Obtenção do extrato etanólico da raiz de <i>Pilosocereus gounellei</i>	37
FIGURA 1: Diagrama esquemático mostrando a ação dos principais estímulos sobre a célula parietal gástrica	16
FIGURA 2: Mucosa Gástrica e Mecanismos de Defesa	19
FIGURA 3: Reações catalisadas pelas enzimas superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase	23
FIGURA 4: <i>Pilosocereus gounellei</i>	31

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

GRÁFICOS 1 e 2: Efeito do EECPG e EERPG sobre Lesões Gástricas Induzidas por Etanol Absoluto em Camundongos	45
GRÁFICOS 3 e 4: Efeito do EECPG e EERPG sobre Lesões Gástricas Induzidas por Isquemia e Reperfusão em Ratos	46
GRÁFICOS 5 e 6: Efeito do EECPG e EERPG sobre Lesões Gástricas Induzidas por Estresse e Retenção a Frio em Ratos.....	48
GRÁFICO 7: Efeito Gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol: Papel dos Grupos Sulfidrilas não Proteicos (NP-SH)	51
GRÁFICO 8: Efeito Gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol: Participação das Prostaglandinas	52
GRÁFICO 9: Efeito Gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol: Papel do Óxido Nítrico	53
TABELA 1: Toxicidade aguda do extrato etanólico da casca do caule e das raízes de <i>Pilosocereus gounellei</i> (EECPG e EERPG)	43
TABELA 2: Efeito do EECPG e EERPG sobre volume gástrico, pH e acidez titulável em ratos submetidos ao modelo de ligadura de piloro	50

LISTA DE ABREVIATURAS

ACh: Acetilcolina

AINE(s): Anti-inflamatórios não esteroidais

AMP: Adenosina monofosfato

AMPC: Adenosina monofosfato cíclica

ATPase: Adenosina trifosfatase

CCKR₂: Receptor de colecistocinina tipo 2

COX: Cicloxigenase

COX-1: Cicloxigenase do tipo 1

COX-2: Cicloxigenase do tipo 2

ECL: Células do tipo enterocromafim

EECPG: Extrato etanólico das cascas do caule de *Pilosocereus gounellei*

EERPG: Extrato etanólico das raízes de *Pilosocereus gounellei*

eNOS: Óxido nítrico sintase endotelial

E.P.M: Erro padrão da média

EROs: Espécies reativas de oxigênio

Gi: Proteína G inibitória

H₁: Receptor de histamina do tipo 1

H₂: Receptor de histamina do tipo 2

H₃: Receptor de histamina do tipo 3

H₄: Receptor de histamina do tipo 4

H⁺/K⁺-ATPase: H⁺/K⁺- adenosina trifosfatase

iNOS: Óxido nítrico sintase induzível

I/R: Isquemia e reperfusão

IBP: Inibidores da bomba de próton

L-NAME: N-nitro-L-arginina metil éster

M₁: Receptor muscarínico do tipo 1

M₃: Receptor muscarínico do tipo 3

mEq - Miliequivalente

NAC: N-Acetilcisteína

NO: Óxido nítrico

NOS: Óxido nítrico sintase

nNOS: Óxido nítrico sintase neuronal

PG(s): Prostaglandina(s)

PGE₁: Prostaglandina E₁

PGE₂: Prostaglandina E₂

pH: Potencial hidrogeniônico

SH-NP: Sulfidrilicos não proteicos

SST: Somatostatina

SSTR: Receptor de Somatostatina

SSTR₁: Receptor de Somatostatina tipo 1

SSTR₂: Receptor de Somatostatina tipo 2

SSTR₅: Receptor de Somatostatina tipo 5

1. INTRODUÇÃO

1.1. FISILOGIA DA SECREÇÃO GÁSTRICA

A secreção gástrica é um processo fisiológico ininterrupto e complexo, onde vários fatores centrais e periféricos contribuem para secreção de H^+ pelas células parietais (JAIN et al., 2007). Compreende três fases distintas: a fase cefálica, controlada em parte pelo hipotálamo e mediada pelo nervo vago, a qual é estimulada por fatores tais como, pensamento, visão, cheiro e sabor dos alimentos; a fase gástrica, induzida pela exposição luminal dos nutrientes e distensão do estômago, ocasionando a ativação de receptores sensoriais do corpo e do antro gástrico; e a fase intestinal, estimulada pela distensão mecânica e pela presença de aminoácidos e peptídeos provenientes do quimo (FRY, 2009; GOO; AKIBA; KAUNITZ, 2010). Quando os níveis de ácido e pepsina anulam os mecanismos de defesa da mucosa, ocorrem os danos gástricos. Como forma de evitar essas desordens a secreção gástrica deve ser regulada por mecanismos neurais e hormonais (SCHUBERT; PEURA, 2008).

1.1.2 CONTROLE DA SECREÇÃO GÁSTRICA

Os fatores endócrinos (gastrina), neuronais (acetilcolina) e parácrinos (histamina) são responsáveis por regular a secreção de ácido (Figura 1). Seus receptores específicos (CCK_2 , M_3 e H_2 , respectivamente) localizam-se na membrana basolateral das células parietais no corpo e fundo gástricos (HOOGERWERF; PASRICHA, 2006; SCHUBERT; PEURA, 2008).

A gastrina, que é produzida pelas células G do antro, é o indutor mais potente da secreção de ácido. A liberação de gastrina é estimulada via receptores CCK_2 na célula parietal e, principalmente, indiretamente pelos receptores CCK_2 nas células enterocromafins (ECL), que liberam histamina e assim estimulam a secreção ácida ativando os receptores H_2 presentes nas células parietais (SCHUBERT, 2004).

A acetilcolina liberada do sistema nervoso entérico estimula diretamente a secreção gástrica através da ativação dos receptores muscarínicos M_3 nas células parietais, mediada pelo segundo mensageiro AMPc, ou de maneira indireta, através da interação com receptores muscarínicos M_1 das células enterocromafins,

promovendo a liberação de histamina, que estimula diretamente a célula parietal (JAIN et al., 2007; SCHUBERT; PEURA, 2008).

Os receptores de histamina têm sido classificados em quatro grandes subclasses: H_1 , H_2 , H_3 e H_4 . No estômago, a histamina é principalmente estocada em células enterocromafins, que residem na parte basal das glândulas oxínticas. A estimulação parassimpática resulta na liberação de histamina por células ECL, localizadas no fundo gástrico. A histamina se liga a receptores H_2 presentes na célula parietal, induzindo a liberação do ácido. Já sua ligação em receptores H_3 , acoplados em células D, inibe a secreção de somatostatina (SST), aumentando de maneira indireta a secreção ácida (JAIN et al., 2007; SCHUBERT; PEURA, 2008).

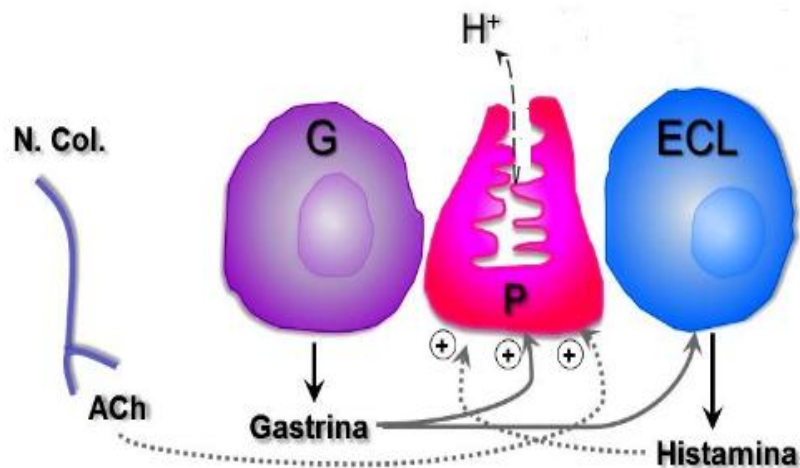


Figura 1: Diagrama esquemático mostrando a ação dos principais estímulos sobre a célula parietal (P) secretora gástrica. (Andersson et al., 1999; Bitziou e Patel, 2012)

Dentre as substâncias que agem como inibidoras da secreção ácida gástrica a mais conhecida é a somatostatina (SST), principal inibidor de secreção gástrica, presente nas células D do estômago. Inibe a secreção ácida atuando diretamente nas células parietais pela inibição da enzima $H^+K^+/ATPase$, e indiretamente através da inibição da secreção de histamina pelas células ECL e da secreção de gastrina pelas células G. A ação da somatostatina é mediada via cinco subtipos de receptores acoplados a proteína G, $SSTR_1$ a $SSTR_5$ (SCHUBERT, 2004). Ambos os mecanismos ocorrem através da ativação de receptores de somatostatina $SSTR_2$,

localizados nas células ECL e parietal, sendo que este receptor está acoplado à proteína G inibitória (Gi) (BAGGIO, 2004).

Existem também as prostaglandinas (PGs) que inibem a secreção de ácido por ação direta na célula parietal ou indiretamente pela inibição da liberação de gastrina (WALLACE, 2001 b). As PGs unem-se ao receptor de PGE₂ na célula parietal e ativam 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 et al., 2000). Sendo assim, as prostaglandinas, importantes mediadores da inflamação e de outras funções fisiológicas normais, desempenham um papel vital no estômago, onde mantêm o fluxo sanguíneo, estimulam a secreção de bicarbonato e muco, além de promover o reparo das células da mucosa. A perda da proteção, após inibição da síntese de prostaglandinas, torna o estômago vulnerável aos danos induzidos pela secreção do ácido gástrico, tais como as úlceras pépticas (HAYLLAR; BJARNASON, 1995; BJORKMAN, 1998; HAWKINS; HANKS, 2000).

1.2. ÚLCERA PÉPTICA

A úlcera péptica é uma classificação ampla que compreende as úlceras gástricas e duodenais e pode ser caracterizada clinicamente pela presença de uma ou mais lesões erosivas, que se estendem através da camada muscular à submucosa, ou ainda mais profundamente em consequência da digestão ácido-péptica dos tecidos. É um termo comumente utilizado para designar as lesões de origem multifatorial que atingem um considerável número de pessoas em todo o mundo e cujos fatores etiológicos incluem estresse emocional, dieta inadequada, fatores genéticos e, principalmente, uso contínuo ou indiscriminado de AINEs e infecção por *Helicobacter pylori* (JAIN et al., 2007; MUSUMBA et al., 2009).

Levando em conta o ponto de vista epidemiológico de sua importância, a úlcera péptica é uma patologia bastante dinâmica. Sua prevalência é difícil de ser avaliada, devido à subjetividade dos seus sintomas e a semelhança do quadro clínico com outras patologias (VERAS, 2007). Os indivíduos acometidos podem apresentar uma variedade de sintomas como dispepsia, dor epigástrica, desconforto abdominal, vômitos e sintomas de refluxo. Além disso, a úlcera péptica é a causa mais comum de condições mais complicadas, como a hemorragia e a úlcera

perfurativa que, por sua vez, estão associadas com alta mortalidade e morbidade (BARKUN; LEONTIADIS, 2010).

1.3. ETIOLOGIA

A úlcera péptica está entre as patologias mais graves do mundo. Inicialmente, era considerada uma doença de etiologia desconhecida, de evolução geralmente crônica, com períodos de ativação e períodos de repouso, resultantes da perda circunscrita de tecidos de regiões do trato digestivo expostas à ação agressiva do suco ácido-péptico (COELHO et al., 2005).

Hoje sabe-se que a patogenia é o resultado de um desequilíbrio entre os fatores de defesa da mucosa (tais como bicarbonato, muco, prostaglandinas, fluxo sanguíneo, óxido nítrico, fatores de crescimento epidérmico) e fatores agressivos que compreendem os agentes químicos, que podem ser endógenos (HCl, pepsina e bile) ou exógenos (etanol/AINEs) e agentes biológicos (*Helicobacter pylori*). Essa doença está associada ainda a outros fatores predisponentes relacionados a condições de vida, tais como: hábitos diários inadequados, ingestão de determinados alimentos, idade, fumo, estresse, ansiedade, predisposição hereditária, os quais atuam conjuntamente reduzindo a defesa da mucosa gástrica (GYAWALI et al., 2013).

1.4. MECANISMOS DE DEFESA DA MUCOSA GÁSTRICA

Como visto anteriormente, a integridade da mucosa gástrica é mantida devido ao balanço entre fatores agressores e mecanismos de defesa (ABDEL-SALAM et al., 2001).

Esses mecanismos de defesa são classificados em: pré-epitelial, epitelial ou sub-epitelial. O mecanismo pré-epitelial consiste em evitar o contato direto dos agentes lesivos com a mucosa gástrica, como por exemplo, a barreira formada por muco, bicarbonato e fosfolípidios superficiais. O mecanismo epitelial serve como uma segunda linha de defesa, as propriedades físicas da membrana e os complexos de junções organizados previnem a difusão de H^+ para a mucosa. As células epiteliais superficiais também protegem a mucosa por secretar muco e bicarbonato,

participam da renovação celular e iniciam respostas antioxidantes. O mecanismo sub-epitelial envolve a motilidade gastrointestinal, células de defesa e o controle da microcirculação sanguínea (MATSUI et al., 2011) (Figura 2).

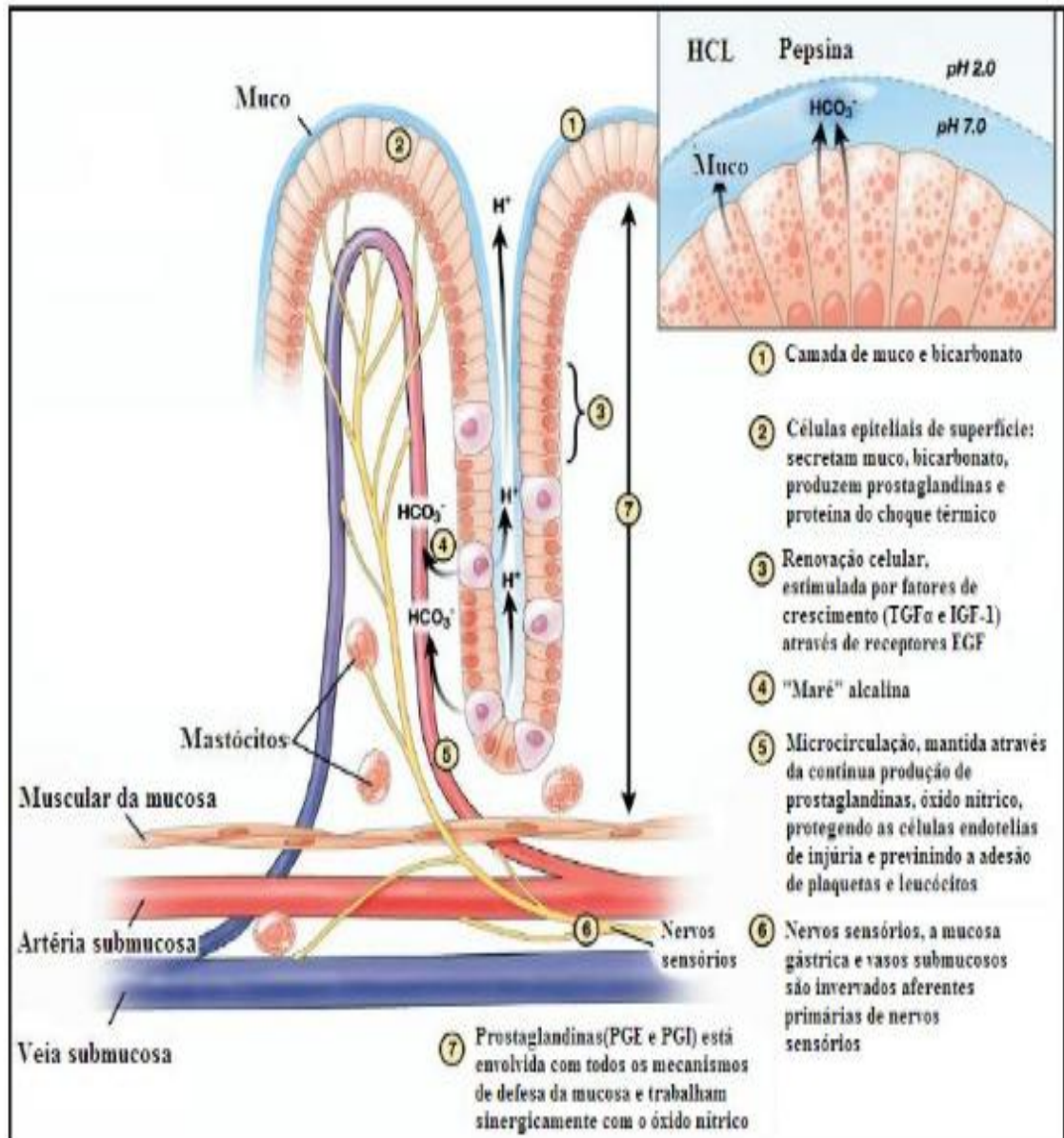


Figura 2: Mucosa Gástrica e Mecanismos de Defesa

Fonte: LAINE et al., 2008 – Adaptado

1.4.1. Defesa Pré-Epitelial

O primeiro nível de defesa é constituído pelos fatores secretados no lúmen incluindo ácido gástrico, muco, bicarbonato, imunoglobulinas e outras substâncias

antibacterianas como a lactoferrina (AL-JIBOURY; KAUNITZ, 2012). O ácido pode ser visto como a primeira linha de defesa da mucosa, por causa de sua importância na redução da possibilidade de colonização bacteriana no estômago. Igualmente, o muco secretado na superfície luminal tem um importante papel na prevenção da colonização bacteriana e translocação (WALLACE, 2001a). O muco também tem um papel importante na cicatrização das úlceras, acelerando a recuperação da mucosa lesada (MAITY et al., 2003). O bicarbonato armazenado no muco conserva o pH deste microambiente neutro, importante para proteção da mucosa contra o efeito de várias substâncias nocivas, entre as quais, o ácido gástrico. A regulação fisiológica desta secreção envolve vários fatores, como as prostaglandinas, óxido nítrico, peptídeos e fatores neuronais (ALLEN; FLEMSTROM; 2005).

1.4.2. Defesa Epitelial

A próxima linha de proteção da mucosa é constituída pelo próprio epitélio, que se encontra logo abaixo da camada de muco e também é uma barreira de proteção contra difusão passiva do ácido gástrico e da pepsina. Dispõe de um sistema eficaz de reparo rápido, que envolve a produção de fatores tróficos como, por exemplo, o fator de crescimento epidermal (EGF), garantindo a integridade da mucosa (MIZUSHIMA, 2007; HIARATA et.al., 2009).

1.4.3. Defesa sub-epitelial

Outro fator que contribui para a proteção gástrica é o suprimento de sangue oxigenado para o estômago, determinante para a integridade da mucosa gástrica. A elevação do fluxo sanguíneo é importante para a proteção da mucosa gástrica, quando a barreira protetora da mucosa do estômago é rompida e ocorre retrodifusão de H^+ para as células da mucosa (MAITY et al., 2003). Atribui-se o controle do fluxo sanguíneo gástrico principalmente às prostaglandinas endógenas (FUNATSU et al., 2007). Todos os mecanismos de defesa e reparo dependem de um suporte eficiente de fluxo sanguíneo. Situações de isquemia comprometem a proteção da mucosa gastrointestinal e podem levar a proliferação bacteriana e doenças sistêmicas (HOLZER, 2000)

Outro fator importante na manutenção da integridade da mucosa gástrica são as prostaglandinas (PGs) que são derivados 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 diferentes ácidos graxos essenciais, entre eles, o ácido araquidônico, através das enzimas cicloxigenases (COX) (DEY; LEJEUNE; CHADEE, 2006).

Existem duas formas de cicloxigenase, a COX-1 e a COX-2. Já foram descritas variantes da COX-1 que retêm a atividade enzimática, uma das quais foi chamada de “COX-3” (HOOGERWERF; PASRICHA, 2006). Enquanto a isoforma COX-1 (constitutiva) produz a maior parte das prostaglandinas na mucosa gástrica normal, a COX-2 (induzida) atua como um fator importante na cicatrização das úlceras. Inicialmente acreditou-se que a COX-2 contribuía para a cicatrização das úlceras unicamente através da produção de prostaglandinas. Entretanto, estudos sugerem que a inibição da COX-2 aumenta o tempo de cicatrização das úlceras tanto por via dependente quanto independente de prostaglandinas (TARNAWSKI et al., 2013).

As prostaglandinas possuem um papel importante mediando muitos aspectos da defesa da mucosa gastrointestinal (MAITY et al., 2003). A principal consequência da redução na produção de PG, que pode contribuir para a patogênese da ulceração da mucosa gastroduodenal, inclui a redução na secreção de muco, inibição da secreção de HCO_3^- , redução no fluxo sanguíneo da mucosa, alteração na estrutura microvascular, e um aumento na secreção ácida gástrica e de pepsinogênio (FORNAI et al., 2005).

Outra substância de importância na proteção gástrica é o óxido nítrico (NO), reconhecido recentemente como um mediador fundamental nos mecanismos de defesa gástrica, devido a sua habilidade de aumentar o fluxo sanguíneo da mucosa e a produção de muco, além de inibir a aderência de neutrófilos às células endoteliais (CORUZZI et al., 2000).

