

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E AMBIENTAIS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

FABIANA HASEGAWA TEIXEIRA

ANÁLISE PRELIMINAR DA ATIVIDADE CITOPROTETORA DE
Campomanesia adamantium (Cambess.) O. Berg, *Alibertia edulis* (L. C. Rich.)
A. Rich E *Schinus terebinthifolius* Raddi EM DOIS MODELOS DE INDUÇÃO
DE ÚLCERAS GÁSTRICAS

DOURADOS/ MS
2020

FABIANA HASEGAWA TEIXEIRA

ANÁLISE PRELIMINAR DA ATIVIDADE CITOPROTETORA DE
Campomanesia adamantium (Cambess.) O. Berg, *Alibertia edulis* (L. C. Rich.)
A. Rich E *Schinus terebinthifolius* Raddi EM DOIS MODELOS DE INDUÇÃO
DE ÚLCERAS GÁSTRICAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Universidade Federal da grande Dourados – UFGD, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de bacharel em Biotecnologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Raquel dos Santos Donatini.

Dourados/ MS
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

T266a Teixeira, Fabiana Hasegawa

ANÁLISE PRELIMINAR DA ATIVIDADE CITOPROTETORA DE *Campomanesia adamantium* (Cambess.) O. Berg, *Alibertia edulis* (L. C. Rich.) A. Rich E *Schinus terebinthifolius* Raddi EM DOIS MODELOS DE INDUÇÃO DE ÚLCERAS GÁSTRICAS [recurso eletrônico] / Fabiana Hasegawa Teixeira. -- 2020.

Arquivo em formato pdf.

Orientadora: Raquel dos Santos Donatini.

TCC (Graduação em Biotecnologia)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2020.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. Úlcera péptica. 2. Fitoterápico. 3. Doença crônica. 4. AINE. 5. Gastroproteção.
I. Donatini, Raquel Dos Santos. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.

FABIANA HASEGAWA TEIXEIRA

**ANÁLISE PRELIMINAR DA ATIVIDADE CITOPROTETORA DE
Campomanesia adamantium (Cambess.) O. Berg, *Alibertia edulis* (L. C. Rich.)
A. Rich E *Schinus terebinthifolius* Raddi EM DOIS MODELOS DE INDUÇÃO
DE ÚLCERAS GÁSTRICAS**

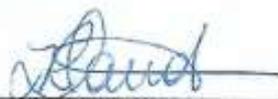
Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado pela Banca Examinadora
como requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Biotecnologia, da
Universidade Federal da Grande
Dourados.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Raquel dos
Santos Donatini

Área de Concentração: Etnofarmacologia

Aprovado em: 26/10/2020

BANCA EXAMINADORA



Prof^ª. Dr^ª. Raquel dos Santos Donatini
Presidente



Prof^ª. Dr^ª. Maria do Carmo Vieira
Membro



Prof. Dr. Ricardo Basso Zanon
Membro

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os professores, técnicos e funcionários que contribuíram para execução deste trabalho direta ou indiretamente, que não poderia ser concluído sem a ajuda e colaboração de um conjunto de pessoas, tornando-se possível a finalização desta etapa entre muitas ao longo da minha trajetória.

A Deus, pela força em enfrentar as dificuldades e perseverança para continuar fazendo com que tudo pudesse se tornar real.

À minha família, amigos e colegas que me deram apoio e incentivo a continuar tornando a passagem desta etapa de forma mais leve, todos que tenho como alicerce da minha vida em especial minha mãe Romy pelos conselhos e apoio incondicional que foi me dado, com todo o meu amor e gratidão por tudo que me fez ao longo da vida.

À minha orientadora Raquel Donatini que aceitou a me oferecer orientação, mesmo sabendo das dificuldades esteve sempre a disposição em todos os momentos e trabalhou duro para conquistar o necessário para que este trabalho pudesse ser desenvolvido.

A todos, os meus sinceros agradecimentos.

“Que todos os nossos esforços estejam sempre focados no desafio à impossibilidade. Todas as grandes conquistas humanas vieram daquilo que parecia impossível”

(Charles Chaplin)

RESUMO

ANÁLISE PRELIMINAR DA ATIVIDADE CITOPROTETORA DE *Campomanesia adamantium* (Cambess.) O. Berg, *Alibertia edulis* (L. C. Rich.) A. Rich E *Schinus terebinthifolius* Raddi EM DOIS MODELOS DE INDUÇÃO DE ÚLCERAS GÁSTRICAS

Úlceras pépticas afetam cerca de 10% da população mundial e são caracterizadas por lesões nas mucosas gástrica e duodenal, induzidas pelo desequilíbrio entre fatores protetores e agressivos da mucosa. Devido a sua recorrência, cada vez mais têm-se investigado agentes que promovam a sua erradicação, dentre eles, pelo uso de plantas medicinais. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito de citoproteção dos extratos aquosos das folhas de *Campomanesia adamantium* (CA), *Alibertia edulis* (AE) e *Schinus terebinthifolius* (ST) em modelos de úlcera aguda induzidas por etanol e anti-inflamatório não esteroide (AINE). A espécie CA é conhecida por apresentar ricas quantidades de flavonoides e glicoflavonoides; a AE possui alcaloides, triterpenos iridoides, saponinas, flavonoides, esteroides e antraquinonas e ST destaca-se pela presença de compostos fenólicos simples, flavonoides e taninos, óleo essencial, esteroides, triterpenos, antraquinonas e saponinas. Os rendimentos dos extratos aquosos de CA, AE e ST foram de 5,461; 12,444 e 10,474% respectivamente. Foi induzida a atividade úlcera de dos três extratos das plantas sobre o modelo com etanol e AINE, sendo que em modelo etanol, todos eles apresentaram resultados significativamente favoráveis à gastroproteção da mucosa gástrica pelo teste Tukey, com intervalo de confiança de 0,05%. No modelo com AINE não foi possível verificação segura do potencial dos extratos, já que a úlcera não foi eficientemente induzida pela indometacina.

Palavras-chave: Úlcera péptica, planta medicinal, farmacologia, fitoterápico, doença crônica, AINE, gastroproteção.

ABSTRACT

PRELIMINARY ANALYSIS OF THE CYTOPROTECTIVE ACTIVITY OF *Campomanesia adamantium* (Cambess.) O. Berg, *Alibertia edulis* (L. C. Rich.) A. Rich AND *Schinus terebinthifolius* Raddi IN TWO MODELS OF INDUCTION OF GASTRIC ULCERS

Peptic ulcers affect about 10% of the world population and are characterized by lesions in the gastric and duodenal mucosae, induced by the imbalance between protective and aggressive factors of the mucosa. Due to its recurrence, agents that promote its eradication have been increasingly investigated, including the use of medicinal plants. The aim of this study was to evaluate the cytoprotective effect of aqueous extracts from the leaves of *Campomanesia adamantium* (CA), *Alibertia edulis* (AE) and *Schinus terebinthifolius* (ST) in ethanol-induced and non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) acute ulcer models. The CA species is known to have rich amounts of flavonoids and glycoflavonoids; AE has alkaloids, iridoid triterpenes, saponins, flavonoids, steroids and anthraquinones and ST stands out for the presence of simple phenolic compounds, flavonoids and tannins, essential oil, steroids, triterpenes, anthraquinones and saponins. The yields of aqueous extracts of CA, AE and ST were 5.461; 12.444 and 10.474% respectively. The ulcerative activity of the three plant extracts was induced on the model with ethanol and NSAID, and in the ethanol model, all of them showed results significantly favorable to gastroprotection of the gastric mucosa by the Tukey test, with a confidence interval of 0.05%. In the NSAID model, it was not possible to safely verify the potential of the extracts, since the ulcer was not efficiently induced by indomethacin.

Keywords: Peptic ulcer, medicinal plant, pharmacology, herbal medicine, chronic disease, NSAID, gastroprotection.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 -	Mercado global de fitoterápicos em 2011 e sua distribuição	25
Figura 2 -	Camadas musculares e anatomia interna do estômago.	29
Figura 3 -	Seção da parede do estômago.	30
Figura 4 -	Produção de HCl pelas células parietais das glândulas gástricas.	31
Figura 5 -	Duodeno e Pâncreas.	32
Figura 6 -	A) Arbusto de <i>C. adamantium</i> presentes no horto de plantas medicinais da FCA/UFGD e as flores brancas da espécie (B) .	52
Figura 7 -	Espécie de <i>A. edulis</i> (A) presentes no horto de plantas medicinais da FCA/UFGD, flor (B) e frutos (C) da espécie.	56
Figura 8 -	A) Árvore de <i>S. terebinthifolius</i> , e sas folhas e sementes (B e C) presentes no horto de plantas medicinais da FCA/UFGD.	61
Figura 9 -	Processo de moagem do material vegetal em moinho de facas (A) e Equipamento Moinho de Facas Tipo Willye Star FT 50 (B) .	67
Figura 10 -	Processo de infusão aquosa a quente do material vegetal, seguido de filtração com bomba de vácuo.	68
Figura 11 -	Material aquoso já filtrado pronto para ser liofilizado.	69
Figura 12 -	Aparelho liofilizador com os frascos contendo o material aquoso depois de uma semana.	69
Figura 13 -	Caixas com os animais dividido em cinco grupos, cada um correspondendo a um veículo diferente de tratamento recebido, em sete repetições cada.	70
Figura 14 -	Representação da Área Total de Lesão (mm ²) (A) e Área Relativa de Lesão (%) (B) do ensaio com <i>S. terebinthifolius</i> (ST), <i>C. adamantium</i> (CA), <i>A. edulis</i> (AE), Lansoprazol (L) e Soro Fisiológico (S) em modelo de indução por etanol. Os	76

valores estão representados pela média \pm erro padrão (n=7).

* A ANOVA apresentou diferença significativa entre os grupos de ST, CA e AE a 5% pelo teste Tukey.

- Figura 15** - Ratos Winstar abertos no modelo controle negativo, já é possível observar a formação das lesões no estômago dos animais **(A)** e a formação de gases no estômago e intestino dos animais **(B)**. 77
- Figura 16** - Ilustração com fotos de estômagos do ensaio com extrato de folhas de ST, CA e AE, lansoprasol (L) e soro fisiológico (SF) em modelos de indução por etanol absoluto. Foi escolhido apenas um estômago para representar cada grupo, somente para ilustrar a aparência dos resultados. 77
- Figura 17** - Representação da Área Total de Lesão (mm²) **(C)** e Área Relativa de Lesão (%) **(D)** do ensaio com *C. adamantium* (CA), *A. edulis* (AE), cimetidina (C) e soro fisiológico (S) em modelo de indução por AINE. Os valores estão representados pela média \pm erro padrão (n=7). * A ANOVA apresentou diferença significativa entre os grupos. 82
- Figura 18** - Ilustração com fotos de estômagos do ensaio com extrato de folhas de CA e AE, cimetidina e soro fisiológico em modelos de indução por AINE. Foi escolhido apenas um estômago para representar cada grupo, somente para ilustrar a aparência dos resultados. 83

LISTAS DE TABELAS

- Tabela 1** - Rendimento dos extratos aquosos de *C. adamantium* 73
(Cambess.) O. Berg, *A.edulis* (L. C. Rich.) A Rich e *S. terebinthifolius* Raddi a partir das folhas.
- Tabela 2** - Área Total de Lesão (ATL, em mm²) e Área Relativa de Lesão (ARL, em %) do ensaio com os cinco grupos, em modelo de indução por etanol, sendo ST= *S. terebinthifolius*, CA= *C. adamantium* e AE= *A. edulis*. Valores apresentados pela média ± erro padrão (n=7). 75
- Tabela 3** - Área Total de Lesão (ATL, em mm²) e Área Relativa de Lesão (ARL, em %) do ensaio com os quatro grupos, em modelo de indução por AINE, sendo ST= *S. terebinthifolius*, CA= *C. adamantium* e AE= *A. edulis*. Valores apresentados pela média ± erro padrão (n=7). 81

LISTAS DE QUADROS

- Quadro 1-** Constituintes químicos não-voláteis e as atividades biológicas retratadas na literatura para espécie de *Campomanesia adamantium* (CA). 53
- Quadro 2-** Constituintes químicos e as atividades biológicas retratadas na literatura para espécie de *Alibertia edulis* (AE). 58
- Quadro 3-** Principais constituintes químicos e as atividades biológicas retratadas na literatura para espécie de *Schinus terebinthifolius Raddi* (ST). 63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MF	Medicamento Fitoterápico
PTF	Produto Tradicional Fitoterápico
UP	Úlcera Péptica
AINE	Anti-inflamatório Não Esteroide
FT	Fitoterápico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
PM	Planta Medicinal
FB	Farmacopéia Brasileira
MF	Memento Fitoterápico
SUS	Sistema Único de Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNPIC	Política Nacional de Práticas Interativas e Complementares do Sistema Único de Saúde
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde
HCL	Ácido Clorídrico
CO ₂	Dióxido de Carbono
AC	Anidrase Carbônica
H ₂ CO ₃	Ácido Carbônico
HCO ₃ ⁻	Íons Bicarbonato
H ⁺	Hidrogênio
Cl ⁻	Cloro
K ⁺	Potássio
NA ⁺	Bomba de Sódio
CA ²⁺	Íon Cálcio
UG	Úlcera Gástrica
UD	Úlcera Duodenal
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
ARH2	Antagonistas dos Receptores de Histamina
IBPs	Inibidores de Bomba de Prótons
PG	Prostaglandina

CGRP	Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
GMPc	Monofosfato Cíclico de Guanosina
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintase
IL	Interleucina
TNF- α	Fator Necrose Tumoral Alfa
O ₂ ⁻	Ânion Superóxido
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
MDA	Malondialdeído
HNE	Hidroxinonenal
PAR	Receptor Ativado por Proteinase
DRGE	Doença de Refluxo Gastroesofágico
GSH	Glutationa Reduzida
SOD	Superóxido Dismutase
CAT	Catalase
TGI	Trato Gastrointestinal
COX	Enzimas ciclo-oxigenases
L-NAME	N ^w -nitro-arginina-metil-éster
RL	Radicais Livres
ATP	Trifosfato de Adenosina
HSP	Proteína de Choque Térmico
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
ARL	Área Relativa de Lesão
ATL	Área Total de Lesão
CA	<i>Campomanesia adamantium</i> (Cambess.) O. Berg
AE	<i>Alibertia edulis</i> (L. C. Rich.) A. Rich
ST	<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
©	Copyright

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. JUSTIFICATIVA	21
3. OBJETIVOS	22
4. REVISÃO DA LITERATURA	23
4.1 Fitoterápicos.....	23
4.2 Práticas Integrativas e Complementares do SUS (PICS)	26
4.3 Fisiologia Gástrica.....	28
4.4 Úlceras Pépticas	32
4.5 Fatores Gastroprotetores	37
4.5.1 Epitélio	37
4.5.2 Mucosa	37
4.5.3 Circulação.....	38
4.5.4 Prostaglandinas (PG).....	39
4.5.5 Óxido Nítrico (NO)	40
4.5.6 Lipoxinas.....	41
4.5.7 Sistema antioxidante.....	41
4.5.8 CGRP/capsaicina.....	41
4.5.9 Receptor ativado por proteinase (PAR)	42
4.6 Fármacos Empregados Contra Distúrbios Gástricos	42
4.6.1 Antagonistas de receptores H ₂	42
4.6.2 Inibidores de bomba de prótons (IBPs).....	43
4.6.3 Antiácidos	43
4.6.4 Análogos de prostaglandinas.....	43
4.6.5 Sucralfato	44
4.7 Modelo de Lesão Gástrica Induzida por etanol	44
4.8 Modelo de Lesão Gástrica Induzida por anti-inflamatório não esteroide (AINE)	46
4.9 <i>Campomanesia adamantium</i> (Cambess.) O. Berg.....	50
4.10 <i>Alibertia edulis</i> (L. C. Rich).....	55
4.11 <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi	60
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	67
5.1 Material Vegetal	67

5.2 Extração de Metabólitos Secundários.....	68
5.3 Animais	69
5.4 Avaliação da Atividade Gastroprotetora: Modelo de Indução de Úlceras Gástricas por Etanol Absoluto.....	70
5.5 Avaliação da Atividade Gastroprotetora: Modelo de Indução de Úlceras por Anti-inflamatório Não Esteroide	71
5.6 Avaliação Macroscópica das Lesões Gástricas	71
5.7 Análises Estatísticas	72
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	73
6.1 Modelo de Indução por Etanol	74
6.2 Modelo de Indução por Anti-inflamatório Não Esteroide	80
7. CONCLUSÃO.....	85
8. REFERÊNCIAS.....	86
9. ANEXO I: Parecer da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)	109

1. INTRODUÇÃO

Uma das formas mais antigas de prática medicinal da humanidade é a utilização de plantas consideradas medicinais, para o tratamento, cura e prevenção de doenças (JUNIOR *et al.*, 2005). São consideradas medicinais qualquer planta com algum tipo de eficácia contra determinada enfermidade, podendo ser utilizada na medicina popular de diversas formas, dentre elas, chás por decocção (fervura de cascas, ramos, sementes, frutos e raízes) ou por infusão (água fervente vertida sobre a planta), também por compressa, inalação, xarope, banhos, gargarejos ou mesmo *in natura* (REZENDE, 2002).

Essa terapêutica, chamada de Fitoterapia, consiste na utilização de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, desde que, não exista o isolamento das substâncias, mesmo que de origem vegetal, conforme a Portaria nº 971 (03/05/2006). O fitoterápico é considerado o produto que é obtido de matéria-prima ativa vegetal, com exceção das substâncias isoladas, com a finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo Medicamento Fitoterápico (MF) e Produto Tradicional Fitoterápico (PTF), do qual o ativo pode ser proveniente de uma única espécie (simples) ou de mais de uma espécie vegetal (composto), sendo que, o MF tem sua eficácia e segurança comprovados por métodos clínicos, enquanto que o PTF ocorre pela demonstração de tempo de uso na literatura técnico-científica, de acordo com o RDC nº 26 (13/05/2014) (BRASIL, 2019).

As úlceras pépticas (UP) ocorrem no trato gastrointestinal em que acontece o aparecimento de uma lesão da mucosa sendo denominada péptica devido ao episódio em sítios expostos à secreção de ácido clorídrico e pepsina causada por uma atividade corrosiva resultante da hipersecreção de ácido gástrico na mucosa (RAMAKRISHNAN e SALINAS, 2007).

As causas da UP são multifatoriais, pois envolvem uma série de elementos para o seu aparecimento, incluindo-se os fatores ambientais como, por exemplo, o uso do álcool e a nicotina, que podem inibir a secreção de muco e bicarbonato e o aumento consequente da secreção ácida. Ainda uma dieta rica em alimentos picantes, refrigerantes e café e mesmo o estresse psicológico são fatores de risco para o desenvolvimento das UP (CARVALHO, 2013a). Os fatores genéticos também podem influenciar, como a presença de descendentes

(filhos) de pais com a presença da úlcera duodenal, por exemplo, são de ocorrência três vezes maior a serem propensos a doença do que em comparação com a população geral (TONETO, OLIVEIRA e LOPES, 2011).

O fator etiológico mais frequente que condiciona para o aparecimento dessas úlceras ocorre devido a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), atingindo pouco mais de 50% da população e sendo está associada a condições higiênicas e sanitárias (CARVALHO, 2013a; FOCK e ANG, 2010).

Existe ainda o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) que é apontado como a segunda maior causa direta do aparecimento da UP, e ocorre principalmente em pacientes idosos, associada a outras infecções do trato gastrointestinal como é o caso da Síndrome de Zollinger-Ellison e a doença de Crohn (COELHO, 1998). Nesta última, a forma de intervenção para esse tipo de úlcera desconhecida é mais difícil e gera custos mais elevados em comparação ao tratamento de úlceras de uma causa concreta e previamente estabelecida (ARAKAWA *et al.*, 2012).

Diversas espécies vegetais têm demonstrado grande capacidade gastroprotetora e cicatrizante em modelos agudos, sendo então, um possível aliado contra as UP. Essa ação pode ser evidenciada na literatura pela presença de compostos químicos como ácidos graxos dotados de ação antioxidante, anti-inflamatória e frações metanólicas dos extratos vegetais, tais como, a propriedade dos flavonoides, terpenoides e taninos identificados (BORRELLI e IZZO, 2000; RODRIGUEZ *et al.*, 2004; MARQUEZ *et al.*, 2006).

A doença péptica, a partir da utilização de metodologias terapêuticas como o uso das plantas englobam alívio de dor, promoção de cicatrização da lesão e prevenção de recorrência (WANNMACHER, 2004). São muitas as espécies vegetais empregadas pela população no tratamento de úlceras gástricas sendo que muitas delas apresentaram atividades gastroprotetora e cicatrizante em modelos experimentais (DE-FARIA *et al.*, 2012; DONATINI *et al.*, 2009; ISHIKAWA *et al.*, 2008; ORSI *et al.*, 2012; VIEIRA-JUNIOR *et al.*, 2014).

Atualmente COIMBRA (1942) e CRUZ (1965), citam diversas plantas com o devido potencial, dentre elas, a sucupira (*Bowdihia virgiloides* HBK), Jucã

(*Caesalpinea ferrea* Martius), erva de bugre ou guaçatonga (*Casearia sylvestris* Swartz), aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) entre outras.

Nesta monografia foram avaliadas as espécies encontradas nas regiões de cerrado sul-mato-grossense, sendo elas a *Campomanesia adamantium* (Cambess.) O. Berg; *Alibertia edulis* (L. C. Rich.) A. Rich e a *Schinus terebinthifolius* Raddi, avaliando preliminarmente seus efeitos em modelos animais, contra os distúrbios gastrointestinais muito comuns hoje e que afetam significativamente a população mundial.

2. JUSTIFICATIVA

Como as devidas espécies apresentadas possuem grande potencial gastroprotetor evidenciadas por seus componentes químicos relatados na literatura, e pela já indicação e uso de umas delas na utilização popular para diversas finalidades, inclusive contra úlceras gástricas pelo uso de outras partes da planta, como as raízes, a utilização de espécies encontradas na região do estado do Mato Grosso do Sul se torna importante para a pesquisa e comprovação do uso popular para o possível desenvolvimento de alternativas contra a doença, já que os tratamentos hoje são caros e que as plantas se encontram acessíveis a toda população.

O tratamento convencional das úlceras no Brasil na atualidade, ocorre pelo uso de antiácidos, anticolinérgicos, inibidores da bomba de prótons e os antagonistas de receptor H₂ (RANG *et al.*, 2004), que podem causar, em contraponto, reações adversas graves como reações anafiláticas, trombocitopenia, entre outros (GONZALEZ *et al.*, 2002).

Apesar da utilização dessas formas de tratamento no país, ainda é muito caro fazendo com que não seja, muitas vezes, acessível à população (HIRUMA-LIMA *et al.*, 2006). A contribuição de novas formas para superar esse obstáculo então torna-se necessário, com o uso e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos mais eficazes, com menor toxicidade e de custos inferiores (DONATINI *et al.*, 2009).

Nos últimos anos, uma quantidade substancial de evidências tem indicado o papel chave dos flavonoides e taninos como grandes responsáveis pela ação antiulcerogênica de plantas medicinais utilizadas popularmente pelos brasileiros.

Dentro deste panorama, a investigação de novas espécies vegetais nativas da região sul-mato-grossense com potencial gastroprotetor de úlceras gástricas é imperativa no contexto da promoção, proteção, e quem sabe da recuperação, da saúde da população brasileira.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

- Avaliar o efeito gastroprotetor de três espécies vegetais, encontradas na região de cerrado de Mato Grosso do Sul, pelos extratos aquosos de suas folhas frente às úlceras pépticas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito gastroprotetor dos extratos aquosos de folhas das espécies anteriormente citadas frente às úlceras gástricas induzidas por etanol em ratos Wistar;

- Avaliar o efeito gastroprotetor dos extratos aquosos de folhas das espécies anteriormente citadas frente às úlceras gástricas induzidas por anti-inflamatório não esteroide em ratos Wistar;

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 FITOTERÁPICOS

Terapias alternativas são consideradas como práticas com intuito de dar assistência à saúde do indivíduo, como uma forma de prevenção, tratamento ou mesmo a cura de determinada enfermidade. É uma forma mais abrangente de lidar com o problema, relacionando os assuntos da mente, do corpo e do espírito. Há diversas opções de terapias, tais como a homeopatia, meditação, quiropraxia, acupuntura, entre outras, em que se inclui também a fitoterapia (KLEIN *et al.*, 2009).

O fitoterápico (FT), assim como descreve a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), é um medicamento do qual sua matéria-prima existente é composta somente por vegetais, sendo que, não possui nenhum tipo de isolamento químico nesse tipo de tratamento. Dessa forma, tanto seus riscos, como sua eficiência são característicos (BRASIL, 2004).

Desde a antiguidade tem se evidenciado o uso de plantas medicinais (PM) no tratamento de doenças pelas civilizações, sendo relacionada a própria evolução do homem, na China, Índia, Egito e Grécia, que se baseavam em suas experiências empíricas de acerto e erro e pelas observações do uso das plantas pelos animais (OLIVEIRA, SIMÕES e SASSI, 2006). No Egito, como exemplo, já eram evidenciadas as propriedades do ópio (*Papaver somniferum*) como sedativo e calmante, do óleo de rícino (*Ricinus communis*), da alcaravia (*Carum carvi*) e da hortelã pimenta (*Mentha piperita*) como digestivo e da cila (*Drimia urticaria*) como estimulante cardíaco, conhecidos há mais de 4.000 anos (BHATTARAM *et al.*, 2002; MILLS e BONE, 200).

Os indianos também tiveram um grande papel histórico na descrição das PM, principalmente pela medicina Ayurvédica (ayur= vida, veda= conhecimento) que é baseada nos Vedas, o livro sagrado dos hindus. Eles criaram no Século I a.—C., um tratado médico denominado de Caraka, com mais de 500 plantas (BHATTARAM *et al.*, 2002; MILLS e BONE, 2000). Os gregos e romanos também absorveram e ampliaram o conhecimento pelas plantas e, no início da era cristã, o grego Pendamius Dioscorides que se tornou médico de Nero, desenvolveu um livro de botânica e medicina que foi utilizado durante 15 séculos

pelos gregos, romanos, árabes e turcos, sendo que, das 1.000 drogas representadas, cerca de 600 eram plantas (ALVES, 2013).

A ANVISA, como órgão regulador das plantas medicinais e seus derivados, tem um importante papel de garantir a segurança da saúde da população, fornecendo o registro dos medicamentos. A segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos fitoterápicos fazem parte dos procedimentos realizados pelo órgão, antes de serem lançados no comércio para a população (CARVALHO *et al.*, 2008). O registro do medicamento fitoterápico é regulamentado pela Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA (RDC nº 26/2014) (BRASIL, 2017).

A determinação das exigências mínimas de qualidade para fármacos, insumos, drogas vegetais, medicamentos e produtos para a saúde, promovendo a saúde da população, estabelecendo padrões de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, dentre outros, é estabelecida pela Farmacopeia Brasileira (FB) que está em sua 6ª edição, sendo o código oficial farmacêutico do país segundo o site da ANVISA, do qual é regulamentada.

Também existem as Resoluções específicas (RE): RE 88/2004, que contempla a Lista de referências bibliográficas com intuito de avaliar a segurança e eficácia dos fitoterápicos (BRASIL, 2004). Ainda, no Decreto, nº. 5813 (BRASIL, 2006) incentiva o cultivo, a formação técnico-científica, a capacitação de recursos humanos para desenvolver pesquisas, tecnologias e inovações vinculadas aos fitoterápicos e plantas medicinais, entre parcerias de universidades e setores públicos e iniciativas privadas (KLEIN *et al.*, 2009).

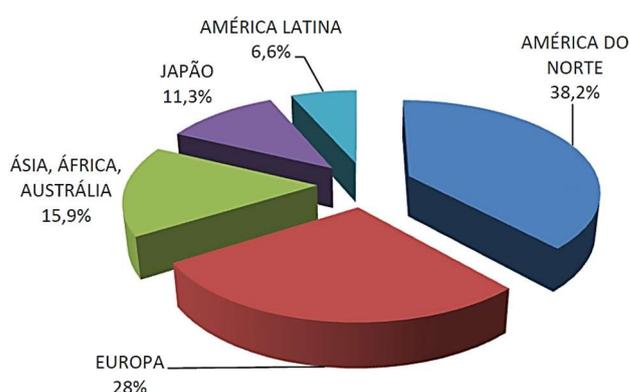
O Memento Fitoterápico (MF), publicado pela ANVISA em 2016, contém informações sobre indicações de uso, características botânicas e da eficácia das espécies de plantas indicadas pelo SUS (Sistema Único de Saúde), sendo este elaborado pelo Comitê Técnico Temático de Apoio a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2006). Trata-se de um dos Compêndios da Farmacopeia Brasileira, contendo 28 monografias, em que 17 delas estão listadas na Lista de Plantas Medicinais de interesse do SUS. O memento objetiva a prescrição para o uso adequado das plantas e FT, incluindo informações detalhadas sobre as famílias, nomenclatura popular, partes das plantas a serem

utilizadas, suas contraindicações, efeitos adversos, vias de administração e posologias (WETTERMARK *et al.*, 2016).

Há uma crescente demanda da busca do uso de fitoterápicos. Os principais motivos se destacam devido ao elevado custo da assistência médica privada, o elevado custo de medicamentos alopáticos e a precariedade da assistência prestada pelos serviços públicos oferecidos de saúde (TROVO *et al.*, 2003). No mundo, segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), cerca de 85% das pessoas utilizam plantas no tratamento de doenças, 80% dos países em desenvolvimento no mundo dependem da medicina tradicional ou complementar diante das suas necessidades básicas, e cerca de 85% da medicina tradicional é baseada nos extratos de plantas (SOLER, 2000).

O mercado de medicamentos sintéticos e naturais em 2011 faturou o total de U\$ 800 bilhões, variando de acordo com as condições de economia e social das regiões do globo. Enquanto que o mercado de fitoterápicos atingiu um nível de U\$ 26 bilhões, variando também de acordo com as regiões do mundo (Figura 1) (ALVES, 2013).

Figura 1. Mercado global de fitoterápicos em 2011 e sua distribuição.



Fonte: ALVES, 2013.

Observa-se também que a maior parte do mercado se encontra na Europa, e 50% deste é direcionado exclusivamente na Alemanha. De fato surpreendente, pois sendo a América Latina com os sete países considerados mais diversos em bioma (Brasil, Colômbia, México, Costa Rica, Equador,

Panamá e Peru) representam apenas 5% da totalidade. No mesmo ano no Brasil, o mercado de fitoterápicos foi movimentado em cerca de R\$ 1,1 bilhão, com a comercialização desse tipo de medicamento girando em torno de 43 bilhões (ALVES, 2013).

Estudos da fitoterapia são o ponto chave e inicial muitas vezes para a extração de princípios ativos e isolamentos, mas nesse caso já se tornando uma droga química. Até hoje revelam a eficácia da fitoterapia como alternativa terapêutica, cabe aos governos assegurar-lhe uma sustentabilidade, atendendo a diversas demandas, com intuito não de substituir os medicamentos já registrados, mas sim oferecer um adicional, e atuar como complemento entre as opções terapêuticas para profissionais da saúde e a população (TOLEDO *et al.*, 2003).

4.2 PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES DO SUS (PICS)

Há aproximadamente três décadas, antes da existência da Reforma Sanitária no Brasil, a saúde não era considerada um direito social, sendo que os serviços privados predominavam. O SUS (Sistema Único de Saúde) então, foi criado em 1988 através da Conferência Nacional de Saúde, do qual aparece na Constituição para oferecer um tratamento igualitário e promover a saúde a todos os brasileiros (ISCHKANIAN e PELICIONI, 2012).

O SUS, segundo o site do Ministério da Saúde, é um dos maiores e mais complexos sistemas de saúde pública do mundo, que engloba desde um simples atendimento para um tratamento, até o transplante de órgãos, certificando um acesso integral, universal e gratuito para todos do país. Em seus mais de 20 anos de existência, o SUS ampliou o acesso à assistência médica a muitos brasileiros anteriormente excluídos ou dependentes de instituições filantrópicas (ISCHKANIAN e PELICIONI, 2012).

No ano de 2006, pelo Decreto da Presidência da República nº. 5.813, de 22 de junho, foi criada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Nesse mesmo ano, pela portaria do Ministério da Saúde GM/ MS nº 971, já tinha sido criada a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no

SUS (PNPIC), neste é disponibilizado opções terapêuticas e preventivas aos usuários do SUS, dentre elas o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos, além de que, segundo dados de 2004, afirma-se que 116 municípios de 22 estados brasileiros fazem uso da fitoterapia (FIGUEREDO *et al.*, 2014; BRASIL, 2006). Outros tratamentos são descritos, tais como, a homeopatia, medicina tradicional chinesa, acupuntura, o termalismo, a crenoterapia e a medicina antroposófica. Ambas as políticas ampliam o debate sobre a oportunidade, a importância, facilidades e dificuldades da FT em inserção no sistema público de saúde (FIGUEREDO *et al.*, 2014).

No Brasil, a validação e o estabelecimento das práticas complementares se deu nos anos de 1980, principalmente, após a descentralização, a atuação da sociedade e do crescimento da autonomia municipal, promovidos pelo SUS. Em 1985 foi celebrado o primeiro ato de institucionalização da Homeopatia na rede pública de saúde e desta data até a publicação da PNPICS muitos atos foram registrados. No entanto, um marco nesse processo foi a produção do diagnóstico nacional da oferta de práticas complementares no SUS e a criação de grupos de trabalho multi-institucionais (BARROS *et al.*, 2006).

Os medicamentos complementares e alternativos, assim como os oferecidos pelo SUS, reduzem não apenas os custos do tratamento, mas também foram implantados porque são muito eficazes e capazes de proporcionar a cura e educar a população sobre a sua saúde, ajudando a evitar o surgimento das doenças e diminuir os efeitos colaterais (ISCHKANIAN e PELICIONI, 2012).

A listagem das plantas com potenciais farmacêuticos é publicada pela RENISUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde), onde são relatadas as plantas medicinais que apresentam potencial para gerar produtos de interesse ao SUS. A lista tem como objetivo a orientação de estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da relação de fitoterápicos disponíveis para uso da população, com segurança e eficácia para o tratamento de determinada doença, que pode ser encontrada no site do Ministério da saúde. Atualmente, o documento reconhece e certifica 71 plantas de ação medicinal, uma delas já descritas é a *Schinus terebinthifolius*

(aroeira-vermelha), sendo uma das plantas de interesse neste estudo, é relatada popularmente contra inflamação vaginal. E embora algumas espécies já sejam utilizadas popularmente, a importância do reconhecimento pelo RENISUS colabora para a recomendação por profissionais e na supervisão nos tratamentos (BRASIL, 2019).

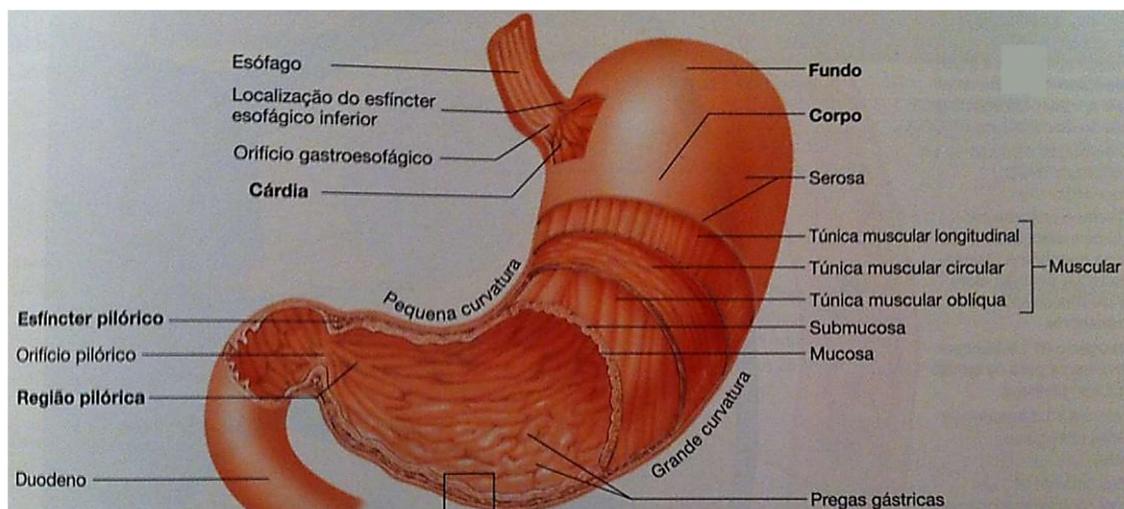
Ainda, pelo Ministério da Saúde, atualmente são registrados 2.160 Unidades Básicas de Saúde que oferecem fitoterápicos ou plantas medicinais; onde 260 dessas unidades oferecem a planta in natura, 188 a droga vegetal, 333 o fitoterápico manipulado e 1.647 o fitoterápico oriundo de processos industriais (BRASIL, 2017).

4.3 FISILOGIA GÁSTRICA

O estômago é uma porção dilatada do tubo digestivo, localizada na região esquerda do abdômen. O esôfago se abre na cárdia, através do “esfíncter” esofágico inferior.

Anatomicamente, o estômago se fraciona em: cárdia, fundo, corpo e piloro. O cárdia estende-se a partir da junção gastroesofágica por 2 a 3cm. O fundo é uma região em cúpula, por cima de um plano horizontal no cárdia, que normalmente é preenchida por gases. O corpo é encontrado abaixo dessa linha, ocupando maior parte do estômago e é onde se forma o quimo. E a região pilórica, é uma região afunilada que corresponde ao terço inferior com a abertura entre o estômago e o intestino delgado, do qual controla a liberação do quimo para o duodeno, sendo circundado pelo esfíncter pilórico (anel de músculo liso espesso). O estômago ainda é exibido com duas curvaturas: a grande curvatura (curva para a direita) e a pequena curvatura (curva para a esquerda) (Figura 2) (CARVALHO, 2013a; MONTANARI, 2016).

Figura 2. Camadas musculares e anatomia interna do estômago.



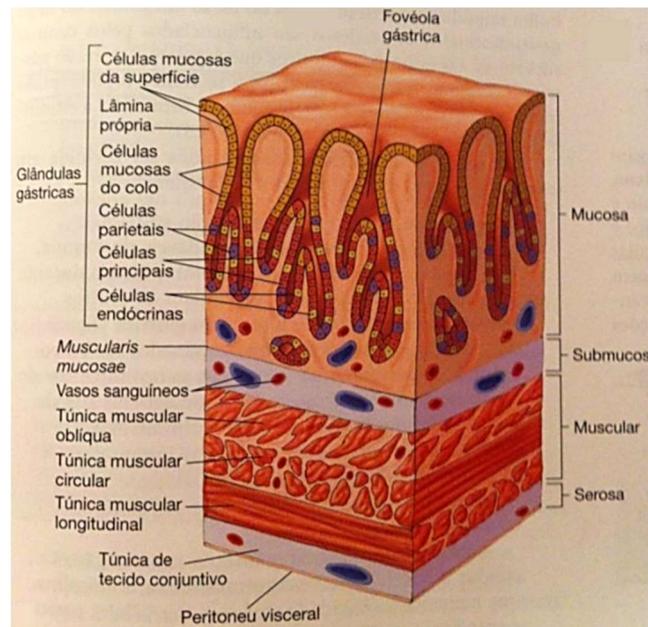
Fonte: SEELEY, STEPHEN e TALE, 2003.

De modo funcional, a mucosa gástrica é dividida em duas regiões glandulares: a mucosa oxíntica e a antral. A mucosa oxíntica, sendo mais extensa, abrangendo o corpo e o fundo, e é o sítio de secreção de ácido clorídrico. Ela é formada por glândulas oxínticas, que são formadas por células parietais (ou oxínticas), células principais, células produtoras de somatostatina (células D) e as células do tipo enterocromafins (ECL). Já no colo glandular, prevalecem as células produtoras de muco, que atuam protegendo a mucosa gástrica da ação corrosiva das secreções originadas pela glândula (LUCEY e YAMADA, 1989; CHUANG *et al.*, 1991; SUNDLER *et al.*, 1991).

O revestimento do estômago é por epitélio cilíndrico simples e suas células epiteliais são divididas em cinco grupos: (1) células mucosas da superfície (produzem muco alcalino e viscoso que cobre a superfície das células epiteliais, formando uma camada espessa, rica em mucinas, lubrificando e protegendo as células da parede do estômago dos efeitos nocivos da pepsina e do ácido); (2) células mucosas do colo (produzem muco mais neutro e viscoso, porém, em menor quantidade em relação às células mucosas de superfície, uma vez que apenas produz muco na presença de alimentos no estômago); (3) células parietais, oxínticas (produzem ácido clorídrico, responsável pelo pH gástrico, e fator intrínseco – glicoproteína que se liga a vitamina B12, importante na síntese de DNA); (4) células principais, zimogênicas (segregam pepsinogênio, armazenando nas glândulas zimogênicas, que quando entra no lúmen gástrico é convertido em pepsina pelo ácido clorídrico e pelas moléculas

de pepsina já existentes); (5) células endócrinas (produzem hormônios reguladores) (Figura 3) (SEELEY, STEPHEN e TATE, 2003).

Figura 3. Seção da parede do estômago.



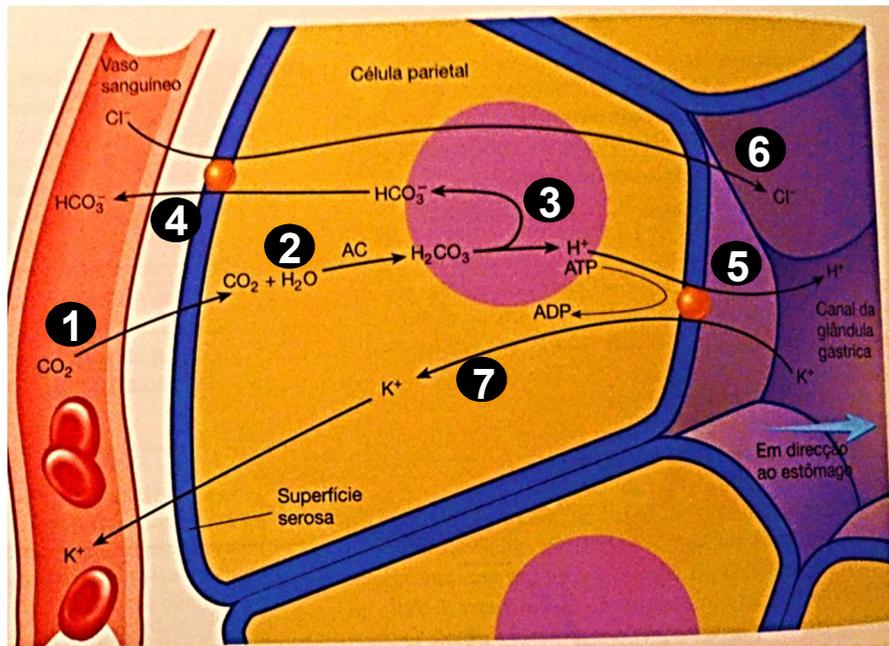
Fonte: SEELEY, STEPHENS e TATE, 2003.

A preservação do pH gástrico acontece pela atuação do ácido clorídrico (HCl), este que impede o desenvolvimento bacteriano. O pH gástrico baixo bloqueia a digestão dos glicídios inativando a enzima amilase salivar, desnaturando proteínas e permitindo que as enzimas proteolíticas aumentem as ligações peptídicas, criando dessa forma um meio propício à ação da pepsina (CARVALHO, 2013a; SEELEY, STEPHEN e TATE, 2003).

A formação do HCl (Figura 4) se inicia com a difusão do dióxido de carbono (CO_2) para a célula (1). Este reage com a água (H_2O) em uma reação catalisada pela enzima anidrase carbônica (AC) (2) ocorrendo a criação de ácido carbônico (H_2CO_3). O ácido carbônico dissocia-se em íons bicarbonato (HCO_3^-) e hidrogênio (H^+) (3). O íon bicarbonato retorna a corrente sanguínea onde uma molécula de troca iônica plasmática troca o HCO_3^- pelo íon cloro (Cl^-) através de um mecanismo de contra-transporte (4). O íon H^+ desloca-se até os canais das glândulas gástricas através do mecanismo de transporte ativo (5), os íons Cl^- difundem-se com os íons H^+ (6) e alguns íons de potássio (K^+) são transferidos

para as células por trocas com íons H^+ por contra-transporte (7) (SEELEY, STEPHEN e TATE, 2003).

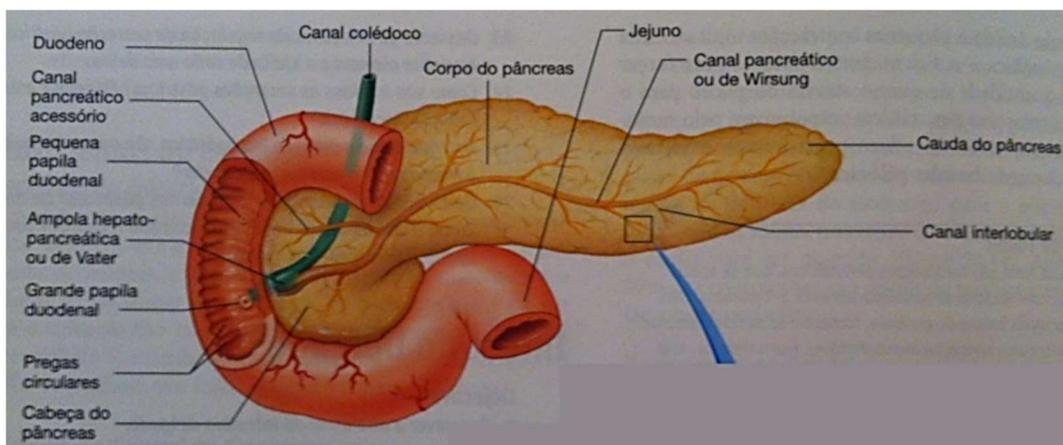
Figura 4. Produção de HCl pelas células parietais das glândulas gástricas.



Fonte: SEELEY, STEOHENS e TATE, 2003.

O duodeno (Figura 5), por sua vez, faz parte do intestino delgado, formando um arco em torno de 180° , e possui duas pequenas elevações: a grande papila duodenal e a pequena papila duodenal. Esta primeira se liga ao canal colédoco e o canal pancreático, construindo a ampola hepatopancreática que se esvazia no duodeno e cuja a abertura é regulada pelo esfíncter de Oddi. No duodeno, a mucosa e a submucosa possuem pregas circulares e vilosidades, onde apresentam células sobre a superfície dotadas de microvilosidades que aumentam ainda mais a sua superfície de absorção. A mucosa do duodeno é formada por um epitélio cilíndrico simples com quatro tipos de células: as de absorção, calciformes, granulares (ou de Paneth) e as células endócrinas (CARVALHO, 2013a).

Figura 5. Duodeno e Pâncreas.



Fonte: RANG *et al.*, 2007; SEELEY, STEOHENS e TATE, 2003.

Há uma grande produção de muco alcalino pelas glândulas duodenais e células caliciformes, fornecendo um papel fundamental na proteção da parede intestinal contra efeitos irritantes de acidez do quimo e da ação de enzimas pancreáticas que se introduzem no duodeno (RANG *et al.*, 2007).

4.4 ÚLCERAS PÉPTICAS

Há cerca de 460 a.C. foi concedido a Hipócrates o primeiro relato confirmado como sendo úlcera péptica (UP) (BITTENCOURT *et al.*, 2006). A UP é uma enfermidade que ocorre no trato gastrointestinal sendo característica a lesão profunda da mucosa na existência de ácido e pepsina. Esse efeito acontece em decorrência do comportamento corrosivo resultante da hipersecreção do ácido gástrico na mucosa, que é originado pela instabilidade entre o sistema protetor da mucosa e fatores agressores, levando a uma perda do revestimento mucoso local com certa profundidade. Essa lesão acontece predominantemente na curvatura menor do estômago na parte proximal do duodeno, ou mesmo se distendendo pela zona inferior do esôfago, zona distal do duodeno ou no jejuno (RAMAKRISHNAN e SALINAS, 2007).

A ocorrência da UP está associada a um desequilíbrio entre o sistema protetor da mucosa (secreção de muco e bicarbonato, fluxo sanguíneo, prostaglandinas e óxido nítrico) e fatores agressores (secreção de ácido clorídrico e pepsina) (RAMAKRISHNAN e SALINAS, 2007; TARNAWSKI, 2005).

Anteriormente, a UP não possuía uma causa definida, até que em 1982 na Austrália, os cientistas Warren e Marshall, conseguiram isolar uma bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), provinda de fragmentos da mucosa gástrica de pacientes com gastrite e úlcera duodenal (MARSHALL e WARREN, 1983). Posteriormente estudos de vários países concluíram que a bactéria poderia inicialmente estar associada a essa patologia da UP (BLASER, 1995; GRAHAM, 1989), mas só em 1994 foi confirmado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) o papel da infecção por esse microrganismo na patogênese do carcinoma gástrico (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1994; NOMURA *et al.*, 1991), que foi corroborada em teste em modelos animais (FUJIOKA *et al.*, 2000).

Esse micro-organismo é um patógeno associado ao aumento de até nove vezes do risco de desenvolvimento do câncer gástrico, sendo por esse fato que a OMS, no ano de 1994, classificou a *H. pylori* como o carcinógeno de tipo I para humanos (IARC, 1994; BLASER e CRABTREE, 1996; KUIPERS, 1998; ATHERTON e BLASER, 2001).

A infecção por *H. pylori*, é muito comum na população, ela varia de acordo com as condições socioeconômicas e a faixa etária. Sendo que, em países desenvolvidos, a predominância em adultos é de 20 a 55% (QUEIROZ, 2006; SUERBAUM, 2002; KODAIRA *et al.*, 2002). Nos países em desenvolvimento, chega até a 90% da população adulta. Em crianças e adolescentes, de 4 a 32% em países desenvolvidos e de 16 a 92% em países em desenvolvimento (KODAIRA *et al.*, 2002).

A UP foi vista como doença crônica por vários anos, com ciclos repetidos de cura\remissão e recorrência. Porém, há outros fatores que condicionam o aparecimento das UP, como o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que constitui a segunda causa, primordialmente pela população mais idosa, e raramente outras etiologias podem estar associadas (HARRIS, 2001). Também, pelo histórico familiar, diabetes, uso de tabaco, o álcool, uma dieta rica em alimentos apimentados, chás, refrigerantes, café, e ainda pelo stress, que ocasionam um fator de risco (ARAKAWA *et al.*, 2012). Com ênfase no consumo e ocorrência da UP pelo uso excessivo de etanol, sendo esta também uma das principais causas de danos à mucosa gástrica por ser uma substância tóxica que

é capaz de atravessar a mucosa e causar lesões ulcerativas graves, seu consumo desenfreado causa danos na mucosa gastrintestinal, por diminuir a camada de muco protetor, com isso o aumento da permeabilidade do tecido epitelial, promovendo a gastrite, que pode ser reconhecida pela presença de edemas, hemorragias sub-epiteliais, infiltração das células e esfoliação celular (JAHOVIC *et al.*; 2007; MATSUHASHI *et al.*; 2007). O consumo do etanol também promove a inibição das prostaglandinas, por conseguinte diminuição da produção de muco, induzindo stress oxidativo por meio de danos causados no endotélio da mucosa gástrica e desarranjo na microcirculação (PAN *et al.*, 2008).

Ainda existem as causas não associadas a bactéria ou AINEs, que são as úlceras pépticas de causa idiopática, sendo que a intervenção nesse caso é mais difícil, gerando um custo maior em comparação do tratamento quando se tem uma causa conhecida. Mas sendo a *H. pylori* como fator etiológico mais comum, que ainda pode causar ulcerações (ARAKAWA *et al.*, 2012).

As úlceras podem ser classificadas dependendo da região afetada, podendo se apresentar basicamente de três formas: quando afetada na camada do revestimento interno (mucosa) do estômago ou do esôfago é chamada de úlcera gástrica (UG), estas em que a lesão ocorre majoritariamente na pequena curvatura do estômago, e quando afetada a primeira porção do intestino delgado, é chamada de úlcera duodenal (UD), sendo que ambas são referidas como úlcera péptica. Ainda, existe a úlcera duodenal, que acomete a parte superior do intestino delgado e a úlcera esofágica, desenvolvendo-se na zona inferior do esôfago, na zona distal do duodeno ou no jejuno (RAMAKRISHNAN e SALINAS, 2007).

De maneira geral, as UP ocorreram mais no duodeno, sendo cinco vezes mais frequentes, e 90% dos casos sendo localizadas a 3 cm da junção do piloro com a mucosa duodenal, afetando majoritariamente os indivíduos do sexo masculino, na maioria entre 55 a 65 anos de idade. Já no estômago se distribui mais usualmente no antro, com 60% dos casos e na junção do antro com o corpo na curvatura menor, com 25%, que afeta tanto o público masculino com 25 anos, quanto o feminino com 45 anos de idade (WARDE, 2017; ABITBOL, 2005).

As UP são consideradas hoje por muitos autores como o mal do século XXI (HIRUMA e LIMA, 2006) e também como questão importante de Saúde

Pública, à qual regularmente se associa a perda da qualidade de vida de um indivíduo (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

A prevalência da UP sob cobertura mundial é de 10%, sendo que 10 % desses casos acabam evoluindo para complicações graves, necessárias de assistência de grau hospitalar (LÓPEZ, POZO e GUTIÉRREZ, 2004). Possui incidência anual de 0,3%, sendo do tipo duodenal a mais alta, de 11%, e de úlcera gástrica de 12% (KURATA, 1989). A infecção causada pela *H. pylori* é responsável por 95% dos casos de úlcera duodenal e de 80% dos portadores de úlceras gástricas (MÉGRAUD, 1993).

Os sintomas mais comuns incluem a manifestação de desconforto epigástrico, aliviada ou agravada com refeições (representando respectivamente a úlcera duodenal e gástrica), sendo as dores ou queimações piores no período noturno. A dor geralmente ocorre 1-3 horas após a ingestão, podendo ser seguidas de náuseas, vômitos, desconfortos gastrointestinais e flatulência. Podendo ocorrer também dispepsia, perda de apetite, intolerância a alimentos gordurosos (poucos casos). A anemia, hematêmese e melenas indicam hemorragia. No episódio de vômitos após as refeições indica possível obstrução gástrica e a anorexia ou a perda de peso pode apontar para o desenvolvimento de cancro. No acompanhamento de dor abdominal superior irradiada para o dorso sugere uma possível penetração dos tecidos inflamados para os órgãos adjacentes e uma dor severa e disseminada, associa-se a perfuração da úlcera (RAMAKRISHNAN e SALINAS, 2007; NIETO, 2012).

No Brasil, não foram encontrados estudos da magnitude do problema com base populacional, no entanto a UP acomete cerca de 15% a 20% da população mundial sendo que em 90% dos casos é uma lesão única, sendo raros os casos de lesão dupla ou múltipla (BRAGA *et al.*, 2016). As complicações mais comuns da UP são a hemorragia gastrointestinal alta (sangramento), que ocorre em até 15% das úlceras, e também a perfuração, manifestada em cerca de 7% dos pacientes, sendo ambas causas constantes de internação e de mortalidade pela doença (BARKUN e LEONTIADIS, 2010).

A ocorrência dessa patologia é de difícil avaliação ao longo dos anos, devido a alguns fatores como o curso da doença ser de intensidade mutável com

a presença de períodos de remissão e recaídas de durações variáveis; um outro problema também são as alterações dos critérios de diagnóstico ao longo do tempo (WYSOCKI *et al.*, 2011). Assim, o diagnóstico é baseado, na história clínica e na realização de endoscopia digestiva alta (EDA), que permitem localizar e realizar a biopsia das lesões ulcerosas na mucosa gástrica ou na duodenal, sendo que, em ambas, as cicatrizes encontradas exibem-se com a coloração avermelhada ou esbranquiçada, dobras suaves convergentes, deformidades nas paredes, epitélio regenerado e áreas de depressão (AMANO *et al.*, 2011).