O óxido nítrico (NO) é sintetizado pela NO sintase (NOS) a partir do oxigênio molecular (O_2) e L-arginina. Existem três isoformas conhecidas da NOS: uma forma induzida - iNOS (expressa em macrófagos, células de Kupffer, neutrófilos, fibroblastos, músculo liso vascular e células endoteliais em resposta a estímulos patológicos como microrganismos invasores) e duas isoformas constitutivas (cNOS),

que estão presentes em condições fisiológicas no endotélio (eNOS) e nos neurônios (nNOS) (CHO, 2001; UCHIDA et al., 2001).

Ainda que a produção de NO pela cNOS seja importante na manutenção da integridade da mucosa gástrica, estudos demonstram que o NO atua de maneira bifásica na resposta ulcerogênica da mucosa gastrointestinal dependendo da isoforma da NOS, ou seja, o NO produzido pela cNOS apresentaria em efeito protetor, e o NO originário da iNOS teria um efeito próulcerogênico (NISHIO et al., 2006).

Ultimamente, o óxido nítrico tem sido reconhecido como um mediador fundamental nos mecanismos de defesa gástrica. Em vários estudos, foram demonstrados que as lesões na mucosa gástrica induzidas por agentes químicos são reduzidas pela administração de NO e agravadas com a sua remoção. Efeito este que pode estar ocorrendo devido ao aumento do fluxo sanguíneo da mucosa promovido pelo NO ou ainda por promover um aumento na liberação de muco gástrico (BAYIR et al., 2006).

Estudos demonstraram que a administração de L-NAME (inibidor da NOS) acentua as lesões gástricas induzidas por etanol e aumenta a atividade da H^+,K^+ -ATPase, enquanto doadores de NO (nitroprussiato) reparam as lesões induzidas por etanol e inibem a atividade ATPásica em ratos (BULUT et al., 1999).

Outro mecanismo de defesa da mucosa gástrica é representado pelo sistema antioxidante que representa a defesa do organismo contra as espécies reativas de oxigênio (EROs) ,e são divididos em dois tipos principais: os enzimáticos e os não enzimáticos. As EROs geradas constantemente nas células pelo metabolismo do ácido araquidônico, ou em plaquetas, macrófagos e células musculares lisas também podem contribuir de forma significativa para o dano na mucosa gástrica (REPETTO; LESSUY, 2002). O ânion superóxido (O_2^-), o radical hidroxil ($\cdot OH$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) são moléculas altamente reativas que interagem indiscriminadamente com macromoléculas essenciais, como o DNA, as proteínas e lipídeos. Assim, defesas celulares antioxidantes são necessárias para manter a homeostase celular (CNUBBEN et al., 2001).

O aumento dos níveis intracelulares de EROs, a diminuição das defesas antioxidantes, ou ambos, resulta no estresse oxidativo, que pode ser prevenido tanto por ação enzimática quanto por defesas antioxidantes químicas. As enzimas que promovem a primeira linha de defesa contra o O_2^- e o H_2O_2 incluem a superóxido

dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutiona peroxidase (GPx) (CNUBBEN et al., 2001).

A superóxido dismutase (SOD) (BRZOZOWSKI et al., 2001), se apresenta nas formas citoplasmática, mitocondrial e extracelular. A SOD remove o O_2^- do ambiente celular pela conversão em H_2O_2 , o qual é menos lesivo, e posteriormente é metabolizado pela CAT em oxigênio e água (MICHIELS et al., 1994); ou ainda, o H_2O_2 pode ser reduzido pela GPx, utilizando a glutiona reduzida (GSH) como substrato (DICKINSON; FORMAN, 2002) (Figura 3).

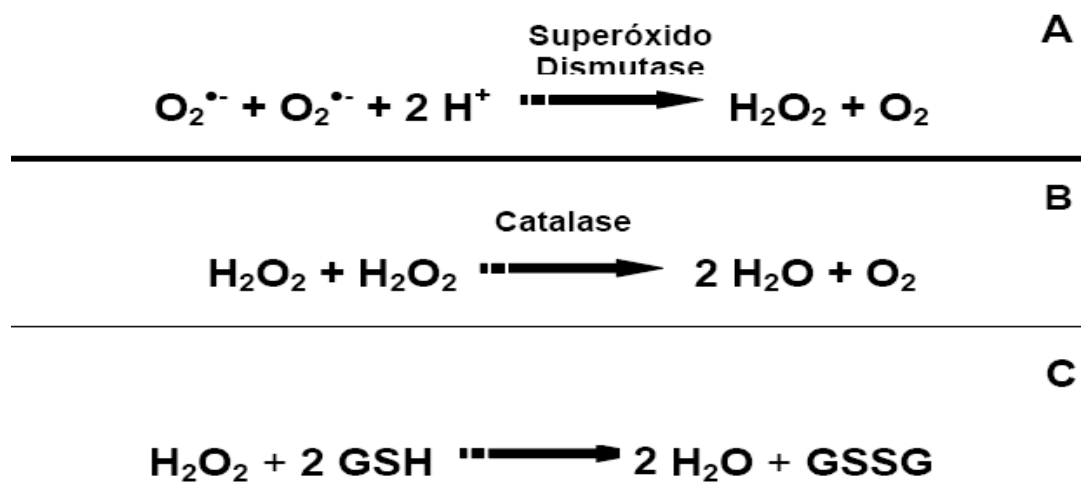


Figura 3: Reações catalisadas pelas enzimas superóxido dismutase (A), catalase(B) e glutiona peroxidase (C), (adaptado de CNUBBEN *et al.*, 2001).

A segunda linha de defesa antioxidante é realizada por alguns compostos de moléculas químicas pequenas, como os compostos sulfidrilicos não proteicos (SH-NP), que são substâncias que apresentam em sua composição grupamentos tióis (-SH) (CNUBBEN et al., 2001). O GSH, por exemplo, é um tripeptídeo com alta capacidade doadora de elétrons devido ao grupamento tiol (-SH) na porção cisteína. Está presente em grande quantidade na mucosa gástrica (KONTUREK et al., 2000), onde desempenha importante papel na manutenção da integridade gástrica, particularmente quando as espécies reativas de oxigênio estão envolvidas na fisiopatologia do tecido lesado (KIMURA et al., 2001).

Os grupamentos sulfidrílicos podem atuar direta ou indiretamente em diversos processos biológicos, tais como, síntese de proteínas, manutenção do fluxo sanguíneo, integridade da camada de muco-bicarbonato gástrico e metabolismo

(ROVER; HOEHR; VELLASCO, 2001). Dessa forma, enquanto os mecanismos protetores e agressores permanecerem em equilíbrio, a mucosa gástrica continuará saudável. Quando os fatores agressores excederem os fatores protetores há a necessidade do tratamento das lesões gástricas.

1.5. A TERAPÊUTICA ATUAL DA ÚLCERA PÉPTICA

Como forma de proteger a mucosa do ácido gástrico, aumentar a cicatrização e prevenir a recorrência da úlcera, o controle farmacológico da secreção ácida se faz necessário. As estratégias e agentes terapêuticos atualmente utilizados incluem: os antiácidos, antagonistas de receptores H_2 , inibidores de bomba de prótons, agentes pró-cinéticos e citoprotetores da mucosa (NAM et al., 2011)

Os antiácidos, tais como o bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio ou preparações combinadas, são substâncias amplamente utilizadas cujo mecanismo de ação consiste na neutralização ácida intraluminal (AIHARA et al., 2003). Apesar de serem efetivos e de baixo custo (DRUGDEX, 2010a), podem reduzir a biodisponibilidade oral de um grande número de fármacos e de minerais presentes em suplementos alimentares (SRINIVAS, 2009; TAYLOR et al., 2010). Os efeitos adversos comuns incluem náusea, distensão abdominal, flatulência, diarreia e constipação (JAIN et al., 2007).

Os antagonistas dos receptores H_2 compreendem agentes como ranitidina, cimetidina, famotidina e nizatidina. São fármacos semelhantes à histamina, os quais são amplamente prescritos para o tratamento de úlceras pépticas, cujo mecanismo de ação consiste na inibição da secreção ácida por competirem de modo reversível com a histamina pela ligação aos receptores H_2 e interferem muito pouco na função de outros tecidos que possuem receptores H_2 , desencadeando seus efeitos principalmente sobre a fisiologia da secreção gástrica (HOOGERWERF; PASRICHA, 2003).

Uma vez que os antagonistas de receptor H_2 elevam o pH gástrico, inibem o sistema enzimático hepático do citocromo P-450 e sofrem secreção tubular renal, é possível que ocorram interações medicamentosas com outros fármacos que compartilham essas mesmas vias. Algumas dessas interações são clinicamente relevantes, como é o caso da interação que ocorre com a teofilina e a varfarina,

quando o sistema enzimático do citocromo P-450 é inibido pela cimetidina e ranitidina, situação na qual é necessário monitoramento terapêutico (SAX, 1987).

Os antagonistas dos receptores H₂ em geral são bem tolerados, com efeitos adversos observados em apenas 1,5% dos pacientes, os quais abrangem confusão mental, ginecomastia, nefrite intersticial, além de interagir com enzimas do complexo enzimático citocromo P450 (SHUBERT; PERUA, 2008).

Os inibidores de bomba de prótons (IBPs), compreendem agentes como omeprazol, lansoprazol, rabeprazol e pantoprazol, cujo mecanismo de ação consiste na inibição da secreção ácida em seu último estágio, por inibição irreversível da H⁺/K⁺-ATPase na membrana canicular das células parietais. Esses fármacos apresentam boa especificidade e atividade, sendo considerados, em estudos clínicos, superiores aos antagonistas de receptor H₂ em doses padrão (BROWN et al., 2006; LEONTIADIS et al., 2007; MALFERTHEINER et al., 2009). Contudo, existem limitações como a necessidade de sua administração antes de uma refeição para que o efeito máximo seja atingido. Para que a inibição ocorra, as bombas de prótons precisam ser expressas nas células parietais, e essa expressão só ocorre quando essas células estão ativamente secretando o ácido, por exemplo, antes de uma refeição. Essa limitação pode ter efeito significativo na adesão do paciente ao tratamento. Além disso, os IBPs são degradados em meio ácido e, por isso, são administrados em formulações que protegem o fármaco até seu local de absorção, o duodeno. A essa característica se atribui a ausência do início rápido do efeito, que é uma propriedade desejável no alívio sintomático (WALLACE; FERRAZ, 2010).

Embora sejam considerados relativamente seguros (TOLIA; BOYER, 2008; THOMSON et al., 2010), os fármacos antissecretores podem apresentar como inconveniente a supressão ácida extrema. A baixa concentração de ácido pode desencadear infecções entéricas como febre tifoide, cólera e disenteria (JAIN et al., 2007). Alguns estudos ainda sugerem que a hipoacidez, associada ao uso prolongado de IBPs, pode aumentar o risco de fraturas ósseas em pacientes idosos com baixo consumo de cálcio (YU et al., 2008). Também são descritos como efeitos adversos com o uso prolongado a hipergastrinemia, aumento da hiperplasia de pólipos gástricos e adenocarcinoma em pacientes susceptíveis, além de efeito “rebote” na secreção ácida quando o tratamento é interrompido (MCCARTHY, 2010).

A busca de outros agentes, além das drogas que promovem a neutralização ou inibição da secreção ácida para a cicatrização da úlcera tem aumentado. Os

agentes pró-cinéticos atuam sobre diversos receptores para estimular o esvaziamento gástrico. Já os agentes citoprotetores são capazes de potencializar os mecanismos de proteção da mucosa e/ou proporcionar uma barreira física sobre a superfície da úlcera (HAWKINS; HANKS, 2000)

Os agentes pró-cinéticos, tais como, o cloridrato de metoclopramida, a bromoprida e a domperidona são antagonistas dopamínicos do receptor D₂, que estão localizados no tubo digestivo. O bloqueio principalmente deste receptor resulta em maior quantidade do neurotransmissor acetilcolina (ACh) na sinapse, que é responsável pelo fechamento e manutenção do tônus do esfíncter esofágico inferior, evitando o refluxo gástrico, além de contribuir para o esvaziamento esofágico e gástrico (OH; PASRICHA, 2013)

Dentre os agentes citoprotetores mais conhecidos está o misoprostol, um análogo estável de prostaglandina E1 (PGE1) que inibe a secreção ácida gástrica, tanto basal quanto a que ocorre em resposta aos alimentos, à histamina, pentagastrina e cafeína através de uma ação direta sobre a célula parietal (RANG et al., 2007). Mantém a barreira da mucosa gástrica e o fluxo sanguíneo da mucosa (HAWKINS; HANKS, 2000). Foi demonstrado que o misoprostol é efetivo na profilaxia da úlcera gástrica em pacientes submetidos a tratamentos com AINEs (BALLINGER, 1994; LAINE et al., 2008). No entanto, esse fármaco apresenta efeitos adversos como diarreia e cólicas abdominais, sendo seu uso restrito principalmente devido ao seu efeito abortivo (JAIN et al., 2007).

Outro agente citoprotetor é o sucralfato que consiste num complexo de hidróxido de alumínio e sacarose que exerce efeito protetor direto na mucosa gástrica ao inibir a hidrólise proteica mediada por pepsina. Foram propostos como mecanismos de citoproteção a estimulação da síntese de PGs, absorção de pepsina e estimulação da produção local de fator de crescimento epidermal (EGF) (JAIN et al., 2007). Apresenta boa efetividade no tratamento de úlceras gástricas, no entanto, quanto ao alívio da dor, é inferior aos antagonistas-H₂ e aos IBPs. Como o sucralfato não é absorvido é considerado relativamente seguro apesar de poder interferir na absorção de outros fármacos (ex.: varfarina, fenitoína, tetraciclina) (DRUGDEX, 2010b).

Quando a úlcera péptica está associada à infecção por *H. pylori*, o tratamento é feito através de uma combinação de inibidores de bomba protônica ou antagonista de receptor H₂ com dois antibióticos por um período de 7 a 10 dias, sendo que a

tendência atual é tratar inicialmente durante apenas sete dias (MALFERTHEINER et al., 2009).

Deste modo, apesar dos grandes progressos com o aparecimento de novas terapêuticas, refletindo na diminuição de morbidade e mortalidade dos pacientes, a abordagem farmacológica da úlcera péptica ainda não é satisfatória, uma vez que na maioria das vezes os fármacos se restringem a atuar de maneira sintomática e paliativa, sendo que a situação ideal seria a busca da cura.

Nesse contexto, os produtos destinados para o tratamento das desordens gástricas são muito procurados na prática da automedicação. Embora existam vários medicamentos bastante utilizados no tratamento de distúrbios gastrintestinais, muitos destes fármacos produzem variados efeitos adversos. Assim, os produtos derivados de plantas medicinais têm mostrado resultados promissores no tratamento das doenças gastrintestinais (SCHMEDA-HIRSCHMANN; YESILADA, 2005), seja como fonte de desenvolvimento de novas ferramentas farmacológicas ou como produto adjuvante no tratamento das úlceras gástricas (ARRIETA et al. 2003).

1.6. PRODUTOS NATURAIS E ATIVIDADE GASTROPROTETORA

Por muitos séculos o uso de plantas medicinais foi o único recurso terapêutico disponível para inúmeros grupos étnicos e, hoje em dia, as plantas ainda são utilizadas na medicina tradicional para tratar, aliviar ou prevenir muitas doenças (KAILEH et al., 2007). Atualmente, cerca de 50% dos medicamentos são de origem sintética e cerca de 30% são de origem vegetal, isolados ou produzidos por semi-síntese, ou seja, advém direta ou indiretamente de produtos naturais (RODRIGUES, 2008). Atropina, ácido salicílico, artemisinina, digoxina, morfina, reserpina, taxol, tubocurarina, vincristina e vinblastina são alguns exemplos de fármacos derivados de plantas medicinais. A grande maioria dessas drogas obtidas a partir de plantas foi descoberta através da investigação das curas tradicionais e conhecimentos populares (GILANI, 2005).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, 80% da população mundial utilizam práticas tradicionais nos seus cuidados básicos de saúde e 85% destes utilizam plantas ou preparações destas. Entretanto, poucas plantas (menos de 10%) têm estudos científicos para validação de sua qualidade, segurança e eficácia

(CALIXTO, 2005). A América Latina abrange grande parte da biodiversidade mundial, e o Brasil detêm aproximadamente de 15 a 20% de todas as plantas e micro-organismos existentes. Apesar disso, estima-se que não mais do que 25.000 espécies de plantas no mundo tem sido objeto de algum tipo de investigação científica (CALIXTO, 2005). Embora o Brasil possua a mais rica biodiversidade do mundo, nosso país não tem uma atuação destacada no mercado mundial de fitoterápicos, ficando inclusive atrás de países menos desenvolvidos tecnologicamente (YUNES et. al., 2001).

Em contraste ao desenvolvimento de drogas sintéticas que requerem alto custo e vários anos de pesquisa necessários para o seu desenvolvimento, a produção de fitoterápicos demanda consideravelmente menos dinheiro e mostra ser perfeitamente possível em países em desenvolvimento, como o Brasil (CALIXTO, 2000). Sobretudo na região Nordeste, o uso de plantas medicinais e preparações caseiras assume importância fundamental no tratamento das patologias que afetam as populações de baixa renda, tendo em vista a deficiência da assistência médica, a influência da transmissão oral dos hábitos culturais e a disponibilidade da flora (RATES, 2001). Este fato aliado à escassez de estudos farmacológicos para a maioria das espécies vegetais demonstra o enorme potencial do estudo de plantas para a descoberta de novas moléculas terapeuticamente úteis (FOGLIO et al., 2006).

É possível encontrar na literatura trabalhos que demonstram a ação gastroprotetora de plantas medicinais e de substâncias isoladas a partir destas (BROZOWSKI et. al., 2005; NAVARRETE et. al., 2005; NARAYAN et. al., 2005; ANDREO et. al., 2006; DA ROCHA LAPA et. al., 2007). Os compostos obtidos a partir de plantas medicinais com atividade antiulcerogênica apresentam estruturas químicas diversas e distintos mecanismos de ação. Nesse contexto, as plantas medicinais e as substâncias isoladas como os terpenos, xantonas, flavonóides, alcalóides, glicosídeos, saponinas e polissacarídeos, apresentam importância como agentes terapêuticos, visto sua ampla utilização na medicina popular, no tratamento de distúrbios gástricos tais como úlceras gástricas e gastrites (SCHMEDA-HIRSCHMANN; YESILADA, 2005).

Neste sentido, estudos anteriores comprovaram a eficácia de alguns produtos naturais para o tratamento de doenças gastrintestinais. Por exemplo, a capsaicina (derivada de pimentas do gênero *Capsicum*) protegeu a mucosa gástrica em

voluntários sadios que fizeram uso de ácido acetilsalicílico (YEOH et al., 1995). O extrato obtido a partir das folhas e frutos de *Sapindus saponaria* L., rico em triterpenos pentacíclicos, demonstrou possuir atividades antiulcerogênica e antissecreção gástricas (MEYER et al., 2002). A diidro-epideoxiartenuína b, isolada de *Artemisia annua*, apresentou ação antiulcerogênica, estimulando a produção de muco através do aumento dos níveis gástricos de prostaglandinas (FOGLIO et al., 2002; DIAS, 2004). Já pacientes tratados com extrato de *Maytenus ilicifolia* (espinheira-santa) por 28 dias apresentaram melhora significativa em relação ao grupo placebo, no que diz respeito à sintomatologia dispéptica global, e principalmente nos sintomas de azia e gastralgia (SANTOS-OLIVEIRA et al, 2009). Muitas outras espécies vegetais são empregadas popularmente como *Calendula officinalis* L. (calêndula) e *Matricaria recutita* L. (camomila), utilizadas devido às suas atividades anti-inflamatória, antiúlcera gástrica e antiespasmódica (SARTORI, et. al. 2003). Preparações farmacêuticas contendo extratos de folhas de *Peumus boldus* (boldo) são popularmente empregadas devido a suas propriedades digestivas, tais como, estimulante de secreções gástricas, facilitando a digestão, antidispéptico e antiespasmódico (JIMÉNEZ; SPEISKY 2000).

Substâncias, obtidas a partir de plantas, com atividade antiulcerogênica, exercem seus efeitos estimulando os fatores de proteção da mucosa gástrica, aumentando a síntese de prostaglandina e/ou estimulando a secreção de muco e bicarbonato, ou ainda inibindo a secreção ácida (BORRELLI; IZZO, 2000; LEWIS; SHAW, 2001).

Deste modo, a confirmação ou negação da presença de atividade farmacológica em plantas consideradas pela população como úteis, por exemplo, para o tratamento de distúrbios gástricos e de motilidade do trato gastrintestinal, muito contribuiria para uma aplicação mais racional, segura e econômica de suas propriedades terapêuticas, especialmente para as populações de baixa renda (MATOS, 1998). Assim, ensaios farmacológicos e toxicológicos são necessários para plantas medicinais, a fim de orientar melhor seu uso, pois o conhecimento inadequado da dose, da parte empregada e das propriedades terapêuticas de espécies vegetais, pode acarretar sérios problemas ao indivíduo. Em face do exposto, faz-se necessário o desenvolvimento de novas opções terapêuticas para o tratamento da úlcera gástrica. Neste contexto destaca-se *Pilosocereus gounellei* (xiquexique) planta da família das cactáceas utilizada pela população para o

tratamento de processos inflamatórios, mas que apresenta em sua composição compostos químicos da classe dos triterpenos, esteroides e alcaloides, relacionados à presença de atividade gastroprotetora em outras plantas (SOUZA; SILVA, 2006).