Para o tratamento da UP é necessária a erradicação da infecção por *H. pylori* se existente, sendo que, normalmente implica na melhora da cicatrização das lesões no caso das UD. Outro fator de tratamento ocorre pela utilização de antagonistas dos receptores de histamina H₂ (ARH₂) ou de IBPs (Inibidores de Bomba de Prótons), esse último é utilizado principalmente em pacientes que fazem uso dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), sendo o fármaco é administrado em torno de quatro semanas, e em seguida pela utilização de antiácidos para a neutralização do ácido excretado (CARVALHO, 2013a), cicatrizando maior parte das UD. Esse grupo de fármacos (ARH₂ ou IBPs) também podem ser utilizados como uma terapia de manutenção, prevenindo o aparecimento da doença em pacientes de alto risco, porém não é aconselhado quando a infecção da doença por *H. pylori* tenha sido erradicada ou mesmo quando o paciente não faça uso constante de AINEs (CARVALHO, 2013a). Também são usados os fármacos protetores da mucosa, como o quelato de bismuto, o sucralfato e o misoprostol (CARVALHO, 2013a).

Existe também a adesão de procedimentos cirúrgicos para o tratamento da UP, indicados a pacientes intolerantes à medicação proposta ou com fraca adesão à terapia prescrita; com um maior risco de desenvolvimento de complicações; doentes transplantados; pacientes que dependem do uso de AINEs; com a presença de UG ou UD de forma mais agravada. O que faz com que esses pacientes passem por muito sofrimento em busca de uma terapia efetiva, então, o caminho com o tratamento cirúrgico se desenvolveu como outra alternativa até chegar hoje a métodos mais refinados e eficientes

(RAMAKRISHNAM e SALINAS, 2007; TONETO *et al.*, 2011; CARVALHO, 2013a).

4.5 FATORES GASTROPROTETORES

No estômago, o primeiro nível de defesa consiste na barreira que recobre toda a superfície, constituída de uma camada de gel de muco, o ácido gástrico, o bicarbonato, imunoglobulinas entre outras substâncias antibacterianas (WALLACE e GRANGER, 1996; TWARDOWSCHY, 2007; LAINE *et al.*, 2008). O ácido reduz a possibilidade da colonização de bactérias no estômago, considerado então, como a primeira linha de defesa da mucosa (WALLACE, 2001).

Ainda, pelo sistema imunológico, existe a linha de defesa consistindo as “células de alarme”, constituídas pelos mastócitos e macrófagos, identificando invasores na mucosa, que reproduzem uma resposta inflamatória favorável e citocinas que modificam o fluxo sanguíneo da mucosa e elevam o recrutamento de granulócitos para a região afetada (WALLACE e GRANGER, 1996).

4.5.1 Epitélio – a função deste é garantir sempre sua funcionalidade, como a barreira ao ácido gástrico e outros agressores. Sendo encontrado abaixo ao muco, possui grande capacidade de regeneração, facilitando assim, a recuperação caso sofra alguma agressão (WALLACE e GRANGER, 1996). Durante essa renovação do epitélio, as células envelhecidas são eliminadas para o lúmen e se juntam ao muco. Em humanos esse ciclo de renovação leva em torno de 2- 4 dias (WRIGHT, 1984; TWARDOWSCHY, 2007).

Sua barreira é constituída por uma camada constante de células superficiais, encarregado de dar acesso a substâncias do lúmen para a lâmina própria e submucosa gástrica, o mesmo realiza a formação de bicarbonato, muco, fosfolipídios, peptídeos, prostaglandinas e proteínas de choque térmico (HSPs) (LAINE *et al.*, 2008; TULASSAY e HERSZENYI, 2010).

4.5.2 Mucosa – a mucosa gástrica possui efeito dinâmico, ou seja, libera a passagem de alguns íon e moléculas e delimita a entrada de outros. Proteção esta sendo efetuada por uma só barreira anatômica, porém com vários

mecanismos de defesa subsequentes que proporcionam a integridade da mucosa (FLEMSTRÖM e ISENBERG, 2001). O muco gástrico é composto em torno de 95% de água e 5% de glicoproteínas, denominadas mucinas, a polimerização das unidades de mucina dá origem a um gel viscoso, que se adere à mucosa (REPETTO e LLESUY, 2002; WALLACE e MILLER, 2001), quando são secretados na superfície gástrica tem papel de preservação da colonização e translocação dos microrganismos, atuando na prevenção da agressão mecânica ao epitélio, em associação com o bicarbonato secretado pelas células epiteliais superficiais, e proporciona a proteção gástrica diante da lesão induzida por ácido e pepsina, além da preservação do pH em torno de sete (neutro) (ALLEN e GARNER, 1980; TWARDOWSCHY, 2007). A estimulação da produção de muco ocorre pelos hormônios gastrintestinais gastrina e secretina, a prostaglandina E₂ (PGE₂) e agentes colinérgicos (LAINE *et al.* 2008).

Essa secreção de muco e bicarbonato é um dos recursos que são regulados pela síntese de prostaglandinas. Dessa forma, os AINEs podem diminuir a secreção de muco e de bicarbonato, aumentando a susceptibilidade da mucosa a lesão (WALLACE, 2001).

Os íons bicarbonato são secretados pelas células epiteliais do estômago e duodeno mediante estímulos colinérgicos, prostaglandinas, óxido nítrico e cálcio, onde o gradiente de pH é restabelecido, em torno de 6-7 nas células epiteliais e por volta de 1-2 no lúmen estomacal, ainda com função da neutralização dos íons H⁺ (FLEMSTRÖM e ISENBERG, 2001; KAGAWA *et al.*, 2003; MONTROSE *et al.*, 2006). No caso dos fosfolipídios tensoativos, a função é o revestimento da superfície luminal do muco, mantendo a mucosa íntegra, graças as suas propriedades hidrofóbicas que dificultam a propagação de ácidos ionizáveis (KONTUREK *et al.*, 2004; TULASSAY e HERSZENYI, 2010; RAMSAY, 2011).

4.5.3 Circulação Sanguínea – possui significativo papel na proteção contra danos à barreira de muco do estômago, sendo feita pela microcirculação gástrica (KWIECIEN *et al.*, 2002). Tem como função no fornecimento de nutrientes e oxigênio ao epitélio; a microcirculação também remove, dilui e neutraliza os elementos tóxicos que se disseminam no lúmen para a mucosa, aumenta também o aporte de bicarbonato levando a um equilíbrio ácido-base e

consequentemente leva a diminuição dos prejuízos ocasionados por agentes lesivos (WALLACE e GRANGER, 1996; TWARDOWSCHY, 2007; BRZOZOWSLI, 2003).

A redução da perfusão sanguínea da mucosa gástrica acarreta na formação de erosões e de ulcerações, sendo os fatores básicos que atuam equilibrando esse fluxo são: as prostaglandinas, leucotrieno, peptídeos liberados dos terminais nervosos aferentes (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina - CGRP) e o óxido nítrico (KWIECIEN *et al.*, 2002; TWARDOWSCHY, 2007).

Por meio dos estímulos corretos, os nervos sensoriais aferentes liberam os neurotransmissores (como o CGRP e substância P), gerando o relaxamento do músculo liso e no aumento do fluxo de sangue que chega a mucosa (HOLZER e LIPPE, 1988; OHNO *et al.*, 2008; TULASSAY e HERSZÉNYI, 2010). Por intermédio da via do NO o CGRP é capaz de elevar o fluxo sanguíneo da mucosa através da dilatação dos vasos, e o bloqueio da síntese de NO por meio do L-NAME acaba neutralizando a resposta hiperêmica, deixando o estômago vulnerável (WALLACE e MCKNIGHT, 1990).

4.5.4 Prostaglandinas (PG) – Segundo Tarnawski e colaboradores (2013) diversos mecanismos de defesa gástrica são modulados pelas PGs, essas são biossintetizadas a partir do ácido araquidônico através das enzimas ciclo-oxigenases (COX), por meio da ativação da fosfolipase A2.

As PGs atuam na motilidade, secreção e citoproteção do trato gastrointestinal. A PGE2, em baixas concentrações, inibe a secreção ácida através da interação com receptores EP3 e em concentrações elevadas, estimulam a secreção ácida através da interação com receptores EP4 (TWARDOWSCHY, 2007).

Diversas PG, incluindo a PGE2 e PGI2 previnem a formação da úlcera por um mecanismo adicional a inibição da secreção gástrica, chamado de citoproteção gástrica, que ocorre através da prevenção do apoptose e/ou preservação do citoesqueleto celular, estabilização das membranas lisossomais, mitocondrial e celular, e deslocamento de íons (TAKEUCHI *et al.*, 2001). Essas multi funções desempenhadas pela PGE2 são possíveis devido a mesma fazer ligações com diferentes tipos de receptores prostanóides, (EP1, EP2, EP3 e

EP4) acoplados a proteína G na devida ordem (ATAY *et al.*, 2000). A regulação da secreção de muco e bicarbonato, a vasodilatação e a regeneração eficiente do epitélio são proporcionadas justamente pelas PG (TWARDOWSCHY, 2007).

Com a inibição da produção de PG endógena, como o que acontece pela ingestão de AINE, proporciona o aparecimento de úlceras no estômago e intestino (FIORUCCI *et al.*, 2002). A PGI2 endógena, se relaciona na resposta a lesão causada pelo estresse, porém, não na cicatrização da UG pré-formada, ainda a PGI2 e seus receptores possuem importância na proteção gástrica induzida por capsaicina, no entanto, não na citoproteção adaptativa induzida por irritantes leves. Em ambos os casos a ação de proteção depende de PG endógena (TAKEUCHI *et al.*, 2001).

4.5.5 Óxido Nítrico (NO) – é um gás instável, endógeno constitucionalmente produzido pela enzima Óxido Nítrico Sintase (NOS), que apresenta três isoformas: a NOS-endotelial (NOSe) sendo encontrada normalmente no endotélio vascular como também nas plaquetas mediante exposição a fatores agressores realizando atividade de cicatrização por modulação da microcirculação; a NOS-neuronal (NOSn) encontrada em células neuronais; e a NOS-indutível (NOSi) que se revelam sob condições anormais favorecendo a formação de úlceras, a sua indução ocorre por citocinas e/ou endotoxinas (MACMICKING *et al.*, 1997; DUSSE *et al.*, 2003; EL-MESALLAMY *et al.*, 2010; PERRINO, 2011).

O NO é importante na perfusão e regulação vascular, por promover a vasodilatação pela sinalização da célula muscular lisa via GMPc (Monofosfato cíclico de guanosina) (SHAH *et al.*, 2004). O mecanismo de defesa da mucosa mediante (NOSe) acontece por meio do relaxamento da musculatura lisa gastrointestinal, pelo aumento do fluxo sanguíneo e manutenção da microcirculação, aumento da secreção de muco, bicarbonato (WALLACE, 2008; GYIRES; TOTH e ZADORI, 2015). Além de dificultar a secreção de ácido, evita adesão celular no endotélio vascular, como também impede ativação de neutrófilos decorrendo assim proteção para a mucosa gástrica (FERREIRA *et al.*, 2008; BRZOZOWSKI *et al.*, 2008)

Dessa forma, a produção constitutiva de NO é importante para manter a barreira protetora da mucosa gastrointestinal por relação ao aumento do fluxo sanguíneo da mucosa e estabilização da influência dos mastócitos (ALICAN *et al.*, 1996; TWARDOWSCHY, 2007). No entanto, a abundante produção de NO associado a estados inflamatórios é caracterizado pelo aumento na permeabilidade epitelial e perda da função da barreira de muco (SHAH *et al.*, 2004).

Estudos mostram que a administração de L-NAME (inibidor de NOS) acarreta no desenvolvimento das lesões gástricas induzidas por etanol e aumenta a atividade da H⁺/K⁺ - ATPase, ao mesmo tempo que doadores de NO reparam as lesões induzidas por etanol e bloqueiam a atividade ATPase em modelos animais (BULUT *et al.*, 1999).

4.5.6 Lipoxinas – a lipoxina A4 tem um forte efeito inibitório na quimiotaxia de neutrófilos, aderência, transmigração, funcionando, portanto, como antagonistas endógenos dos leucotrieno, também estimulam a produção de ânions superóxidos, aumentando, dessa forma, a integridade epitelial da mucosa gástrica (WALLACE, 2003).

4.5.7 Sistema Antioxidante – as citocinas pró-inflamatórias principais para a promoção da inflamação aguda são a interleucina 1-beta (IL-1 β) e o fator necrose tumoral alfa (TNF α) (KONTUREK *et al.*, 2000). Essa inflamação aguda realizada é feita juntamente pela infiltração de neutrófilos na mucosa gástrica. Esses neutrófilos produzem o ânion superóxido (O₂⁻), o qual pertence ao grupo das espécies reativas de oxigênio (ERO). O radical superóxido reage com lipídios celulares, o que leva a formação de peróxidos de lipídio, sendo posteriormente metabolizados a malondialdeído (MDA) e a 4-hidroxinonenal 4-HNE), importantes para a célula contra o estresse oxidativo (KWIECIEN *et al.*, 2002). Existem muitas ações enzimáticas, que capturam as ERO e previnem a ação destrutiva (KWIECIEN *et al.*, 2002).

4.5.8 CGRP / capsaicina – no estômago, o CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) está localizado nos terminais periféricos dos nervos aferentes sensíveis a capsaicina. Este, em estômagos de ratos, tem a capacidade gastroprotetiva relacionada principalmente devido ao fluxo

sanguíneo da mucosa gástrica através do aumento da produção de NO (KAWASHIMA *et al.*, 2002).

Na via da capsaicina, que inclui as fibras nervosas sensoriais sensíveis a capsaicina, estes liberam CGRP, elevando a formação de óxido nítrico (KAUNITZ e AKIBA, 2004; TWARDOWSCHY, 2007).

4.5.9 Receptor Ativado por Protease (PAR) – estes receptores estão distribuídos por todo o trato gastrointestinal e conectados a órgãos secretórios, sendo expressos de preferência nas células musculares lisas, mas também na mucosa gastrointestinal (KAUNITZ e AKIBA, 2004).

Os receptores PAR, são ativados por proteases, que exibem uma sequência N-terminal oculta que funciona como elo de ligação onde ativa o receptor. Na mucosa gástrica existem a PAR-1 e PAR-2, que estão associadas a gastroproteção (KAWABATA, 2003). Com a ativação da PAR-2, acontece a minimização da resposta da mucosa ao ácido lumial e aumenta-se a secreção de muco e o fluxo sanguíneo da mucosa, acompanhada pela inibição da secreção ácida gástrica (TWARDOWSCHY, 2007).

4.6 FÁRMACOS EMPREGADOS CONTRA DISTÚRBIOS GÁSTRICOS

A forma em que os fármacos agem contra os distúrbios ácido-pépticos baseiam-se em estimular a cicatrização das lesões, diminuindo a acidez gástrica, em distúrbios como a UP, doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) e muitas formas de gastrite. Existem diversas opções que podem ser utilizadas tanto isoladamente quanto com medicamentos associados, atuando geralmente na redução da secreção ácida (FRANCO, 2014; VAKIL, 2018).

4.6.1 Antagonistas de Receptores H₂ – cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina- Estes agem de forma a competir com a histamina a partir da ligação com o receptor H₂, fazendo com que contribua também para a redução da secreção de ácido gástrico (BRUNTON *et al.*, 2007; FRANCO, 2014). De acordo com a ANVISA, esta classe de fármacos vem sendo substituída pelos inibidores de bomba de prótons, porém, por questões de preço ainda sim são as mais acessíveis.

4.6.2 Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) – omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol, pantoprazol e dexlansoprazol - são medicamentos que inibem a enzima H^+ / K^+ ATPase, realizando a supressão ácido gástrica (BRAGA *et al.*, 2011). Quando são absorvidas, se difundem até as células parietais onde se acumulam nos canalículos secretores de ácido (BRUNTON *et al.*, 2007). Devido ao seu mecanismo de ação, acabam diminuindo a secreção de HCl pela mucosa gástrica. Caso a secreção ácida esteja alta, o mesmo retorna a níveis normais pela administração desses inibidores irreversíveis da bomba de prótons (SCHUBERT, 2009), que podem ser associados também a antimicrobianos (caso houver) (FRANCO, 2014).

4.6.3 Antiácidos – atuam de maneira a elevar as defesas da mucosa. Proporcionam alívio da pirose e desconforto abdominal, pois neutralizam o ácido gástrico e reduzem a atividade da pepsina (que diminui quando o pH sobe para > 4,0), alguns antiácidos podem inclusive absorver a pepsina ou interferir na absorção de outros fármacos, e por serem muito solúveis em água, são rapidamente absorvidos. Podem ser utilizados isolados (hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, magaldrato – hidróxido de alumínio e magnésio), em misturas de antiácidos, ou mesmo associados a outros fármacos (BRUNTON *et al.*, 2007; FRANCO, 2014; VAKIL, 2018).

Existem, no geral, dois tipos de antiácidos: os absorvíveis (p. ex., bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio) que provocam a neutralização rápida e completa, porém, podem ocasionar alcalose e devem ser usados somente por curtos períodos (1 ou 2 dias), e os antiácidos não absorvíveis (p. ex., hidróxido de alumínio ou de magnésio), sendo os preferidos pois causam poucos efeitos colaterais (VAKIL, 2018).

4.6.4 Análogos de Prostaglandinas – o misoprostol, análogo sintético da PGE1, age protegendo a mucosa gástrica através de efeitos que incluem estimulação de secreção de muco e de bicarbonato, aumentando o fluxo sanguíneo no estômago (BRUNTON *et al.*, 2007). As prostaglandinas sintéticas, são mais utilizadas de forma a diminuir o risco de lesão da mucosa pelo uso de AINE (VAKIL, 2018). Apesar do misoprostol acarretar o aumento da produção de muco no estômago, ele proporciona também o aumento acentuado na contração

de músculos lisos, como no útero, o que o torna um potente abortivo (FRANCO, 2014; VAKIL, 2018).

4.6.5 Sucralfato – é um polímero composto por um complexo de sacarose-alumínio, se adere às células epiteliais lesada formando uma barreira física de proteção na área de inflamação, protegendo-a contra ácidos, pepsina e sais biliares. Impede também, a interação entre a pepsina e seus substratos, estimula a produção local de prostaglandinas pela mucosa e adsorve sais biliares (BRUNTON *et al.*, 2007; VAKIL, 2018).

Esse fármaco não interfere na produção de ácido ou na secreção de gastrina. Possui efeitos tróficos sobre a mucosa alterada, eventualmente devido a capacidade de se ligar a fatores de crescimento e concentrá-los na lesão ulcerada. O sucralfato possui absorção desprezível, mas pode se ligar a outros fármacos e interferir na sua absorção (VAKIL, 2018).

4.7 MODELO DE LESÃO GÁSTRICA INDUZIDA POR ETANOL

É possível utilizar o etanol para induzir lesões gástricas em roedores, de maneira confiável e de fácil reprodução. A administração das quantidades de etanol pode variar (0,5 a 2,0 mL) em diferentes concentrações (50 a 100%). Após aproximadamente 1 a 2 horas (dependendo da quantidade de etanol administrada) é possível observar que entre 10 e 40% da porção glandular dos estômagos dos ratos ou camundongos se formam lesões hemorrágicas e úlceras (GLAVIN e SZABO, 1992; HERNANDES, 2010; FRANCO, 2014).

O dano gástrico possibilita a formação de eritema e erosões superficiais, friabilidade e hemorragia microscópica da mucosa, sendo que, parte desse etanol é metabolizado pelas células da mucosa e ocasiona o desenvolvimento de acetaldeídos tóxicos, relacionados primordialmente à patogênese da gastrite alcoólica crônica mais do que da aguda (LIEBER, 1997).

Considera-se o mecanismo de ação lesiva do etanol como multifatorial, pois são ocasionadas por fatores diversos do qual eles se interagem. O etanol eleva a geração de ânions superóxido, radicais hidroxila e a peroxidação lipídica da mucosa. O etanol também provoca o estresse oxidativo intracelular,

alterações na permeabilidade mitocondrial e despolarização, que precedem à morte celular, constatado nas células da mucosa gástrica. Além disso, o dano ao DNA é evidenciado, aumento da peroxidação lipídica, da atividade de xantina oxidase, bem como o declínio do conteúdo de glutathione (GSH) em células da mucosa gástrica (REPETTO e LLESUY, 2002; PIHAN *et al.*, 1987; LOGUERCIO *et al.*, 1993). O etanol promove uma diminuição considerável da concentração de grupamentos sulfídricos não proteicos dos tecidos animais, devido a sua formação de radicais livres. A mucosa responde à peroxidação lipídica que é produzida pelo etanol por meio da captação de radicais livres pelo GSH e outros grupamentos sulfídricos não proteicos. Em humanos, o processo inflamatório causado pelo etanol está associado com a total depleção dos grupamentos sulfídricos (proteicos ou não proteicos) como a GSH e cisteína. Os compostos exógenos (como por ex. os antioxidantes) contendo grupamentos sulfidril conferem proteção a mucosa gástrica aos danos produzidos pelo etanol (PIHAN *et al.*, 1987; LOGUERCIO *et al.*, 1993; REPETTO e LLESUY, 2002).

A partir da administração do etanol, a enzima xantina desidrogenase é capaz de se converter em xantina oxidase por proteases liberadas da superfície de células da mucosa, danificadas diretamente pelo etanol. Além disso, o acetaldeído formado no processo de oxidação do etanol funciona como substrato para a enzima e radicais hidroxila são produzidos, começando o processo de peroxidação lipídica (KAHRAMAN *et al.*, 2003).

É possível indicar também o envolvimento de radicais superóxido na patogênese das lesões induzidas por etanol, levando em consideração que a administração intragástrica de superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) tem efeito protetor nesse modelo (POTRICH *et al.*, 2010).

A motilidade gástrica e intestinal, juntamente com a alteração da secreção gástrica, é ocasionada também pelo etanol. Esta resposta secretória varia de acordo com a espécie animal ou mesmo as suas concentrações, como exemplo, bebidas com teor baixo de etanol (vinho, cerveja) aumentam vigorosamente essa secreção e a liberação de gastrina em seres humanos. Por outro lado, as bebidas com alto teor de etanol (uísque e conhaque) não produzem esses efeitos nos humanos. O mecanismo de ação deletério do etanol pode ser tanto local (tópica), sobre a mucosa, quanto uma ação sistêmica, influenciando na liberação de

hormônios e a regulação das funções nervosas envolvidas na secreção ácida (BODE e BODE, 1997; FRANCO, 2014).

O etanol atua como agente pró-inflamatório agudo, estimulando a aderência leucocitária (neutrófilos) com consequente dano ao epitélio em concentrações baixas (10%), e lesões independentes de neutrófilos em altas concentrações (90 a 100%) estão relacionados na maior parte a dano vascular precoce, com redução do fluxo sanguíneo da mucosa, isquemia e morte celular. O processo inflamatório característico após a indução aguda do etanol, é a liberação de mediadores, com ativação de granulócitos e produção consequente de proteases e formação de radicais livres (TEYSSEN e SINGER, 2003; SIEGMUND *et al.*, 2003).

Quando a barreira da mucosa gástrica se debilita, gera-se a elevação da permeabilidade, ocorrendo a modificação do potencial eletroquímico das membranas celulares, e consequentemente causa a retro difusão dos íons H⁺ através da mucosa lesionada (SIEGMUND *et al.*, 2003). Essa resposta da mucosa ao etanol acaba refletindo no aumento considerável da expressão de citocinas inflamatórias, como a TNF- α , e no aumento da taxa de apoptose das células epiteliais (PIOTROWSKI *et al.*, 1997; FRANCO, 2014; DEL-SOLDATO *et al.*, 1985; LEE *et al.*, 2002; SHEEBA e ASHA, 2006; CADIRCI *et al.*, 2007).

O uso do etanol em estudos sugere também que acarreta a redução da produção de PGs, desviando o equilíbrio do metabolismo do ácido araquidônico para a formação de leucotrienos, relacionado a elevação da secreção ácida gástrica e desenvolvimento das lesões. Ainda mais, o etanol afeta com a atividade da musculatura do estômago e intestino, modificando o trânsito do alimento ao longo do trato gastrointestinal (TGI) (TABUCHI e FURUHAMA, 1994; BODE & BODE, 1997).

4.8 MODELO DE LESÃO GÁSTRICA INDUZIDA POR ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDE (AINE)

Os danos causados pela utilização dos AINEs são um dos mais severos desta classe de medicamentos, pela indução de efeitos adversos no TGI capaz

de prejudicar a mucosa gástrica (HERNANDEZ-DIAZ e RODRIGUEZ, 2002). Com a administração parenteral de AINEs, incluindo ácido acetilsalicílico e indometacina, que representa um modelo animal simples e efetivo para o estudo da gastropatia induzida por AINEs, estes, que diminuem o fluxo sanguíneo, proporcionam a redução do pH levando a formação de lesões hemorrágicas, incluindo úlceras (GLAVIN e SZABO, 1992; FIORUCCI *et al.*, 2001).

Os danos ocasionados pelos AINEs ocorrem por diversos mecanismos. Existe o efeito local direto, sendo atribuído à exposição local após a administração oral e também, de maneira secundária, à excreção biliar no TGI. Os efeitos sistêmicos são manifestados após a passagem por todas as vias de absorção, oral, intravenosa, retal, entre outras (MUSUMBA *et al.*, 2009).

No geral, os danos se separam em dois mecanismos, o primeiro é inibição das enzimas ciclo-oxigenases (COX), o que diminui a produção de prostaglandina endógena. No segundo mecanismo, chamado de captura de íons, resulta da dissociação ácida dos AINEs (pKa – 3,5 a 4,0) no ambiente intracelular neutro (pH – 7,00) das células mucosas. Quando os AINEs estão ionizados ficam solúveis em água e geram um gradiente de concentração que propicia o movimento dos íons dissociados dos ácidos orgânicos para dentro da mucosa gástrica. As modificações de permeabilidade derivam-se do influxo de H⁺ e efluxo de íons Na⁺ e K⁺ na cavidade gástrica (GLAVIN e SZABO, 1992; FIORUCCI *et al.*, 2001).

Ainda que a lipossolubilidade e o grau de ionização dos AINEs ácidos contribuam para a toxicidade no TGI, foi sugerido que o desacoplamento da fosforilação oxidativa mitocondrial e inibição da cadeia transportadora de elétrons podem ser ocorrências patogênicas iniciais do efeito tóxico local direto dessa classe de medicamentos (KHAZAEINIA e JAMALI, 2004). Com a depleção de ATP e elevação do Ca²⁺ intracelular, gera-se a formação de radicais livres (RL) e espécies reativas de oxigênio (EROs), estes que reagem com fosfolípídeos de membrana, proteínas e ácidos nucleicos, causando o dano ou disfunção das células. Com esses eventos é possível atingir as cascatas de sinalização que levam a apoptose ou a necrose, originando o processo de morte celular (MUSUMBA *et al.*, 2009).

Os efeitos sistêmicos podem ser formados por mecanismos dependentes de PGs (por meio de inibição de enzimas ciclo-oxigenase COX-1 e COX-2) ou mecanismos independentes dessas (p. ex.: inibição de NO, H₂S e poliamidas). A preservação da integridade da mucosa gástrica necessita da contínua produção de PGE₂ e PGL₂ ao nível basal (MUSUMBA *et al.*, 2009).

Sabe-se hoje que tanto COX-1 como COX-2 estão relacionados na manutenção da integridade da mucosa gástrica, pois em ocasiões onde a síntese de PGs por COX-1 está diminuída, a COX-2 tem sua expressão aumentada na tentativa de suprir essa deficiência (TAKEUCHI *et al.*, 2001; KATO *et al.*, 2002; TANAKA *et al.*, 2002). Tanto inibidores seletivos de COX-1 ou COX-2 isoladamente causam danos macro ou microscopicamente detectáveis quando administrados em doses que inibem seletivamente estas enzimas *in vivo*. A aderência leucocitária induzida pelos AINEs ao endotélio vascular contribui para a geração do dano à mucosa. Adesão esta que acontece em partes pela supressão da produção tônica de prostaglandinas (como PGI₂) pelo endotélio vascular. Foi documentada, em animais e humanos, a diminuição do fluxo sanguíneo gástrico após a administração dos AINEs, o que se tem indicado como fator significativo para a patogênese da injúria gástrica, assim também diante do modelo de etanol (WALLACE *et al.*, 2000).

Indica-se que a hipermotilidade gástrica, mediada por inibição de COX-1, seja capaz de diminuir a amplitude de concentração microvascular e gerar um dano por hipóxia, ativação dos neutrófilos endoteliais, e também a redução da resistência da mucosa. Com a retrodifusão do ácido pela mucosa gástrica debilitada acontece a conversão de erosões superficiais a necrose profunda ou à úlcera, ao alterar a resposta proliferativa (MUSUMBA *et al.*, 2009).

Com o aumento da concentração de ácido pode favorecer a absorção de AINEs e aumentar o dano à mucosa. Tendo em resposta protetora hiperêmica com liberação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e substância P e vasodilatação subsequente (mediada por NO) também é mediada por PGs, recuperando, assim, o fluxo sanguíneo na submucosa (MUSUMBA *et al.*, 2009; MADALOSSO, 2011).

Entre os mecanismos independentes de PGs, apresentam-se a hiper-regulação da produção de mediadores pró-inflamatórios como a TNF- α , interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-8 (IL-8) e fator ativador de plaquetas (PAF) que aparece após a administração de AINEs e o decréscimo da produção de substâncias fundamentais para a manutenção da integridade da mucosa como as poliaminas, NO e H₂S, sendo as duas últimas conhecidas por possuírem propriedades antiapoptóticas e antinecróticas (MUSUMBA *et al.*, 2009; MADALOSSO, 2011). As proteínas de estresse, inclusive a proteína de choque térmico 72 (HSP-72), demonstram ter funcionalidade significativa na citoproteção adaptativa induzida por AINEs quando a produção de PGs está baixa (DUDEJA *et al.*, 2009).

Existem outros mecanismos dos quais as AINEs podem produzir lesão, em particular os que apresentam caráter ácido, provocam diretamente a morte das células epiteliais. São capazes também de destruir a camada de fosfolípidios tensoativos na superfície da mucosa (que ajudam na proteção), independente de seu efeito sobre a síntese de prostaglandinas. Capazes ainda de diminuir a capacidade regenerativa promovida pelo EGF (fator de crescimento epidérmico) (WALLACE, 2008)

O medicamento indometacina é do tipo anti-inflamatório, analgésico e antipirético não esteroide de derivação indólica. É utilizado em uma infinidade de condições inflamatórias crônicas em decorrência da sua ação de supressão da dor, febre e edema (SÜLEYMAN *et al.*, 2010). A lesão que é causada pela indometacina (inibidor inespecífico COX) e outros AINEs também é associada à produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e peroxidação lipídica.

Ao agravamento das lesões cresce correspondentemente o acúmulo de hidroperóxidos lipídicos (YOSHIKAWA *et al.*, 1993). Os EROs provavelmente, são oriundos de neutrófilos no início da patogênese das lesões, devido a capacidade de reduzir os danos pela indometacina através da diminuição de neutrófilos da circulação. Na presença de ferro, os radicais superóxido podem se relacionar com o peróxido de hidrogênio, do qual produz radicais hidroxilas, sendo um dos mais tóxicos reagentes implicados na peroxidação de lipídeos, pela abstração de átomos H⁺ de radicais metileno dos ácidos graxos poli-

insaturados da membrana plasmática (YOSHIKAWA *et al.*, 1993; FRANCO, 2014).

Com a administração de AINEs também se diminui a secreção de muco e bicarbonato, que é regulada pela síntese de PGs, sabendo-se que ambos os fatores são relacionados com a prevenção de dano físico e químico. Então, o uso desse tipo de classe farmacológica provoca a elevação da susceptibilidade da mucosa gástrica às agressões por ela exposta. Por esse motivo, durante a reprodução desse modelo experimental, o tempo de espera após a administração do agente indutor se torna maior (nesse estudo cerca de seis horas) (FIORUCCI *et al.*, 2001). Ainda, indícios mostram que os AINEs são capazes de agir pelo bloqueio de receptores α 2-adrenérgicos, que mais uma vez estimula o aumento de fatores agressivos a mucosa gástrica (SÜLEYMAN *et al.*, 2010).

4.9 *Campomanesia adamantium* (Cambess.) O. Berg.

Pertencente à família *Myrtaceae*, esta que compreende cerca de 100 gêneros e 3.500 espécies distribuídas em regiões tropicais e subtropicais (BARROSO, 1984), dentre elas incluindo-se espécies frutíferas e medicinais (DI STASI e HIRUMA-LIMA, 2002), destacam-se os gêneros *Eugenia*, *Campomanesia*, *Psidium* e *Myrciaria*, que agregam o maior número de espécies de interesse econômico no país. Estas famílias apresentam melhor representatividade nas diferentes formações vegetacionais do Brasil, sendo mais citadas em estudos florísticos e fitossociológicos (SOARES-SILVA, 2000). Em áreas mais abertas, principalmente o cerrado, ganham importância dos gêneros *Campomanesia* e *Psidium* (CASTRO e LORENZZI, 2005).

O gênero *Campomanesia* contém 25 espécies podendo ser encontradas do México até a Argentina, e dentre eles 15 são nativas do Brasil, estando presentes nas diversas fisionomias de Cerrado. Na região de Mato Grosso do Sul, há registros de espécies como a *Campomanesia eriantha* Blume e *Campomanesia sessiflora* O. Berg. (POTT & POTT, 1994); *Campomanesia pubescens* (DC.) O. Berg. (SILVA-JÚNIOR, 2005); *Campomanesia xanthocarpa* O. Berg e *Campomanesia adamantium* (Cambess.) O. Berg. (LORENZI *et al.*, 2006).

É popularmente conhecida como guavira, gabiroba, guabiroba-do-campo, guabiroba-do-cerrado, guabiroba-lisa e guabiroba-branca. É encontrada nos estados de Goiás, Minas Gerais e Mato Grosso do Sul, em algumas ocasiões podem se estender os limites do Brasil para alcançar as terras do Uruguai, Argentina e Paraguai (ARANTES e MONTEIRO, 2002; LORENZI, 2008), sendo arbustos abundantemente presentes nos campos de cerrados do Brasil (DURICAN, 2004).

A *C. adamantium* se desenvolve de maneira arbustiva, atingindo até 2 metros de altura, possui muitas ramificações e ramos delgados. Apresentam folhas simples, subcoriáceas, glabras quando adultas de 3-10 cm de comprimento, com base aguda a obtusa. As flores são brancas, solitárias; floresce no mês de setembro a novembro; seus frutos possuem formato redondo, de coloração que varia do verde escuro ao verde claro e amarelo; exalam aroma cítrico, agradável ao olfato (Figura 6) (DURICAN, 2004; LORENZI *et al.*, 2006). É muito importante economicamente, desde em consumo *in natura* ou na preparação de doces, sorvetes e licores caseiros devido aos seus atributos de qualidade, como alta acidez, presença de ácido ascórbico (vitamina C), minerais, fibras alimentares e hidrocarbonetos monoterpênicos (á-pineno, limoneno e â-(z) ocimeno), presente em abundância no óleo volátil dos frutos, e que lhes conferem o aroma cítrico (SANGALLI *et al.*, 2002; VALLILO *et al.*, 2006). A guavira é comumente encontrada sendo vendida nas margens das rodovias, em feiras da região, a preços competitivos, possuindo grande aceitação popular (VIEIRA *et al.*, 2006). No entanto, a maior parte do aproveitamento do fruto ocorre de forma extrativista e predatória (REIS, 2005).

Figura 6. A) Arbusto de *C. adamantium* presentes no horto de plantas medicinais da FCA/UFMG e as flores brancas da espécie (B).



Fonte: Autor, 2020.

4.9.1 Componentes Químicos – Em estudos com as folhas dessa espécie encontraram substâncias como o 5- hidróxi- 7- metóxilavanona; beta-sitosterol; 5,7- dihidróxi-6- metilflavona e 5,7- dihidróxi-8- metilflavona, sendo uma espécie conhecida por apresentar ricas quantidades de flavonoides e glicoflavonoides (COELHO *et al.*, 2006).

Em estudos de WISNIEWSKI *et al.* (2007), nos óleos essenciais provenientes das folhas, encontraram constituintes predominantes como o geraniol (18,1%), espatulenol (6,5%) e globulol (4,7%); já nos frutos foram encontrados ocimeno, 3-careno e limoneno (VALLILO *et al.*, 2004), e apresenta-se como excelente fonte de vitamina C (VALLIO, 2006).

Estudos recentes de Alves e colaboradores (2019) identificaram nos óleos essenciais as substâncias químicas: β -mirceno (62,00%), espatulenol (28,78%), germacreno-B (18,27%), óxido de β -cariofileno (16,40%), β -cariofileno (14,00%), α -pineno (11,30%), viridiflorol (9,99%), limoneno (7,30%) e (Z,E)-farnesol (6,51%), do qual essas substâncias apresentaram-se com atividade antiproliferativa contra células tumorais.

Foram identificadas, nas folhas de CA, cinco flavononas e duas chalconas, enquanto que no extrato da casca do fruto identificaram-se quatro flavononas e uma chalcona (KATAOKA *et al.*, 2008).

No estudo de Pascoal (2015), foram identificados compostos fenólicos e flavonoides como o ácido gálico, 2',4'-dihidroxi-5'-metil-6'-metoxichalcona, 2',4'-dihidroxi-3',5'-dimetil-6'- metoxi-chalcona, miricitrina e quercetina em *C. guaviroba* e ácido gálico, 2',4'- dihidroxi-6'-metoxichalcona (cardamonin), 2',4'-dihidroxi-5'-metil-6'-metoxichalcona, quercetina, quercitrina e miricitrina em *C. adamantium*, ainda, isolaram substâncias como o cardamonin e a miricitrina. Além destas, há diversos trabalhos de identificação de substâncias presentes nas espécies de CA, como pode ser resumido no Quadro 1.

Quadro 1. Constituintes químicos não-voláteis e as atividades biológicas retratadas na literatura para *Campomanesia adamantium* (CA).

Parte da Planta	Atividades Biológicas	Substâncias Identificadas ou Isoladas	Referências
folhas	<i>In vivo</i> anti-inflamatória e antinociceptiva	quercetina, miricitrina e miricetina.	FERREIRA <i>et al.</i> , 2013
frutos	antimicrobiana	7-hidroxi-5-metoxi-6-metilflavanona, 5,7-dihidroxi-6-metilflavanona, 5,7- dihidroxi-8- metilflavanona, 5,7-dihidroxi-6,8- dimetilflavanona, 2',4'-diidroxi-6'-metoxichalcona e 2',4'-dihidroxi-3',5'-dimetil-6'-metoxichalcona	CARDOSO <i>et al.</i> , 2008
frutos	Anti- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	7-hidroxi-5-metoxi-6-metilflavavona, 5,7-diidroxi-6-metilflavanona, 5,7-diidroxi8-metilflavanona, 5,7-diidroxi-6,8- dimetilflavanona, 2',4'-diidroxi-6'- metoxichalcone e	PAVAN <i>et al.</i> , 2009

		2',4'- dihidroxi-3',5'-dimetil-6'-metoxichalcona	
frutos	Anti-inflamatório, anti-hiperalgésico e antidepressiva	7-hidroxi-5-metoxi-6-metilflavavona, 5,7-dihidroxi-6-metilflavanona, 5,7- dihidroxi-8- metilflavanona, 5,7-dihidroxi-6,8- dimetilflavanona, 2',4'-dihidroxi-6'-metoxichalcone e 2',4'-dihidroxi-3',5'-dimetil-6'-metoxichalcona	de SOUZA <i>et al.</i> , 2014
folhas	Atividade antioxidante	isoquercetrina, miricetina, quercitrina, quercetina, 2',4'-dihidroxi-6'- metoxichalcona, 2',4'-dihidroxi-5'-metil-6'-metoxichalcona e 2',4'-dihidroxi-3',5'-dimetil-6'-metoxichalcona	PASCOAL <i>et al.</i> , 2011

4.9.2 Usos Medicinais – Considerada medicinal por suas propriedades antidiarreica, depurativa, antirreumática, indicada para redução do nível de colesterol no sangue, sendo suas cascas e folhas usadas sob forma de chás (BIAVATI *et al.*, 2004). Suas folhas são utilizadas como anti-inflamatórias, cicatrizante, antioxidante, antissépticas das vias urinárias, no tratamento da gripe e contra desarranjos estomacais (LORENZI *et al.*, 2006; PASCOAL *et al.*, 2011) também, contra o tratamento da gripe e seus frutos atuam sobre o intestino, recompondo-o (PIVA, 2002; LORENZI *et al.*, 2006).

No estudo de Ehrenfried *et al.* (2009) identificou-se que o extrato etanólico das folhas de CA apresentou atividade vaso-relaxante em anéis de aorta isolada de rato. Essa atividade pode estar relacionada à presença de flavonoides, particularmente à chalcona cardamonim, que é o constituinte principal do extrato.

4.9.3 Farmacologia – As atividades biológicas representadas em Myrtaceae implicam-se em atividades anti-inflamatórias, citotóxica, antinociceptiva e também de proteção da mucosa gástrica. Essas atividades, na

maioria dos casos, estão relacionadas com as atividades de flavonoides, que têm se mostrado eficaz em alguns casos (SANDHAR *et al.*, 2011).

Estudos com o gênero *Campomanesia* foram descritas algumas atividades biológicas como potencial antinociceptivo, anti-inflamatório, protetor da mucosa gástrica e contra cepas de bactérias, fungos e protozoários (CARDOSO *et al.*, 2010; FERREIRA *et al.*, 2013; PASCOAL, 2015).

Foi determinado por Coutinho e colaboradores (2008) que os compostos fenólicos contribuíram diretamente à ação antioxidante do extrato de folhas da CA. Ainda, seus compostos voláteis das folhas e de frutos demonstraram-se potenciais contra a ação citotóxica e também antioxidantes pela presença de terpenos no óleo essencial (RAMOS *et al.*, 2007). Ainda, o extrato etanólico das folhas se manifestou com atividades antinociceptiva e antiedematogênica (PASCOAL, 2015).

Outro estudo foi investigado o poder de inibir o crescimento microbiano pelo extrato hexânico dos frutos, que se apresentou com atividade antimicrobiana frente a *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *S. Setúbal*, *S. cerevisiae* e *E. coli*, realizando em método de micro diluição na determinação inibitória mínima (CARDOSO *et al.*, 2010).

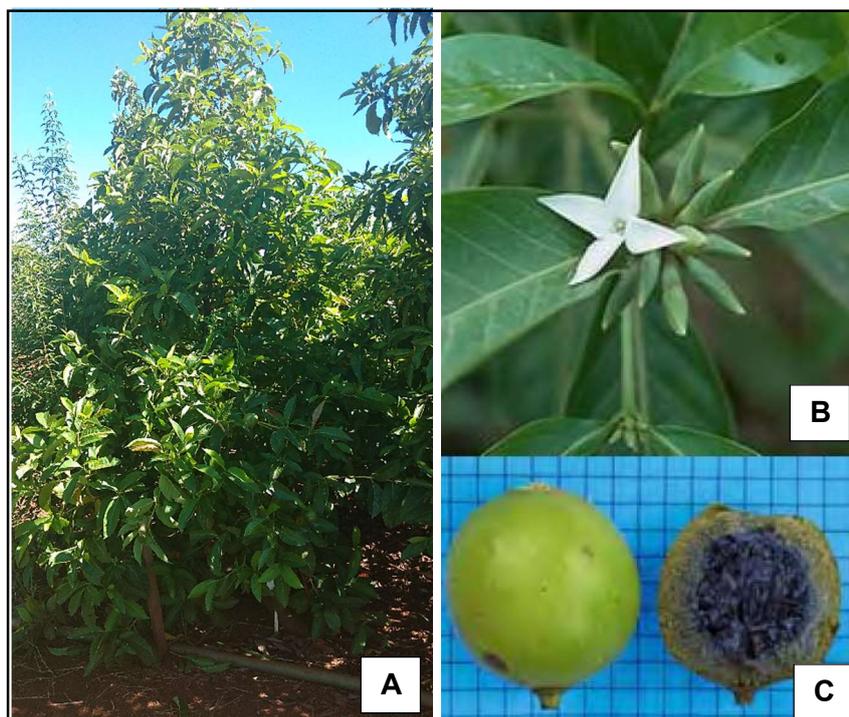
4.9.4 Toxicidade – Em estudos recentes Mendonça e colaboradores (2019) demonstraram a inatividade tóxica das folhas de *C. adamantium*. Sua atividade citotóxica também não foi evidenciada no estudo de Ramos e colaboradores (2007) em extratos das folhas, o que indica que nesta localidade da planta não apresentam substâncias potencialmente prejudiciais. A utilização do óleo extraído da semente e das cascas também podem ser consideradas seguras sem causar toxicidade (VISCARDI, 2017).

4.10 *Alibertia edulis* (Rich) A. Rich. ex DC.

É uma planta do cerrado, com formações florestais primárias da Amazônia, conhecida popularmente como marmelada-bola, marmelo-do-cerrado, maria-pretinha ou apuruí. São árvores de pequeno porte, com até 6 metros de altura de crescimento rápido. As cascas do tronco possuem fissuras quadriculadas e com coloração escura. Contém duas folhas por nó, com uma pequena folha pontuda entre elas. Possui diferentes espécies distribuídas na

mata de transição, mata de várzea, cerrado, cerradão, campo cerrado, matas de brejo e matas de galeria. Seu florescimento acontece de agosto a fevereiro e seus frutos são do tipo bagas globosas, amadurecem de julho a setembro, este possui coloração indo do verde ao roxo ou marrom (Figura 7). São monóicas e se diferenciam pelas flores: as flores masculinas são pequenas e aglomeradas, já as femininas são grandes e solitárias (BÍLIO, 2018; CAMPOS-FILHO, 2009).

Figura 7. Espécie de *A. edulis* (A) presentes no horto de plantas medicinais da FCA/UFMG, flor (B) e frutos (C) da espécie.



Fonte: Autor, 2020; Instituto Plantarum, 2007.

Pertencente à família *Rubiaceae* sendo muito frequente no cerrado brasileiro, é quarta maior família de angiospermas do Brasil, com 1.010 espécies (10% das espécies em relação ao total mundial) (SHEPHERD, 2003), é reconhecida por ser rica fonte de bioativos (SILVA *et al.*, 2008).

A AE é utilizada na ornamentação, alimentação, na indústria farmacêutica, como medicinais, com grande função ecológica e forte interação com a fauna, a produção de seus frutos é precoce, do qual pode ser produzido a partir dos três anos de idade (CAMPOS-FILHO, 2009; COELHO *et al.*, 2006).

4.10.1 Compostos Químicos Importantes – A constituição química da família Rubiaceae demonstra uma grande diversificação de classes de metabólitos secundários como, os alcaloides dos tipos quinolínicos, indoloterpênicos, isoquinolínicos, piridínicos e piperidínicos (HENRIQUES *et al.*, 2003); iridoídes (OLEA *et al.*, 1997); triterpenos (OLEA *et al.*, 1997; BROCHINI *et al.*, 1994; BOLZANI *et al.*, 1991; YOUNG *et al.*, 1998; LOPES *et al.*, 1999); flavonoides (OLEA *et al.*, 1997); saponinas (YOUNG *et al.*, 1998); quinonas (VERMES, WAGNER, 1980); lignóides; diterpenos (KOIKE *et al.*, 1980) e esteroides (NAGASAMPAGI *et al.*, 1971), um resumo dos principais ativos e atividades biológicas pode ser observado no Quadro 2.

O gênero *Alibertia* é conhecido por ser fonte de triterpenos pentacíclicos, especialmente do tipo oleanano e ursano (LUCIANO *et al.*, 2004; OLEA *et al.*, 1997), também na literatura já foram isolados iridoídes e flavonol glicosilado de *A. sessilis* (OLEA *et al.*, 1997) e flavonas e cumarina de *A. myrciifolia* (LUCIANO *et al.*, 2004). Ainda, a espécie se caracteriza por produzir grande variedade de alcaloides, saponinas, flavonoides, esteroides e antraquinonas (BROCHINI, 1993; NAGASAMPAGI *et al.*, 1971).

Nos estudos de Carvalho (2018) identificou-se, em extratos da polpa concentrados (voláteis) e extratos hidroalcoólicos da polpa de AE, a presença de ácido fenólico (ácido caféico), iridoíde (genipina), flavonas (baicalin e 3',7-dimetoxi-3-hidroxi-flavona) e alcaloide aporfinico (Anonaina).

Dos galhos dessa espécie foram isolados o iridoíde éster metílico 6 β -hidroxi-7-epigardosídeo (SILVA *et al.*, 2007) e a saponina pomolato de 3 β -O-[α -L-rhamnopiranosil-(1-2)-O- β -D-glucopiranosil-(1-2)-O- β -D-glucopiranosil]-28-O- β -D-glicopiranosídeo (De ROSS, 1997).

Outro estudo, através dos triterpenos presentes nas folhas da AE, isolou substâncias como: oleanano-ursano urs-12-en-3 β ,28-diol e olean-12-en-3 β ,28-diol; 3 β -hidroxiurs-12-en-28-óico e 3 β -hidroxiolean-12-en-28-óico; 3 β ,23-diidroxiurs-12-en-28-óico e 3 β ,23-diidroxiolean-12-en-28-óico. Ainda, do extrato hexânico de *A. edulis* também foi isolada uma mistura, constituída por α e β -amirina, além de fitol (BROCHINI, 1993).

Quadro 2. Constituintes químicos e as atividades biológicas retratadas na literatura para espécie de *Alibertia edulis* (AE).

Parte da Planta	Atividades Biológicas	Substâncias Identificadas ou Isoladas	Referências
folhas e cascas	anti-inflamatório, antialérgico e anticancerígeno	flavonóides	da SILVA, MIRANDA e CONCEIÇÃO, 2010
folhas e cascas	antitumorais, antitussígenos e antiviral	alcalóides	da SILVA, MIRANDA e CONCEIÇÃO, 2010
folhas	anti-inflamatório, antitumoral (in vitro), reduz a taxa de colesterol	esteroides/triterpenóides : oleanano, ursano, acetato de taraxasterol, $\alpha,3\beta,23$ -trihidroxi-olean-12-eno, ácido 23-hidroxi-3-oxo-urs-12-en-28-óico	MAHATO e SEM, (1997); KRITCHEVSK Y e CHEN, 2005
folhas e cascas	aliado contra a hipertensão arterial, queimaduras, bactericida e fungicida	terpenos e taninos	da SILVA, MIRANDA e CONCEIÇÃO 2010
folhas	antiviral, anti-inflamatório, antifúngico, reduz níveis de colesterol	saponinas	SCHENKEL <i>et al.</i> , 2003
folhas	efeito sedativo, hipotensivo, antimicrobiano, analgésico, laxativo, antileucêmico, contração uterina e diurético	monoterpenos modificados (iridóides)	da SILVA, MIRANDA e CONCEIÇÃO, 2010

4.10.2 Usos Medicinais – Por muitos anos a espécie tem sido utilizada popularmente no estado de Mato Grosso do Sul, especialmente na região de Dourados. Apesar do seu uso muito difundido, em diferentes preparações obtidas pela AE, carece de estudos que validam seu uso popular. É importante ressaltar que ainda que exista um amplo uso da planta, apenas estudos detalhados podem apontar possíveis riscos de atividade farmacológica (AQUINO *et al.*, 2016).

O uso popular da AE se concede devido a apresentação de funções antissépticas, antinociceptivas, antivirais, anti-inflamatórias, adstringentes e diuréticas (SANTOS *et al.*, 2015). O chá das folhas de AE é usada pela população de forma a apresentar melhorias em teores glicêmicos, hipertensão, efeitos diuréticos e antidepressivos (SANTANA *et al.*, 2016).

4.10.3 Farmacologia – Poucos estudos farmacológicos foram realizados para esta espécie, a maior parte focou em atividades antitumorais (GRUPTA *et al.*, 1996; AQUINO *et al.*, 2016).

Dentre as atividades biológicas têm-se verificado a atividade antidiabética (RIEDER *et al.*, 2013), antitumoral a partir dos extratos metanólicos das suas folhas, antifúngica contra a *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans* (SILVA *et al.*, 2008), antibacteriana e leishmanicida (MARQUES *et al.*, 2013). No estudo de Santana (2016), observou que os extratos aquosos obtidos por decocção se apresentaram com grandes resultados de conteúdo de flavonoides, sendo este com potencial predominante antioxidante.

Por estudos de Aquino (2017), demonstrou que as folhas da AE apresentaram metabólitos secundários ativos de importância farmacológica principalmente hipotensor, diurético, anti-hipertensivo, hipoglicemiante e antioxidante.

4.10.4 Toxicidade – Nos estudos de Menegati (2016), foram feitos testes de toxicidade (aguda e subcrônica) e genotóxicos (ensaio de cometa e teste de micronúcleo) utilizando ratos e ratas da linhagem Wistar. Da planta *A. edulis* a utilização dos extratos aquosos das folhas não provocou alterações comportamentais, hemato-bioquímicas, bem como alterações macroscópicas e histológicas de órgãos-alvos dos animais testados, dessa maneira não apresentou toxicidade. Nos testes de genotoxicidade, também não provocou danos ao DNA nas células de sangue dos animais. É uma espécie de baixa

toxicidade, demonstrada tóxica pela literatura apenas em doses maiores que 2000 mg/kg em extratos das folhas (AQUINO, 2017).

4.11 *Schinus terebinthifolius* Raddi

Também conhecido como aroeira-da-praia, aroeira-vermelha, pimentarosa, aroeira-negra, aroeira-branca, aroeira-do-campo, aroeira-do-sertão, aroeira-do-paraná ou cambuí (América, México ou Brasil) (HOCKING, 1997; LORENZI e MATOS, 2008). Tem sua distribuição tropical e subtropical, sendo originária da América do Sul, nativa do Brasil, Uruguai, Paraguai e do leste da Argentina (LORENZI, 2002).

É uma espécie que possui uma grande facilidade de adaptação, de distribuição tropical e subtropical (SOUZA, 2005) sobrevivendo em estações secas, no Brasil é distribuída por todo território desde o Pernambuco até o Rio Grande do Sul (CORREA, 1984). É uma planta típica do cerrado Sul Mato-grossense, mas também em áreas remanescentes da Mata Atlântica, pela característica adaptativa (LORENZI e MATOS, 2002; SANTOS *et al.*, 2007). Provavelmente abrange a maior parte da América do Sul e foi largamente introduzida em demais países, como os Estados Unidos, de forma ornamental (GILBERT & FAVORETO, 2011). De acordo com Silva-Luz e Pirani (2012), essa espécie pode ser localizada nos seguintes estados brasileiros: Piauí, Pernambuco, Paraíba, Rio Grande do Norte, Bahia, Alagoas e Sergipe (Nordeste); Mato Grosso do Sul (Centro-Oeste); Rio de Janeiro, Minas Gerais, Espírito Santo e São Paulo (Sudeste); e Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (Sul).

Uma árvore de *Schinus terebinthifolius* (ST) possui porte médio de 5 a 10 metros de altura, tendendo a dominar a custo de outras espécies. Sua copa é larga, o tronco mede de 30 a 60 cm de diâmetro, possui uma casca grossa, porém em solos pobres e em encostas se torna mais fina. Com folhas compostas contendo de 3 a 10 pares de folíolos imparipinados, aromáticos medindo de 3 a 5 cm de comprimento por 2 a 3 cm de largura (Figura 8). Com folhos pequenas, masculinas e femininas, em panículas piramidais. Frutos tipo drupa de cor vermelho vivo, de 4 a 5 mm de diâmetro, e também aromáticos (LORENZI & MATOS, 2008; GILBERT e FAVORETO, 2011).

Figura 8. A) Árvore de *S. terebinthifolius*, e suas folhas e sementes (B e C) presentes no horto de plantas medicinais da FCA/UFMG.



Fonte: Autor, 2020; JUNIOR, 2012.

A ST é um membro da família da família Anacardiaceae, a qual contém muitas espécies de aroeira. Além de *S. terebinthifolius*, as espécies *Schinus molle* (aroeira-mansa, aroeira-folha-de salsa), *Lithraea molloides* (aroeira-branca, aroeira-brava, aroeira-miúda, aroeirinha) e *Myracrodruon urundeuva* (aroeira, aroeira-do-sertão) também são conhecidas pelo mesmo nome popular (SILVA-LUZ, 2012).