1.7. *Pilosocereus gounellei* (A. Weber ex K. Schum.) Bly. Ex Rowl

A família Cactaceae pertence à ordem Caryophyllales, que possui cerca de 15 famílias (JUDD et al. 1999). Compreende aproximadamente 124 gêneros e aproximadamente 1.440 espécies de distribuição quase exclusivamente neotropical (HUNT et al., 2006). No Brasil, a família Cactaceae está representada por cerca de 37 gêneros e 233 espécies (ZAPPI et al. 2007, CALVENTE, 2010). Dentre os maiores gêneros no Brasil destacam-se: *Rhipsalis* (35 espécies brasileiras no total de 37), *Melocactus* (21 espécies) e *Pilosocereus* (38 espécies brasileiras no total de 48 espécies) (HUNT et al., 2006).

A espécie *Pilosocereus gounellei* (A. Weber ex K. Schum.) Bly. Ex Rowl, popularmente conhecido como “xiquexique”, “alastrado”, é uma cactácea de tronco ereto com galhos laterais afastados e descrevendo suavemente uma curva ampla em direção ao solo. Seus ramos são compostos por fortes espinhos de coloração verde-opaca, atingindo altura de 3,75m, com diâmetro da copa variando entre 1,45 a 3,27m. Suas flores são tubulosas com 15 a 17 cm de comprimento de cor branca. É uma espécie endêmica do Nordeste do Brasil, ocorrendo desde o Maranhão até a Bahia, sendo comumente observada nas áreas mais secas do semiárido nordestino, em solos rasos, em cima de rochas e se multiplica regularmente, cobrindo extensas áreas da caatinga (CAVALCANTI; RESENDE, 2007).

Seu uso medicinal pela população do semiárido se faz pela ingestão do chá, obtido pela decocção das raízes, contra inflamações na próstata (AGRA et al., 2008), mas também pelo uso da pomada do miolo macerado das partes aéreas em lesões na pele, dentre outros (ANDRADE, MARQUES, ZAPPI, 2006). Em estudos de caracterização fitoquímica, observou-se, na polpa de xiquexique, a presença de cumarinas, flavonóides e traços de saponinas (MEIADO et al., 2009). A figura 04 ilustra detalhes da espécie de *Pilosocereus gounellei*.



Figura 4: *Pilosocereus gounellei*

Fonte:(<http://obiomacaatinga.blogspot.com.br/2013/01/xique-xique-pilocereus-gounellei.html>)

1.8. CONSTITUINTES QUÍMICOS ISOLADOS DO *Pilosocereus gounellei*

A análise fitoquímica com as cascas do caule de *Pilosocereus gounellei* permitiu até momento o isolamento de triterpenos, esteroides e feofitinas, e das raízes foram isolados alcaloides (SOUZA; SILVA, 2006).

Os triterpenos possuem inúmeras atividades biológicas, entre as quais se destacam: cardioprotetora (SUDHAHAR, et al. 2007), gastroprotetora (PERTINO, et al. 2007), anti-inflamatória (MEDEIROS, et al. 2007), antitumoral (BRAGA, et al. (2007), leishmanicida (DELGADO-MENDEZ, et al. 2008) e anti-hiperglicêmica (SATO, et al. 2007).

Na literatura são descritos efeitos antiulcerogênicos de triterpenos isolados de várias espécies vegetais. Por exemplo, a resina de *Protium heptaphyllum* é rica em triterpenos pentacíclicos do tipo α - e β -amirina, que possuem atividade gastroprotetora em vários modelos de lesões gástricas (OLIVEIRA, 2005).

Podemos citar também, que o extrato obtido a partir das folhas e frutos de *Sapindus saponaria* L. rico em triterpenos pentacíclicos, apresentou significativa atividade secretória no modelo do piloro ligado em ratos, diminuindo o volume da secreção gástrica, a concentração de ácido clorídrico e o pH (MEYER et al., 2002). Além disso, espécies nativas da floresta atlântica, como *Maytenus aquifolium*, *Soroceae bomplandii* e *Zolernia ilicifolia*, conhecidas como “espinheiras santas”, são tradicionalmente utilizadas como analgésicas e antiulcerogênicas. Dentre os principais constituintes foram encontrados triterpenos, os quais podem estar relacionados com a gastroproteção observada nestas plantas, seja por aumento dos fatores de proteção como a estimulação ou manutenção da síntese de prostaglandinas em altas concentrações ou pela atividade antioxidante (GONZALEZ et al., 2001).

Estudos descrevem ainda efeito gastroprotetor de alcalóides. Por exemplo, o extrato das inflorescências de *Senecio brasiliensis* apresentou efeito gastroprotetor em diversos modelos animais devido à presença de alcaloides pirrolizidínicos (TOMA et al., 2004). Algumas espécies do gênero *Berberis* contêm matrina e oximatrina, alcaloides que também possuem atividade gastroprotetora (LEWIS; HANSON, 1991).

Vários esteróides tem demonstrado possuir atividade antiúlcera (BORRELLI; IZZO, 2000; LEWIS; HANSON, 1991; NAVARRETE et al., 2002). Estudos mostraram que é necessária a presença do grupamento hidroxila na posição C-3 de esteróides e de triterpenos para que exerçam a atividade antiúlcera (NAVARRETE et al., 2002). Por exemplo, já foi relatado que esteróides do tipo ecdisterona e rubrosterona estão presentes na espécie *Pfaffia glomerata* e ambos possuem o grupamento hidroxila em C-3 responsável pela atividade antiúlcera (SHIOBARA et al., 1993).

Sabendo-se do potencial farmacológico dos compostos isolados do EECPG e EERPG citados acima, do uso medicinal pela população e tendo em vista que não há relatos sobre a atividade antiúlcera do *Pilosocereus gounellei* na literatura, é importante o estudo com esta espécie para avaliar sua possível atividade gastroprotetora. Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo estudar a atividade gastroprotetora dos extratos etanólicos obtidos, respectivamente, a partir das cascas do caule e das raízes de *Pilosocereus gounellei* (EECPG e EERPG) em modelos agudos de lesões gástricas em camundongos e ratos, investigando seus possíveis mecanismos de ação.

2.0. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

- Investigar a presença de atividade gastroprotetora dos extratos etanólicos obtidos a partir das cascas do caule e das raízes de *Pilosocereus gounellei* (A. Weber ex K. Schum.) Bly. Ex Rowl (Cactaceae) (EECPG e EERPG, respectivamente), em modelos agudos de lesões gástricas em camundongos e ratos e seus possíveis mecanismos de ação.

2.2. Objetivos Específicos

- Determinar a toxicidade aguda dos extratos EECPG e EERPG em camundongos;
- Averiguar o efeito do EECPG e EERPG em modelo agudo de úlcera gástrica induzida por etanol absoluto em camundongos;
- Investigar o efeito do EECPG e EERPG em modelo de úlcera gástrica por isquemia e reperfusão;
- Avaliar o efeito de EECPG e EERPG em modelos de úlcera gástrica por estresse e retenção a frio em ratos;
- Estudar o efeito do EECPG e EERPG sobre a secreção gástrica (volume, pH e concentração de íons hidrogênio), através do modelo de ligadura de piloro em ratos;
- Determinar a participação de grupos sulfidrila no possível efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG, utilizando o modelo de úlcera gástrica

induzida por etanol absoluto em ratos pré-tratados com N-etilmaleimida (NEM).

- Avaliar a participação das prostaglandinas no possível efeito protetor gástrico do EECPG e EERPG, no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol absoluto em camundongos pré-tratados com Ibuprofeno.
- Determinar a participação da via óxido nítrico sintase (NOS) na possível citoproteção do EECPG e EERPG, utilizando o modelo de úlcera gástrica induzida por etanol absoluto em camundongos pré-tratados com NG-nitro-L-arginina-metil-éster (L-NAME).

3.0. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Animais utilizados

Foram utilizados Camundongos Swiss de ambos os sexos (25-35 g) e ratos Wistar de ambos os sexos (180-250 g), de 3 a 4 meses de idade, provenientes do biotério setorial do Núcleo de Pesquisas em Plantas Mediciniais (NPPM) da Universidade Federal do Piauí – UFPI, mantidos a temperatura de $24 \pm 1^\circ \text{C}$ e ciclo de claro e escuro de 12 h com água e ração à vontade. Os animais foram colocados em jejum de 18 h antes da realização dos experimentos. A eutanásia foi realizada com sobredose anestésica (tiopental sódico, 100 mg/kg, i.p.). Nos protocolos envolvendo cirurgia, os animais foram anestesiados por uma associação de cloridrato de xilazina (5 mg/kg) e cloridrato de cetamina (45 mg/kg) intramuscular, sendo refeita a anestesia sempre que o animal apresentasse sinais de recuperação, de acordo com a recomendação do médico veterinário professor Dr. Rozeverter Moreno Fernandes (CRMV-PI 0290) e resolução Nº 1000, de 11 de maio de 2012. Todos os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal – CEEA/UFPI, com o número de parecer 077/11.

3.2. Coleta do material botânico

A espécie *Pilosocereus gounellei* foi coletada no município de Boa Vista - PB, em novembro de 2010. Sua identificação botânica foi realizada pelo Prof. Dr. Leonardo Pessoa Felix (DF/CCA/UFPB) sendo uma exsicata depositada no Herbário Prof. Jaime Coelho de Moraes do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal da Paraíba (CCA/UFPB) sob o código 15.437.

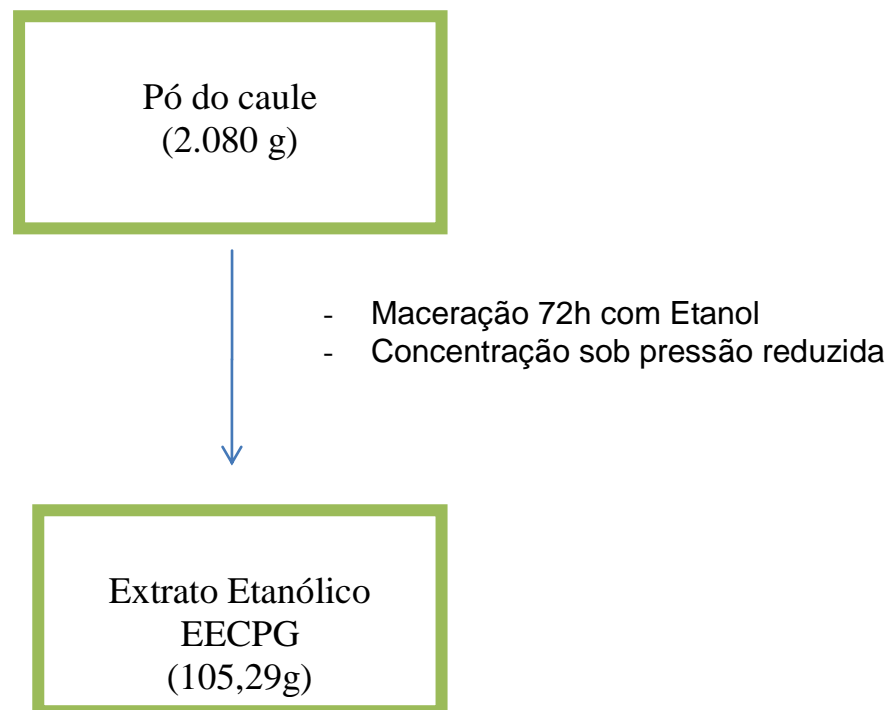
3.2.1. Processamento da planta

O material coletado (raiz e caule) foi desidratado em estufa com ar circulante a 40°C durante 72 horas. Em seguida, as raízes e caules foram triturados

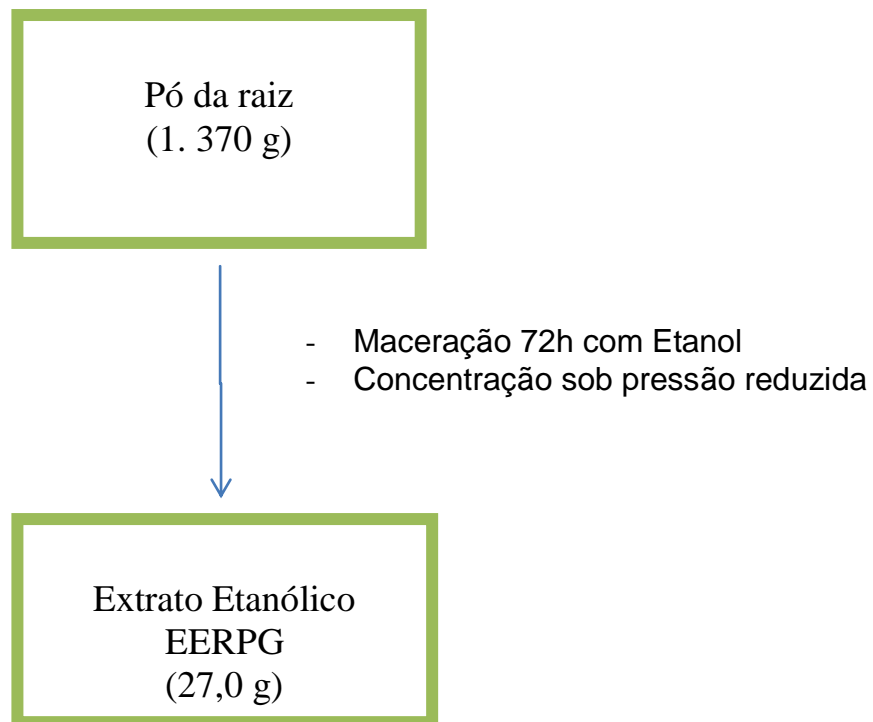
isoladamente em moinho mecânico fornecendo 1.370 g do pó da raiz e 2.080 g do pó do caule (Esquema 1 e 2).

3.2.2. Obtenção do extrato etanólico

Os pós do caule e da raiz (2.078,92 g e 1.370 g, respectivamente) foram submetidos isoladamente à maceração durante 72 horas a temperatura ambiente, utilizando-se como líquido extrator etanol a 95%, e o processo repetido exaustivamente, resultando nas respectivas soluções extrativas, que foram filtradas e concentradas em evaporador rotativo, obtendo-se 105,29 g do extrato etanólico bruto do caule e, 27,0 g do extrato etanólico bruto da raiz (Esquema 1 e 2, respectivamente).



Esquema 1: obtenção do extrato etanólico bruto do Caule de *Pilosocereus gounellei*



Esquema 2: obtenção do extrato etanólico bruto da raiz de *Pilosocereus gounellei*

3.2.6. Diluição do Extrato e das drogas

Todas as soluções foram preparadas imediatamente antes de cada experimento, utilizando-se como veículo Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%. As concentrações dos extratos de *Pilosocereus gounellei* e fármacos foram ajustadas de acordo com o tratamento para administração em um volume de 5 mL/kg para ratos e 10 mL/kg para camundongos.

3.3. Drogas e Reagentes

Utilizou-se Álcool etílico P.A. 99,6% (Quimex, Brasil); Carbenoxolona (Sigma, U.S.A); Cimetidina (Tagamet) (Glaxo Smithkline, Brasil); Cloridrato de Xilazina injetável 10mL (Syntec, Brasil); Cloridrato de Cetamina injetável 10mL (Syntec, Brasil); Ibuprofeno (Sigma, U.S.A); N-acetilcisteína (Fluimucil) 200 mg granulado Zambon (Brasil); N-etilmaleimida; NG-nitro-L-arginina-metil-éster Sigma (USA); L-arginina (Sigma,USA); Tween 80 (Sigma, USA).

3.4. Equipamentos Laboratoriais

Os equipamentos laboratoriais utilizados foram: Agitador de tubos (VORTEX, AP 56 PHOENIX); Balança Analítica (modelo – AR2140) (OHAUS, U.S.A); Balança Digital para pesar animais (Plenna, U.S.A); Centrífuga (Sigma Laboratory centrifuges, U.S.A); Freezer; Homogeneizador (Marconi, Bosch, Piracicaba, Brasil); pH-metro digital (Tecnal, Brasil).

3.5. Atividade Farmacológica

3.5.1. Toxicidade Aguda

3.5.1.1. Avaliação da Toxicidade Aguda em Camundongos e Determinação da DL₅₀

Para a avaliação da toxicidade aguda do EECPG e EERPG, seguindo as diretrizes da OECD (Organization for Economic Co-operation and Development), Guideline 423, foram utilizados 6 camundongos Swiss, pesando entre 25-30 g, distribuídos em grupos de 03 machos e 03 fêmeas e tratados com uma dose única de 2.000 mg/kg do EECPG e EERPG por via oral. Os animais foram mantidos em caixas, em sala com ciclo claro-escuro de 12 horas e temperatura de $24 \pm 1^\circ \text{C}$. Permaneceram em jejum 18 horas antes da administração dos extratos e voltaram a receber ração e água somente 4 horas após a administração dos extratos (BRITO, 1994). Foram observados nos primeiros 30, 60, 120, 180 e 240 minutos e a cada 24 horas durante 14 dias, observando-se o aparecimento de parâmetros tais como alteração da locomoção, frequência cardíaca e respiratória, piloereção, diarreia, sialorréia, hipnose, convulsões. O número total de mortos em cada grupo foi quantificado até o final de um período de 14 dias para se estimar a dose letal média (DL₅₀) seguindo as diretrizes OECD Guideline 423/2001.

3.5.2 Avaliação da Atividade Gastroprotetora

3.5.2.1. Lesões Gástricas Induzidas por Etanol Absoluto

Após jejum de sólidos de 18 h, os camundongos foram divididos em grupos e tratados por via oral, com veículo (Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%,

0,1mL/10 g), EECPG (100, 200 e 400 mg/kg), EERPG (100, 200 e 400 mg/kg) ou carbenoxolona 100 mg/kg (controle positivo). Uma hora após os tratamentos as lesões gástricas foram induzidas pela administração oral de etanol absoluto (0,2 mL/animal). Decorridos 30 min. após a administração do etanol, os animais foram eutanasiados com sobredose anestésica (tiopental sódico, 100 mg/kg, i.p.). Seus estômagos foram retirados e abertos pela curvatura maior e então lavados com solução salina (NaCl 0,9 %) e comprimidos entre dois vidros de relógio para uma melhor visualização. A área de lesão gástrica glandular foi determinada com o auxílio de um programa de planimetria (mm²) computadorizada (ImageJ®). (ROBERT et al., 1979).

3.5.2.2. Lesões gástricas Induzidas por Isquemia e Reperfusão em Ratos

Ratos foram colocados em jejum de 18 horas com livre acesso a água; foram tratados por via oral com o veículo (Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%, 0,5 mL/100 g), EECPG (100, 200 e 400 mg/kg), EERPG (100, 200 e 400 mg/kg) ou N-acetilcisteína (NAC 200 mg/kg). Trinta minutos depois os animais foram anestesiados por uma associação de cloridrato de xilazina (5,0 mg/kg) e cloridrato de cetamina (45 mg/kg) intramuscular. Após 1 hora do tratamento, foi feita uma incisão de aproximadamente 3 cm do lado esquerdo do abdômen. A artéria aorta foi localizada e, posteriormente, a artéria celíaca, a qual foi obstruída por 30 minutos usando um “clamp” microvascular. Transcorridos 30 minutos da isquemia, retirou-se o “clamp” para permitir a reperfusão da mucosa gástrica por 60 min (UEDA et al., 1989). A seguir, os animais foram eutanasiados, os estômagos retirados e abertos pela curvatura maior e então lavados com solução salina (NaCl 0,9 %). A área de lesão gástrica glandular foi determinada por planimetria (mm²) (ROBERT et al., 1979; YOSHIKAWA et al., 1989).

3.5.2.3. Lesões Gástricas Induzidas por Estresse (imobilização e frio) em Ratos

Ratos submetidos a jejum por 18 horas foram tratados por via oral com veículo (Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%, 1mL/100 g), EECPG (100, 200 e 400 mg/kg), EERPG (100, 200 e 400 mg/kg) ou cimetidina (100 mg/kg). Após 1

hora, os animais foram anestesiados por uma associação de cloridrato de xilazina (5 mg/kg) e cloridrato de cetamina (45 mg/kg) intramuscular, contidos em tela plástica, e colocados em câmara fria ($3 \pm 1^\circ\text{C}$) durante 3 h. Após este período, os animais foram eutanasiados e as lesões gástricas avaliadas de acordo com a metodologia descrita por Senay; Levine (1967).

3.5.2.4. Avaliação da Atividade Antissecretora Ácida - Ligadura de Píloro

Após um período de jejum de sólidos de 18 horas com acesso livre a água, os ratos foram anestesiados e colocados em decúbito dorsal em uma placa de isopor. Através de uma incisão de cerca de 2 cm no abdômen, foi localizado o estômago e procedido à ligadura do píloro com linha. Durante a cirurgia, por via intraduodenal, os animais receberam o veículo (salina 0,9%, 0,1 mL/10 g); EECPG (100, 200 e 400 mg/kg); EERPG (100, 200 e 400 mg/kg) ou cimetidina (100 mg/kg). A seguir, a parede abdominal foi suturada. Quatro horas após a cirurgia, os animais foram eutanasiados e seus estômagos removidos. O esôfago foi fechado através do pinçamento para evitar perda do material secretado. O órgão foi lavado externamente com água, seco em gaze e aberto ao longo da curvatura menor (SHAY et al., 1945). A mucosa foi lavada com 3 mL de água destilada, recolhendo-se o suco gástrico e o lavado em tubos de ensaio para a centrifugação (1500 rpm durante 30 minutos). Após a centrifugação, o volume gástrico foi quantificado em proveta e a acidez total (mEq/H⁺/mL.4h) foi quantificada por titulação simples com NaOH 0,1 N (DOMER, 1971). Para determinar o ponto de viragem utilizou-se um pHmetro digital.

3.5.2.5. Efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol: Papel dos Grupos Sulfidrilas não Proteicos (NP-SH)

Ratos receberam por via intraperitoneal, N-etilmaleimida (NEM, 10 mg/kg), um inativador dos grupos NP-SH, ou veículo (Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%, 1mL/100 g) trinta minutos antes do tratamento oral com veículo, EECPG (200

mg/kg), EERPG (200 mg/kg) ou N-acetilcisteína (200 mg/kg). Depois de 1 h, lesões gástricas foram induzidas através da administração de 1 mL de etanol absoluto por animal (MATSUDA et al, 1999). Trinta minutos após a administração do etanol, os animais foram eutanasiados e os estômagos removidos e abertos pela curvatura maior e a área de lesão gástrica glandular foi determinada por planimetria (mm²) (BHARGAVA; GUPTA; TANGRI, 1973).

3.5.2.6. Efeito Gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol: Participação das Prostaglandinas

Camundongos foram colocados em jejum por 18 h com livre acesso à água; os animais foram divididos em grupos: o primeiro foi tratado com veículo (Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%, 0,1mL/10 g) ou EECPG (200 mg/kg) ou EERPG (200 mg/kg) por via oral ou misoprostol (50 µg/kg, v.o.), em segundo momento novos grupos foram tratados (v.o.) com ibuprofeno (100 mg/kg) 1 h antes da administração da salina (0,9 %); EECPG (200 mg/kg); EERPG (200 mg/kg) ou misoprostol (50 µg/kg). Após 1 h dos tratamentos, todos os animais receberam etanol absoluto (0,2 mL) para a indução das lesões, 30 min depois, os animais foram eutanasiados e seus estômagos removidos e a área de lesão gástrica glandular foi determinada por planimetria (mm²) (BHARGAVA; GUPTA; TANGRI, 1973).

3.5.2.7. Efeito Gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol: Papel do Óxido Nítrico

Camundongos foram colocados em jejum por 18 h com livre acesso à água; os animais foram divididos em grupos: o primeiro conjunto de grupos foi tratado com veículo (Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%, 0,1mL/10 g), EECPG (200 mg/kg) ou EERPG (200 mg/kg) por via oral; e por via intraperitoneal, L-arginina na dose de 600 mg/kg. O outro conjunto de grupos foi pré-tratado por via intraperitoneal com NG-nitro-L-arginina-metil-éster (L-NAME, 20 mg/kg), um inibidor da NO-sintase e decorridos 30 minutos deste tratamento, todos os animais foram tratados com veículo, EECPG (200 mg/kg) ou EERPG (200 mg/kg) por via oral; e L-arginina (600 mg/kg, i.p.). Após uma hora, para os extratos, e 30 minutos, para L-arginina; foi

administrado etanol absoluto (0,2 mL por animal) a todos os grupos. Decorridos trinta minutos após a administração do etanol, os animais foram eutanasiados. Seus estômagos foram retirados e abertos pela curvatura maior e então lavados com solução (NaCl 0,9 %) (OLINDA et al., 2008). A área de lesão gástrica glandular foi determinada por planimetria (mm²) (BHARGAVA; GUPTA; TANGRI, 1973).

3.6. Análise Estatística.

Os dados obtidos foram expressos como média \pm erro padrão da media (M \pm EPM), dessa forma as médias experimentais foram comparadas utilizando-se a análise de variância (ANOVA) e a significância entre os grupos foi estabelecida pelo teste de múltipla comparação de Student Newman Keuls. A significância mínima foi aceita em nível de $p < 0,05$.

4.0. RESULTADOS

4.1. TOXICIDADE AGUDA

4.1.1. Avaliação da Toxicidade aguda em Camundongos e Estimativa da DL₅₀ do EECPG e EERPG em Camundongos

O EECPG e EERPG na dose de 2.000 mg/kg, via oral, em camundongos não demonstraram nenhum sinal de toxicidade evidente e não provocaram morte dos animais, dentro de 4 horas e a cada 24 horas durante 14 dias, sendo possível estimar que a DL₅₀ dos extratos é maior que 2g/kg, via oral (Tabela1).

Tabela1: Toxicidade aguda do extrato etanólico do caule e da raiz de *Pilosocereus gounellei* (EECPG e EERPG), na dose de 2 g/kg, via oral. (0) Sem efeito; (-) efeito diminuído; (+) efeito aumentado.

ATIVIDADE FARMACOLÓGICA	TEMPO (min.)				
	30	60	120	180	240
ESTIMULANTE					
Hiperatividade	0	0	0	0	0
Agressividade	0	0	0	0	0
Tremores	0	0	0	0	0
Convulsão	0	0	0	0	0
Piloereção	0	0	0	0	0
DEPRESSOR					
Ptose palpebral	0	0	0	0	0
Sedação	0	0	0	0	0
Anestesia	0	0	0	0	0
Ataxia	0	0	0	0	0
Reflexo de endireitamento	0	0	0	0	0
Catatonía	0	0	0	0	0
Analgesia	0	0	0	0	0
Perda do reflexo palpebral	0	0	0	0	0
Perda do reflexo auricular	0	0	0	0	0
SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO					
Diarréia	0	0	0	0	0
Constipação	0	0	0	0	0
Lacrimajamento	0	0	0	0	0
Salivação	0	0	0	0	0
Cianose	0	0	0	0	0
OUTROS COMPORTAMENTOS					
Ambulação	0	0	0	0	0
Autolimpeza	0	0	0	0	0
Levantar	0	0	0	0	0
Escalar	0	0	0	0	0
Vocalização	0	0	0	0	0
Contorções abdominais	0	0	0	0	0
MORTE	0	0	0	0	0

4.2. Avaliação da Atividade Gastroprotetora

4.2.1. Efeito Gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol Absoluto em Camundongos

O etanol absoluto administrado por via oral (0,2 mL/animal) promoveu intensos danos à mucosa gástrica sob a forma de erosões hemorrágicas no grupo de animais que recebeu apenas veículo (Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%, 0,1mL/10 g). A área de lesão gástrica glandular no grupo controle foi de $13,54 \pm 0,71$. O EECPG reduziu significativamente ($p < 0,001$) as lesões gástricas nas doses de 100, 200 e 400 mg/kg ($9,55 \pm 1,06$; $5,95 \pm 0,24$ e $3,1 \pm 0,91$, respectivamente), obtendo-se efeito gastroprotetor de 30%, 56% e 77%, respectivamente, em relação aos animais tratados com veículo (Gráfico 1).

De forma semelhante, o EERPG reduziu o percentual de lesão nos animais submetidos ao protocolo de lesões gástricas induzidas por etanol. O EERPG não reduziu as lesões gástricas de modo significativo para dose de 100 mg/kg ($12,48 \pm 1,35$), mas reduziu de modo significativo ($p < 0,01$) as lesões gástricas na dose de 200 mg/kg ($3,70 \pm 1,76$) e também diminuiu significativamente ($p < 0,001$) na dose de 400 mg/kg ($4,4 \pm 1,00$) quando comparadas ao grupo veículo ($14,3 \pm 2,69$). Obtendo-se proteção de 13%, 74%, 69%, respectivamente, em relação aos animais tratados com veículo (Gráfico 2).

A carbenoxolona (100 mg/kg), fármaco de referência, também inibiu significativamente ($p < 0,001$) as lesões gástricas. E sua proteção gástrica no experimento com EECPG foi de $2,3 \pm 0,54$ (proteção de 83%) (Gráfico 1). Já para o EERPG foi de $1,62 \pm 0,22$ (proteção de 89%), quando comparados ao veículo (Gráfico 2).

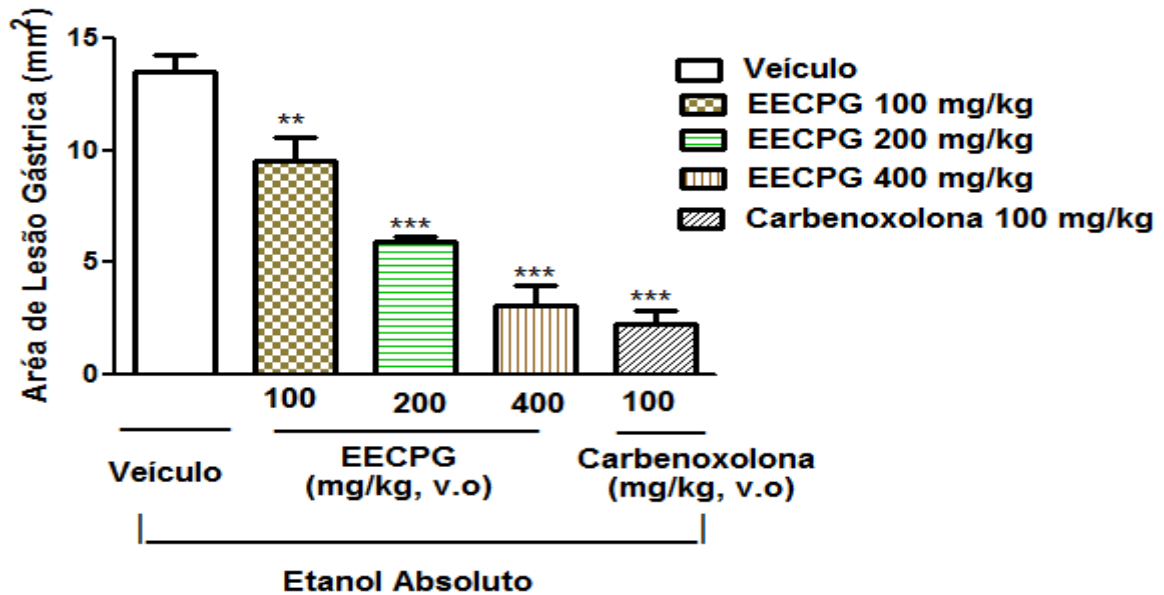


Gráfico 1: Efeito do EECPG (100, 200 e 400 mg/kg) sobre lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos. Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão da média de (n=6) e representam a área das lesões em mm². Os animais receberam, por via oral: veículo (Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%, 0,1mL/10 g), EECPG, 100, 200 e 400 mg/kg ou carbenoxolona (100 mg/kg). Os valores são expressos em média \pm EPM. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$ vs veículo (ANOVA, teste Student Newman Keul).

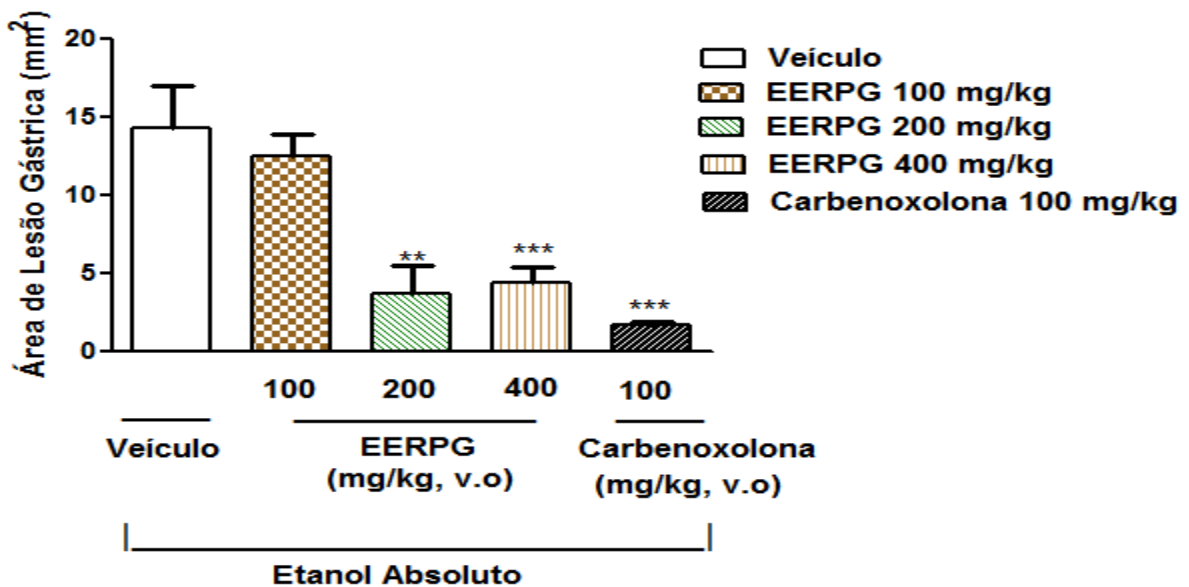


Gráfico 2: Efeito do EERPG (100, 200 e 400 mg/kg) sobre lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos. Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão da média de (n=6) e representam a área das lesões em mm². Os animais receberam, por via oral: veículo (Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%, 0,1mL/10 g), EERPG, 100, 200 e 400 mg/kg ou carbenoxolona (100 mg/kg). Os valores são expressos em média \pm EPM. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vs veículo (ANOVA, teste Student Newman Keul).

4.2.2. Efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG sobre as Lesões Gástricas Induzidas por Isquemia e Reperfusão em Ratos

Após 30 min de isquemia e 1 h de reperfusão, os animais que receberam apenas veículo mostraram elevada área de lesão (mm^2) da mucosa gástrica ($4,84 \pm 0,65$). O EERPG não diminuiu as lesões gástricas para dose de 100 mg/kg ($3,86 \pm 0,59$), mas inibiu de maneira significativa ($p < 0,001$) as lesões gástricas para as doses de 200 e 400 mg/kg ($1,46 \pm 0,14$ e $1,78 \pm 0,38$, respectivamente), obtendo-se proteção de 20%, 70% e 63%, respectivamente, em relação aos animais tratados com veículo (Gráfico 3).

O EERPG nas doses de 100, 200 e 400 mg/kg, promoveu redução significativa ($p < 0,001$) do percentual das lesões na ordem de $2,04 \pm 0,25$, $1,46 \pm 0,13$, $1,72 \pm 0,29$ com proteção de 82%, 87%, 85%, respectivamente quando comparado ao grupo veículo ($11,14 \pm 1,00$) (Gráfico 4).

N-acetilcisteína (NAC, 200 mg/kg), fármaco de referência, promoveu inibição significativa ($p < 0,001$) das lesões gástricas: a área de proteção gástrica nos experimentos com EECPG foi de $1,30 \pm 0,29$ (73%) e com EERPG foi de $1,54 \pm 0,55$ (86%), quando comparados ao veículo (Gráficos 3 e 4).

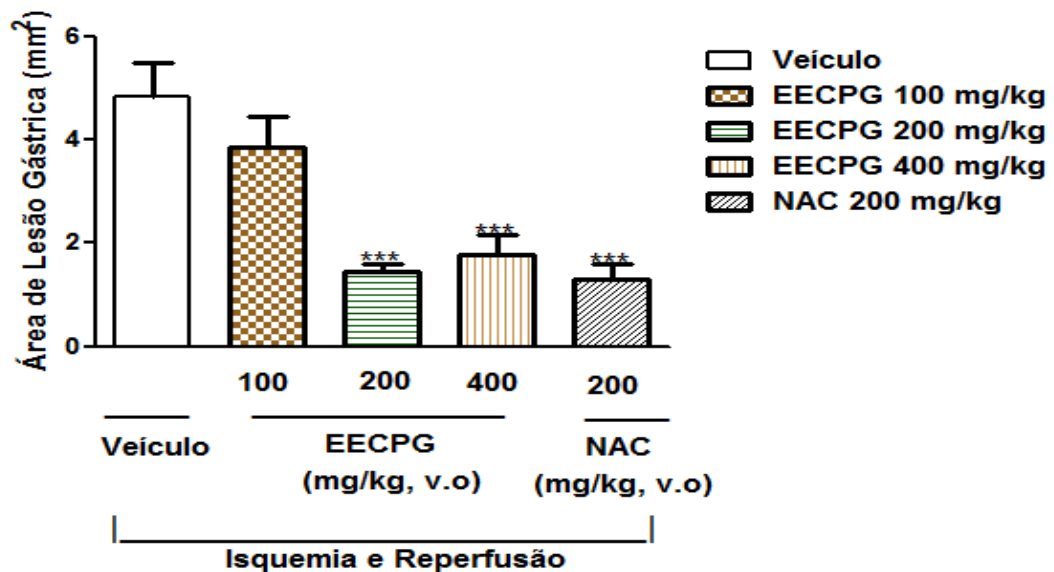


Gráfico 3 - Efeito do EECPG (100, 200 e 400 mg/kg) sobre lesões gástricas induzidas por isquemia e reperfusão em ratos. Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão da média de ($n=6$) e representam a área das lesões em mm^2 . Os animais receberam, por via oral: veículo (Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%, 1mL/100 g), EECPG, 100, 200 e 400 mg/kg ou NAC (200 mg/kg). Os valores são expressos em média \pm EPM. *** $p < 0,001$ vs veículo (ANOVA, teste Student Newman Keul).

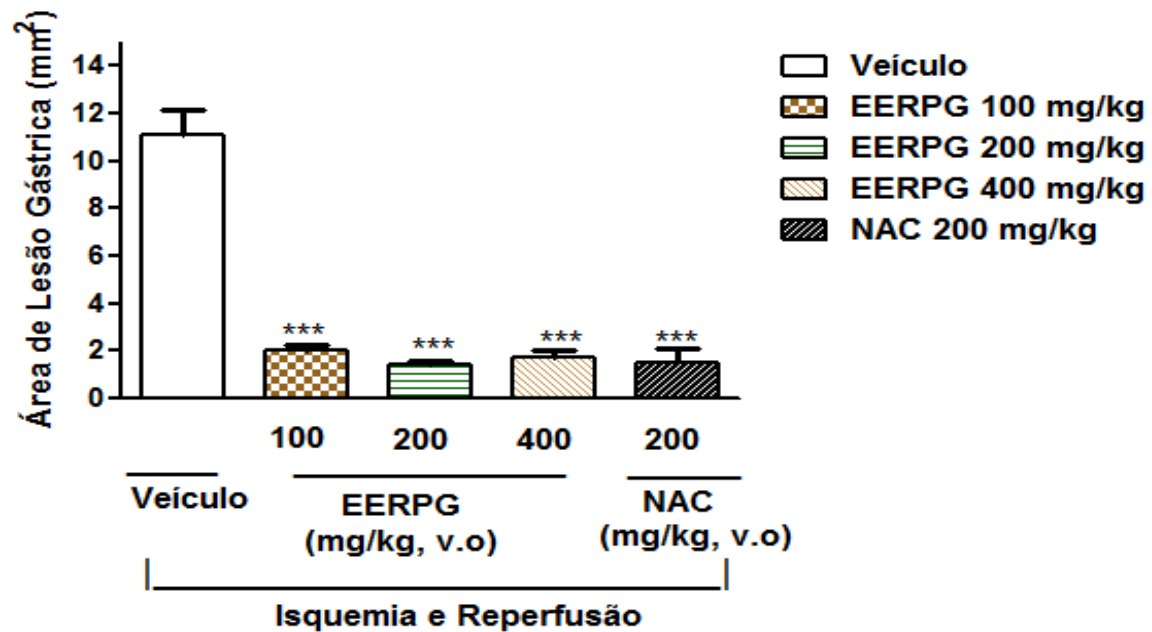


Gráfico 4- Efeito do EERPG (100, 200 e 400 mg/kg) sobre lesões gástricas induzidas por isquemia e reperfusão em ratos. Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão da média de (n=6) e representam a área das lesões em mm². Os animais receberam, por via oral: veículo (Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%, 1mL/100 g), EERPG, 100, 200 e 400 mg/kg ou NAC (200 mg/kg). Os valores são expressos em média \pm EPM. ***p<0,001 vs veículo (ANOVA, teste Student Newman Keul).

4.2.3. Efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG sobre as Lesões Gástricas Induzidas por Estresse e Retenção a Frio em Ratos

No modelo de lesão gástrica induzida por estresse (imobilização e frio) os resultados demonstraram que o EECPG (100, 200 e 400 mg/kg, v.o.) reduziu a área de lesões gástricas de maneira significativa ($p<0,001$) ($0,56 \pm 0,07$, $0,26 \pm 0,09$, $0,06 \pm 0,03$, respectivamente), obtendo-se proteção de 60%, 81% e 95,2%, respectivamente, em relação aos animais tratados com veículo ($1,40 \pm 0,16$) (Gráfico 5).

De forma semelhante, o EERPG reduziu o percentual de lesão nos animais submetidos ao protocolo de lesões gástricas induzidas por estresse e retenção a frio em ratos. As doses de EERPG utilizadas, 100, 200 e 400 mg/kg, promoveram redução significativa ($p<0,001$) do percentual de lesão de $3,12 \pm 0,36$ no grupo veículo para $0,70 \pm 0,07$; $0,22 \pm 0,03$ e $0,17 \pm 0,07$ com proteção de 78%, 93%, 95% mm², respectivamente (Gráfico 6).