A aroeira apresenta um grande potencial para uso e exploração, enquanto que seus frutos são como temperos em pratos culinários, as folhas são tradicionalmente aplicadas na medicina popular (CARVALHO *et al.*, 2013b; LENZI e ORTH, 2004; SILVIA *et al.*, 2019). Foi relatado primeiramente como medicinal por Piso, um holandês que visitou o Nordeste em 1637 – 1644 (BRANDÃO *et al.*, 2008). Está entre as 39 espécies vegetais citadas por naturalistas que viajaram a Minas Gerais no século 19, e do qual foram uma das primeiras listadas na 1ª Farmacopeia Brasileira (BRANDÃO *et al.*, 2008). Pode

ser utilizada, segundo o médico Alfredo da Matta, como decocto de suas cascas para aliviar sintomas de febre e através da resina atuar como antirreumático (Da MATTA [1912], 2003). Por Chernoviz, é descrito contra edemas nas pernas através do decocto das cascas e a resina da folha para reumatismo, ou sobre úlceras (CHERNOVIZ, [1920], 1996).

4.11.1 Compostos Químicos Importantes – De acordo com o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, a espécie *S. terebinthifolius* possui o farmacógeno presente nas cascas do caule da planta, sendo utilizadas por decocção (BRASIL, 2011). Estudos já demonstraram a presença de compostos fenólicos simples, flavonoides e taninos, óleo essencial, esteroides, triterpenos, antraquinonas e saponinas (LAWRENCE, 1984; JORGE; MARKMANN, 1996; QUEIRES; RODRIGUES, 1998; LIMA *et al.*, 2006; SALVI JUNIOR, 2009) e vários metabólitos secundários já identificados, como alcaloides (CERUKS *et al.*, 2007) e terpenos (MALIK *et al.*, 1994).

Nas folhas secas, entre os triterpenos, destaca-se o simiarenol, um E:B-fried-hop-5-eno, e ácido 3-hidroxicasticadienóico, já nas cascas, encontra-se a bauerenona, ácido terebintifólico e triterpenoides pentacíclicos do grupo de amirina (BACCHI, 1986; CAMPELLO e MARSAIOLI, 1974).

Em estudos de Jorge e Markmann (1996) evidenciaram que tanto as cascas como as folhas da espécie possuem igualmente quantidades de taninos e de óleo essencial. Ainda, nas folhas, observou-se como compostos químicos majoritários o sabineno, pineno, cariofileno, germacreno-D, bicilogermagreno, trans-cariofileno e limoneno, cis--terpineol, E-cariofileno, cedreno e citronela (MOURA *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; EL-MASSRY *et al.*, 2009). O óleo essencial nas folhas é bem menor, que chegou a 0,44% (de ramos sem flores) a 0,11% (ramos com flores) nos estudos de Barbosa *et al.* (2007).

Das folhas foram identificadas cinco substâncias ligadas a atividade antioxidante: três flavonoides, miricetina, miricetrina e quercetrina, as últimas sendo 3-O-ramnosídeos de miricetina e quercetina, respectivamente (Varella-Barca, AGNEZ-LIMA e MEDEIROS, 2007). Polifenóis foram isolados das folhas por Queires e colaboradores (2006), mas apenas um, isoquercetrina, foi identificada apesar da importância destes em atividades medicinais (apoptose, atividade anticâncer).

Galatos de metila e etila foram identificados no extrato etanólico das folhas por Ceruks e colaboradores (2007). Cavalher-Machado e colaboradores (2008) também acharam ácido gálico e pentagaloliglicose no extrato metanólico das folhas.

Santos e colaboradores (2013) identificaram 37 constituintes químicos no óleo essencial presente nas sementes; dentre os principais foram, germacreno D (25%), β -cariofileno (17,5%) e δ -elemeno (10,5%). Além destes, também foram observados α -pineno (MATSUO *et al.*, 2011) e limoneno (SANTOS *et al.*, 2007).

No estudo de Silvia (2019), foram identificados cerca de dez ácidos graxos presentes em frutos de ST, sendo eles o ácido oleico, ácido palmítico e o ácido linoleico foram os predominantes. Estes ácidos graxos são elementos cruciais para a saúde humana, o ácido oleico, que dentre os todos foi o mais abundante, reduz os níveis de colesterol, triglicerídeos, proteínas de baixa densidade (LDL) e proteínas de alta densidade (HDL). O ácido linoleico apresenta potencial sob função anti-inflamatório, anti-adipogênicas, antidiabéticas e anti-hipertensivas. Ainda neste estudo, observaram a presença de fitoesteróis, como o β -sitosterol, estigmasterol e campesterol, eles podem influenciar na redução dos níveis de colesterol e contribuir na redução do desenvolvimento de cânceres em 20%.

No Quadro 3, a seguir, observa-se um resumo dos principais componentes químicos encontrados na espécie de ST.

Quadro 3. Principais constituintes químicos e as atividades biológicas retratadas na literatura para espécie de *Schinus terebinthifolius Raddi* (ST).

Parte da Planta	Atividades Biológicas	Substâncias Identificadas ou Isoladas	Referências
folhas e frutos	Atividade alelopática, citotóxica e tripanocida (dos frutos). E Atividade citotóxica (das folhas)	Óleos essenciais: mono e sesquiterpenos	SARTORELLI <i>et al.</i> , (2012); SANTANA <i>et al.</i> , 2012

folhas	antioxidante	Flavonoides: miricetina, miricetrina e quercitrina	Varela- Barca, Agnez-Lima e Medeiros, 2007
folhas	Apoptose, atividade anticâncer	Polifenóis: isoquercetrina	QUEIRES <i>et al.</i> , 2006
folhas	Antidiarréico e anti-séptico, antioxidante, capacidade de permeabilização das mucosas e potencial frente as células tumorais.	Taninos e bisfenóis: galatos de metila e etila, ácido gálico e pentagaloil glicose	CERUKS <i>et al.</i> , 2007
casca	Antioxidante, anti-inflamatório, adstringente e hemostáticas	antraquinonas, taninos, xantonas e esteroides livres	LIMA <i>et al.</i> , 2006

4.11.2 Usos Medicinais – Há anos o uso medicinal da Aroeira é descrito, em referência a primeira edição da Farmacopeia Brasileira em 1926. Ela é utilizada pela população desde a época dos jesuítas, sendo recomendada hoje na medicina popular como anti-inflamatório, principalmente pelas mulheres, em forma de decocção das cascas, também como cicatrizante, ou em caso de doenças relacionadas ao sistema urinário e do aparelho digestivo, hemorragia uterina ou hemoptise. Já as folhas e frutos, são recomendadas na lavagem de feridas e úlceras pela medicina popular (LORENZI e MATOS, 2008). E como chá no tratamento de dor de dente, gripe, feridas na boca, dor de garganta, asma, febre e doenças femininas (BOSCOLO e MENEZES, 2007; MOURA *et al.*, 2012).

Os óleos essenciais, são utilizados no tratamento de distúrbios respiratórios, micoses e infecções invasivas por candidíase, devido à presença de altos níveis de monoterpenos nessas espécies (LIMA *et al.*, 2009). As folhas, frutos e raízes também são utilizadas popularmente (DUKE *et al.*, 2003).

Com as cascas da planta, o efeito cicatrizante foi evidenciado em diversas espécies pertencente à mesma família e gênero, dentre elas *Anacardium*

occidentale (VITORINO-FILHO *et al.*,2011) e *Schinus terebinthifolius* Raddi (BRANCO-NETO *et al.*,2006). No estudo de CARLINI e colaboradores (2010), a ação antiúlcera também foi pesquisada no decocto de suas cascas, do qual apresentou um fator de proteção marcante na mucosa gástrica induzidos por estresse de imobilização em baixa temperatura em ratos, contribuindo com este trabalho de maneira a sugerir prováveis atividades relacionadas à família e ao gênero proposto.

4.11.3 Farmacologia – Através do extrato das folhas de ST, foi comprovado por Carcalher Machado e colaboradores (2008), que possui efeito antialérgico, do qual esses extratos continham a presença predominante de ácido gálico e galato de metila. Ainda, o poder anti-inflamatório sob lesões da mucosa bucal de ratos em estudos de Rlibas e colaboradores (2006).

O efeito antiulcerogênico foi comprovado através do decocto das cascas da planta, onde identificou-se o aumento do pH do fluido gástrico e redução das hemorragias gástricas em ratos e do trânsito intestinal em camundongos (CARLINI *et al.*, 2010).

Possui capacidade antibacteriana, como o estudo de Martinez e colaboradores (1996), ação eficiente contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, através dos extratos etanólicos foliares. E ação antifúngica frente a cepas de *Staphylococcus aureus* (Gram +); *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (Gram -) e *Candida albicans* (levedura) (GUERRA *et al.*, 2000).

Em estudos com cascas da espécie de ST observou-se a atividade cicatrizante em feridas, cistomias e no estômago de ratos, acelerando o processo de reparo do tecido epitelial, estimulando a queratinização e também atuou no reparo do tecido conjuntivo, diminuindo a intensidade do processo inflamatório e acelerando a angiogênese e a maturação do colágeno, características de cicatrização (GILBERT e FAVORETO, 2011).

Estudos comprovaram ainda a atividade antimicrobiana, antioxidante, antifúngica, antitumoral e inseticida, e ainda com aplicações na odontologia, tendo efeito positivo na cicatrização pós exodontia (remoção cirúrgica dentária), havendo um reparo do tecido epitelial, reparo do tecido conjuntivo e estímulo da maturação do colágeno (JOHANN *et al.*, 2007; GILBERT e FAVORETO, 2011; LANZONI, 2007).

4.11.4 Toxicidade – Quando ocorre a inalação por muito tempo do bálsamo aromático que é exalado do tronco de ST, ocorrem a evidencia de erupções semelhantes às do sarampo ou escarlatina sobre a pele. A ingestão de frutas verdes ou maduras por crianças pode causar reações como vômitos, erupções cutâneas e inchaço das mãos, braços e rosto (MORTON, 1978). No entanto, em estudos foi provado que o seu fruto não oferece risco para o uso humano, sendo inócuo (PIRES *et al.*, 2004).

Avaliando o potencial genotóxico do extrato de ST em um ensaio *in vitro*, Carvalho e colaboradores (2009) observaram que, embora o extrato das cascas não tenha causado uma quebra direta na estrutura do DNA, mostrou potencial para causar danos oxidativos ao DNA, bem como mutação bacteriana. Além disso, Varela-Barca e colaboradores (2007) mostraram que as frações enriquecidas com flavonoides das cascas de tronco de ST também eram capazes de quebrar as ligações fosfodiéster no DNA, gerando lesões que poderiam levar a mutações.

Os resultados obtidos por Lima e colaboradores (2009) mostraram que a administração oral de extratos secos das cascas de ST durante 45 dias em ratos Wistar de ambos os sexos não induziu nenhum efeito tóxico. Não foram observadas alterações significativas no índice bioquímico e hematológico, bem como nas características anatômicas e histopatológicas dos animais. Portanto, a ausência de toxicidade aguda e subaguda dos extratos vegetais corrobora sua segurança.

Foi avaliado por Paulo e colaboradores (2009) ensaios clínicos toxicológicos de produto fitoterápico proveniente das folhas da aroeira e confirmaram a baixa toxicidade da planta através da ingestão oral de 45 ml diários durante dois meses.

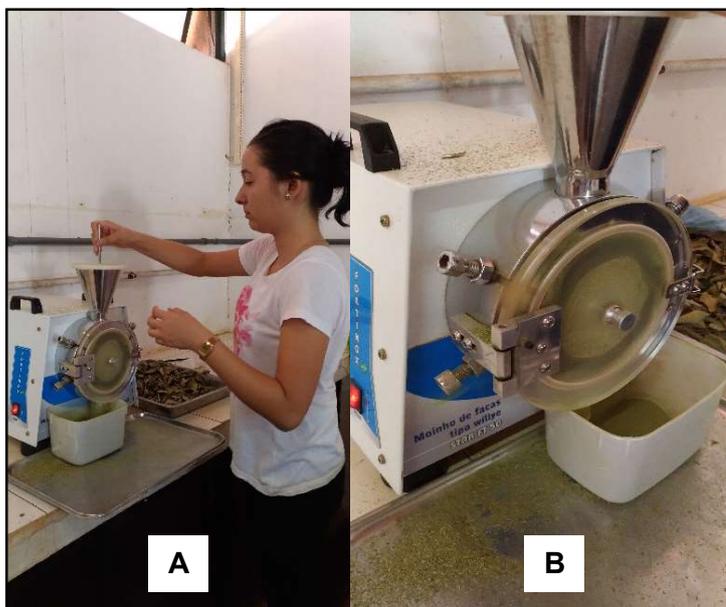
5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 MATERIAL VEGETAL

Folhas das espécies *A. edulis*, *S. terebinthifolius* Raddi e *C. adamantium* foram coletadas no Horto de Plantas Medicinais – HPM (Cadastro de acesso SISGEN Nº A9CDAAE – CGEN-MMA, de 15/10/2018), da Universidade Federal da Grande Dourados/UFGD, em Dourados-MS, sob as coordenadas: latitude 22° 11' 43.7" S e longitude 54° 56' 08.5"W). As espécies foram identificadas pela Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Vieira, da Faculdade de Ciências Agrárias (FCA/UFGD). E uma exsicata de cada espécie está depositada no Herbário DDMS, sob respectivos números: *A. edulis* – 6472, *S. terebinthifolius* – 6473 e *C. adamantium* – 6474.

As folhas passaram pelo processo de secagem durante aproximadamente uma semana em prateleiras horizontais sob temperatura ambiente e em seguida levadas à estufa a 37°C durante duas horas seguido da moagem em moinho de facas tipo Willey (Fortinox®, modelo STAR. FT 50, Piracicaba, Brasil) (Figura 9) e armazenadas em sacos plásticos até o preparo dos extratos.

Figura 9. Processo de moagem do material vegetal em moinho de facas (A) e Equipamento Moinho de Facas Tipo Willye Star FT 50 (B).



Fonte: Autor, 2020.

5.2 EXTRAÇÃO DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

Os extratos foram preparados no laboratório de pesquisa 1 da Faculdade de Ciências da Saúde (UFGD/FCS). As folhas secas e moídas das três espécies foram submetidas processo de infusão em concentração de 10%. Do qual 100g de material vegetal ficou imerso por 30 minutos em água quente (100°C). Posteriormente seguiu-se para a separação da parte sólida em gaze e a filtração em papel filtro qualitativo 80 g/m² sob bomba de vácuo (Figura 10). Do material filtrado foram vertidos 70 mL do líquido em recipientes de vidro que foram previamente pesados (Figura 11).

Como a extração foi aquosa, o extrato então foi para o liofilizador, modelo Alpha 1-2 LD Plus (Marca Christ, Osterode AM Harz, Alemanha®), sob pressão de 0,19 mbar e temperatura de -49 °C por sete dias até a completa eliminação de umidade dos recipientes (Figura 12); os vidros foram novamente pesados para obtenção da massa do extrato obtido, sendo possível assim, efetuar o cálculo do rendimento. O aparelho liofilizador foi agendado nos laboratórios da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (UEMS), o qual foi cedido pela professora responsável Dr^a. Cláudia Andréa Lima Cardoso.

Figura 10. Processo de infusão aquosa a quente do material vegetal, seguido de filtração com bomba de vácuo.



Fonte: Autor, 2020.

Figura 11. Material aquoso já filtrado pronto para ser liofilizado.



Fonte: Autor, 2020.

Figura 12. Aparelho liofilizador com os frascos contendo o material aquoso depois de uma semana.



Fonte: Autor, 2020.

5.3 ANIMAIS

O protocolo experimental foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFGD (protocolo nº 22/2018). Foram utilizados ratos Wistar fêmeas pesando $200 \text{ g} \pm 20\%$, provenientes do Biotério Central da UFGD. Os animais foram aclimatados às condições controladas do biotério setorial (sob temperatura de $23 \pm 2^\circ\text{C}$ e ciclo claro escuro de 12 h) por sete dias antes da manipulação experimental, ainda necessários alguns dias para o ganho de peso necessário.

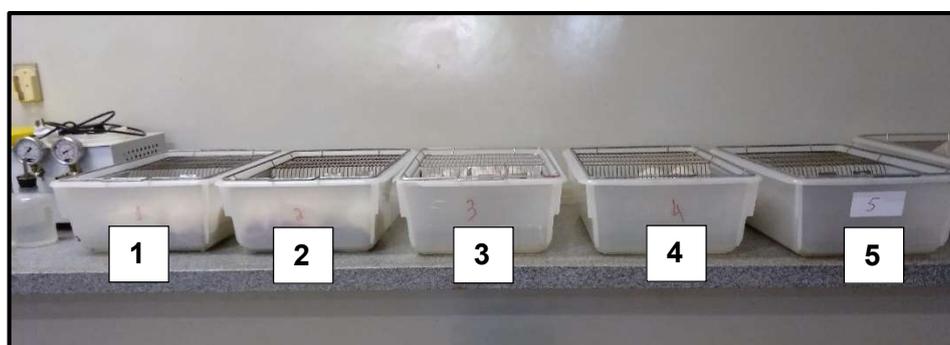
5.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA: MODELO DE INDUÇÃO DE ÚLCERAS GÁSTRICAS POR ETANOL ABSOLUTO

De acordo com modelo descrito por Robert *et al.* (1979) com modificações, ratos Wistar (n=7), após um período de quarenta dias de ambientação e ganho de peso, foram submetidos ao jejum de 12h (acesso livre à água) antes da realização dos experimentos.

Foram divididos em cinco grupos (Figura 13), do qual receberam tratamentos orais por gavagem. Sendo que, todos os extratos e o fármaco foram diluídos em solução fisiológica. Os grupos foram separados da seguinte maneira: os três primeiros grupos foram os extratos analisados sendo, CA (400 mg/kg), AE (400 mg/kg) e ST (400 mg/kg) respectivamente; o grupo quatro recebeu a dose de lansoprazol (30 mg/kg) (controle positivo) e o grupo cinco (veículo) doses orais de soro fisiológico (10mL/kg) (controle negativo).

Decorrida uma hora após os pré-tratamentos, 1 mL de etanol (99.5%) foi administrado oralmente para indução de úlceras gástricas e após mais uma hora, todos os animais foram anestesiados com Cetamina (300 mg/kg) e Xilazina (30 mg/kg) injetável, e em seguida eutanasiados em guilhotina. Seus estômagos foram retirados e abertos pela curvatura maior, as mucosas foram lavadas suavemente com solução salina (0,9% m/v de NaCl), estendidas e prensadas por placas de vidro (20x20 cm) sobre um fundo de papel pardo para observação com um item para calibração (régua) e feito o registro fotográfico.

Figura 13. Caixas com os animais divididos em cinco grupos, cada um correspondendo a um veículo diferente de tratamento recebido, em sete repetições cada.



Fonte: Autor, 2020.

5.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA: MODELO DE INDUÇÃO DE ÚLCERAS GÁSTRICAS POR ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDE

O experimento foi realizado segundo a metodologia descrita por Guidobono (1997), com modificações. As lesões gástricas foram induzidas pela administração de indometacina [AINE – anti-inflamatório não esteroide que depleta os níveis de prostaglandinas pelo bloqueio da atividade de ciclooxigenases 1 e 2 (COX-1 e 2), causando lesões ulcerativas], na dose de 50 mg/kg soro fisiológico, por via oral.

Neste experimento os ratos foram organizados em quatro grupos, devido à falta de um extrato de *S. terebinthifolius*. Foram realizados com os pré-tratamentos dos ratos Wistar (n=7) por via oral, separados da seguinte forma: os dois primeiros grupos sendo CA (400 mg/kg) e a AE (400 mg/kg); no terceiro grupo o fármaco de referência cimetidina (400 mg/kg) como controle positivo; e no grupo veículo o soro fisiológico 10mL/kg (controle negativo).

O experimento com a *S. terebinthifolius* foi realizado em outro momento, quando existiu a quantidade necessária de extrato liofilizado. Realizados em dois grupos: ST (400 mg/kg) como grupo tratamento; e o grupo veículo com soro fisiológico 10mL/kg (controle negativo).

A administração dos tratamentos foi realizada 30 minutos antes do agente indutor de úlcera (indometacina – 50 mg/kg). Os animais foram eutanasiados seis horas após o estímulo lesivo para a retirada dos estômagos e avaliação das ulcerações (área de lesão), como realizado anteriormente.

5.6 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA DAS LESÕES GÁSTRICAS

A área da região gástrica lesionada foi determinada por meio de um programa de planimetria computadorizada (ImageJ®) versão 1.50 (Research Services Branch, U.S. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). Os dados da área ulcerada foram expressos em termos de porcentagem, a partir da área da lesão em relação ao corpo gástrico, com os valores expressos através da área total de lesões ulcerativas, em mm² (ATL) calculada pela somatória das áreas de lesões individuais e através da área relativa de lesão (ARL), referente à porcentagem de área ulcerativa em relação à área total do estômago.

5.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os resultados não passaram no teste de normalidade, portanto, foi preciso realizar a transformação dos dados antes de serem submetidos à análise de variância (ANOVA), o qual foi realizado inteiramente ao acaso (DIC).

Dados paramétricos foram analisados pelo teste Tukey, com intervalo de confiança de 5% ($p < 0,05$) na relação entre os tratamentos de indução da úlcera dentro de cada modelo, Etanol e AINE, sendo as três espécies de plantas para o tratamento e os controles negativo e positivo. Foi utilizado o software Genes versão 1990.2019.87, e a plotagem gráfica realizada pelo *software* SigmaPlot® versão 12.0.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com Quan e Talley (2002), a patogenia da úlcera gástrica envolve diversos fatores como, a predisposição genética, distúrbio de secreção ácida, rápido esvaziamento gástrico, entre outros. Para o tratamento existem, além da intervenção cirúrgica, as opções farmacológicas consideradas eficazes contra essas desordens gástricas (BRZOZOWSKI, 2003). No entanto, o uso de fármacos não é completamente efetivo e ainda pode causar efeitos adversos (ALPER, 1993). Diante disso, os extratos e princípios ativos presentes em plantas entram como forma alternativa para a elaboração de novas drogas (GONZALES *et al.*, 2000) sendo relatado como um método eficaz e com menos efeitos colaterais.

Os dados referentes ao rendimento dos diferentes extratos vegetais obtidos a partir de suas folhas utilizando água como solvente estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Rendimento dos extratos aquosos de *C. adamantium* (Cambess.) O. Berg, *A. edulis* (L. C. Rich.) A Rich e *S. terebinthifolius* Raddi a partir das folhas.

Espécies	Massa de droga vegetal (g)	Quantidade de liofilizado (g)	Rendimento (%)
<i>C. adamantium</i>	100	5,461	5,461
<i>A. edulis</i>	100	12,444	12,444
<i>S. terebinthifolius</i>	100	10,474	10,474

O rendimento dos extratos foi calculado de acordo com a equação abaixo:

$$R\% = \frac{M_{ext} \times 100\%}{M_s}$$

Sendo o **R%** representando o percentual do rendimento do extrato bruto, **M_{ext}** a massa obtida de extrato bruto (g) e **M_s** a massa seca de material vegetal utilizada para a produção do extrato (g).

O rendimento de CA foi inferior aos demais, no restante os extratos foram proporcionais ao liofilizado em gramas, já que se utilizou a mesma quantidade de massa seca para realizar o rendimento das três espécies.

Os resultados referentes aos experimentos para a avaliação da atividade antiúlcera foram organizados a seguir, em forma de tabelas e gráficos. Pelo qual a área relativa de lesão (ARL) foi obtida pela divisão da área total da lesão (ATL) pelo tamanho do estômago.

6.1 MODELO DE INDUÇÃO POR ETANOL

Este modelo foi preferencialmente escolhido devido a essa técnica possuir um mecanismo de ação mais geral, ou seja, com vários fatores envolvidos na formação das lesões ulcerativas; além disso, é um método relativamente rápido e que fornece resultados claros, de forma a proporcionar lesões que ocupam uma área extensa no estômago facilitando a medição.

O etanol promove lesões necróticas de forma multifatorial na mucosa, sendo resultado de uma ação direta deste agente sobre a mucosa do estômago prejudicando sua integridade por muitos mecanismos como na solubilização da barreira de muco e bicarbonato, permitindo o acesso de íons H^+ advindos do lúmen, na ocorrência da geração de radicais livres, bem como a possibilidade de produção de danos a macromoléculas como o DNA (MIZUI e DOTEUCHI, 1983). Suas ações celulares ainda refletem em ruptura da parede dos vasos sanguíneos e ocasionando hemorragias (MINCIS *et al.*, 1995). Esses resultados eventualmente podem estar relacionados as ações de lipoperoxidação, estresse oxidativo intracelular, mudança na permeabilidade e despolarização da membrana mitocondrial que precedem a morte celular (BAGCHI *et al.*, 1998). Dessa forma, é um modelo considerado adequado para investigar drogas com possível atividade citoprotetora.

No estudo deste modelo, a Análise de Variância (ANOVA) apresentou um valor de $F= 34,2722$ na ATL e de $34,5863$ em ARL, evidenciando que há diferenças entre as médias dos tratamentos, com um coeficiente de variação (CV) de $38,391$. Partiu-se então para o teste de comparações múltiplas, o teste Tukey (Tabela 2), do qual os resultados referentes ao modelo etanol sobre todos os extratos testados foram significativos, obtendo-se um valor de $p < 0,05$.

Tabela 2. Área Total de Lesão (ATL, em mm²) e Área Relativa de Lesão (ARL, em %) do ensaio com os cinco grupos, em modelo de indução por etanol, sendo ST= *S. terebinthifolius*, CA= *C. adamantium* e AE= *A. edulis*. Valores apresentados pela média ± erro padrão (n=7).

Tratamentos	ATL (mm ²)	ARL (%)	Teste Tukey (p ≤ 0, 05)
ST *	2,058 ± 0,462	0,824 ± 0,183	b
CA *	2,422 ± 0,834	0,930 ± 0,306	b
AE *	1,189 ± 0,442	0,486 ± 0,179	b
Lansoprazol	10,361 ± 1,111	3,627 ± 0,443	a
Soro Fisiológico	11,277 ± 1,094	3,930 ± 0,222	a

Teste Tukey: médias seguidas pelas mesmas letras minúsculas na VERTICAL não diferem estatisticamente entre si.

* Diferença em relação aos grupos de controle positivo e negativo de acordo com o teste Tukey (p ≤ 0,05).

Na ARL foi obtida a Diferença Mínima Significativa (DMS) = 1,1657 e na ATL a DMS= 3,4469. Pelo teste, todos os extratos de ST, CA e SE foram significativos a 5% de probabilidade, em comparação tanto com a água em seu controle negativo, quanto para o lansoprazol sendo o fármaco de referência, indicando percentagem de redução de 79,03 % (ST), 76,34% (CA) e 87,63% (AE) quando comparados com o grupo controle negativo. Isso evidencia o potencial fator gastroprotetivo das espécies contra úlceras induzidas em modelo etanol realizado neste ensaio, considerando-se então que os efeitos da administração dos extratos aquosos a 10% possuem efeitos positivos diante da presença do etanol nos estômagos nesse modelo animal, influenciando no fator de citoproteção da mucosa gástrica diante das diretrizes estudadas.

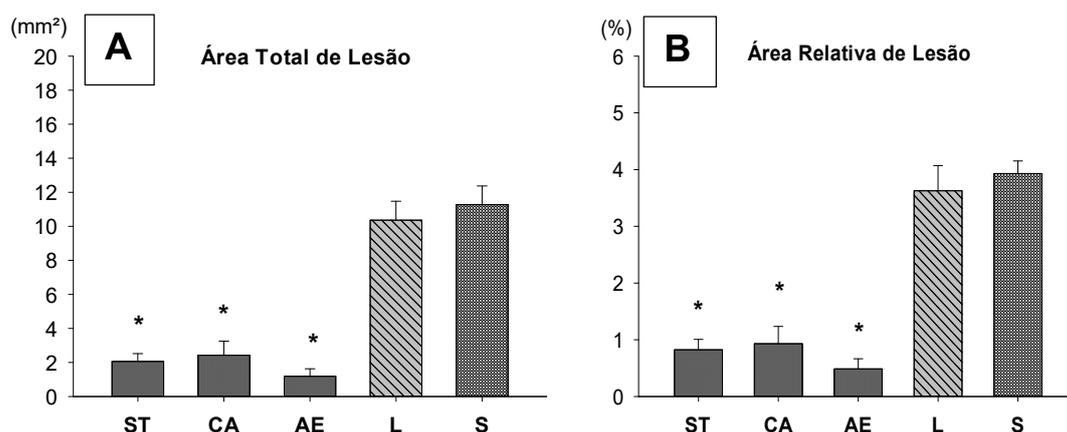
Pela observação da média, a AE apresentou, dentre os três extratos, a menor média de lesão, porém estatisticamente entre os três eles não diferiram entre si, nesse caso não houve um melhor extrato.