A cimetidina (100 mg/kg), droga padrão, também foi capaz de reduzir de forma significativa ($p < 0,001$) as lesões gástricas nos experimentos com EECPG e EERPG para $0,02 \pm 0,02$ (proteção de 98,6%), quando comparados ao veículo (Gráficos 5 e 6).

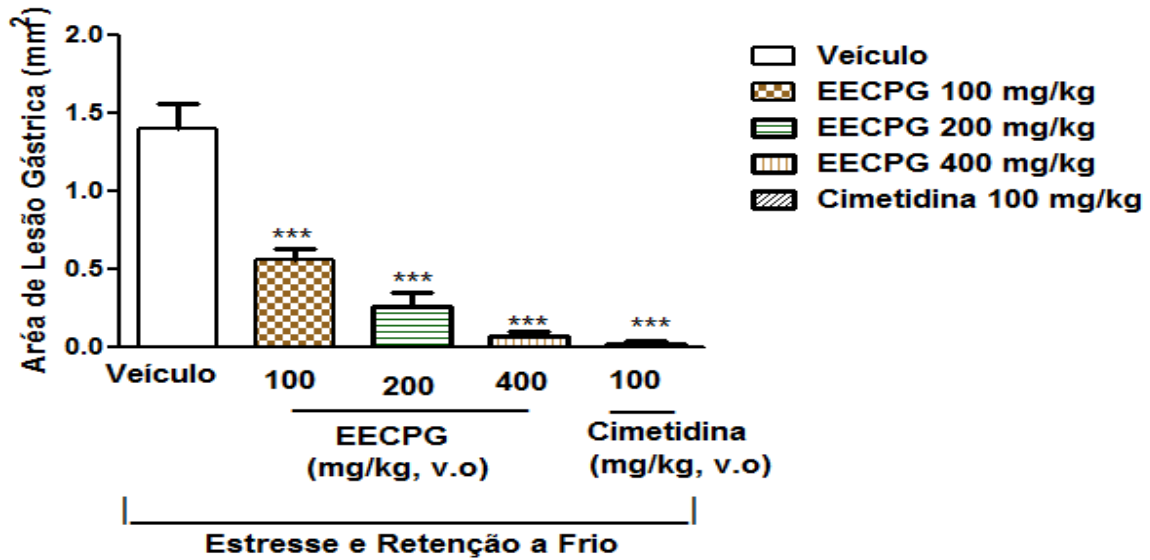


Gráfico 5 - Efeito do EECPG (100, 200 e 400 mg/kg) sobre lesões gástricas induzidas por estresse e retenção a frio em ratos. Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão da média de (n=6) e representam a área das lesões em mm². Os animais receberam, por via oral: veículo (Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%, 1mL/100 g), EECPG, 100, 200 e 400 mg/kg ou Cimetidina (100 mg/kg). Os valores são expressos em média \pm EPM. *** $p < 0,001$ vs veículo (ANOVA, teste Student Newman Keul).

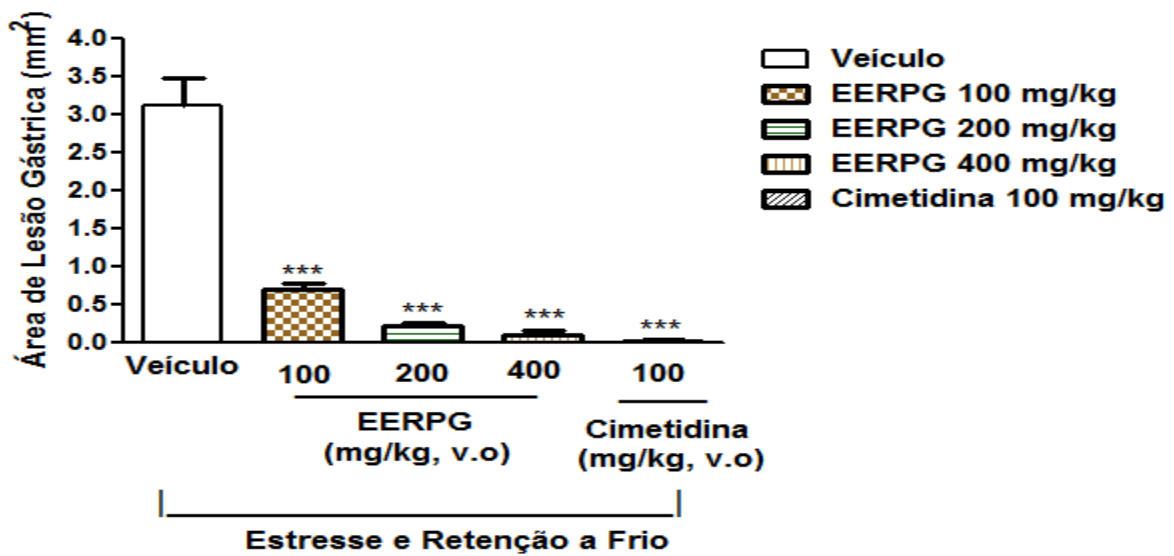


Gráfico 6 - Efeito do EERPG (100, 200 e 400 mg/kg) sobre lesões gástricas induzidas por estresse e retenção a frio em ratos. Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão da média de (n=6) e representam a área das lesões em mm². Os animais receberam, por via oral: veículo (Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%, 1mL/100 g), EECPG, 100, 200 e 400 mg/kg ou Cimetidina (100 mg/kg). Os valores são expressos em média \pm EPM. *** $p < 0,001$ vs veículo (ANOVA, teste Student Newman Keul).

4.2.4. Efeito do EECPG e EERPG sobre o Volume Gástrico, pH e Acidez Titulável em Ratos Submetidos ao Modelo de Ligadura de Píloro

Não houve redução dos valores médios do volume gástrico no grupo tratado com EECPG nas doses de 100, 200 e 400 mg/kg ($6,80 \pm 0,30$, $5,93 \pm 0,22$; $6,94 \pm 0,60$ mL, respectivamente), quando comparado ao grupo controle veículo ($7,50 \pm 0,53$ mL). EECPG (100; 200 e 400 mg/kg) também não foi capaz de modificar significativamente o pH da secreção gástrica ($3,03 \pm 0,37$, $3,23 \pm 0,42$, $2,14 \pm 0,49$, respectivamente) em comparação ao controle ($4,97 \pm 0,94$), assim como não reduziu significativamente a acidez titulável da secreção gástrica ($0,52 \pm 0,07$, $0,29 \pm 0,05$, $0,66 \pm 0,44$, respectivamente) ao comparar com o grupo veículo ($0,35 \pm 0,07$ mEq/ml/4h). Cimetidina (100 mg/kg), droga padrão, inibiu de forma significativa ($p < 0,01$) o volume ($4,46 \pm 0,50$), elevou ($p < 0,05$) o pH ($7,06 \pm 0,69$) e diminuiu significativamente ($p < 0,01$) a acidez titulável da secreção gástrica ($0,037 \pm 0,026$) quando comparada ao veículo (Tabela 2).

De forma semelhante, o EERPG (100, 200 e 400 mg/kg) não reduziu os valores médios do volume gástrico ($4,10 \pm 0,20$, $5,00 \pm 0,39$, $5,88 \pm 0,79$ mL, respectivamente), quando comparado ao grupo controle veículo ($6,00 \pm 0,35$). Nas mesmas doses EERPG não modificou o pH da secreção gástrica ($2,23 \pm 0,23$, $2,93 \pm 0,36$, $2,69 \pm 0,17$ respectivamente) em relação ao grupo veículo ($3,14 \pm 0,37$) (Tabela 2). As doses de 100, 200 e 400 mg/kg do EERPG também não diminuíram a acidez titulável da secreção gástrica ($0,13 \pm 0,02$, $0,11 \pm 0,01$, $0,18 \pm 0,01$, respectivamente) quando comparado ao grupo tratado apenas com veículo ($0,009 \pm 0,006$ mEq/ml/4h). Por outro lado, cimetidina (100 mg/kg) reduziu parcialmente ($p < 0,05$) o volume ($3,98 \pm 0,4$), elevou significativamente ($p < 0,001$) o pH ($6,80 \pm 0,55$) e diminuiu significativamente ($p < 0,001$) a acidez ($0,009 \pm 0,006$) quando comparada ao grupo veículo (Tabela 2).

Tabela 2: Efeito do EEPG e EERPG (100, 200 e 400 mg/kg) sobre volume gástrico, pH e acidez titulável em Ratos Submetidos ao Modelo de Ligadura de Píloro

Tratamento	Volume (mL)	pH (ppm)	Acidez (mEq/ml/4h)
Veículo	7,50 ± 0,53	4,57 ± 0,94	0,35 ± 0,07
EECPG 100 mg/kg	6,80 ± 0,30	3,03 ± 0,37	0,52 ± 0,07*
EECPG 200 mg/kg	5,93 ± 0,22	3,23 ± 0,42	0,29 ± 0,05
EECPG 400 mg/kg	6,94 ± 0,60	2,14 ± 0,49	0,66 ± 0,04**
Cimetidina 100 mg/kg	4,46 ± 0,50**	7,06 ± 0,69*	0,037 ± 0,026**
Veículo	6,00 ± 0,35	3,14 ± 0,37	0,15 ± 0,02
EERPG 100 mg/kg	4,10 ± 0,20	2,23 ± 0,23	0,13 ± 0,02
EERPG 200 mg/kg	5,00 ± 0,39	2,93 ± 0,36	0,11 ± 0,01
EERPG 400 mg/kg	5,88 ± 0,79	2,69 ± 0,17	0,18 ± 0,01
Cimetidina 100 mg/kg	3,98 ± 0,40*	6,80 ± 0,55***	0,009 ± 0,006***

Os resultados estão expressos como média ± erro padrão da média de 6 animais. A diferença entre os grupos foi verificada através da análise de variância (ANOVA) seguida do Teste Newman Keuls *p<0,05 vs veículo; ** p<0,01 vs veículo; ***p <0,001 vs veículo.

4.2.5. Efeito Gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol: Papel dos Grupos Sulfidrilas não Proteicos (NP-SH) Gástricos

Os resultados obtidos mostram que nos grupos previamente tratados com veículo (Tween 80 a 2% em solução salina 0,9%, 1mL/100 g) e depois tratados com EECPG (200 mg/kg, v.o.), EERPG (200 mg/kg, v.o.) ou NAC (200 mg/kg, v.o.), houve uma redução significativa na área de lesão gástrica para 22,48 ± 1,60; 22,26 ± 3,53 e 13,68 ± 1,88 respectivamente, quando comparada ao controle (36,78 ± 2,57).

Nos grupos pré-tratados com NEM, o efeito protetor do EECPG (200 mg/kg, v.o.), EERPG (200 mg/kg, v.o.) ou NAC (200 mg/kg, v.o.) foi parcialmente revertido ($36,65 \pm 1,13$ e $33,18 \pm 1,51$ e $28,83 \pm 2,21$, respectivamente) quando comparado ao controle ($55,21 \pm 2,67$) (Gráfico 7).

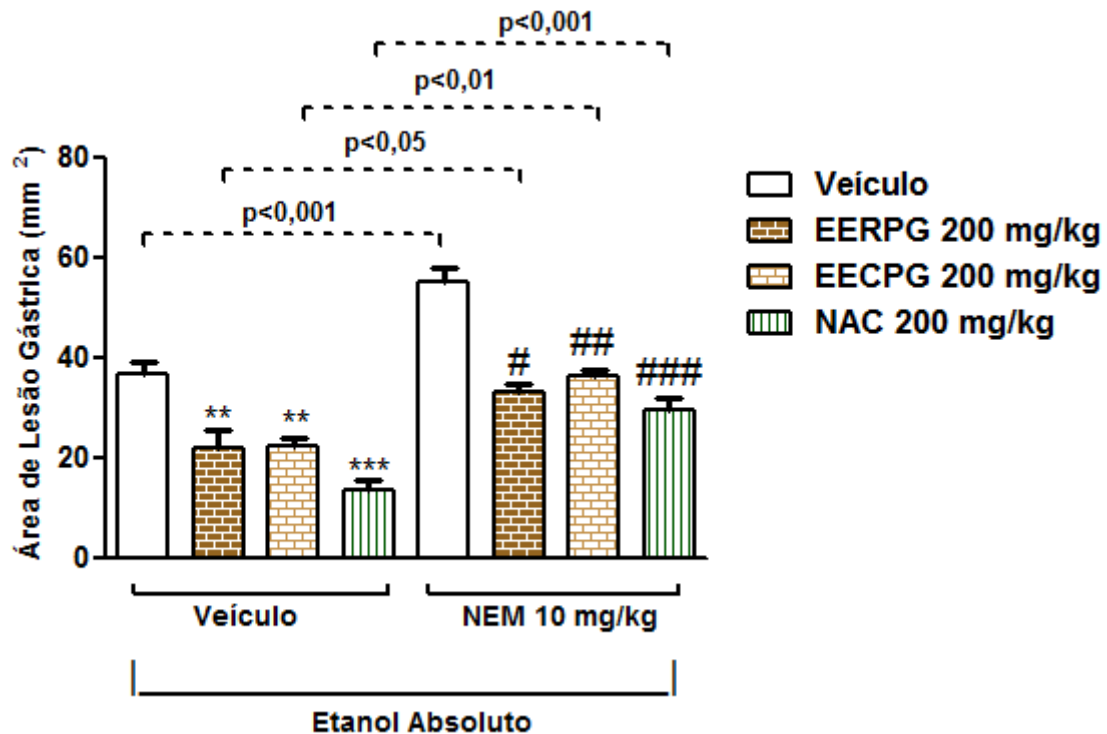


Gráfico 7: Efeito do EECPG e EERPG na dose de 200 mg/kg e da N-acetilcisteína (NAC 200 mg/kg) após pré-tratamento com N-etilmaleimida (NEM) no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em ratos. Os dados estão expressos como média \pm E.P.M., * $p < 0,05$ vs veículo, *** $p < 0,001$ vs veículo, # $p < 0,001$ vs EERPG, ## $p < 0,001$ vs EECPG, ### $p < 0,001$ vs NAC (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

4.2.6. Efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol: Participação das Prostaglandinas

Os grupos tratados com EECPG (200 mg/kg, v.o.), EERPG (200 mg/kg, v.o.) ou misoprostol (50 μ g/kg, v.o.) apresentaram uma diminuição significativa ($p < 0,001$) na injúria gástrica provocada pelo etanol ($10,68 \pm 2,49$; $10,94 \pm 3,35$; $6,31 \pm 1,34$, respectivamente) quando comparados ao grupo controle veículo ($27,34 \pm 2,40$) (Gráfico 8).

O pré-tratamento com ibuprofeno (100 mg/kg, v.o.) promoveu reversão significativa ($p < 0,01$) na gastroproteção exercida por EECPG ($25,44 \pm 3,53$) e

EERPG ($24,28 \pm 2,92$). O misoprostol ($15,17 \pm 2,44$) também teve seu efeito gastroprotetor parcialmente revertido ($p < 0,05$) pelo pré-tratamento com ibuprofeno quando comparado ao grupo controle veículo ($41,23 \pm 1,70$) (Gráfico 8).

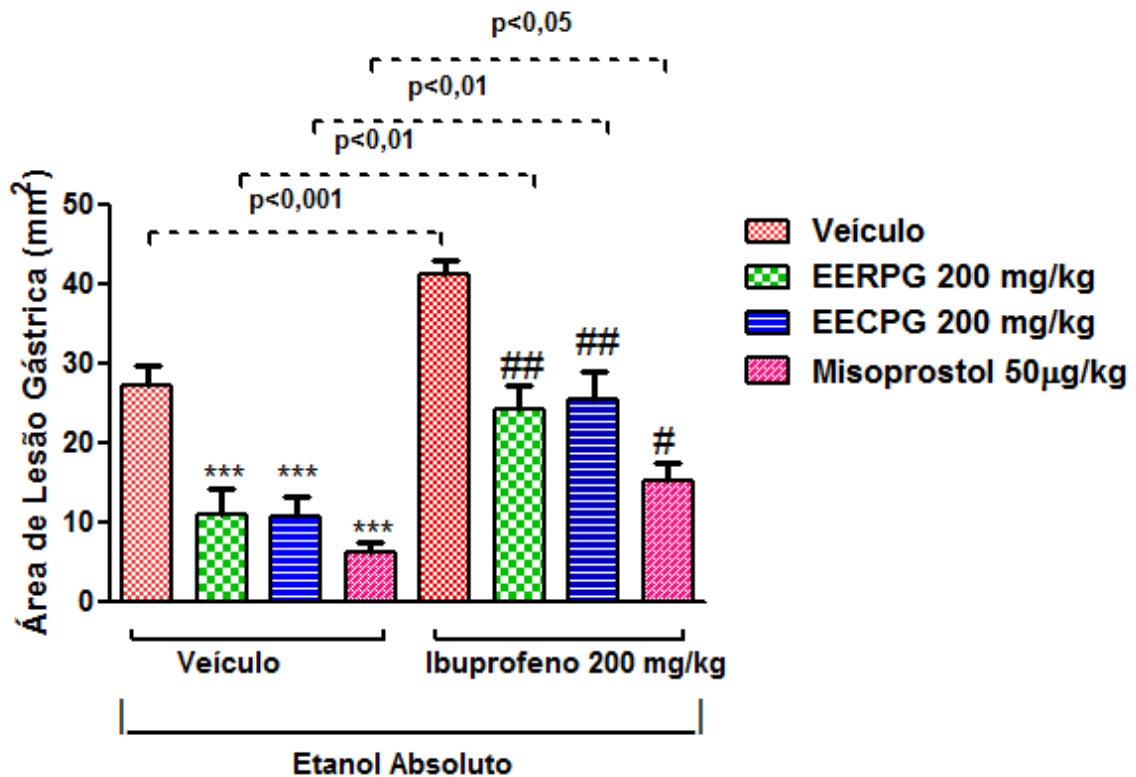


Gráfico 8: Efeito do Extrato Etanólico do caule e da raiz de *Pilosocereus gounellei* (EECPG e EERPG) na dose de 200 mg/kg e do misoprostol (50 µg/kg) após pré-tratamento com Ibuprofeno no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos. Os dados estão expressos como média \pm E.P.M., *** $p < 0,001$ vs veículo; ## $p < 0,01$ vs EERPG; ## $p < 0,01$ vs EECPG; # $p < 0,05$ vs misoprostol (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

4.2.7. Efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG na Lesão Gástrica Induzida por Etanol: Papel do Óxido Nítrico

Os resultados obtidos mostram que no grupo controle, o etanol absoluto produziu lesões gástricas ($17,16 \pm 2,72$) que foram reduzidas significativamente ($p < 0,01$) nos grupos de animais tratados com o EECPG (200 mg/kg), EERPG (200 mg/kg) ou L-arginina (600 mg/kg) ($5,95 \pm 0,24$; $5,28 \pm 2,09$ e $6,18 \pm 1,14$, respectivamente) (Gráfico 9).

O pré-tratamento com L-NAME (20 mg/kg, i.p.) atenuou significativamente ($p < 0,001$) a inibição da lesão gástrica promovida pelo EECPG (200 mg/kg), EERPG

(200 mg/kg) ou L-arginina (600 mg/kg), para $27,30 \pm 2,47$; $23,40 \pm 2,78$ e $28,10 \pm 3,82$, respectivamente quando comparado ao grupo tratado com veículo. (Gráfico 9).

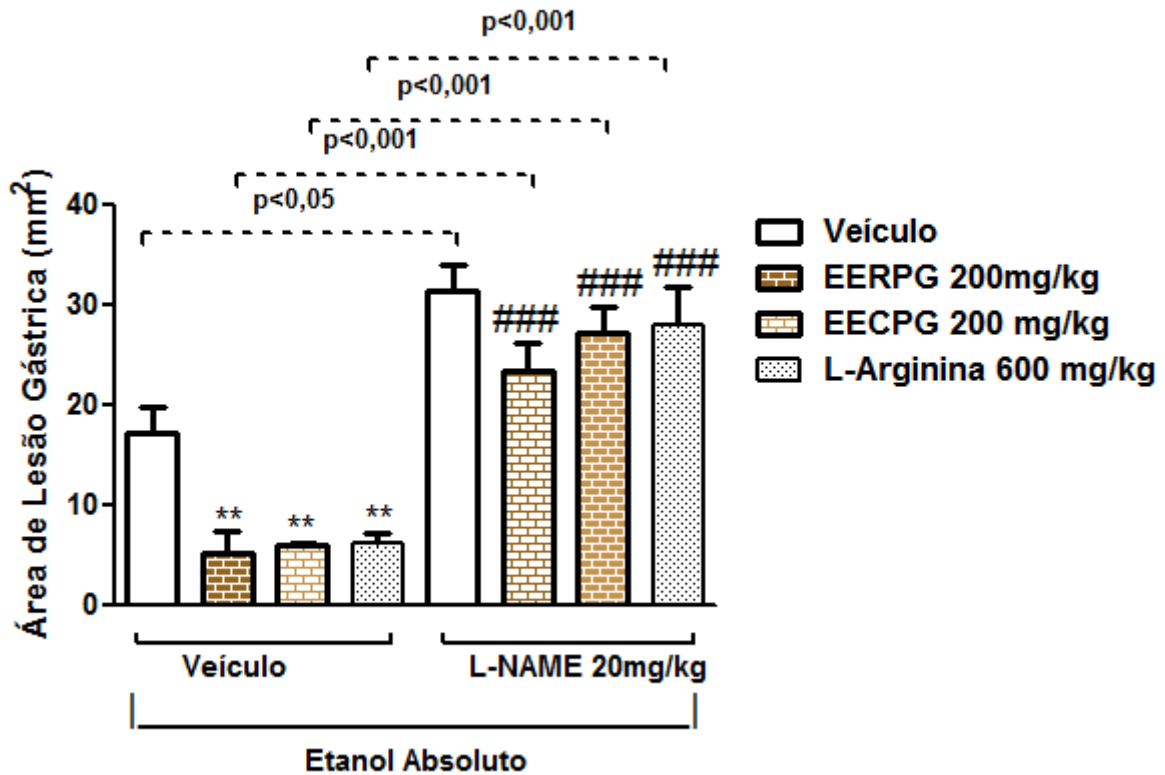


Gráfico 9: Efeito do Extrato Etanólico do caule e da raiz de *Pilosocereus gounellei* (EECPG e EERPG) na dose de 200 mg/kg e da L-arginina (600 mg/kg) após prétratamento com L-NAME no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos. Os dados estão expressos como média \pm E.P.M., ** $p < 0,01$ vs veículo; ### $p < 0,001$ vs EERPG; ### $p < 0,001$ vs EECPG; ### $p < 0,001$ vs L-Argininal (ANOVA e Teste de Student Newman Keul).

5.0. DISCUSSÃO

A diminuição na produção de ácido gástrico bem como o estímulo dos mecanismos protetores da mucosa gástrica são os principais objetivos da terapia das úlceras pépticas (VYAWAHARE et al., 2009). Existem vários medicamentos sintéticos disponíveis para o tratamento de úlceras (BHATTACHARYA et al., 2007). No entanto, apesar de sua eficácia clínica, seus eventuais efeitos colaterais, interações medicamentosas e altos índices de reincidência representam um grande empecilho na terapêutica (UYANIKOGLU, et al., 2012). Além disso, é importante destacar que a introdução de novos medicamentos para o tratamento de úlceras demanda um alto custo financeiro (SOUZA, 2008).

Em virtude destes motivos, nos últimos anos tem crescido o interesse por novas alternativas terapêuticas para o tratamento da úlcera gástrica. Neste contexto as plantas medicinais surgem como atrativas fontes de novos medicamentos, mostrando resultados promissores nesse tratamento.

Pilosocereus gounellei, popularmente conhecida como xiquexique, é empregada pelos agricultores em períodos de seca na alimentação de ruminantes, o que evidencia a importância dessa cactácea como reserva estratégica para os sistemas pecuários do semiárido. Seu uso medicinal pela população do semiárido se faz pela ingestão do chá, feito pela decocção das raízes, contra inflamações na próstata (AGRA et al., 2008), mas também pelo uso da pomada do miolo das partes aéreas macerado em lesões na pele (ANDRADE, MARQUES, ZAPPI, 2006).

Em estudos de caracterização fitoquímica, observou-se, na polpa de xiquexique, a presença de cumarinas, flavonóides e traços de saponinas (MEIADO et al., 2009). A análise fitoquímica realizada com as cascas do caule de *Pilosocereus gounellei* permitiu até o momento o isolamento de triterpenos, esteroides e feofitinas. E das raízes foram isolados alcaloides (SOUZA; SILVA, 2006), o que demonstra o grande potencial desta espécie medicinal como fonte alternativa para o tratamento de úlceras.

Algumas de suas ações já foram comprovadas cientificamente, no entanto, observa-se que seu uso para alívio e cura de problemas gástricos pela população, ainda não foi estudado, e aliado à necessidade da descoberta de novas terapias, o objetivo deste trabalho foi avaliar, a partir de metodologias padronizadas e

validadas, a ação dos extratos etanólicos da casca do caule e das raízes de *Pilosocereus gounellei* na proteção gástrica.

Os resultados obtidos nessa investigação mostram, pela primeira vez, que o EECPG e o EERPG, apresentam atividade gastroprotetora em diferentes modelos de úlcera gástrica em camundongos e ratos.

Antes da realização de testes experimentais para verificar o possível efeito gastroprotetor de EECPG e EERPG avaliou-se sua toxicidade aguda.

Sabe-se que procedimentos clínicos com plantas medicinais têm sido amplamente utilizados desde os primórdios da história humana, muitas vezes sem restrições e de forma indiscriminada (VENDRUSCOLO et al., 2005). No entanto, o uso popular, e mesmo o tradicional, não é suficiente para validar eticamente as plantas medicinais como medicamentos eficazes e seguros (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006; AGRA et al., 2007; 2008). É fundamental o estabelecimento da segurança, eficácia e garantia da qualidade destas preparações, pois seu uso inadequado, sem o conhecimento toxicológico necessário, pode originar efeitos adversos retardados e/ou assintomáticos (VENDRUSCOLO et al., 2005).

Os estudos toxicológicos têm entre muitas finalidades, contestar a ideia errônea de que produtos fitoterápicos, por serem naturais, são isentos de efeitos tóxicos ou adversos, e que o uso popular de plantas medicinais é suficiente para validar a eficácia destes medicamentos (LAPA, 2001; CRAVEIRO et al., 2008; MARLIÉRE et al., 2008; SILVEIRA et al., 2008).

Segundo Marize (2006) a toxicidade aguda é utilizada para avaliar extratos de plantas medicinais de acordo com seu potencial de letalidade ou sinais tóxicos.

O estudo foi iniciado com a realização da triagem farmacológica comportamental utilizando a metodologia preconizada por Almeida et al (1999), com objetivo de identificar as possíveis alterações em nível do SNC e SNA produzidas pelos EECPG e EERPG (OECD, 2001). Foi observado que o EECPG e o EERPG na dose única de 2000 mg/kg não provocou nenhuma alteração comportamental dentro dos parâmetros avaliados.

Por não ter ocorrência de morte dos animais, foi possível estimar que a DL_{50} é maior que 2g/kg. Dessa forma, foi possível escolher com segurança as doses do EECPG e EERPG para realização da investigação da atividade gastroprotetora. A escolha das doses está de acordo com o preconizado por Souza Brito (1994), que diz que as doses utilizadas para extratos brutos em triagens farmacológicas não

devem ultrapassar 1000 mg/kg. Esses resultados permitiram escolher com segurança as doses do EECPG e EERPG para realização da investigação da atividade gastroprotetora dos extratos obtidos de *Pilosocereus gounellei*.

Assim, para uma avaliação inicial da atividade do EECPG e EERPG, quanto aos seus efeitos gastroprotetores, foi realizado uma triagem farmacológica, utilizando como agente lesivo da mucosa gástrica, o etanol.

O modelo de indução de úlceras gástricas por etanol absoluto promove lesões necróticas de maneira multifatorial, predominantemente na porção glandular do estômago, provocando gastrite aguda, levando a hiperemia, edema, hemorragia, úlcera, dentre outros danos (PAN et al., 2008) sendo, por isso, largamente utilizado para induzir úlcera gástrica em animais (SHEEBA; ASHA, 2006). O etanol é capaz de alcançar o epitélio da mucosa através do rompimento da barreira mucobicarbonato e suas ações celulares refletem uma ruptura da parede dos vasos sanguíneos, sendo as hemorragias a consequência das lesões gástricas observadas nesse modelo (FRANKE; TEYSSEN; SINGER, 2005).

As lesões causadas pelo etanol na mucosa gástrica devem-se a distúrbios na microcirculação da mucosa, isquemia e ao aparecimento de EROs, desgranulação dos mastócitos, inibição da síntese de prostaglandinas e diminuição da produção de muco (MATSUHASHI, et al., 2007).

O processo de formação de EROs durante a vasoconstricção causa sérias mudanças em nível celular induzindo a morte da célula. Como as espécies de oxigênio (EROs) são extremamente reativas, atacam principalmente os constituintes celulares, como ácido nucléico, proteínas ou lipídeos e também induzem a peroxidação lipídica, levando a formação de compostos tóxicos, como aldeído e novos EROs (KAHRAMAN et al., 2003). Além disso, promovem aumento da permeabilidade vascular, provocando lesões visíveis na mucosa, havendo uma diminuição da função da barreira mucobicarbonato e do grupamento sulfidrílico não-protéico (GSH), ocorrendo o aparecimento de congestão e hemorragia (REPETTO; LLESUY, 2002).

Os resultados demonstraram que tanto o EECPG quanto o EERPG foram capazes de proteger significativamente a mucosa gástrica dos camundongos, através da redução das lesões no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol absoluto. Este resultado está de acordo com GÜRBÜZ et al., (2000), que utilizando

extrato dos frutos de *M. charantia*, ricos em triterpenos e alcalóides, por via oral, observou que este protegeu a mucosa gástrica dos danos causados pela administração aguda do etanol. Esses resultados indicaram que os compostos ativos, presentes no EECPG e EERPG, tais como triterpenos e alcaloides, podem agir de algum modo, regulando a estimulação dos sistemas antioxidantes, diminuindo a peroxidação lipídica, aumentando a produção de óxido nítrico com restabelecimento do fluxo sanguíneo local, de prostaglandinas constitutivas, muco e bicarbonato, além de melhora na regeneração das células epiteliais gástricas (LA CASA et al., 2000; BILICI et al., 2002; REPETTO et al., 2003).

Dando continuidade a pesquisa, investigou-se a participação de mecanismos antioxidantes na gastroproteção exercida pelo EECPG e EERPG. Sabe-se que as espécies reativas de oxigênio (EROs) participam da patogênese de lesões agudas na mucosa gástrica induzida pelo etanol, estresse e AINEs (BAYIR et al., 2006). Diante dessa constatação passamos a investigar, com maior detalhamento, a capacidade do EECPG e EERPG sobre o efeito produzido pelos EROs na ulcerogênese aguda induzida por isquemia e reperfusão (I/R).

A isquemia constitui um processo bastante lesivo. Com a reperfusão do tecido isquêmico pode ocorrer uma série de complicações, que podem aumentar as lesões teciduais, além de provocar alterações sistêmicas. Essas alterações são agravadas ainda mais com a reperfusão, pois esta desencadeia o acúmulo de EROs, que atacam e lesam as membranas celulares, atraem neutrófilos e promovem a liberação de mediadores inflamatórios, causando injúrias teciduais (RIBEIRO; YOSHIDAW, 2005).

Durante o período de isquemia ocorre diminuição do aporte de oxigênio para o tecido acometido, levando à inibição da fosforilação oxidativa mitocondrial e à queda da produção e estoque de adenosina trifosfato (ATP). No entanto, o estoque de ATP continuaria sendo consumido e degradado à adenosina difosfato (ADP) e adenosina monofosfato (AMP) e, posteriormente, em adenosina, inosina e hipoxantina. A falta de energia celular causaria a falência da bomba de sódio/potássio (Na^+/K^+ -ATPase) e, devido à falência da bomba, pode haver maior acúmulo de Na^+ intracelular e perda de K^+ para fora da célula, com conseqüente edema celular. Ao mesmo tempo, estaria ocorrendo influxo do íon Ca^{2+} no citosol, onde este acúmulo provocaria a ativação da protease calpaína que, por sua vez, promoveria a quebra de uma ponte peptídica da enzima xantina desidrogenase

(XD), levando à formação da enzima xantina oxidase (XO), que necessita de oxigênio para realizar a conversão da hipoxantina em xantina. Durante a reperfusão, a hipoxantina será então oxidada à xantina, e esta, em ácido úrico, tendo como subproduto dessa reação a formação de ânion superóxido (O_2^-). O radical superóxido promove a liberação do íon ferroso da ferritina, o qual reage com o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), formando radical hidroxila (OH^\cdot), que é altamente tóxico (RIBEIRO; YOSHIDAW, 2005).

De acordo com os resultados obtidos no procedimento de isquemia ocasionada em ratos por “clampeamento” da artéria celíaca seguida de reperfusão, houve uma redução na área gástrica ulcerada em animais tratados com EECPG e EERPG em relação ao controle (veículo). Resultado semelhante foi observado pela droga padrão utilizada, N-acetilcisteína (NAC), que funciona como inibidor da formação de EROs. Segundo Ribeiro e Yoshidaw (2005), uma série de fatores podem contribuir na gastroproteção evidenciada por I/R, sendo eles enzimáticos hidrossolúveis como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase (SOD, CAT, GPx), lipossolúveis (tocoferóis, carotenóides e quinonas), bloqueadores de leucotrienos. Assim, com base nos resultados, sugere-se que constituintes químicos presentes nos EECPG e EERPG exercem uma proteção da mucosa estomacal podendo envolver atividade antioxidante (GRANGER; KORTHUIS, 1995).

O próximo passo desse trabalho foi investigar o efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG frente às lesões ulcerativas agudas induzidas pelo estresse por imobilização a frio.

O modelo de indução de lesões gástricas induzidas por estresse tem sido bastante utilizado para avaliar os papéis de várias estruturas anatômicas, neurotransmissores, hormônios e mudanças fisiológicas no processo ulcerogênico (OVERMIER; MURISON, 2000). A imobilização e o frio são responsáveis por alterações no sistema nervoso central (SNC), causando hiperfuncionamento gástrico dependente do nervo vago e mediado pela liberação do hormônio liberador de tireotropina (TRH). Esse hiperfuncionamento gástrico, assim como no modelo de úlcera induzida por etanol, altera os níveis de bicarbonato da mucosa, a motilidade gástrica, o fluxo sanguíneo gástrico, a hipersecreção gástrica e os níveis de substâncias endógenas (prostaglandinas, glicocorticóides, catecolaminas e histamina), provocando a diminuição da vitalidade celular gástrica e de capilares, levando a necrose e ao desenvolvimento de úlceras (TANAKA et al., 2007).

Ratos pré-tratados com EECPG ou EERPG apresentaram proteção de suas mucosas contra as lesões gástricas em todo segmento glandular do estômago.

Esses resultados indicaram que metabólitos ativos como alcaloides e triterpenos, presentes nesses extratos, podem agir por regular a produção excessiva de ácido gástrico causado pelo estresse; podem ainda, interferir com a ação dos mediadores responsáveis pela secreção ácida aumentada, inibindo sua liberação ou bloqueando seus receptores específicos; por último, podem auxiliar na integridade da mucosa gástrica. Possivelmente o EECPG e EERPG tenham influência no aumento da produção de muco e bicarbonato da mucosa e/ou restabeleçam a integridade vascular que mantém o fluxo sanguíneo local, o que se constitui em ação gastroprotetora (LAKSHMI et al. 2009).

Deste modo, na tentativa de reforçar os resultados até então obtidos passamos a investigar, através do modelo de ligadura do piloro, a possível atividade antissecretora dos extratos vegetais (EECPG e EERPG), através da sua administração intraduodenal. A utilização desta via é importante para investigar a atividade sistêmica de drogas, evitando o contato direto das substâncias testes com a mucosa gástrica dos animais (BARBASTEFANO, 2007). Ao realizar a ligadura de piloro, as ulcerações são formadas também em decorrência da hipersecreção gástrica. Acredita-se que esta hipersecreção ácida seja estimulada por reflexo vago-vagal, em decorrência da distensão gástrica provocada pelo aumento do volume gástrico devido à obstrução do piloro. Este procedimento estimula a secreção do hormônio gastrina, cuja função no trato gástrico é estimular as células parietais a secretar HCl (BAGGIO et al.,2003).

Neste modelo são avaliados parâmetros bioquímicos do suco gástrico tais como a concentração total de ácido, pH e volume do conteúdo gástrico. Tanto o EECPG quanto o EERPG não produziram alterações significativas em nenhum dos parâmetros citados. Portanto, o mecanismo pelo qual os extratos de *Pilosocereus gounellei* protegem a mucosa gástrica possivelmente não envolve mecanismo anti-secretório.

Na tentativa de determinar uma possível ação antioxidante do EECPG e EERPG, avaliamos a participação dos grupos sulfidrílicos não protéicos (NP-SH) no efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG em modelo de úlcera induzida por etanol, na ausência e na presença de N-etilmaleimida (NEM), um composto orgânico derivado do ácido maléico, que bloqueia os grupos NP-SH, bloqueando a sua ação

protetora (RASTOGI; PATNAIK; DIKSHIT, 1998; MATSUDA; LI; YOSHIKAWA, 1999).

A glutathiona (GSH) é um tripeptídeo composto de glutamato, glicina e cisteína. A atividade antioxidante da GSH é mediada por dois mecanismos: primeiro, o GSH pode diretamente remover EROs; segundo, ela pode funcionar como um substrato para a glutathiona peroxidase (GPX), eliminando peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos no citosol e mitocôndrias (HUBER; ALMEIDA, 2008). A participação da glutathiona nos mecanismos de defesa da mucosa gástrica tem sido alvo de pesquisas há bastante tempo. Observa-se que, tanto no homem como nos animais, o GSH está presente em altas concentrações no estômago quando comparado com outros órgãos, sugerindo seu papel protetor como um composto antioxidante endógeno (MILLER et al., 1985; MUZUI; DOTEUCHI, 1986).

Normalmente, o GSH atua como um sequestrador de EROs e de substâncias tóxicas presentes no TGI, produzidas durante a alimentação (SHIRIN et al., 2001). Sob condições de estresse oxidativo, como no tratamento com etanol, as espécies reativas de oxigênio são reduzidas pelo GSH com a concomitante formação de glutathiona oxidada (GSSG). Além da sua ação como um antioxidante químico, o GSH também atua na primeira linha de defesa antioxidante como um cofator da glutathiona peroxidase na redução de peróxidos, o que também resulta na formação de GSSG (CNUBBEN et al., 2001).

Neste experimento, foi observado que o EECPG e EERPG reduziram as lesões provocadas por etanol, no entanto houve diferença significativa em seu efeito nos grupos pré-tratados com salina 0,9 % e com NEM. Esse aumento no percentual de lesão provocado pela presença de NEM nos grupos tratados com o EECPG e EERPG, demonstra que os grupos NP-SH possivelmente participem da proteção gástrica promovida por esses extratos. Além disso, esses dados obtidos conseguem corroborar estudos onde se demonstrou o papel antioxidante atribuído a constituintes químicos possivelmente presentes nos EECPG e EERPG (RASTOGI; PATNAIK; DIKSHIT, 1998; MATSUDA; LI; YOSHIKAWA, 1999).

Tendo por base a capacidade gastroprotetora exercida pelos EECPG e EERPG no modelo de úlcera induzida por etanol, utilizou-se este mesmo modelo para avaliar a participação das prostaglandinas, através do pré-tratamento com ibuprofeno (TAKEDA et al., 2004). Neste protocolo, os animais foram pré-tratados com ibuprofeno (100 mg/kg), medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE), e

inibidor não seletivo da cicloxigenase (COX-1 e COX-2), antes da administração do etanol absoluto (CAPONE et al., 2007).

A COX-1, fisiológica, promove a produção de prostaglandinas as quais estão envolvidas na citoproteção da mucosa gástrica, enquanto a COX-2, induzível, está relacionada a processos inflamatórios (WALLACE, 2001a). Sabe-se que a inibição de COX-1 promove a redução da secreção de muco e bicarbonato e o aumento da acidez gástrica, através da diminuição na produção de prostaglandinas (PGs) (WALLACE, 2001a). A diminuição dos níveis de PGs compromete a barreira mucosa que é composta de muco e bicarbonato, facilitando a formação de lesões causadas pelas secreções gástricas (ácido clorídrico e enzimas) (SUZUKI et al., 2000).

Para avaliarmos uma efetiva participação das prostaglandinas no efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG, utilizamos o misoprostol, um análogo das prostaglandinas do tipo E1 (PGE1), bem como ibuprofeno, um inibidor da síntese de PGs. Os resultados obtidos mostram que o misoprostol (50 µg/kg, v.o.) inibiu significativamente o aparecimento das lesões gástricas quando comparado com o controle veículo. Esse resultado reflete os dados obtidos na literatura, os quais demonstram que o aparecimento de úlceras induzidas por etanol é inibido pela liberação de prostaglandinas endógenas na superfície da mucosa gástrica (HOLLANDER et al., 1984). O misoprostol inibe a secreção de ácido gástrico, tanto no estado basal quanto em respostas a alimentos, histamina, pentagastrina e cafeína, através de uma ação direta sobre a célula parietal. Igualmente, essa substância aumenta o fluxo sanguíneo da mucosa e a secreção de muco e bicarbonato (HAWKEY, 2000). Tanto o efeito gastroprotetor promovido pelo EECPG e EERPG quanto pelo misoprostol, foram revertidos pelo pré-tratamento com ibuprofeno (100 mg/kg, v.o.), sugerindo que as PGs possuem um papel importante no mecanismo gastroprotetor desses extratos. A partir destes resultados, é possível sugerir que EECPG e EERPG modulem a secreção gástrica ou promovam aumento na liberação de PGs e conseqüentemente, aumento no fluxo sanguíneo gástrico, na produção de muco e bicarbonato.

Estudos indicam que o óxido nítrico (NO) é outro fator relevante reconhecido como um mediador fundamental nos mecanismos de defesa da mucosa gástrica por promover vasodilatação e a produção de muco, e de inibir a aderência de neutrófilos às células endoteliais (BAGGIO, 2004).