O fármaco lansoprazol não apresentou potencial, sendo igual ao resultado com o controle negativo (soro fisiológico), em contraste com a literatura que relata o fármaco de referência (lansoprazol) como eficaz nesse modelo de indução de úlcera gástrica. A não demonstração do seu papel de referência neste estudo pode ter sido influenciada por alguns fatores como a difícil solubilização do fármaco na solução, o qual não se homogeneizou completamente. Ou referente ao mecanismo de ação do fármaco, já que os comprimidos foram macerados, de acordo com a bula, as cápsulas contêm

grânulos com cobertura entérica devido a labilidade do lansoprazol em meio ácido, de forma que a absorção do fármaco se inicia somente quando os grânulos deixam o estômago, ou seja, podendo também ter afetado na forma de absorção e assim influenciado no resultado. Ainda, o lansoprazol é indicado em jejum, e a administração após a ingestão de alimentos reduz a absorção e o pico de concentração em aproximadamente 50%, outro fator a ser considerado.

Os resultados podem ser evidenciados pela Figura 14, onde demonstra o resultado de todos os grupos.

Figura 14. Representação da Área Total de Lesão (mm²) (A) e Área Relativa de Lesão (%) (B) do ensaio com *S. terebinthifolius* (ST), *C. adamantium* (CA), *A. edulis* (AE), lansoprazol (L) e soro fisiológico (S) em modelo de indução por etanol. Os valores estão representados pela média ± erro padrão (n=7). * A ANOVA apresentou diferença significativa entre os grupos de ST, CA e AE a 5% pelo teste Tukey.

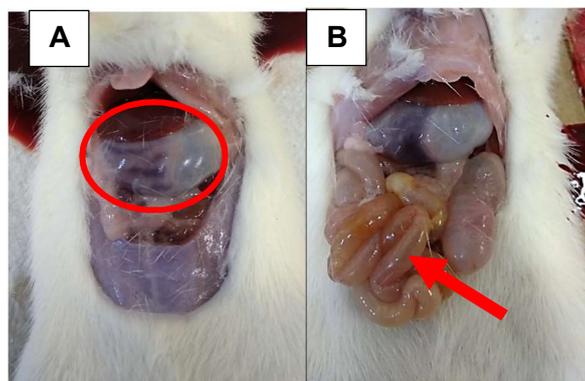


Fonte: Autor, 2020.

Pela literatura, utiliza-se muito o lansoprazol como fármaco de referência neste modelo. Em trabalhos como o de Cabral (2016), em que conseguiram cerca de 60% de inibição de ulceração em relação ao controle negativo, assim o lansoprazol se apresenta favorável pela literatura e como é um dos mais utilizados na prática clínica; dessa forma, resolveu-se utilizar o mesmo como fármaco de referência.

Ainda, foi possível observar, mesmo antes da abertura dos estômagos, a formação das úlceras (Figura 15), as quais ficam bem evidentes neste modelo. Também é possível notar muita formação de gases no trato gastrointestinal, sendo decorrentes da própria administração do etanol nos modelos.

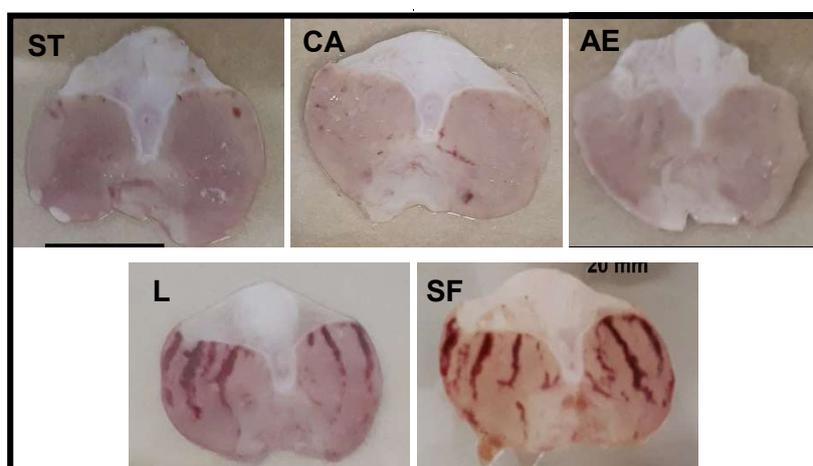
Figura 15. Ratos Winstar abertos no modelo controle negativo, já é possível observar a formação das lesões no estômago dos animais (círculo) (A) e a formação de gases no estômago e intestino dos animais (seta) (B).



Fonte: Autor, 2020.

Neste modelo fica bem evidente a formação das úlceras (Figura 16) e é notável a diferença entre os grupos de tratamentos.

Figura 16. Ilustração dos estômagos do ensaio com extrato de folhas de ST, CA e AE, lansoprasol (L) e soro fisiológico (SF) em modelos de indução por etanol absoluto. Foi escolhido apenas um estômago para representar cada grupo, somente para ilustrar a aparência dos resultados.



Fonte: Autor, 2020.

Quando a barreira é afetada em decorrência do etanol, além da susceptibilidade do epitélio, pode causar também modificações em todas as estruturas biológicas fazendo com que as células e tecidos funcionem precariamente inclusive as células da mucosa. Esse fato está diretamente relacionado à formação das espécies reativas de oxigênio, reduzindo os níveis de GSH e outras enzimas antioxidantes (KUMAR DAS *et al.*, 2007).

Essa resposta gastroprotetora apresentada pelos três extratos nesse protocolo experimental indica que eles atuam eventualmente aumentando a defesa da mucosa gástrica, o que sugere o fator protetivo frente a fatores agressores locais. Segundo Falcão (2007), o efeito gastroprotetor de espécies vegetais pode estar relacionado ao decréscimo da peroxidação lipídica, estimulação dos sistemas antioxidantes endógenos, aumento na produção de NO (óxido nítrico), restabelecimento do fluxo sanguíneo local, aumento na produção de PGs constitutivas e aumento da produção de muco e bicarbonato.

Esses resultados reforçam a propriedade cicatrizante desses vegetais graças a seus constituintes químicos como os taninos, que são cicatrizantes e anti-inflamatórios. Resultados favoráveis conferem também em estudos de Fernandes *et al.* (2010), que estudou os efeitos das folhas com a *Parkia platycephala Benth*, neste estudo a úlcera também foi induzida por etanol absoluto, porém realizado com extrato etanólico da espécie.

O efeito benéfico dos extratos neste trabalho pode ser dado a alguns constituintes químicos presentes. Nas plantas costuma ocorrer o metabolismo primário e secundário, do qual o primário é responsável basicamente nos processos essenciais da planta como a fotossíntese e a respiração (TAIZ e ZEIGER, 2004), já no metabolismo secundário ocorrem processos cujos produtos garantem vantagens para a sobrevivência e perpetuação da espécie vegetal no ecossistema, produtos estes de primordial importância quando se trata de plantas medicinais (SIMÕES e GUERRA, 2004), são caracterizadas por seus diferentes usos e aplicações tanto como medicamentos e ainda como inseticidas, herbicidas, na perfumaria ou na fabricação de corantes, entre outros (GARCÍA e CARRIL, 2009). A produção e o acúmulo dessas substâncias secundárias estão restritos a um número limitado de organismos especiais, sendo por esse motivo a gama de trabalhos com diversas espécies vegetais (WINK, 1990).

Em plantas, são divididos os metabólitos secundários em quatro grandes grupos: os terpenos, compostos fenólicos, alcaloides e os glicosídeos (GARCÍA e CARRIL, 2009). As principais classes de compostos com potencial gastroprotetor são os flavonoides, taninos e terpenos, visto que estão diretamente relacionados a atividade antioxidante, anti-inflamatória e cicatrizante. Os flavonoides e taninos fazem parte da classe dos compostos

fenólicos, sendo que os flavonoides apresentam atividades ansiolíticas, antiinflamatória, antiviral, antibacteriana, antifúngica, antiprotozoária, antioxidante e antitumoral relatada (MANTHEY e GROHMANN, 2001; FOURNET e MUÑOZ, 2002; MARDER e PALADINI, 2002).

Monteiro e colaboradores (2005) reforçam que os taninos contribuem em processos de cicatrização, queimaduras e inflamações, criando uma camada protetora (complexo tanino-proteína e/ou polissacarídeo) diante dos tecidos epiteliais lesionados, proporcionando que, logo abaixo dessa camada, o processo de reparação tecidual ocorra de forma natural. Quando se refere em doenças estomacais, o mecanismo de ação é bem parecido, com a produção de uma camada de tanino-proteína complexados que envolvem a mucosa estomacal.

A capacidade antioxidante das substâncias afeta diretamente na atuação da proteção gástrica, já que estes controlam a formação excessiva das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), que podem reagir com proteínas, lipídios e DNA, levando ao dano estrutural e/ou funcional nas enzimas, células e material genético (BARREIROS *et al.*, 2006), quando há uma limitação deste composto pode ocorrer lesões oxidativas de caráter acumulativo, o que acarreta em patologias, como por exemplo, doenças inflamatórias, câncer, alergias, doenças vasculares, entre outros, e uma disponibilidade dos antioxidantes pode interferir beneficemente diante das células da mucosa. Os tocoferóis (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C), polifenóis, selênio e carotenóides também atuam como antioxidantes (VALKO *et al.*, 2004).

A CA possui as flavonas 5- hidróxi- 7- metóxi-flavanona; beta- sitosterol; 5,7- dihidróxi-6- metilflavona e 5,7- dihidróxi-8- metilflavanona em suas partes aéreas (COELHO *et al.*, 2006). Por Pascoal (2015), ainda encontrados compostos como o ácido gálico, 2',4'- dihidroxi-6'-metoxichalcona (cardamonin), 2',4'-dihidroxi-5'-metil-6'-metoxichalcona, quercetina, quercitrina e miricitrina, que obtiveram sucesso como antinociceptiva e antiedematogênica dos extratos etanólico das folhas.

Por BROCHINI (1993), eles isolaram das folhas de marmelo (AE) os triterpenos oleanano-ursano urs-12-en-3 β ,28-diol e olean-12-en-3 β ,28-diol; 3 β -hidroxiurs-12-en-28-óico e 3 β -hidroxiolean-12-en-28-óico; 3 β ,23-diidroxiurs-12-

en-28-óico e 3 β ,23-diidroxiolean-12-en-28-óico, os triterpenos são um dos subtipos dos terpenos que conferem diversas atividades biológicas. Nessa espécie existe uma diversidade rica de metabólitos secundários de todas as classes.

A aroeira (ST) em estudo, possui em suas folhas como constituinte majoritário os triterpenos, destacando-se o simiarenol, um E:B-fried-hop-5-eno, e ácido 3-hidroximasticadienóico realizados em estudos de BACCHI (1986). E ainda os flavonoides 3-O-ramnosídeos de miricetina e quercetina, provenientes das folhas ligadas a capacidade antioxidante (Varella-Barca, AGNEZ-LIMA e MEDEIROS, 2007).

Por apresentar esses compostos químicos apresentados pela literatura através do metabolismo secundário dessas espécies e tantos outros ainda não estudados, além dos efeitos antioxidantes, foram de provável contribuição na atuação como agente gastroprotetores no estudo.

Bezerra (2009) relata que o etanol atua na solubilização do muco protetor e dessa forma deixa a mucosa indefesa à ação hidrolítica e proteolítica do ácido clorídrico e da pepsina. Ainda, o etanol pode induzir o aumento da secreção do ácido gástrico e através do contato direto, alterar a rede de vascularização local rompendo os vasos sanguíneos que irrigam a mucosa gástrica, desencadeando processos necrotizantes no tecido. Desta forma, mais parâmetros devem ser realizados, como por exemplo, pH e volume de suco gástrico, devem ser estudadas de forma a induzir prováveis vias envolvidas na gastroproteção do resultado deste trabalho.

A resposta gastroprotetora apresentada pelos três extratos quosos nesse protocolo experimental sugere que o extrato atua possivelmente aumentando a defesa da mucosa gástrica, o que possivelmente promove proteção frente a fatores agressores locais.

6.2 MODELO DE INDUÇÃO POR ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDE

É uma classe de medicamentos que tem como principal efeito adverso o aparecimento de lesões gástricas, sendo utilizada por mais de 30 milhões de pessoas, diariamente, em todo o mundo (LUZ *et al.*, 2006; SUNG *et al.*, 2009).

Para somar aos resultados obtidos anteriormente com o etanol, foi realizado o experimento com a indução de úlcera por AINE que aborda outros tipos de mecanismos. Os AINES como piroxicam, indometacina e aspirina induzem a formação de úlceras gástricas de maneira multifatorial e através de efeitos locais e sistêmicos.

Os mecanismos dos fármacos que são usados para diminuir as lesões gástricas causadas por AINEs descrito na literatura incluem abertura de canais de potássio ATP-dependentes, inibição de granulócitos elastase, aumento do óxido nítrico, diminuição da concentração de adrenalina e redução das proteínas de choque térmico (VANE & BOTTING, 1998; WALLACE, 2008; MUSSUMBA *et al.*, 2009).

Neste modelo, o uso do extrato das folhas das duas espécies apresentadas, tanto a *C. adamantium* como a *A. edulis*, não demonstrou atividade gastroprotetora por este modelo de indução, sendo que apenas o controle positivo (cimetidina) apresentou atividade em relação ao controle negativo (soro fisiológico) e aos demais grupos, assumindo seu papel de gastroproteção (Tabela 3), obtendo um valor de $p < 0,001$. Com valor de $F = 8,6018$ e $DMS = 0,88923$ para ARL e valor de $F = 7,2821$ e $DMS = 2,3354$ para ATL. Os restantes dos grupos não obtiveram resultados favoráveis.

Tabela 3. Área Total de Lesão (ATL, em mm^2) e Área Relativa de Lesão (ARL, em %) do ensaio com os quatro grupos, em modelo de indução por AINE, sendo ST= *S. terebinthifolius*, CA= *C. adamantium* e AE= *A. edulis*. Valores apresentados pela média \pm erro padrão ($n=7$).

Tratamentos	ATL (mm^2)	ARL (%)	Teste Tukey ($p \leq 0,05$)
CA	$3,462 \pm 0,680$	$1,290 \pm 0,247$	a
AE	$3,856 \pm 0,694$	$1,533 \pm 0,266$	a
Cimetidina *	$0,761 \pm 0,301$	$0,287 \pm 0,113$	b
Soro Fisiológico	$4,388 \pm 0,633$	$1,828 \pm 0,252$	a

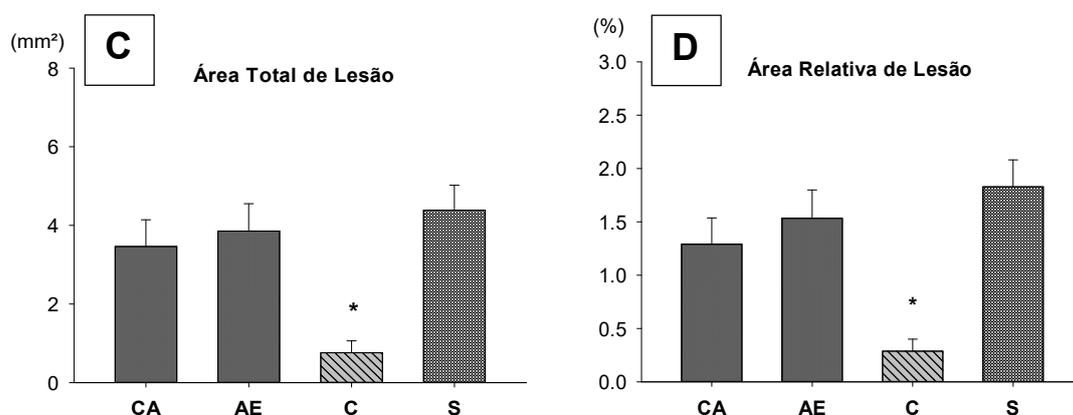
Teste Tukey: médias seguidas pelas mesmas letras minúsculas na VERTICAL não diferem estatisticamente entre si. * A ANOVA apresentou diferença significativa entre os grupos.

Estes resultados apontam que o tratamento com os extratos possui efeito insastifatório, uma vez que, diante da metodologia deste estudo em AINE não foi capaz de inibir a área ulcerada e apresentar um percentual semelhante ao do grupo da cimetidina, que é um fármaco de referência, e que apresentou um valor

em percentagem de redução de ulceração de 84,3% em relação ao grupo controle negativo pela ARL.

A representação de todos os grupos pode ser observada na Figura 17, mostrando a efetiva indução da úlcera sobre o modelo AINE pelo controle negativo, e a eficácia da cimetidina no modelo.

Figura 17. Representação da Área Total de Lesão (mm²) (C) e Área Relativa de Lesão (%) (D) do ensaio com *C. adamantium* (CA), *A. edulis* (AE), cimetidina (C) e soro fisiológico (S) em modelo de indução por AINE. Os valores estão representados pela média ± erro padrão (n=7). * A ANOVA apresentou diferença significativa entre os grupos.



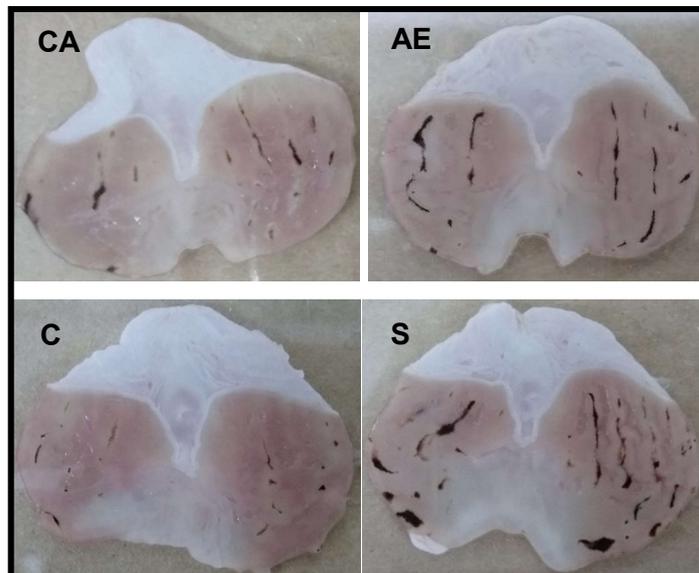
Fonte: Autor, 2020.

No estudo de Fernandes e colaboradores (2010), que também realizaram estudos com a indução de indometacina, também não obtiveram resultados satisfatórios na proteção da mucosa gástrica contra lesões induzidas por este modelo.

Por estudos de Lucena *et al.*, (2006); Coutinho *et al.* (2006) e Santos *et al.*, (2012) apresentaram efeito cicatrizante do extrato hidroalcoólico da casca do caule da aroeira (ST). Além disso, foi verificada a atividade antiulcerogênica do decocto da casca do caule (CARLINI *et al.*, 2010).

É possível observar a formação das úlceras nos dois extratos (CA e AE), em contraste com a cimetidina que apresentou poucos pontos de lesões. O controle com o soro fisiológico demonstrou a ineficiência na indução das úlceras sobre o modelo de AINE, já que suas repetições não obtiveram um padrão considerável para o sucesso na indução (Figura 18).

Figura 18. Ilustração com fotos de estômagos do ensaio com extrato de folhas de CA e AE, Cimetidina e Soro Fisiológico em modelos de indução por AINE. Foi escolhido apenas um estômago para representar cada grupo, somente para ilustrar a aparência dos resultados.



Fonte: Autor, 2020.

Apesar dos resultados, esse modelo experimental ainda não foi eficaz como no anterior, o modelo de AINE não funcionou, apresentado pelo controle negativo onde não houve o aparecimento de lesões de forma considerável para o sucesso do modelo, o que não deveria ocorrer caso o modelo fosse bem-sucedido, levando a questão da importância da padronização do modelo experimental.

Em análise separada com a *S. terebinthifolius*, que foi conduzida em comparação somente com o controle negativo, não se conseguiu realizar a efetiva indução de úlcera, o que foi evidenciado na quase ausência de lesões com o soro fisiológico, dessa forma, os dados deste extrato não foram inseridos no trabalho.

O embasamento referente aos estudos da atividade de compostos com propriedades gastroprotetora ocorre em princípio na demonstração da capacidade em agir na prevenção ou tratamento de lesões causadas por diferentes agentes, do qual tem-se uma preocupação subsequente a análise do mecanismo de ação pelo qual ocorre essa gastroproteção.

Diversos trabalhos já comprovam a eficiência dos flavonoides e taninos, encontrados nos vegetais contra fatores que afetam a mucosa gástrica e que já eram utilizados de maneira empírica pela população (GONZALEZ *et al.*, 2002),

e alguns autores (LAKSHMI e CHAUHAM, 1976; RAO *et al.*, 1976; SAIRAM *et al.*, 2001) relataram um efeito anti-úlceras para as saponinas. Tais propriedades, atuam de forma geral a elaborar prostaglandinas, que são substâncias vinculadas na produção de muco dificultando a formação de radicais livres atuando como antioxidantes, e dessa maneira fazem exercer a função de proteção ou mesmo a cicatrização (OKWU e JOSIA, 2006). Possivelmente, o efeito citoprotetivo promovido pelo extrato aquoso das folhas da guavira, da aroeira e do marmelo possam estar correlacionados com a presença de flavonoides e taninos presentes.

Outro fator importante a ressaltar foi o método de gavagem utilizado na metodologia, uma vez que há trabalhos que realizam via intraperitoneal, a utilização por gavagem pode ser justificada pelo segundo método de dano em AINE (página 48), neste tipo de administração ocorre dois mecanismos de ação: o efeito local sobre o estômago e o efeito sistêmico (geral), evidenciando maior eficácia do método de indução da úlcera por meio da dissociação dos AINEs na mucosa, em contrapartida o método via intraperitoneal que possui efeito rápido porém exclusivamente sistêmico.

7. CONCLUSÃO

Os extratos aquosos foliares das espécies de *Campomanesia adamantium*, *Schinus terebinthifolius* e *Alibertia edulis* a 10%, apresentaram uma notável atividade gastroprotetiva frente ao agente agressor da mucosa gástricas etanol, diminuindo a Área Total Lesionada (ATL). Em contrapartida, os extratos não apresentaram resultados favoráveis na capacidade de atuar ajudando no fator de proteção diante das drogas anti-inflamatórias não esteroidais como a indometacina, considerando a metodologia realizada neste estudo. No entanto, a úlcera não foi eficientemente induzida nesse modelo, o que provavelmente, deve-se ao fato de não ter se conseguido boa solubilidade do fármaco, o que pode ter interferido nos resultados obtidos.

O método de indução por etanol demonstrou, neste estudo, ser mais prático e de fácil realização, já que o controle negativo obteve grande área ulceração.

Os extratos indicam possuir compostos bioativos com potencial terapêutico frente a úlceras gástricas em modelos animais, podendo, futuramente, ser prováveis candidatos como medicamento fitoterápico, abrindo mais um campo de aplicação terapêutica para essas espécies vegetais já utilizadas popularmente, ampliando o leque de tratamento para distúrbios gástricos e contribuindo na investigação de espécies vegetais de interesse ao SUS. Entretanto, estudos complementares serão necessários inclusive aqueles voltados a melhor esclarecer a ação gastroprotetora destas espécies.

8. REFERÊNCIAS

- ABITBOL, R.A. Doença ulcerosa péptica. In: **Medstudents**: Rotinas de Clínica Médica. Disponível em: <http://www.medstudents.com.br/rotinas/clinmed/dup.htm>. Acesso em: 20 jan. 2019.
- ALICAN, I.; KUBES, P. A critical role for nitric oxide in intestinal barrier function and dysfunction. **The American J. of Physiology**. v.270, p.225-237, 1996.
- ALLEN A, GARNER A. Mucus and bicarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection. **Gut.**; v.21, p.249-262, 1980.
- ALPER, J. Ulcers as an infectious desiasse. **Science**, v.260, n. 9, p. 159-160, 1993.
- ALVES, E. A.; MOTA, J. H.; SOARES, T. S.; VIEIRA, M. C.; ZARATE, N. A. H. Estrutura e distribuição espacial de *Croton urucurana* Baill na fazendinha ecológica em Dourados- MS. São José dos Campos. In: **Encontro de iniciação científica e Encontro de pós-graduação**. Univap, 2006.
- ALVES, L. F. Produção de fitoterápicos no Brasil: História, problemas e perspectivas. **Rev. Virtual de Química**. V. 5, nº 3. 2013, 450- 513.
- ALVES, C. C. F.; OLIVEIRA, J. D.; ESTEVAM, E. B. B.; XAVIER, M. N.; NICOLELLA, H. D.; FRUTADO, R. A.; TAVARES, D. C.; MIRANDA, M. L. D. Antiproliferative activity of essential oils from three plants of the Brazilian Cerrado: *Campomanesia adamantium* (Myrtaceae), *Protium ovatum* (Burseraceae) and *Cardiopetalum calophyllum* (Annonaceae). **Braz. J. Biol.**, São Carlos, 2019.
- AMANO, Y., et al. Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of gastroduodenal ulcer scars: implications for clinical management of NSAIDs users. **BMC Res Notes**, 4, 2011, pp. 409.
- ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. **PR/GR/Lista de plantas medicinais autorizadas pela ANVISA e usadas no SUS**. Estadão- Portal do estado de São Paulo, 14 jun. 2019. Disponível em: < <http://patrocinados.estadao.com.br/medialab/projeto-navas/release-geral-lista-de-plantas-medicinais-autorizadas-pela-anvisa-e-usadas-no-sus/>> Acesso em 01 de nov. 2019.
- ANVISA. **Agência nacional de vigilância sanitária**. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeia/conceitos-e-definicoes>>. Acesso em 29 abr. 2020.
- AQUINO, D. F. S.; TIRLONI, C. A. S.; MENEGATI, S. E. L. T.; CARDOSO, C. A. L.; VIEIRA, S. C. H.; VIEIRA, M. C.; SIMONET, A. M.; MACÍAS, F. A.; JUNIOR, A. G. *Alibertia edulis* (L.C. Rich.) A.C. Rich – A potent diuretic arising from Brazilian indigenous species. **J. of Ethnopharmacology**. 196, 2017, 193–200.
- ARAKAWA, T., et al. Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: its pathophysiology and clinical relevance. **World J. Gastroenterol**, v.18, pp. 4811-4822, 2012.

- ARANTES, A.A.; MONTEIRO, R. A família Myrtaceae na estação ecológica de Panga, Uberlândia, MG. *Lundiana*, v.3, n.2, p.111-127. 2002.
- ASSIS JUNIOR, L. R.; GARCEZ, F. R.; GARCEZ, W. S.; DA ROSA GUTERRES, Z. Pregnanos e outros constituintes das raízes de *Macrosiphonia petraea* (A. St.-Hil.) Kuntze (Apocynaceae). **Rev. Química Nova**, v.36, n.4, p.519-523, 2013.
- ATAY, S.; TARNAWSKI, A. S. e DUBOIS, A. Eicosanoids and the stomach. **Prostaglandins Other Lipids Mediat.** v. 61, n. 3-4, p. 105-124, 2000.
- ATHERTON, J. C.; BLASTER, M. J. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. **J. of clinical Investigation**, v. 119, n. 9, p 2475, 2009.
- BACCHI, E.M. Ação anti-úlceras e cicatrizante de algumas plantas brasileiras. **Rev. Brasileira de Farmacognosia**, v.1, 1986, p.93-100.
- BAGCHI, D. et al. Stress, diet and alcohol-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate. **J. Appl. Toxicol.**, v. 18, n. 1, p. 3-13, 1998.
- BARATTO, L. C. Estudo químico-analítico e morfoanatômico de espécies medicinais brasileiras da família *Apocynaceae*: *Himatanthus lancifolius* (Müll Arg.) Woodson e *Rauvolfia sellowii* Müll Arg. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Paraná/ UFPR, Curitiba, 2010.
- BARROSO, G.M. Sistemática de angiospermas do Brasil. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa. 1984.
- BARROS, N. F.; SIEGEL, P.; SIMONI, C. Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: passos para o pluralismo na saúde. Departamento de Atenção Básica, Secretaria de Atenção à Saúde, **Ministério da Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 92 pp.
- BARBOSA FILHO, J.M., ALMEIDA, J.R.G.S., COSTA, V.C.O., CUNHA, E.V.L., SILVA, M.S., BRAZ FILHO, R. *Bowdichine*, a new *diaza-adamantane alkaloid* From *Bowdichia virgilioides*. **J. Asian Nat Prod Res.**, 6: 11 - 17. 2004.
- BARBOSA, L.C.A.; DEMUNER, A.J.; CLEMENTE, A.D.; PAULA, V.F.; ISMAIL, F.M.D. Seasonal variation in the composition of volatile oils from *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Rev. Química Nova**, v.30, 2007, p.1959-1965.
- BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M., DAVID, J.P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Rev. Química Nova**, 2006, 113-123.
- BARKUN, A.; LEONTIADIS, G. Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. **Am J. Med.** 2010, Apr;123(4):358-66.
- BEZERRA, S.B. Atividade gastroprotetora e antimicrobiana do extrato seco de *Matricaria recutita* (camomila) e do alfa-bisabolol: possíveis mecanismos de ação. Fortaleza. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado. Universidade Federal do Ceará, 2009.

BHATTARAM, V. A.; GRAEFE, U.; KOHLERT, C.; VEIT, M.; DERENDORF, H. Pharmacokinetics and Bioavailability of Herbal Medicinal Products. **J. Phytomedicine**. 2002.

BIAVATTI, M. W.; FARIAS, C.; CURTIUS, F.; BRASIL, L. M.; HORT, S.; SCHUSTER, L.; LEITE, S. N.; PRADO, S. R. T. Preliminary studies on *Campomanesia xanthocarpa* (Berg.) and *Cuphea carthagenensis* (Jacq.) J. F. Macbr. aqueous extract: weight control and biochemical parameters. **J. of Ethnopharmacology**, Amsterdam, v.93, n.2-3, p.385-389, 2004.

BITTENCOURT, P.F., ROCHA, G.A., PENNA, F.J., QUEIROZ, D.M. Gastroduodenal peptic ulcer and *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. **J. Pediatr.** (Rio J). 2006; 82:325-34.

BÍLIO, R. S. FENOLOGIA, GERMINABILIDADE E QUALIDADE DE SEMENTES DE *Alibertia edulis* Rich. E *Lafoensia pacari* St. Hill. Tese (doutorado) - Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Programa de pós-graduação em agricultura tropical, Cuiabá, 2018.

BLASER, M.J. Intrastrain differences in *Helicobacter pylori*: a key question in mucosal damage? **Ann Med**. p 559-63, 1995.

BLASER, M. J. CRABTREE, J. E. CagA and the outcome of *Helicobacter pylori* infection. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 106: p 565- 567, 1996.

BODE, C.; BODE, J.C. Alcohol's Role in Gastrointestinal Tract Disorders. **Alcohol Health & Research World**, 21 (1), p. 76-83, 1997.

BOLZANI, V. DA S.; TREVISAN, L. M. V.; YOUNG, M. C. M. Caffeic acid esters and triterpenes of *Alibertia macrophylla*. **Phytochemistry**, v. 30, n. 6, p. 2089-2091, 1991.

BORRELI, F. IZZO, A.A. The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. **Phytother Res.**, 14: 581-591. 2000.

BOSCOLO, O.H.; MENDONÇA-FILHO, R.F.W.; MENEZES, F.S.; SENNA-VALLE, L. The antioxidant power of some restinga plants cited as medicines. **Rev. Brasileira de Plantas Mediciniais**. 2007;9(1):8-12.

BRAGA, M. P.; SILVA, C. B.; INÊS, A.; ADAMS, H. Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. **Rev. saúde** (Santa Maria). Vol. 37, n.2, jul./dez. 2011.

BRAGA, L. L. B. C; Rocha, G. A.; Rocha, A. M. C.; Queiroz, D. M. M.; Fundamentos da Fisiopatologia da Úlcera Péptica e do Câncer Gástrico. p. 731-750. In: **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. São Paulo: Blucher, 2016.

BRANCO-NETO, M. L.; FILHO. J. M.; MALAFAIA, O.; DE OLIVEIRA, M. A.; CZEZKO, N. G.; AOKI, S.; CUNHA, R.; FONSECA, V. R.; TEIXEIRA, H. M.; AGUIAR, L. R. F. Avaliação do extrato hidroalcoólico de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.21, 2006.

BRANDÃO, M.G.L.; ZANETTI, N.N.S.; OLIVEIRA, P.; GRAEL, C.F.F.; SANTOS, A.C.P.; MONTE-MOR, R.L.M. Brazilian medicinal plants described by 19th

century European naturalists and in the official Pharmacopoeia. **J. of Ethnopharmacology**, v.120, p.141-148, 2008.

BRANDÃO, H. N.; DAVID, J. P.; COUTO, R. D.; NASCIMENTO, J. A. P.; DAVID, J. M. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Rev. Química Nova**, v.33, n.6, p.1359-1369, 2010.

BRASIL. Comissão Assessora de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Plantas Medicinais e Fitoterápicos. São Paulo, **Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo**, ed. 4, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decreto n. 5813 de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápico. Brasília: **Ministério da Saúde**; 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Fitoterápico e Plantas Medicinais. Brasília: **Ministério da Saúde**; 2017. Disponível em: < <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/737-acoes-e-programas/programa-de-fitoterapico-e-plantas-medicinais/41222-sobre-o-programa>> Acesso em 29 abr. 2020.

BRASIL. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira In: Sanitária ANdV, editor. Brasília: **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**; 2011. p. 126.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº88**, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre a Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos. DOU. Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar. 2004.

BROCHINI, C. B. Triterpenos de *Alibertia edulis* A. rich (Rubiaceae). Dissertação (Mestrado em Química Orgânica). Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1993.

BROCHINI, C. B.; MARTINS, D.; ROQUE, N. F.; BOLZANI, V. DA S. An oleanane acid from *Alibertia edulis*. **Phytochemistry**, v. 36, n. 5, p. 1293-1295, 1994.

BRUNTON, L.L.; LAZO J.S.; PARKER K.L. GOODMAN e GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. 11ª edição. Editora Mc Graw Hill, Rio de Janeiro, 2007.

BRZOZOWSLI, T. Experimental production of peptic ulcer, gastric damage and cancer models and their use in pathophysiological studies and pharmacological treatment - Polish achievements. **J. Physiology and Pharmacology** v. 54, p. 99-126, 2003.

BRZOZOWSLI, T.; KONTUREK, P.C.; PAJDO, R.; PTAK-BELOWSKA, A.; KWIECIEN, S.; PAWLIK, M.; DROZDOWICZ, D.; SLIWOWSKI, Z.; BRZOZOWSKI, B; KONTUREK, S. J.; PAWLIK, W. W. Physiological mediators in nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)- induced impairment of gastric mucosal defense and adaptation on nitric oxide and lipoxins. **J. Physiology and Pharmacology**, v. 59, p. 89-102, 2008.

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. *Dig. Dis. Sci.*, v. 7, p. 1417-22, 1999.

CABRAL, I. L. De Oliveira; ALBUQUERQUE, H. C. P.; DANTAS, R. S.; SANTOS, V. L. Avaliação da atividade gastroprotetora das espécies spondias tuberosa e spondias purpurea. **Anais I CONBRACIS**. Campina Grande: Ed. Realize, 2016. Disponível em: <<http://www.editorarealize.com.br/artigo/visualizar/18978>>. Acesso em: 14/08/2020 17:50.

CADIRCI, E.; SULEYMAN, H.; AKSOY, H.; HALICI, Z.; OZGEND, U.; KOC, A.; OZTURK, N. Effects of *Onosma armeniacum* root extract on ethanol-induced oxidative stress in stomach tissue of rats. **Chemico-Biological Interactions**, (170), p. 40–48. 2007.

CARDOSO, C. A. L.; SALMAZZO, G. R.; HONDA, N. K.; PRATES, C. B.; VIEIRA, M. C.; COELHO, R. G. Antimicrobial activity of the extracts and fractions of hexanic species (Myrtaceae). **J. Med. Food**, v. 13, n. 5, p. 1273-1276, 2010.

CARVALHO, M. M. C. M. Úlcera péptica: Etiopatogenia, diagnóstico, aspectos clínicos e tratamento. Universidade Fernando Pessoa. Faculdade Ciências da Saúde. Porto, 2013a.

CARVALHO, M. G.; MELO, A. G. N.; ARAGÃO, C. F. S.; RAFFIN, F. N.; MOURA, T. F. A. L. Schinus terebinthifolius Raddi: Chemical composition, biological properties and toxicity. **Brazilian J. of Medicinal Plants**, p 15, 158, 2013b.

CARVALHO, A. C. B.; BALBINO, E. E.; MACIEL, A.; PERFEITO, J. P. S. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Rev. Brasileira de Farmacognosia**. 18 (2):314-319, Abr./Jun. 2008.

CARVALHO, M. G.; FREIRE, F. D.; RAFFIN, F. N.; ARAGÃO, C. F. S.; MOURA, T. F. A. L. LC determination of gallic acid in preparations derived from *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Chromatographia Supplement**, v. 69, p. 249-53, 2009.

CARVALHO, N. C. C. Composição e atividade do puruí (*Alibertia edulis*) e bruxo da quaresma (*Annona crassiflora*), frutos comestíveis e aromáticos do cerrado amazônico. Tese (Doutorado). Universidade Federal do Pará, 2018.

CAMPELLO, J.P. e MARSAIOLI, A.J. Triterpenes of Schinus terebinthifolius. **Phytochemistry**, v. 13, 1974, p. 659-660.

CAMPOS FILHO, E.M. Plante as árvores do Xingu e Araguaia. Guia de Identificação (ISA). v.2, São Paulo, 2009.

CARLINI, E. A.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; RODRIGUES, E.; TABACH, R. Antiulcer effect of the pepper trees Schinus terebinthifolius Raddi (aroeira-da-praia) and Myracrodruon urundeuva Allemão, Anacardiaceae (aroeira-do-sertão). **Rev. bras. farmacogn.** Curitiba, 2010, v. 20, n. 2, p. 140-146, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2010000200001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 04 de fevereiro de 2020.

CASTRO, V. S.; LORENZI, H. Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, 2005. p. 260-261.

- CAVALHER-MACHADO, S.C.; ROSAS, E.C.; BRITO, F.A.; HERINGE, A.P.; OLIVEIRA, R.R.; KAPLAN, M.A.C.; FIGUEIREDO, M.R.; HENRIQUES, M.G.M.O. The anti-allergic activity of the acetate fraction of *Schinus terebinthifolius* leaves in IgE induced mice paw edema and pleurisy. **International Immunopharmacology**, v.8, 2008, p.1552–1560.
- CERUKS, M.; ROMOFF, P.; FÁVERO, O.A.; LAGO, J.H.G. Constituintes fenólicos polares de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). **Rev. Química Nova**, v. 30, 2007, p.597-599.
- CERUKS, M. et al. Constituintes fenólicos polares de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). **Rev. Química Nova**. v. 30, n. 3, p. 597-599, 2007.
- CERUKS, M.; ROMOFF, P.; FÁVERO, O.A.; LAGO, J.H.G. Constituintes fenólicos polares de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). **Rev. Química Nova**, 2007, v. 30, p.597-599.
- CHUANG, C.N. CHEN, M.C.Y.; SOLL, A.H. gastrin-Histamine interections: direct and paracrine elements. **Scand. J. Gastroenterol.**, v. 26, p. 95-103, 1991.
- CHERNOVIZ, P.L.N. A Grande Farmacopéia Brasileira. 19ª edição. 1920, reimpressão. **Ed. Itatiaia**, Belo Horizonte, 1996.
- COELHO, L. G. V. *Helicobacter pylori* e doenças gastroduodenais. **MICIS, M. Gastroenterologia & Hepatologia, Diagnóstico e Tratamento**, São Paulo: Lemos Editorial, p 313- 332, 1998.
- COELHO, V. P. M.; AGRA, M.F.; BARBOSA, M.R.V. Estudo farmacobotânico das folhas de *Tocoyena formosa* (Cham. & Schltld.) K.Schum. (Rubiaceae). **Rev. bras. farmacogn.** V.16, n.2, João Pessoa, 2006.
- COUTINHO, I.; COELHO, R. G.; CARDOSO, C. A. L.; HONDA, N. K. Flavanonas Isoladas das Folhas de *Camponesia adamantium* (Myrtaceae). XIX- SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, Salvador. Anais de Resumos. Salvador, 2006.
- COUTINHO, I. D. et al. Determination of phenolic compounds and evaluation of antioxidant capacity of *Campomanesia adamantium* leaves. **Eclét. Quím.**, São Paulo , v. 33, n. 4, p. 53-60, Dec. 2008.
- COIMBRA, R. Notas de Fitoterapia. 1 ed. de SILVA, C. da & ARAÚJO, S. A. Rio de Janeiro, 1942, p. 288.
- CORREA, M. P. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. Rio de Janeiro : Ministério da Agricultura, Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal. Brasília: IBDF, 1984. 6 v. il. p. 170-1.
- CRUZ, C. L. Livro Verde das Plantas Medicinais e Industriais do Brasil. Belo Horizonte, v. I e II, p. 864. 1965.
- Da MATTA, A.A. Flora Médica Brasiliense. 3ª edição. 1912, reimpressão. **Ed. Valer**, Manaus, 2003.
- Da SILVA, N. L. A.; MIRANDA, F. A. A.; CONCEIÇÃO, G. M. Triagem Fitoquímica de Plantas de Cerrado, da Área de Proteção Ambiental Municipal do Inhamum, Caxias, Maranhão. **Scientia Plena**, vol. 6, num.2, 2010.

De ROOS, B.; VAN DER WEG, G.; URGERT, R.; VEN DE BOVENKAMP, P.; CHARRIER, A.; KATAN, M. B. Levels of Cafestol, Kahweol, and Related Diterpenoids in Wild Species of the Coffee Plant *Coffea*. **J. Of Agriculture And Food Chemistry**, 1997, 45, 3065.

De SOUZA, J. C.; PICCINELLI, A. C.; AQUINO, D. F. S.; de SOUZA, V. V. Toxicological analysis and antihyperalgesic, antidepressant, and anti-inflammatory effects of *Campomanesia adamantium* fruit barks. **Nutr. Neurosci.** 2014.

DEL-SOLDATO, P.; FOSCHI, D.; VARIN, L.; DANIOTTI, S. Comparison of the gastric cytoprotective properties of atropine, ranitidine and PGE2 in rats. **European J. of Pharmacology**, 106, p. 53-58. 1985.

DI STASI, L.C., HIRUMA LIMA, C.A. Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica. São Paulo: **Ed. UNESP**, p.323-330. 2002.

DIXON, R.A.; Dey PM, Lamb CJ. Phytoalexins: enzymology And molecular biology. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 55:1 - 69. 1983.

DONATINI, R. S.; ISHIKAWA, T.; BARROS, S.B.M.; BACCHI, E.M. Atividades antiúlcera e antioxidante do extrato de folhas de *Syzygium jambos* (L.) Alston (Myrtaceae). **Braz. J. Pharmacogn.** v.19, n.1^a, p.89-94, 2009.

DUDEJA, V. et al. The role of heat shock proteins in gastrointestinal diseases. **Gut** [S.I.], v. 58, n. 7, p. 1000-1009, 2009.

DURIGAN, G. et al. Plantas do cerrado paulista: imagens de uma paisagem ameaçada. São Paulo: Páginas & Letras, 2004. 475 p.

DUSSE, L. M. S. A., VIEIRA, L. M., & CARVALHO, M. D. G. Revisão sobre óxido nítrico. **J. Bras Patol Med Lab**, v. 39, n. 4, p. 435-50, 2003.

DUKE JA, BOGENSCHUTZ-GODWIN MJ, CELLIER J, DUKE PAK. **CRC handbook of medicinal spices**: Boca Raton, London New York Washington, D.C.; 2003.

EHRENFRIED C.A. et al. Estudo químico de *Campomanesia adamantium* guiado por testes de atividade vasorrelaxante. In: ENCONTRO DE QUÍMICA DA REGIÃO SUL, 17, 2009. FUFGRS, 18 a 20 de novembro de 2009.

EL-MASSRY, K.F.; EL-GHORAB, A.H.; SHAABAN, H.A.; SHIBAMOTO, T. Chemical compositions and antioxidant/antimicrobial activities of various samples prepared from *Schinus terebinthifolius* leaves cultivated in Egypt. **J. Agric. Food. Chem.**, v. 57, n. 12, p. 5265-5270, 2009.

EL MESALLAMY, H. O., EL-DEMERDASH, E., HAMMAD, L. N., & EL MAGDOUB, H. M.L. Effect of taurine supplementation on hyperhomocysteinemia and markers of oxidative stress in high fructose diet induced insulin resistance. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 2, n. 1, p. 46, 2010.

FALCÃO, H.S. Avaliação da atividade antiulcerogênica do extrato etanólico bruto e fase clorofórmica obtidos das partes aéreas de *Praxelis clematidea* (Griseb.) R. M. King & H. Robinson em modelos animais. João Pessoa. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado. Universidade Federal da Paraíba, 2007.

- FARIA, F.M.; ALMEIDA, A.C.A.; FERREIRA, A.; DUNDER, R.J.; TAKAYAMA, C.; SILVA, M.S.; SILVA, M.A.; VILEGAS, W.; ROZZA, A.L.; PELLIZZON, C.H.; TOMA, W.; SOUZA-BRITO, A.R.M. Mechanisms of action underlying the gastric antiulcer activity of the *Rhizophora mangle* L. **J. Ethnopharmacology**, v.139, p.234– 243, 2012.
- FERNANDES, H. B.; SILVA, F. V.; PASSOS, F. F. B.; BEZERRA, R. D. S.; CHAVES, M. H.; OLIVEIRA, F. A.; OLIVEIRA, R. C. M. Gastroprotective effect of the ethanolic extract of *Parkia platycephala* Benth leaves against acute gastric lesion models in rodents. **Biol Res**. v. 43. p. 451-457. 2010.
- FERREIRA, M. P.; NISHIJIMA, C. M.; SEITO, L. N.; DOKKEDAL, A. L.; LOPESFERREIRA, M.; DI STASI, L. C.; VILEGAS, W.; HIRUMA-LIMA, C.; Gastroprotective effect of *Cissus sicyoides* (Vitaceae): Involvement of microcirculation, endogenous sulfhydryls and nitric oxide. **J. Ethnopharmacol.**, v. 117, p. 170-174, 2008.
- FERREIRA, L. C.; GRABE-GUIMARÃES, A.; de PAULA, C. A.; MICHEL, M. C.; GUIMARÃES, R. G.; REZENDE, S. A.; de SOUZA FILHO, J. D.; SAÚDE-GUIMARÃES, D. A. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Campomanesia adamantium*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 145, n. 1, p. 100-108, 2013.
- FIGUEREDO, C. A.; GURGEL, I. G. D.; JUNIOR, G. D. G. A política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis Rev. de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 2014, 24 [2]: 381-400.
- FIORUCCI, S.; ANTONELLI, S.; MORELLI, A. Mechanism of non-steroidal anti-inflammatory drug-gastropathy. **Digestive and Liver Disease**, 33 (2), p. 35-43. 2001.
- FLEMSTRÖM, G.; ISENBERG, JI. Gastroduodenal Mucosal Alkaline Secretion and Mucosal Protection. **News Physiol. Sci.**, v. 16, p. 23-28, 2001.
- FOCK, K. M.; ANG, T. L. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. **J. Gastroenterol**, v. 25: p. 479- 486, 2010.
- FOURNET, A.; Munoz, V. Natural products as trypanocidal, antileishmanial and antimalarial drugs. **Current Topics Medical Chemistry**, 2002, 1215-1237.
- FRANCO, E. S. Estudo do efeito gastroprotetor de extratos e de frações semipurificadas de *Chresta martii* (DC.) *H. Rob.* e identificação do seu composto majoritário. Tese (doutorado), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014.
- FUJIOKA, T., HONDA, S., TOKIEDA, M. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma in animal models. **J. Gastroenterol Hepatol**. 2000; 15 Suppl:D55-9.
- GARCÍA, A. A.; CARRIL, E. Pérez-Urria. Metabolismo secundario de plantas. **Reduca** (Biología). Serie Fisiología Vegetal. 2 (3): 119-145, 2009.
- GILBERT, B.; R. FAVORETO. *Schinus terebinthifolius Raddi*. **Rev. Fitos**, vol. 6-nº01, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Far - Manguinhos/FIOCRUZ, 2011.

GLAVIN, G.B.; SZABO, S. Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. **The FASEB J.**, 6, p. 825-831. 1992.

GONZALEZ, F.G.; FIORUCCI, S.; DE LIMA, O. M. JR.; MENCARELLI, A.; PALAZZETTI, B.; DISTRUTTI, E.; MCKNIGHT, W.; DICAY, M.; MA, L.; ROMANO, M.; MORELLI, A.; DI STASI, L.C. Anti-ulcerogenic and analgesic activities of the leaves of *Wilbrandia ebracteata* in mice. **Phytomedicine** 9: 125-134. 2002.

GONZALES, E. et al., Gastric cytoprotection of bolivian medicinal plants. **J. Ethnopharmacol.**, v. 70, p. 329-333, 2000.

GRAHAM, D.Y. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. **Gastroenterology**. 1989; 96(2 Pt 2 Suppl):615-25.

GUERRA, M. J. M.; BARREIRO, M. L.; RODRÍGUEZ, Z. M.; RUBALCABA, Y. Actividad Antimicrobiana de um extracto fluido al 80% de *Schinus terebinthifolius Raddi* (COPAL). **Rev. Cubana de Plantas Medicinales**, v.5, 2000, p.23-25.

GUPTA, M.P.; MONGE, A.; KARIKAS, G.A.; LOPEZ de CERAIN, A.; SOLIS, P.N.; De LEON, E.; NORIEGA, Y. Screening of Panamanian medicinal plants for brine shrimp toxicity, crown gall tumor inhibition, cytotoxicity and DNA intercalation. **Int. J. Pharmacogn.** 34 (1), 19–27. 1996.

GYIRES, K.; TOTH, V.E.; ZADORI. Gastric mucosal protection: from the periphery to the central nervous system. **J. Of Phys. And Pharm.** v. 66, p.319-329, 2015.

HARRIS, A.; MIISIEWICZ, J.J. ABC of the upper gastrointestinal tract: management of *Helicobacter pylori* infection. **BMJ**, 2001; 323:1047-50.

HENRIQUES, A. T.; LIMBERGER, R. P.; KERBER, V. A.; MORENO, P. R. H. Alcaloides: generalidades e aspectos básicos. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis: UFSC, 2003. cap. 29, p.765-792.

HERNANDES, L. S. Farmacologia e fitoquímica dos extratos de *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq., direcionados à atividade antiúlcera. Dissertação (mestrado), Universidade de São Paulo. 2010.

HERNANDEZ-DIAZ, S.; RODRIGUEZ, L. A. G. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: Review of epidemiologic studies. **J. of Clinical Epidemiology** [S.l.], v. 55, n. 2, p. 157-163, Feb 2002.

HIRUMA LIMA, C.A., CALVO, T.R., RODRIGUES, C.M., ANDRADE, F.D.; VILELAS, W., SOUZA BRITO, A.R.M. Antiulcerogenic activity of *Alchornea castaneaefolia*: effects on somatostatin, gastrin and prostaglandin. **J. Ethnopharmacol** 104: 215-224. 2006.

HIRUMA-LIMA, C. A.; MOTA, K. S. L.; DIAS, G. E. N.; PINTO, M. E. F. LUIZ-FERREIRA, A.; SOUZA-BRITO, A. R. M. BARSOSA-FILHO, J. M.; BATISTA, L.

- M. Flavonoids with Gastroprotective activity. **Rev. Molecules**, 14, p. 979-1012, 2009.
- HOCKING, M.G. A Dictionary of Natural Products. Plexus Publishing, **Medford**. 1997.
- HOLZER, P.; LIPPE, I. T. Stimulation of afferent nerve endings by intragastric capsaicin protects against ethanol-induced damage of gastric mucosa. **Neuroscience**, v. 27, p. 981-987, 1988.
- IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to humans. V.61. *Schistosomes*, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, **International Agency for Research on Cancer**, 1994.
- INSTITUTO PLANTARUM. **Viajem ao Alto Paranaíba – MG**. Disponível em: <<http://www.plantarum.com.br/altoparnaiba2005.html>>. Acesso em 06 de jan. de 2019.
- International Agency for Research on Cancer, *Schistosomes*, liver flukes and *Helicobacter pylori*. **Lyon: IARC**; 1994. 270 p.
- ISHIKAWA, T.; DONATINI, R.S.; DIAZ, I.E.C.; YOSHIDA, M.; BACCHI, E.M.; KATO, E.T.M. Evaluation of gastroprotective activity of *Plinia edulis* (Vell.) Sobral (Myrtaceae) leaves in rats. **J. Ethnopharmacol.**, v.118, p.527–529, 2008.
- ISCHKANIAN, P. C.; PELICIONI, M. C. F. Challenges os complementary and alternative medicine in the SUS aiming to health promotion. **J. of Human Growth and Development**, 2012, 233- 238.
- JAHOVIC, N.; ERKANLI, G.; ISERI, S.; ARBAK, S.; ALICAN, I. Gastric protection by α -melanocyte-stimulating hormone against ethanol in rats: Involvement of somatostatina. **Life Sciences**, São Paulo, v. 80, p. 1040 - 1045, 2007.
- JOHANN, S.; PIZZOLATTI, M.G.; DONNICI, C.L.; RESENDE, M.A. Antifungal properties of plants used in Brazilian traditional medicine against clinically relevant fungal pathogens. **Brazilian J. of Microbiology**, v.38, 2007, p.632-637.
- JORGE, L.I.F.; MARKMANN, B.E.O. Exame químico e microscópico de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira). **Rev. Ciênc. Farm.** São Paulo, v. 17, p. 139-145, 1996.
- JUNIOR, V. F. V.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas Medicinais: Cura Segura? **Rev. Química nova**, vol. 28, nº. 3, 519- 528, 2005.
- JUNIOR, D. S. GERMINAÇÃO DE SEMENTES DE AROEIRA-VERMELHA (*Schinus terebinthifolius* Raddi) SOB CONDIÇÕES DE ESTRESSE E APÓS SECAGEM. Monografia, Universidade Federal do Espírito Santo, 2012.
- KATAOKA, V. M. F.; MELO, A. M.; EBERHARDT, G. N.; CARDOSO, C. A. L. Avaliação da composição química e atividade antimicrobiana dos extratos etanólicos das cascas dos frutos e das folhas de *Campomanesia adamantium*. In: Simpósio Nacional do Cerrado e Simpósio Internacional Savanas Tropicais, Brasília. Anais. Brasília: Embrapa Cerrados, 2008.
- KAWABATA, A. Gastrointestinal functions of proteinase-activated receptors. **Life Science**. v.74, p.247-254, 2003.