O NO é sintetizado via enzima óxido nítrico sintase (NOS) a partir de oxigênio e L-arginina. O L-NAME inibe a enzima óxido nítrico sintase, diminuindo assim o fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, e a atividade da superóxido dismutase, ocasionando um aumento das espécies reativas de oxigênio, além de diminuir a cicatrização de úlcera gástrica em ratos, sugerindo a participação do NO na proteção gástrica (TODA; HERMAN, 2005).

Sabendo-se da participação do NO na proteção gástrica, foi verificado se a via NOS está envolvida de alguma forma na possível citoproteção gástrica do EECPG e EERPG no modelo de úlcera induzida por etanol.

Os resultados do experimento com o inibidor da NOS (L-NAME 20 mg/kg, i.p.), demonstram uma possível participação do óxido nítrico no efeito gastroprotetor de ambos os extratos (EECPG e EERPG).

Com base nos resultados obtidos até o momento, pode-se sugerir que as ações protetoras gástricas produzidas pelo EECPG e EERPG podem envolver mais de um mecanismo de ação, entre eles a participação dos grupos sulfidrilas não-protéicos, das prostaglandinas e da óxido nítrico sintase (NOS). Visto que não existem dados na literatura sobre o estudo antiulcerogênico de *Pilosocereus gounellei*, os dados desta investigação fornecem, pela primeira vez, base farmacológica para a utilização popular desta espécie no tratamento de lesões gástricas. Desta forma, pode-se concluir que os extratos do caule e das raízes (EECPG e EERPG) são efetivos gastroprotetores, com semelhantes perfis de ação que indicam a presença e/ou concentração dos mesmos princípios ativos em ambos os extratos.

6.0. CONCLUSÕES

A investigação realizada com o EECPG e EERPG obtidos da casca do caule e das raízes de *Pilosocereus gounellei*, respectivamente, nos permite concluir que:

- Os EECPG e EERPG não exibiram potencial tóxico, tendo em vista que não foi possível estabelecer sua DL₅₀ em camundongos até a dose de 2000mg/kg.
- Os EECPG e EERPG exibiram atividade gastroprotetora contra lesões induzidas por etanol absoluto em camundongos.
- EECPG e o EERPG exerceram proteção gástrica no modelo de isquemia e reperfusão (I/R) em ratos, sugerindo uma possível participação de mecanismos antioxidantes.
- O EECPG e EERPG exibiram atividade gastroprotetora contra lesões induzidas por estresse e retenção a frio em ratos
- EECPG e o EERPG não apresentaram redução na acidez titulável, no volume de secreção gástrica e não elevou o pH no modelo de ligadura de piloro em ratos.
- EECPG e o EERPG possui uma possível ação antioxidante envolvendo a participação dos grupos sulfidrilas não protéicos
- A participação das prostaglandinas está entre os prováveis mecanismos envolvidos no efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG.
- A via NO-sintase parece estar envolvida na gastroproteção evidenciada pelo EECPG e EERPG
- Os resultados obtidos nesse estudo fornecem evidências de ação gastroprotetora do EECPG e do EERPG. Essa atividade possivelmente está relacionada a mecanismos citoprotetores cabendo uma maior investigação quanto aos mecanismos antioxidantes. O que justifica a continuidade dos estudos com esta planta a fim de melhor esclarecer as vias pelas quais o *Pilosocereus gounellei* exerce seu efeito.

7.0. PERSPECTIVAS

A fim de aprofundar o estudo da atividade antiulcerogênica do EECPG e EERPG obtido a partir das cascas do caule e das raízes de *Pilosocereus gounellei*, proporcionando um maior conhecimento sobre a atividade farmacológica da espécie, então nos propomos a:

- Investigar o envolvimento dos receptores TRPV1 sensíveis à capsaicina no efeito gastroprotetor dos extratos EECPG e EERPG;
- Averiguar o efeito dos extratos EECPG e EERPG em modelos de úlcera crônica, como o ácido acético;
- Avaliar a participação das enzimas mieloperoxidase, superóxido dismutase, catalase, glutatona peroxidase e do malondialdeído em modelos de isquemia/reperfusão;
- Determinar a concentração de muco aderido à parede gástrica no efeito gastroprotetor do EECPG e EERPG em modelo de ligadura de piloro em ratos.
- Realizar análise histopatológica da mucosa gástrica de camundongos e ratos.
- Estudar os constituintes químicos da espécie *Pilosocereus gounellei*.

8.0. REFERÊNCIAS

- ABDEL-SALAM OM, CZIMMER J, DEBRECENI A, SZOLCSÁNYI J, MÓZSIK G. Gastric mucosal integrity: gastric mucosal blood flow and microcirculation. An overview. **Journal Physiol Paris**,95(1-6), p.105-127, 2001.
- AGRA MF, FRANÇA PF, BARBOSA-FILHO JM. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira Farmacognosia** 17: p. 114-140, 2007.
- AGRA, M.F.; SILVA, K.N.; BASÍLIO, I.J.L.D.; FREITAS, P.F.; BARBOSA-FILHO, J.M. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 18 (3): p. 472-508, 2008.
- AIHARA T, NAKAMURA E, AMAGASE K, TOMITA K, FUJISHITA T, FURUTANI K, OKABE S. Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acidrelated peptic disease: past, present, and future. **Pharmacology & Therapeutics**, v.98, p.109-27, 2003.
- AL-JIBOURY H, KAUNITZ JD. Gastroduodenal mucosal defense. **Current Opinion Gastroenterology**. Nov; 28(6): p. 594-601, 2012.
- ALLEN, A.; FLEMSTROM, G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 288, p.C1–19, 2005.
- ALMEIDA, R. N.; FALCÃO, A.C.G.M.; DINIZ, R.S.T.; QUINTANAS-JÚNIOR, L. J.; POLARI, R. M.; BARBOSA-FILHO, J. M.;AGRA, M. F.; DUARTE, J. C.; FERREIRA, C.D.; ANTONIOLLI, A.R.; ARAÚJO, C.C. Metodologia para avaliação de plantas com atividade no Sistema Nervoso Central e alguns dados experimentais. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 80, p. 72-76, 1999.
- ANDERSSON, N.; RHEDIN, M.; PETERI-BRUNBÄCK, B.; ANDERSSON, K.; CABERO, J. L. Gastrin effects on isolated rat enterochromaffin-like cells following long-term hypergastrinaemia in vivo. **Biochim Biophys Acta**, 1451(2-3): p. 297-304, 1999.
- ANDRADE, C.T.S.;MARQUES, J.G.W.; ZAPPI, D.C. Utilização medicinal de cactáceas por sertanejos baianos. **Revista Brasileira Plantas Mediciniais**, v. 8. n. 3, p. 36-42, 2006.
- ANDREO, M.A.; BALLESTEROS, K.V.; HIRUMA-LIMA, C.A.; MACHADO DA ROCHA, L.R.; SOUZA BRITO, A.R.; VILEGAS, W. Effect of *Mouriri pusa* extracts on experimentally induced gastric lesions in rodents: role of endogenous sulfhydryls compounds and nitric oxide in gastroprotection. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 107(3), p. 431-41, 2006.

ARRIETA, J. et al. Purification of gastroprotective triterpenoids from stem bark of *Amphipterygium adstringens*; role of prostaglandins, sulfhydryls, nitric oxide and capsaicin-sensitive neurons. **Planta Medica**, v. 69, p. 905-909, 2003.

ATAY, S.; TARNAWSKI, A. S.; DUBOIS, A. Eicosanoids and the stomach. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v.61, n. 3-4, p.105-124, 2000.

BAGGIO, C.H.; FREITAS, C.S.; RIECK, L.; MARQUES, M.C.A. Gastroprotective effects of a crude extract of *Baccharis illinita* DC in rats. **Pharmacological Research**, v. 47, p.93-98, 2003.

BAGGIO, C.H. Mecanismos envolvidos na atividade gastroprotetora do extrato aquoso das folhas de *Achillea millefolium* L. **Dissertação (Mestrado em Farmacologia)** Curitiba-PR, 2004.

BALLINGER, A. Cytoprotection with misoprostol – Use in treatment prevention of ulcers. **Digestive Diseases** [S.l.], v. 12, n. 1, p. 37-45, Jan-Feb 1994.

BARBASTEFANO, V. Atividade Antiulcerogênica de extratos brutos, frações semi-purificadas e substância ativa de duas espécies do gênero *Vernonia*: *Vernonia polyanthes* e *Vernonia ferruginea* **Dissertação (Doutorado em Fisiologia)** Campinas-SP, 2007.

BARKUN, A; LEONTIADIS, G. Systematic Review of the Symptom Burden, Quality of Life Impairment and Costs Associated with Peptic Ulcer Disease. **American Journal of Medicine**, v.123, p. 358- 366, 2010.

BAYIR, Y.; ODABASOGLU, F.; CAKIR, A.; ASLAN, A.; SULEYMAN, H.; HALICI, M.; KAZAZ, C. The inhibition of gastric mucosal lesion, oxidative stress and neutrophil infiltration in rats by the lichen constituent diffractaic acid. **Phytomedicine**, v. 13, p. 584–590, 2006.

BHATTACHARYA, S; BANERJEE, D; BAURI A. K; CHATTOPADHYAY, S. BANDYOPADHYAY, S. K. Healing property of the Piper betel phenol, allylpyrocatechol against indomethacin induced stomach ulceration and mechanism of action. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, p. 3705-713, 2007.

BILICI, D., SÜLEYMAN, H., BANOĞLU, Z.N., KIZILTUNÇ, A., AVCI, B., CIFTÇIOĞLU, A., BILICI, S. Melatonin prevents ethanol-induced gastric mucosal damage possibly due to its antioxidant effect. **Digestive Disease and Sciences**; 47(4): p. 856-61, 2002.

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. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol** , Epub ahead of print, 2012

BJORKMAN, D.J. The effect of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins. **American Journal of Medicine**, v. 105, n.1B, p. 8S-12S, 1998.

BORRELLI, F; IZZO, A .A.. The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. **Phytother Research**, v.14, p. 581-91, 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.

BORRELLI, F.; IZZO, A. A. Review article: The plant Kingdom as a source of anti-ulcer remedies. **Phytotherapy Research**, v.14, p. 581-591, 2000.

BRITO, A. R. M. S. Toxicidade aguda (dose simples).In: Manual de ensaios toxicológicos in vivo. Campinas: UNICAMP; Rio de Janeiro: Editora Três, 1994, p.15-22.

BROWN, T. J. *et al.* A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. **Health Technology Assessment [S.I.]**, v. 10, n. 38, p. 1-+, Oct 2006.

BRZOZOWSKI, T. ; KONTUREK, P.C. ; DROZDOWICZ, D. ; KONTUREK, S.J. ; ZAYACHIVSKA, O. ; PAJDO, R. ; KWIECIEN, S. ; PAWLIK, W.W. ; HAHN, E.G. Grapefruit-seed extract attenuates ethanol-and stress-induced gastric lesions via activation of prostaglandin, nitric oxide and sensory nerve pathways. **World Journal of Gastroenterology**, v. 11(41), p. 6450-6058, 2005.

BRZOZOWSKI, T.; KWIECIEN, S.; KONTUREK, P. C. H.; KONTUREK, S. J.; MITIS-MUSIOL, M.; DUDA, A.; BIELAŃSKI, W.; HAHN, E. G. Comparison of nitric oxide-releasing NSAID and vitamin C with classic NSAID in healing of chronic gastric ulcers; involvement of reactive oxygen species. **Medical Science Monitor**, v.7, p.592-599, 2001.

BULUT, R.; UNLUCERCI, Y.; BEKPINAR, S.; KUNTSAL, L. Nitric oxide mediated regulation of gastric H⁺, K⁺-ATPase and alcohol dehydrogenase following ethanol-induced injury in rats. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 7, p. 1417-22, 1999.

CALIXTO, J.B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.33, p.179-189, 2000.

CALIXTO, J.B. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America a personal view. **Journal of Ethnopharmacology**, v.100, p.131-134, 2005.

CAPONE, M.L., TACCONELLI, S., DI FRANCESCO, L., SACCHETTI, A., SCIULLI, M.G., PATRIGNANI, P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators** 82, p. 85–94, 2007.

CAVALCANTE, N.B.; RESENDE, G.M. Consumo de Xiquexique por caprinos no semi-árido da Bahia. **Revista Caatinga**, v.20, n.1, p. 22-27, 2007.

- CALVENTE, A. Filogenia molecular, evolução e sistemática de *Rhipsalis* (Cactaceae). **Tese (Doutorado)**. Instituto de Biociências de São Paulo. 2010.
- CHO, C. H. Current roles of nitric oxide on gastrointestinal disorders. **Journal of Physiology-Paris**, v. 95, p. 253-256, 2001.
- CNUBBEN, N.H.P.; RIETJENS, I.M.C.M.; NORTELBOER, H.; ZANDER, J.; BLADERSEN, P.J. The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 10, p. 141-52, 2001.
- COELHO, L.G.V. Úlcera Péptica. In: JATENE, F.B.; CUTAIT, R.; NOBRE, M.R.C.; BERNARDO, W.M. (Org.). Projeto Diretrizes. São Paulo: **Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**; v.3, p.377-388,2005.
- CORUZZI, G.; ADAMI, M.; MORINI, G.; POZZOLI, C.; CENA, C.; BERTINARIA, M. & GASCO, A. Antisecretory and gastroprotective activities of compounds endowed with H2 antagonistic and nitric oxide (NO) donor properties. **Journal of Physiology-Paris**, v. 94(1), p. 5-10, 2000.
- CRAVEIRO, A. C. S.; CARVALHO, D. M. M.; NUNES, R. S.; FAKHOURI, R.; RODRIGUES, A. S.; TEIXEIRA-SILVA, F. Toxicidade aguda do extrato aquoso de folhas de Erythrinavelutina em animais experimentais. **Revista Brasileira Farmacognosia**, v. 18 (Supl.), p. 739-743, 2008.
- DA ROCHA LAPA, F.; FREITAS, C.S.; BAGGIO, C.H.; MISSAU, F.C.; PIZZOLATTI, M.G.; SANTOS, A.R.; MARQUES, M.C. Gastroprotective activity of the hydroalcoholic extract obtained from *Polygala paniculata* L. in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. V. 59(10), p. 1413-1419, 2007.
- DIAS, P.C. Isolamento, identificação e determinação do mecanismo de ação antiulcerogênica dos princípios ativos de *Artemisia annua* L. **Tese de Doutorado** – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, 2004.
- DELGADO-MENDEZ, P.; HERRERA, N.; CHAVEZ, H.; ESTEVEZ-BRAUN, A.; RAVELO, A. G.; CORTES, F.; CASTANYS, S.; GAMARRO, F. 2008. New terpenoids from *Maytenus apurimacensis* as MDR reversal agents in the parasite *Leishmania*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, 16(3): 1425-1430.
- DEY, I.; LEJEUNE, M.; CHADEE, K. Prostaglandin E2 receptor distribution and function in the gastrointestinal tract. **British Journal of Pharmacology**. v. 149, pg.611-623, 2006.
- DICKINSON, D.A.; FORMAN, H.J. Cellular glutathione and thiols metabolism. **Biochemical Pharmacology**, v. 64, p. 1019-26, 2002.
- DOMER, F.R. Animal experiments in pharmacological analysis. **Charles C. Thomas Publisher**, 669 p, 1971.

DRUGDEX® Evaluations, *Antacids* MICROMEDEX® 1.0 (Healthcare Series). Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/9CEB05/DUPLICATIONSHIELDSYNC/25AEA6/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/12/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0242/ContentSetId/31/SearchTerm/antacids/SearchOption/BeginWith> Acesso em: 31 dez. 2012.

DRUGDEX® Evaluations, *Sucralfate* MICROMEDEX® 1.0 (Healthcare Series). Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/9CEB05/DUPLICATIONSHIELDSYNC/25AEA6/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/7/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0630/ContentSetId/31/SearchTerm/sucralfate%20/SearchOption/BeginWith> Acesso em: 27 dez. 2012.

EVANS, F. Selection, Preparation and Pharmacological Evaluation of Plant Material. In: **The Gastro-intestinal Tract**. WILLIAMSON, E. M.; OKPAKO, D.T.; EVANS, F.; J. John Wiley: Chichester, p. 25-45, 1996.

FOGLIO, M.A.; DIAS, P.C.; ANTÔNIO, M.A., RODRIGUES, R.A.F.; SILVA, E.F.; REHDER, V.L.G.; CARVALHO, J.E. Antiulcerogenic activity of some sesquiterpene lactones isolated from *Artemisia annua* L. **Planta Medica**, v. 68(66), p. 515-518, 2002.

FORNAI, M.; NATALE, G.; COLUCCI, R.; TUCCORI, M.; CARAZZINA, G.; ANTONIOLI, L.; BALDI, S.; LUBRANO, V.; ABRAMO, A.; BLANDIZZI, C.; DEL TACCA, M. Mechanisms of protection by pantoprazole against NSAID-induced gastric mucosal damage. **Naunyn-Schmiedeberg's Archive Pharmacology**, v. 372, p. 79–87, 2005.

FRANKE, A.; TEYSSEN, S.; SINGER, M. V. Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 23, p. 204–213, 2005.

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

FUNATSU, T.; CHONO, K.; HIRATA, T.; KETO, Y.; KIMOTO, A.; SASAMATA, M. Mucosal acid causes gastric mucosal microcirculatory disturbance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-treated rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 554, p. 53–59, 2007.

GILANI, A. H.; ATTA-UR-RAHMAN. Trends in ethnopharmacology. **Journal of Ethnopharmacology**, v.100, p.43–49, 2005.

GLAVIN, G.B.; SZABO, S. Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. **FASEB Journal**, v. 6, p. 825-830,1992.

GONZALEZ, F. G.; PORTELA, T. Y.; STIPP, E. J.; DI STASI, L. C. Antiulcerogenic and analgesic effects of *Maytenus aquifolium*, *Soroceae bomplandii* and *Zolernia ilicifolia*. **Journal of Ethnopharmacology**, 77, p. 41-47, 2001.

GOO, T.; AKIBA, Y.; KAUNITZ, J. D. Mechanisms of Intragastic pH Sensing. **Current Gastroenterology Rep**, v. 12, p. 465–470, 2010.

GRANGER, D.N.; KORTHUIS, R.J. Physiology mechanisms of postischemic tissue injury. **Annual Review of Physiology**, v.57, p. 311-332, 1995.

GÜRBÜZ I., AKYUZ C., YESILADA E. & SENER B. Anti-ulceratogenic effect of *Momordica charantia* L. fruits on various ulcer models in rats. **Journal of Ethnopharmacology**.7: p. 77-82, 2000.

GYAWALI S., KHAN G.M., LAMICHANE S., GAUTAM J., GHIMIRE S., ADHIKARI R.; LAMSAL R. Evaluation of Anti-Secretory and Anti-Ulcerogenic Activities of *Avipattikar Churna* on The Peptic Ulcers in Experimental Rats. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. 2013 June; 7(6): 1135–1139.

HAWKEY, C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. **Gastroenterology**, v. 119, p. 521- 535, 2000.

HAWKINS, C.; HANKS, G. W. The gastroduodenal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review of the literature. **The Journal of Pain and Symptom Management**, v. 20, p. 140- 151, 2000.

HAYLLAR, J., BJARNASON, I. NSAIDS, COX-2 inhibitors, and the gut: **The Lancet**, v.346, p. 521-522, 1995.

HIARATA, T.; NAITO, Y.; HANDA, O., et al. Heat-shock protein 70-overexpressing gastric epithelial cells are resistant to indomethacin-induced apoptosis. **Digestion**, v. 79, p. 243–50, 2009.

HOLLANDER, D.; TARNAWSKI, A.; GERGELY, H.; ZIPSER, R.D. Sucralfate protection of the gastric mucosa against ethanol-induced injury: A prostaglandin-mediated process? **Scand. Journal of Gastroenterology**.,v. 19, p. 97-102, 1984.

HOLZER, P. Gastroduodenal mucosal defense. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 16, p. 469–478, 2000.

HOOGERWERF, W.A.; PASRICHA, P.J. Agentes usados para o controle da acidez gástrica e no tratamento de úlceras pépticas e da doença do refluxo gastroesofágico. In: Hardman, J. G. e Limbird, L. E. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.

HOOGERWERF, W.; PASRICHA, P. J. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers, and gastroesophageal reflux disease. In: Brunton, L.L., Lazo, J.S., Parker, K.L. (Eds.), **Pharmacology Basis of Therapeutics**. Mc Graw Hill, New York, p. 967–981, 2006.

HUBER P.C.; ALMEIDA W.P. GLUTATIONA E ENZIMAS RELACIONADAS: PAPEL BIOLÓGICO E IMPORTÂNCIA EM PROCESSOS PATOLÓGICOS. **Revista Química Nova**, Vol. 31, No. 5, 1170-1179, 2008.

HUNT, D.R., N.P. Taylor & G. Charles (eds.). *The New Cactus Lexicon*. Text. **Department of health orderline**, Milborne Port, 2006.

JAIN, K. S. et al. Recent advances in proton pump inhibitors and management of acid-peptic disorders. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** [S.I.], v. 15, n. 3, p. 1181-1205, Feb 2007.

JIMÉNEZ, I. & H. SPEISKY. **Phytotherapy Research**. 14: 254-60, 2000.

JUDD, W.S.; CAMPBELL, C.S.; KELLOGG, E.A.; STEVENS, P.F. **Plant Systematics: A phylogenetic approach**. Sinauer Associates, Sunderland, MA, 1999.

KAILEH M, VANDEN BERGHE W, BOONE E, ESSAWI T, HAEGEMAN G. Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity. **Journal Ethnopharmacol**. 2007 Sep 25;113(3):510-6.

KAHRAMAN, A.; ERKASAP, N.; SERTESER, M.; KOKEN, T. Protective effect of quercetin on renal ischemia/reperfusion injury in rats. **J. Nephrol.**, v. 16, p. 219-224, 2003.

KIMURA, M.; GOTO, S.; IHARA, Y.; WADA, A.; YAHIRO, K.; NIIDOME, T.; OYAGI, H.; HIRAYAMA, T.; KONDO, T. Impairment of glutathione metabolism in human gastric epithelial cells treated with vacuolating cytotoxin from *Helicobacter pylori*. **Microbial Pathogenesis**, v. 31, p. 29–36, 2001.

KONTUREK, P. C. H.; DUDA, A.; BRZOZOWSKI, T. KONTUREK, S. J.; KWIECIEŃ, S.; DROZDOWICZ, D.; PAJDO, R.; MEIXNER, H.; HAHN, E. G. Activation of genes for superoxide dismutase, interleukin-1 β , tumor necrosis factor and intercellular adhesion molecule-1 during healing of ischemia –reperfusion gastric injury. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**. v.35, p.452-463, 2000.

LA CASA, C.; VILLEGAS, I.; ALARCON DE LA LASTRA, C.; MOTILVA, V.; MARTIN CALERO, M. J. Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. **Journal Ethnopharmacology**, v. 71, p, 45-53, 2000.

LAINE, L. *et al.* Gastric mucosal defense and cytoprotection: Bench to bedside. **Gastroenterology** [S.I.], v. 135, n. 1, p. 41-60, Jul 2008.

LAKSHIMI, V. Gedunin and photogedunin of *Xilocarpus granatum* show significant anti-secretory effects and protect the gastric mucosa of peptic ulcer in rats. **Phytomedicine**. 2009.

LAPA, A. J. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: Simões C.M.O. (Ed). **Farmacognosia da planta ao medicamento**. Florianópolis: Editora da Universidade Federal de Santa Catarina, p.181-196, 2001.

LEONTIADIS, G. I. *et al.* Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. **Health Technology Assessment** [S.l.], v. 11, n. 51, p. 1-+, Dec 2007.

LEWIS, D. A.; HANSON, P. J. Anti-Ulcer Drugs of Plant Origin In: G. P. Ellis; G. B. West. **Progress in Medicinal Chemistry**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, v. 28, p.201-231, 1991.

LEWIS, D. A. E; SHAW, G. P. A natural flavonoid and synthetic analogues protect the gastric mucosa from aspirin-induced erosions. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 12, p. 95-100, 2001.

MALFERTHEINER, P. *et al.* Peptic ulcer disease. **The Lancet** [S.l.], v. 374, n. 9699, p. 1449-1461, Oct 2009.

MAITY, P.; BISWAS, K.; Roy, S.; BANERJEE, R.K.; BANDYOPADHYAY, U. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer – recent mechanism update. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 253, p.329-338, 2003.

MARIZE, C. V. Avaliação de toxicidade aguda: estratégias após a —era do teste DL50—. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, p. 93-98, 2006.

MARLIÉRE, L. D. P.; RIBEIRO, A. Q.; BRANDÃO, M. G. L.; KLEIN, C. H.; ACURCIO, F. A. Utilização de fitoterápicos por idosos: resultados de um inquérito domiciliar em Belo Horizonte (MG), Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18 Supl., p.754-760, 2008.

MATOS, F. J. A. **Farmácias Vivas**. Fortaleza: EUFC, v.13, p.219,1998.

MATSUDA, H.; LI, Y.; YOSHIKAWA, M. Roles of capsaicin-sensitive sensory nerves, endogenous nitric oxide, sulphhydryls, and prostaglandins in gasrtoprotection by mormodin Ic, an oleanolic acid oligoglycoside, on ethanol induced gastric mucosal lesion in rats. **Life Sciences**, v. 65, p. 27-32, 1999.

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. **J Clinical Biochem Nutr.**;v. 48, p. 107-111, 2011

MATSUHASHI, T.; OTAKA, M.; ODASHIMA, M.; JIN, M.; KOMATSU, K.; WADA, I.; HORIKAWA, Y.; OHBA, R.; OYAKE, J.; HATAKEYAMA, N.; WATANABE, S. Protective effect of a novel rice extract against ethanol-inducedgastric mucosal injury in rat. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 52, p. 434 –441, 2007

MCCARTHY, D. M. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: Clues and conclusions. **Current Opinion in Gastroenterology** [S.l.], v. 26, n. 6, p. 624-631, 2010.

MEDEIROS, R.; OTUKI, M. F.; AVELLAR, M. C. W.; CALIXTO, J. B. 2007. Mechanisms underlying the inhibitory actions of the pentacyclic triterpene [alpha]-amyrin in the mouse skin inflammation induced by phorbol ester 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. **European Journal of Pharmacology**, 559(2-3): 227-235.

MEIADO, M.V.;LIMA NETO, M.C.; FIGUEIREDO, K.V.; RITO, K.F.; OLIVEIRA, A.M.; LEAL, I.R. A polpa dos frutos de espécies do gênero *Pilosocereus* Byles & G.D.Rowley (cactaceae) possui ação alelopática? In: **Congresso Brasileiro de Fisiologia Vegetal**, 12., 2009, Fortaleza.

MEYER ALBIERO, A.L.; ABOIN SERTIÉ, J.A.; BACCHI, E.M. Antiulcer activity of *Sapindus saponaria* L. in the rat. **Journal Ethnopharmacology**, v. 82(1), p. 44-44, 2002.

MICHIELS, C.; RAES, M.; TOUSSAINT, O.; REMACLE, J. Importance of Seglutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. **Free Radical Biology and Medicine**, v.3, p. 235-48, 1994.

MILLER, T.A.; LI, D.; KUO, Y.J.; SCHMID T, K.L.; SHANBOUR, L.L. Nonprotein sulfhydryl compounds in canine gastric mucosa: effects of PGE2 and ethanol. **American Journal Physiology**, v. 249, p. 137-144, 1985.

MILLER JP, FARAGHER EB. Relapse of duodenal ulcer: does it matter which drug is used in initial treatment? **British Medical Journal** (Clin Res Ed) 1986 Nov 1;293(6555):1117–1118.

MILLER, L. C.; TAINTER, M. L. Estimation of the LD50 and its error by means of logarithmic probit graph paper. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 57, p. 261-262, 1944.

MIZUSHIMA, T. Various stress proteins protect gastric mucosal cells against nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Inflammopharmacology**, v. 15, p. 67–73, 2007.

MUSUMBA, C.; PRITCHARD, D. M.; PIRMOHAMED, M. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. **Aliment Pharmacology and Therapeutics**, v.30, p. 517–531, 2009.

MUZUI, T.; DOTEUCHI, M. Lipid peroxidation: A possible role in gastric damage induced by ethanol in rats. **Life Sciences**; v. 38, p. 2163, 1986.

NAHAVANDI, A.; DEHPOUR, A.R.; MANI, A.R.; HOMAYOUNFAR, H.; ABDOLI, A. NG –nitro-L-arginine methylester is protective against ethanolinduced gastric

damage in cholestatic rats. **European Journal Pharmacology**, v. 170, p. 283-286, 1999.

NAM D.H., PARK S.Y., PARK J.M., KIM S.C., Therapeutic and Cost Effectiveness of Proton Pump Inhibitor Regimens for Idiopathic or Drug-induced Peptic Ulcer Complication. **Archives of Pharmacal Research** Vol 34, No 3, 443-449, 2011.

NARAYAN, S.; DEVI, R.S.; SRINIVASAN, P.; SHYAMALA DEVI, C.S. *Pterocarpus santalinus*: a traditional herbal drug as a protectant against ibuprofen induced gastric ulcers. **Phytother Research**, v. 19(11), p. 958-962, 2005.

NAVARRETE, A.; OLIVA, I.; SÁNCHEZ-MENDOZA, M.E.; ARRIETA, J.; CRUZANTONIO, L.; CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, G. Gastroprotection and effect of the simultaneous administration of Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) on the pharmacokinetics and anti-inflammatory activity of diclofenac in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 57(12), p. 1629-1636, 2005.

NAVARRETE, A.; TREJO-MIRANDA, J. L.; REYES-TREJO, L. Principles of root bark of *Hippocratea excelsa* (Hippocrataceae) with gastroprotective activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 79, p. 383-388, 2002.

NISHIO, H.; HAYASHI, Y.; TERASHIMA, S.; TAKEUCHI, K. Role of endogenous nitric oxide in mucosal defense of inflamed rat stomach following iodoacetamide treatment. **Life Sciences**, v. 79, p. 1523–1530, 2006.

OECD – **Organization for Economic Co-operation and Development**, Guideline 423: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method.

The Organization of Economic Cooperation Development (OECD). **The OECD Guideline for Testing of Chemical**: 407 Repeated Dose Oral Toxicity -Rodent:28-Day or 14-Day Study.OECD, Paris, p. 1–7, 2001.

OATES, P.J., HAKKINEN, J.P. Studies on the mechanism of ethanol- induced gastric damage in rats. **Gastroenterology**, v.94, p. 10-21, 1988.

OH J.H., PASRICHA P.J., Recent Advances in the Pathophysiology and Treatment of Gastroparesis. **Journal of Neurogastroenterol motility**. 2013 January; 19(1): 18–24.

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

OLIVEIRA, F. A. Estudo das propriedades farmacológicas da resina de *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. e de seus principais constituintes, mistura de α -e β -amirina. . **Dissertação (Doutorado em Farmacologia)** Fortaleza-CE, 2005.

OVERMIER, J. B; MURISON, R. Anxiety and helplessness in the face of stress predisposes, precipitates, and sustains gastric ulceration. **Behavioural Brain Research**, v. 110, p. 161-174, 2000.

PAN, J.S.; HE, S.Z.; XU, H.Z.; ZHAN, X.J.; YANG, X.N.; XIAO, H.M.; SHI, H.X.; REN, J.L. Oxidative stress disturbs energy metabolism of mitochondria in ethanol-induced gastric mucosa injury. **World Journal of Gastroenterology**, v. 14, p.5857 -5867, 2008.

PANDOLFINO, J. E.; HOWDEN, C. W.; KAHRILAS, J. P. Motility-modifying agents and management of disorders of gastrointestinal motility, **Gastroenterology**, v.118, p. s32-s47,2000.

RA, A.; TOBE, S.W. Acute interstitial nephritis due to pantoprazole. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 38, p. 41–45, 2004.

RASTOGI, L; PATNAIK, G. K.; DIKHIT, M. Free radicals and antioxidant status following pylorus ligation induced gastric mucosal injury in rats. **Pharmacological Research**, v. 38, n. 2, p. 125-132, 1998.

RATES, S.M.K. Plants as source of drugs. **Toxicon**, v. 39, p. 603-613, 2001.

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.

REPETTO, M.; MARIA, A.; GUZMAN, J.; GIORDANO, O.; LLESUY, S. Protective effect of *Artemisia douglasiana* Besser extracts in gastric mucosal injury. **Journal Pharmacy and Pharmacology**, v. 55, p. 551-557, 2003.

RIBEIRO, M. E.; YOSHIDAW. B. Reperfusion injury after intestinal ischemia: pathophysiology and experimental models. **Vascular Brazilian Newspaper**, v.4, p.183-194, 2005.

RODRIGUES, R.M. W.; REALI, K. M. Uso de plantas medicinais em domicílios de Guarapuava. UNICENTRO - **Revista Eletrônica Lato Sensu**.ed. 5, 2008.

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.

ROVER, L; HOEHR, N. F.; VELLASCO, A. P. Antioxidant system involving the glutathione metabolic cycle associated to electroanalytical methods in the oxidative stress evaluation. **Revista Química Nova**, v. 24, p. 112-119, 2001.

SAMONINA, G. E.; KOPYLOVA, G. N.; LUKJANZEVA, G. V.; ZHUYKOVA, S. E.; SMIRNOVA, E. A.; GERMAN, S. A.; GUSEVA, A. A. Antiulcer effects of amylin: a review. **Pathophysiology**, v. 11, p.1-6, 2004.

SANTOS-OLIVEIRA, R. *et al.* Review of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribution to the studies of pharmacological properties. *Revisão da Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. **Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas** [S.I.], v. 19, n. 2 B, p. 650-659, 2009.

SARTORI, L. R.; FERREIRA, M. S.; PERAZZO, F. F.; MANDALHO, L. L.; CARVALHO, J. T. Atividade antiinflamatória do granulado de *Calendula officinalis* L. e *Matricaria recutita* L. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.13, p.17-19, 2003.

SATO, H.; GENET, C.; STREHLE, A.; THOMAS, C.; LOBSTEIN, A.; WAGNER, A.; MIOSKOWSKI, C.; AUWERX, J.; SALADIN, R. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 362(4): 793-798, 2007.

SAX, M. J. Clinically important adverse effects and drug interactions with H2-receptor antagonists: An update. **Pharmacotherapy** [S.I.], v. 7, n. 7 II, p. 110S-115S, 1987.

SCHMEDA-HIRSCHMANN, G.; YESILADA, E. Traditional medicine and gastroprotective crude drugs. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, n. 1-2, p. 61-66, 2005.

SCHUBERT, M. L. Gastric secretion. **Current Opinion Gastroenterology**, v. 20, p. 519-525, 2004.

SCHUBERT, M. L.; PEURA, D. A. Control of gastric acid secretion in health and disease. **Gastroenterology** [S.I.], v. 134, n. 7, p. 1842-1860, Jun 2008.

SENAY, S. E.; LEVINE, R. J. Synergism between cold and restraint for rapid production of stress ulcer in rats. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 124, p. 1221-1223, 1967.

SHAY, H.; KOMAROV, S. A.; FELS, S. S.; MERANZE, D.; GRUENSTEIN, M. & SIPILET, H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in rat. **Gastroenterology**, v. 5, p. 43-61, 1945.

SILVEIRA, P.F.; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 618-626, 2008.

SHEEBA, M. S.; ASHA, V. V. Effect of *Cardiospermum halicacabum* on ethanol - induced gastric ulcers in rats. **Journal Ethnopharmacology**. V. 106, p. 105-110, 2006.

SHIOBARA, Y.; INOUE, S.; KATO, K.; NISHIGUCHI, Y.; OISHI, Y.; NISHIMOTO, N.; OLIVEIRA, F.; AKISUE, G.; AKISUE, M.K.; HASHIMOTO, G. A nortriterpenóide, triterpenoids and ecdysteroids from *Pfaffia glomerata*. **Phytochemistry**, v. 32, n. 6, p. 1527-1530, 1993,

SOUZA BRITO, A.R.M. **M Ens Toxicol in vivo**. Ciências médicas. Campinas: Editora da Unicamp, p.15-22, 1994.

SOUZA, M. F. V.; SILVA, D. A. Extração, isolamento e reações de caracterização de constituintes químicos. In: **Psicofarmacologia: fundamentos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SOUZA, F. C. F.; MELO, C. T. V.; CITÓ, M. C. O.; FELIX, F. H. C.; VASCONCELOS, S. M. M.; FONTELES, M. M. F.; BARBOSA-FILHO, J. M.; VIANA, G. S. B. Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 4, n. 18, p. 642-654, 2008.

SRINIVAS, N. R. Antacid use and reduced bioavailability of oral drugs case studies, overview and perspectives. **Arzneimittel-Forschung/Drug Research [S.I.]**, v. 59, n. 7, p. 327-334, 2009.

SUDHAHAR, V.; KUMAR, S. A.; SUDHARSAN, P. T.; VARALAKSHMI, P. Protective effect of lupeol and its ester on cardiac abnormalities in experimental hypercholesterolemia. **Vascular Pharmacology**, 46(6): 412-418, 2007

SUZUKI, K.; ARAKI, H.; KOMOIKE, Y.; TAKEUCHI, K. Permissive role of neutrophils in pathogenesis indomethacin-induced gastric lesions in rats. **Medical Science Monitor**, v. 6(5), p. 908-914, 2000.

TAKEDA, M.; HAYASHI, Y.; YAMATO, M.; MURAKAMI, M.; TAKEUCHI, K. Roles of endogenous prostaglandins and cyclooxygenase isoenzymes in mucosal defense of rat stomach. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 55, p. 193–205, 2004.

TARNAWSKI A.; AHLUWALIA A.; JONES M.K. Gastric cytoprotection beyond prostaglandins: cellular and molecular mechanisms of gastroprotective and ulcer healing actions of antacids. **Current Pharmaceutical Design**. 2013;19(1):126-32.

TAYLOR, D. *et al.* Use of antacid medication in patients receiving clozapine: A comparison with other second-generation antipsychotics. **Journal of Clinical Psychopharmacology [S.I.]**, v. 30, n. 4, p. 460-461, 2010.

THOMSON, A. B. R. *et al.* Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. **World Journal of Gastroenterology [S.I.]**, v. 16, n. 19, p. 2323-2330, 2010.

TODA, N.; HERMAN, A.G.; Gastrointestinal Function Regulation by Nitroergic Efferent Nerves. **Pharmacological Reviews**, v. 57, n. 3, p.315-338, 2005.

TOLIA, V.; BOYER, K. Long-term proton pump inhibitor use in children: A retrospective review of safety. **Digestive Diseases and Sciences [S.I.]**, v. 53, n. 2, p. 385-393, 2008.

TOMA, W.; TRIGO, J. R.; PAULA, A. C. B.; SOUZA-BRITO, A. R. M. Modulation of gastrin and epidermal growth factor by pyrrolizidine alkaloids obtained from *Senecio brasiliensis* in acute and chronic induced gastric ulcers. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 82, p. 319-325, 2004.

TANAKA, A.; HATAZAWA, R.; TAKAHIRA, Y.; IZUMI, N.; FILARETOVA, L.; TAKEUCHI, K. Preconditioning stress prevents cold restraint stress-induced gastric lesions in rats: Roles of COX-1, COX-2, and PLA2. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 52, p. 478-487, 2007.

TUROLLA MSR, NASCIMENTO ES. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** 42: 189-306, 2006.

UCHIDA, M.; MATSUEDA, K; SHODA, R.; MURAOKA, A. & YAMATO, S. Nitric oxide donating compounds inhibit HCl-induced gastric mucosal lesions mainly via prostaglandin. **Jpn. Journal of Pharmacology**, v. 85, p.133-138, 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.

UYANIKOGLU, A., DANALIOGLU, A., AKYÜZ, F., ERM, F., GÜLLÜOĞLU, M., KAPRAN, Y., DEMIR, K., ÖZDİL, S., BOZTAfi, F. B. G., MUNGAN, Z., KAYMAKOGLU, S. "Etiological factors of duodenal and gastric ulcers. **Turkish Journal of Gastroenterology** 23: 99-103, 2012.

VENDRUSCOLO GS, RATES SMK, MENTZ LA 2005. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira Farmacognosia** 15: 361-372, 2005

VERAS, V. Úlcera péptica. Universidade de Cuiabá (UNIC). Faculdade de medicina. Clínica médica. Disponível em: http://www.medstudents.com.br/content/resumo_medstudents_20050922_05.doc. Acesso em: 09/12/2012.

VYAWAHARE, N. S.; DESHMUKH, V. V., GADKARI, M. R., KAGATHARA, V. G..Plants with Antiulcer Activity. **Pharmacognosy Reviews**, v. 3, p. 118-125, 2009.

ZAPPI, D., AONA, L.Y.S. & TAYLOR, N.P. **Cactaceae**. In: M.G.L. Wanderley, G.J. Sherphed, T.S. Melhem & A.M. Giulietti (eds.). Flora Fanerogâmica do Estado de São Paulo. Instituto de Botânica, São Paulo, v.5, pp.163-193, 2007

WALLACE, J. L.; FERRAZ, J. G. P. New Pharmacologic Therapies in Gastrointestinal Disease. **Gastroenterology Clinics of North America** [S.l.], v. 39, n. 3, p. 709-720, 2010.

WALLACE, J. L. Mechanisms of Protection and Healing: Current Knowledge and Future Research. **The American Journal of Medicine**, v.110, p.19-23, 2001a.

WALLACE, J. L. Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v.15, p.691-703, 2001b.

YEOH, K. G. *et al.* Chili protects against aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in humans. **Digestive Diseases and Sciences** [S.l.], v. 40, n. 3, p. 580-583, Mar 1995.

YOSHIKAWA, T.; UEDA, S.; NAITO, Y.; TAKAHASHI, S.; OYAMADA, H.; MORITA, Y.; YONETA T.; KONDO, M. Role of oxygen-derived free radicals in gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion in rats. **Free Radical Research Communication**, v. 7, p. 285, 1989.

YU, E. W. *et al.* Acid-Suppressive Medications and Risk of Bone Loss and Fracture in Older Adults. **Calcified Tissue International** [S.l.], v. 83, n. 4, p. 251-259, Oct 2008.

YUNES, R.A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Revista Química Nova**, v. 24, p.147-152, 2001.