- KAWASHIMA, K.; ISHIHARA, S.; RUMI, M. A. K.; MORIYAMA, N.; KAZUMORI, H.; SUETSUGU, H.; SATO, H.; FUKUDA, R.; ADACHI, K.; SHIBATA, M.; ONODERA, S.; CHIBA, T.; KINOSHITA, Y. Localization of calcitonin gene-related peptide receptors in rat gastric mucosa. **Peptides**. v.23, p.955–966, 2002.
- KAUNITZ, J. D. & AKIBA, Y. Gastroduodenal mucosal defense: role of endogenous mediators. **Current Opinion in Gastroenterology**. v.20, p.526–532, 2004.
- KAHRAMAN, A. et al. The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesions. **Toxicology**, v. 183, n. 1-3, p. 133-142, 2003.
- KAGAWA, H. K.; YAOI, T.; BROCCHERI, L.; McMILLAN, R. A.; ALTON, T.; TREND, J. The composition, structure and stability of a group II chaperonin are temperature regulated in a hyperthermophilic archaeon. **Molecular Microbiology**, 143–156. 2003.
- KHAZAEINIA, T.; JAMALI, F. Effect of drug release rate on therapeutic outcomes: formulation dependence of gastrointestinal toxicity of diclofenac in the rat. **Inflammopharmacology** [S.I.], v. 12, n. 1, p. 69-80, 2004.
- KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M. L.; MELLO, J. C. P. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Rev. de ciências farmacêuticas básica e aplicada**. 2009; 30(3):241-248.
- KODAIRA, M.S.; ESCOBAR, A.M.U.; GRISI, S. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência. **Rev. Saúde Pública**. 2002; 36:356-69.
- KONTUREK, P. C. H.; DUDA, A.; BRZOSOWSKI, T. KONTUREK, S. J.; KWIECIEN, 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 J. of Gastroenterology**. v.35, p.452-463, 2000.
- KOIKE, K.; CORDELL, G. A.; FARNSWORTH, N. R.; FREER, A. A.; GILMORE, C. J.; SIM, G. A. New cytotoxic diterpenes from *Rondeletia panamensis* (Rubiaceae). **Tetrahedron**, v. 36, n. 9, p. 1167-1172, 1980.
- KONTUREK, P. C.; KONTUREK, J. S.; OCHIMANSKI, W. Neuroendocrinology of gastric H⁺ and duodenal HCO₃ secretion: the role of brain-gut axis. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 499, p. 15-27, 2004.
- KRITCHEVSKY, D.; CHEN, S. C. Phytosterols - health benefits and potential concerns: a review. **Nutr. Res.**, v. 25, p. 413-428, 2005.
- KUIPERS, E. J. Relationship Between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 12 (Suppl): p. 25- 36, 1998.
- KURATA, J. H. Ulcer epidemiology: an overview and proposed research framework. **Gastroenterology**, 1989; 96:569-80.

KUMAR DAS, S., VASUDEVAN, D.M. "Alcohol-induced oxidative stress." Department of Biochemistry, Amrita Institute of Medical Sciences, Elamakkara P.O. Cochin 682 026, Kerala, India, 2007.

KWIECIEN, S.; BRZOWSKI, T.; KONTUREK, P. C.; KONTUREK S. J. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions. **J. of Physiology and Pharmacology**. v.53, p.761-73,2002.

LANZONI, T.A. Efeito de extratos das folhas de *Schinus terebinthifolius Raddi* (Aroeira) sobre lesões transfixantes induzidas na língua de ratos. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Universidade Católica de Paraná, Curitiba, 2007.

LAINÉ, L.; TAKEUCHI, K.; TARNAWSKI, A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: Bench to bedside. **Gastroenterology**, v. 135, n. 1, p. 41-60, Jul. 2008.

LANSOPRAZOL, Dr. Adriano Pinheiro Coelho. São Bernardo do Campo - SP, EMS S/A. Bula de remédio.

LAKSMI, V.; CHAUHAM, J.S. Chemical examination of seeds of *Amomum subulatum*. **J. of Indian Chemical Society**, 1976. 53, 633.

LAWRENCE, B. A discussion of *Schinus molle* and *Schinus terebinthifolius*. **Perfumer & Flavorist**, v. 9, p. 65-69, 1984.

LEE, E.B.; HYUN, J.E.; LI, D.W.; MOON, Y.I. Effects of *Opuntia ficus-indica* var, Saboten Stem on Gastric Damages in Rats. **Archives of Pharmacal Research**, 25 (1), p. 67-70. 2002.

LENZI, M.; ORTH, A. I. Caracterização funcional do sistema reprodutivo da aroeiravermelha (*Schinus terebinthifolius Raddi*), em Florianópolis, SC, Brasil. **Rev. Brasileira de Fruticultura**, 2004, 26, 198.

LIMA, M.R.F.; LUNA, J.S.; SANTOS, A.F.; ANDRADE, M.C.C.; SANT'ANA, A.E.G.; GENET, J.P.; MARQUES, B.; NEUVILLE, L.; MOREAU, N. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. **J. Ethnopharmacol**, Limerick, v. 105, p. 137-147, 2006.

LIMA, L. B.; VASCONCELOS, C. F. B.; MARANHÃO, H. M. L.; LEITE, V. R.; FERREIRA, P. A.; ANDRADE, B. A.; ARAÚJO, E. L.; XAVIER, H. S.; LAFAYETTE, S. S. L.; WANDERLEY, A. G. Acute and subacute toxicity of *Schinus terebinthifolius* bark extract. **J. of Ethnopharmacology**, v. 126, p. 468-73, 2009.

LIEBER, C.S. Gastric Ethanol Metabolism and Gastritis: Interactions with Other Drugs, *Helicobacter pylori*, and Antibiotic Therapy (1957-1997)-a Review. Alcoholism: **Clinical and Experimental Research**, 21(8), p. 1360-1366. 1997.

LORENZI, H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. **Nova Odessa**: Plantarum, 1992. 2. v. il.

LORENZI, H., ABREU-MATOS, F.J. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. **Nova Odessa**: Instituto Plantarum, 2002.

- LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas Medicinais do Brasil Nativas e Exóticas. 2 ed ed. **Nova Odessa**, São Paulo: Instituto Plantarum; 2008.
- LORENZI, H. Árvores brasileiras - manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. 5. ed. **Instituto Plantarum**, v. 1, p 384, 2008.
- LORENZI, H. et al. Frutas brasileiras e exóticas cultivadas (de consumo in natura). São Paulo: **Plantarum**, 2006. 640p.
- LOGUERCIO, C.; TARANTO, D.; BENEDEUCE, F.; DEL VECCHIO BLANCO, C.; DE VICENTIIIS, A.; NARDI, G.; ROMANO, M. Glutathione prevents etanol induced gastric mucosal damage and depletion of sulfhydryls compounds in humans. **Gut**, 34, p. 161-165. 1993.
- LOPES, M. N.; MAZZA, F. C.; YOUNG, M. C. M.; BOLZANI, V. DA S. Complete Assignments of ¹H and ¹³C-NMR spectra of the 3,4-*seco*-triterpene canaric acid isolated from *Rudgea jasminoides*. **J. Braz. Chem. Soc**, v. 10, n. 3, p. 237-240, 1999.
- LÓPES, I.; POZO, J.; GUTIÉRREZ, J. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica. **Granada**, 2004, p.6.
- LUCIANO, J. H. S.; LIMA, M. A. S.; SOUZA, E. B.; SILVEIRA, E. R. Chemical constituents of *Alibertia myrciifolia* Spruce ex K. Schum. **Biochem. Syst. Ecol.**, v. 32, n. 12, p. 1227-1229, 2004.
- LUCEY, M.R.; YAMADA, T. Biochemistry and physiology of gastrointestinal somatostatin. **Dig. Dis. Sci**, v.34, p. 5S-13S, 1989.
- LUZ, T. C. B.; ROZENFELD, S.; LOPES, C. S.; FAERSTEIN, E. Fatores associados ao uso de antiinflamatórios não esteroides em população de funcionários de uma universidade no Rio de Janeiro: Estudo Pró-Saúde. **Rev. Bras Epidemiol**; 9(4): 514-26. 2006.
- LUCENA, P. L. H.; RIBAS-FILHO, J. M.; MAZZA, M.; CZECZKO, N. G.; DIETZ, U. A.; CORREA-NETO, M. A.; HENRIQUES, G. S.; SANTOS, O. J.; CESCHIN, A. P. THIELE, E. S. Evaluation of the aroreira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) in the healing process of surgical incision in the bladder of rat. **Acta Cirúrgica Brasileira**, 21: 46-51, 2006.
- MACMICKING, J., XIE, Q. W., & NATHAN, C. Nitric oxide and macrophage function. **Annual review of immunology**, v. 15, n. 1, p. 323-350, 1997.
- MADALOSSO, R. C. AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA E DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DE EXTRATOS DE *Campomanesia lineatifolia* Ruiz & Pav. EM ROEDORES. Dissertação (mestrado), Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte- MG, 2011.
- MAHATO, S. B.; SEN, S. Advances in triterpenoids research, 1990-1994. **Phytochemistry**, v. 44, n. 7, p. 1185-1236, 1997.
- MALIK, M.S. et al. Studies on the essential oil of *Schinus terebinthifolius*. **Science International**. v. 6, n. 4, p. 351-352, 1994.

MANTHEY, J.A.; GROHMANN, K. Biological properties of citrus flavonoids pertaining to cancer and inflammation. **Current Medicinal Chemistry**, 2001, 135-153.

MARQUES, D.A.; FOGLIO, M.A.; MORGANTE, P.G.; SLUYS, M.A.V.; SHEPHERD, S.L.K. Biotechnology approaches for production of antiulcerogenic dihydro-epideoxyarteannuin B isolated from *Artemisia annua* L. **Rev. Bras Farmacogn.** 16: 291-299. 2006.

MARQUES, M. C. S.; HAMERSKI, L.; GARCEZ, F. R.; TIEPPO, C.; VASCONCELOS, M.; TORRES-SANTOS, E. C.; GARCEZ, W. S. In vitro biological screening and evaluation of free radical scavenging activities of medicinal plants from the Brazilian Cerrado. **J. Medicinal Plants Research**, v. 7, n. 15, p. 957-962, 2013.

MARSHALL, B.J.; WARREN, J.R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **Lancet**. 1983; 1:1273-5.

MARDER, M.; PALADINI, A.C. GABA(A)-Receptor ligands of flavonoid structure. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002, 853-867.

MATTOS P. E. O. Validação pré-clínica das atividades antinociceptiva, antiinflamatória, cicatrizante e antiespasmódica do latex de *Croton urucurana* Baillon (Sangra Dagua). Cuiabá, 131p. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal de Mato Grosso, 2001.

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

MATSUO, A.L. et al. α -Pinene isolated from *Schinus terebinthifolius* Raddi induces apoptosis and confers antimetastatic protection in a melanoma model. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 411, n. 2, p. 449-454, 2011.

MÉGRAUD, F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterol Clin North Am** 1993; 22:73-88.

MENEGATI, S. E. L. T. Avaliação da atividade antioxidante e dos perfis toxicológico e genotóxico do extrato aquoso das folhas de *Alibertia edulis* (Rich.) A. Rich. ex DC.. 2016. 70 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral/Bioprospecção) – Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, MS, 2016.

MENDONCA, L. A. B. M. *et al.* Toxicity and phytochemistry of eight species used in the traditional medicine of sul-mato-grossense, Brazil. **Braz. J. Biol.**, São Carlos, 2019.

MILLS, S.; BONEE, K.; Principles and Practice of Phytotherapy. **Churchill Livingstone**: Edinburgh, 2000.

MINCIS, M. et al. Etanol e o Trato Gastrointestinal. **Arq. Gastroentrol.**, v. 32, p. 131-139, 1995.

MIZUI, T.; DOTEUCHI, M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. **J. Pharmacol.** Japan. 33, 939-945, 1983.

MOURA-COSTA, G.F.; NOCCHI, S.R.; CEOLE, L.F.; MELLO, J.C.P.D.; NAKAMURA, C.V.; DIAS FILHO, B.P. Antimicrobial activity of plants used as medicinals on an indigenous reserve in Rio das Cobras, Parana, Brazil. **J. of Ethnopharmacology**. 2012;143(2):631-8.

MOURA, F.T.; VIEIRA, M.A.R.; FACANALI, R.; HABER, L.L.; OLIVEIRA, F.; MARQUES, M.O.M. Caracterização química do óleo essencial de *Schinus terebinthifolia* Raddi (Aroeira vermelha). In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE ÓLEOS ESSENCIAIS, 4. 2007, Fortaleza. Anais. Fortaleza, 2007.

MONTANARI, T. Histologia: Texto, atlas e roteiro de aulas práticas. 3ª ed. Porto Alegre: edição do autor, 2016. Disponível em < <http://www.ufrgs.br/livrodehisto/>> Acesso em 16 de nov. de 2019.

MONTEIRO, J.M.; ALBUQUERQUE, U.P.; ARAÚJO, E.L. Taninos: uma abordagem da química à ecologia. **Rev. Quim. Nova**, v. 28, n. 5, p. 892-896, 2005.

MONTROSE, M. H.; yasutada, a.; TAKEUCHI, K.; KUANITZ, J. **Gastrointestinal mucosal defense**. In JOHNSON, L.R. (ed) New York: Academic Press, p. 1259-1291, 2006.

MORTON, J. F. Brazilian Pepper: Its impact on people, animals and the environment. **Economy Botany**, v. 32, p. 353-9, 1978.

MRTÍNEZ, M.J.A.; GONZÁLEZ, N.; BETANCOURT-BADELL, J. Actividad antimicrobiana del *Schinus terebinthifolius* Raddi (copal). **Rev. Cubana de Plantas Medicinales**, v.1, 1996, p.37-39.

MUSUMBA, C. et al. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics** [S.l.], v. 30, n. 6, p. 517-531, Sep., 2009.

NAGASAMPAGI, B. A.; ROWE, J. W.; SIMPSON, R.; GOAD, L. J. A fração lipídica da semente do café. Sterols of coffee. **Phytochemistry**, v. 10, n. 5, p. 1101-1107, 1971.

NIETO, Y. Protocolo terapéutico de la úlcera péptica. **Medicine**. 11:179-82. 2012.

NOMURA, A.; STEMMERMANN, G.N.; CHYOU, P.H.; KATO, I.; PEREZ-PEREZ, G.I. Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. **N Engl J. Med**. 1991; 325: 1132-6.

OHNO, I.; KOYAMA, H.; ONISHI, Y.; TAKENAKA, D.; NOGAMI, M.; YOSHIKAWA, T.; MATSUMOTO, S.; KOTANI, Y.; SUGIMURA, K. NON-small cell lung cancer: whole-body MR examination for M-stage assessment-utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. **Radiology**, 248 (2):643-54, 2008.

OKWU, D.E.; JOSIA, C. Evaluation of the chemical composition of two Nigerian medicinal plants. **African Journal of Biotechnology**, v.5, n.4, p.357-61, 2006.

OLEA, R. S. G.; ROQUE, N. F.; BOLZANI, V. DA S. Acylated flavonol glycosides and terpenoids from the leaves of *Alibertia sessilis*. **J. Braz. Chem. Soc**, v. 8, n. 3, p. 257-259, 1997.

OLIVEIRA, M. J. R.; SIMÕES, M. J. S.; SASSI, C. R. R. Fitoterapia no sistema de saúde pública (SUS) no estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Botucatu, v.8, n.2, p.39-41, 2006.

OLIVEIRA, A. F.; CARVALHO, J. R.; COSTA, M. F. S.; LOBATO, L. C. P.; SILVA, R. S.; SCHARAMM, J. M. A. Estimativa da Prevalência e da Mortalidade por Complicações da Úlcera Péptica, Brasil 2008: uma proposta metodológica. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 24 (1): 145- 154, jan- mar 2008.

ORSI, P.R.; BONAMIN, F.; SEVERI, J.A.; SANTOS, R.C.; VILEGAS, W.; HIRUMALIMA, C.A.; DI STASI, L.C. *Hymenaea stigonocarpa* Mart. ex Hayne: A Brazilian medicinal plant with gastric and duodenal anti-ulcer and antidiarrheal effects in experimental rodent models. **J. Ethnopharmacology**, v.143, p.81–90, 2012.

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 ethanolinduced gastric mucosa injury. **World Journal of Gastroenterology**, Washington, v. 14, p. 5857-5867, 2008.

PASCOAL, A. C. R. F. *Campomanesia adamantium* e *Campomanesia guaviroba*: fitoquímica e estudo in vitro e in vivo visando a determinação da atividade biológica e toxicidade. 2015. 197 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Campinas, SP.

PASCOAL, A. C. R. F.; ERENFRIED, C. A.; EBERLIN, M. N.; STEFANELLO, M. E. A.; SALVADOR, M. J. Free radical scavenging activity, determination of phenolic compounds and HPLC-DAD/ESI-MS profile of *campomanesia adamantium* leaves. **Nat. Prod. Commun**, 2011, 6, p. 969-972.

PAULO, P. T. C.; DINIZ, M. F. F. M.; MEDEIROS, I. A.; MORAIS, L. C. S. L.; ANDRADE, F. B.; SANTOS, H. B. Ensaios clínicos toxicológicos, fase I, de um fitoterápico composto (*Schinus terebinthifolius* Raddi, *Plectranthus amboinicus* Lour e *Eucalyptus globulus* Labill). **Rev. Brasileira de Farmacognosia**. 19(1A): Jan./Mar. 2009.

PAVAN, Fernando Rogério et al . Evaluation of anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of *Campomanesia adamantium* (Myrtaceae). **Rev. Quím. Nova**. São Paulo , v. 32, n. 5, p. 1222-1226, 2009 .

PERRINO, B. A. Regulation of gastrointestinal motility by Ca^{2+} /calmodulin-stimulated protein kinase II. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 510, p. 174-181, 2011.

PIHAN, G.; REGILLO, C.; SZABO, S. Free radicals and lipid peroxidation in ethanol- or aspirin-induced gastric mucosal injury. **Digestive Diseases and Sciences**, 32 (12), p. 1395-401, 1987.

PIOTROWSKI, J.; PIOTROWSKI, E.; SKRODZKA, D.; SLOMIANY, A.; SLOMIANY, B.L. Gastric mucosal apoptosis induced by ethanol: effect of antiulcer agents. **Biochemistry and Molecular Biology International**, 42 (2), p. 247-254. 1997.

PIVA, M. G. O caminho das plantas medicinais – Estudo etnobotânico. 1ªed. Rio de Janeiro: Mondrian, 2002. 313 p.

PIRES, O. C.; TAQUEMASA, A. V. C.; AKISUE, G.; OLIVEIRA, F.; ARAÚJO, C. E. P. Análise preliminar da toxicidade aguda e dose letal mediana (DL₅₀) comparativa entre os frutos de Pimenta-do-Reino do Brasil (*Schinus terebinthifolius* Raddi) e Pimenta do Reino (*Piper nigrum* L.) **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 23, p. 176-82, 2004.

POTRICH, F. B. et al. Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic extract of *Achillea millefolium* L.: Involvement of the antioxidant system. **J. of Ethnopharmacology** [S.I.], v. 130, n. 1, p. 85-92, Jul 2010.

POTT, A.; POTT, V. J. Plantas do Pantanal. EMBRAPA – SPI, Corumbá – MS, 1994

QUAN, C.; TALLEY, N. J. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 97, n. 12, p. 2950-2961, 2002.

QUEIRES, L.C.S.; RODRIGUES, L.E.A. Quantificação das substâncias fenólicas totais em órgãos da aroeira *Schinus terebinthifolius* (Raddi). **Braz. Arch. Biol. Technol.**, v. 41, p. 247-253, 1998.

QUEIRES, L.C.; FAUVEL-LAFETVE, F.; TERRY, S.; De La TAILLE, A.; KOUYOUMDJIAN, J.C.; CHOPIN, D.K. VACHEROT, F.; RODRIGUES, L.E. e CRÉPIN, M. Polyphenols purified from the Brazilian aroeira plant (*Schinus terebinthifolius*, Raddi) induce apoptotic and autophagic cell death of DU145 cells. **Anticancer Research**, v.26, 2006, p.379-87.

QUEIROZ, D.M.M.; LUZZA, F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2006; 11 (Suppl.1):1-5.

RAMAKRISHNAN, K.; SALINAS, R. C. Peptic ulcer disease. **Am. Fam. Physician.**, 76, pp. 1005-1012. 2007.

RAMAKRISHNAN, K.; SALINAS, R. C. Peptic ulcer disease. **Am. Fam. Physician.**, 2007, pp. 1005-1012.

RAMSAY; CARR, A. Gastric acid and digestive physiology. **Surg. Clin. N. Am.**, v.91, p. 977-982, 2011.

RAMOS, D. D.; CARDOSO, C. A. L.; YAMAMOTO, N. T. Avaliação do potencial citotóxico e atividade antioxidante em *Campomanesia adamantium* (Cambess.) O Berg (Myrtaceae). **Rev. bras. Bioci**, v. 5, supl. 2, p. 774-776, 2007.

RANG, H.P.; DALE, M.M., RITTER, J. M.; MOORE, P.K. Farmacologia. 5.ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, p.419-433. 2004.

RANG, H. et al. Rang and Dale's Pharmacology. **Rev. Elsevier**, Londres, 2007.

RAO, C.B.; RAO, T.N., Suryaprakasam, S. Cardamonin and alpinetin from the seeds of *Amomum subulatum*. **Planta Medica**, 1976. 29, 391–392.

RATTER, J.A., BRIDGEWATER, S., ATKINSON, R. & RIBEIRO, J.F. Analysis of the floristic composition of the Brazilian cerrado vegetation II: comparison of the woody vegetation of 98 areas. **Edinburgh J. of Botany** 53:153-180. 1996.

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

REIS, G. **Festival da Guavira** – valorizar a cultura é a noção prioridade. Disponível em: < <http://www.ambiental.tur.br/paginas/acoes01.asp?iArea=5>>> Acesso em 17 de ago. 2019.

REZENDE, H. A.; COCCO, M. I. M. A utilização de fitoterapia no cotidiano de uma população rural. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 282-288, 2002.

RIEDER, A. Plants used for diabetes in the transition zone of Platinum and Amazon Hydrographic Basins, southwest portion of Mato Grosso, Brazil. **Planta Medica**, v. 79, n. 13, p. 1-8, 2013.

RODRIGUES, J.A.; HIRUMA-LIMA, C.A.; SOUZA BRITO, A.R. Antiulcer activity and subacute toxicity of transdehydrocrotonin from Croton cajucara. **Hum Exp Toxicol**, 23: 455-461, 2004.

SATO, Y.; SHIBATA, H.; ARAKAKI, N.; HIGUTI, T. dihydroxyflavone dramatically intensifies the susceptibility to β –lactam antibiotics in methicillin-resistant and sensitive *Staphylococcus aureus*. **Antimicrob Agents Chemother** 48: 1357 – 1360, 2004.

SANGALLI, A.; VIEIRA, M.C.; HEREDIA ZÁRATE, N.A. Levantamento e caracterização de plantas nativas com propriedades medicinais em fragmentos florestais e de cerrado de Dourados-MS, numa visão etnobotânica. **Acta Horticulturae**, v.19, p.173-184. 2002.

SALVI JÚNIOR, A. *Schinus terebinthifolius* Raddi: estudo anatômico e histoquímico das folhas e investigação do potencial farmacêutico do extrato etanólico e suas frações. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Araraquara, 2009.

SANTOS, A.C.A. dos; ROSSATO, M.; AGOSTINI, F.; SANTOS, P.L. dos; SERAFINI, L.A.; MOYNA, P.; DELLACASSA, E. Avaliação química mensal de três exemplares de *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Rev. Bras. Biocienc.**, Porto Alegre, v. 5, supl. 2, p. 1011-1013, jul. 2007.

SANTOS, O. J.; BARROS-FILHO, A. K. D.; MALAFAIA, O.; RIBAS-FILHO, J. M.; SANTOS, R. H. P.; SANTOS, R. A. P. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) in the healing process of gastrorrhaphy in rats. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, 25: 140-146, 2012.

SANTOS, M.R.A. et al. Composição química e atividade inseticida do óleo essencial de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) sobre a broca-do-café (*Hypothenemus hampei*) Ferrari. **Rev. Brasileira de Plantas Medicinai**s, v. 15, n. 4, p. 757-762, 2013.

SANTOS, C. C.; VIEIRA, M. C.; EIDT, P. J.; HEREDIA, N. A. Z.; CARNEVALI, T. O.; ARAN, H. D. V. R. Avaliação de Substratos na Emergência e Crescimento Inicial de Marmelo do Cerrado (*Alibertia edulis* Rich.) em Bandejas. **Cadernos de Agroecologia**. 2015, 9(4): 1-9.

SANTANA, J. S.; SARTORELLI, P.; GUADAGNIN, R. C.; MATSUO, A. L.; FIGUEIREDO, C. R.; SOARES, M. G.; ZANIN, J. L. B.; SILVA, A. M.; LAGO, J. H. G. **Rev. Pharm. Biol.** 2012, 50, 1248.

SANTANA, L. F.; AQUINO, D. F. S.; ALFREDO, T. M.; FARENELLI, B. C. F.; CARDOSO, C. A. L.; OESTERREICH, S. A.; VIEIRA, VIEIRA, M. C. Avaliação da atividade antioxidante do extrato aquoso das folhas de *Alibertia edulis* (L. C. Rich.) A.C. Rich. **PECIBES**, 2016, Supl. 2, 01-33| 07.

SANDHAR, H.K., KUMAR, B., PRASHER, S., TIWARI, P., SALHAN, M., SHARMA, P. A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids. **Internationale Pharmaceutica Scientia**, v.1, n.1, p. 25–41, 2011.

SAIRAM, K.; RAO, V.C; BABU, D.M.; GOEL, R.K. Prophylactic and curative effects of *Bacopa monniera* in gastric ulcer models. **Phytomedicine**, 2001. 8, 423–430.

SARTONELLI, P.; SANTANA, J. S.; GUADAGNIN, R. C.; LAGO, J. H. G.; PINTO, E. G.; TEMPONE, A. G.; STEFANI, H. A.; SOARES, M. G.; SILVA, A. M. **Rev. Quim. Nova**, 2012, 35, 743.

SCHENKEL, E.P.; GOSMAN, G.; PETROVICK, P.R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: SIMÕES, C. M. O. et al. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 3. ed. **Florianópolis**: Ed. da UFRGS/UFSC, 2000. cap. 15.

SCHENKEL, E. P.; ZANNIN, M.; MENTZ, L. A.; BORDIGNON, S. A. L.; IRGANG, B. Plantas tóxicas. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis: UFSC, 2003. cap. 37, p. 959-994.

SCHUBERT, M.L. Gastric exocrine and endocrine secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**, 25, p. 529-536. 2009.

SEELEY, R.; STEPHENS, T.; TATE, P. Anatomia e Fisiologia. **Loures, Lusociência**. 2003.

SHEPHERD, G. J. Plantas terrestres: avaliação do estado do conhecimento da diversidade biológica do Brasil. Brasília: **Ministério do Meio Ambiente**, 2003.

SHAH, V.; LYFORD, G.; GORES, G.; FARRUGIA, G. Nitric Oxide in Gastrointestinal Health and Disease. **Gastroenterology**. v.126, p.903-913, 2004.

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

SISTEMA ÚNICO DE DAÚDE (SUS): estrutura, princípios e como funciona. **Ministério da Saúde**. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude>> Acesso em 01 de nov. de 2019.

SILVA, V. C.; GIANNINI, M. J. S. M.; CARBONE, V.; PIACENTE, S.; PIZZA, C.; BOLZANI, V. S.; LOPES, M. N. New antifungal terpenoid glycosides from *Alibertia edulis* (Rubiaceae). **Helvetica Chimical Acta**, v. 91, n. 7, p. 1355-1362, 2008.

SILVA-LUZ CL, PIRANI JR. *Anacardiaceae* in **Lista de Espécies da Flora do Brasil** Jardim Botânico, Rio de Janeiro. Disponível em:<<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2012/index>> Acesso em 02 de mar. De 2020.

SILVA JÚNIOR, M. C. 100 árvores do Cerrado: guia de campo. Brasília: Rede de Sementes do Cerrado, 2005. 278 p.

SILVIA, V. C.; FARIA, A. O.; BOLZANI, V. S.; LOPES, M. N. A New ent-Kaurane Diterpene from Stems of *Alibertia macrophylla* KSchum. (Rubiaceae). **Helvetica Chimica Acta**, 2007, 90, 1781.

SILVIA, T. L.; de OLIVEIRA, V. S.; AUGUSTA, I. M.; KELLER, L. M.; GAMALLO, O. D.; SALDANHA, T. Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) Fruit: Chemical Composition and Antioxidant Capacity. **Rev. Virtual Quim.** Vol.11, Nº. 5, 2019.

SIEGMUND, S.; HAAS, S.; SCHNEIDER, A.; SINGER, M.V. Animal models in gastrointestinal alcohol research—a short appraisal of the different models and their results. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, 17(4), p. 519–542. 2003.

SOUZA, V. C.; LORENZI, H.; Botânica sistemática: Guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II. **Instituto Plantarum**: Nova Odessa, 2005.

SOLER, O. Biodiversidade, bioeconomia & fitoterapia. Tese (Doutorado em Ciências Sócio- Ambientais no Programa de Desenvolvimento do Trópico Úmido – PDTU. Núcleo de Altos Estudos da Amazônia – NAEA) – Faculdade de Economia, Universidade Federal do Pará, Belém. 2000, 32p.

SOAREAS-SILVA, L. H. A família Myrtaceae – subtribos: Myrciinae e Eugeniinae na bacia hidrográfica do Rio Tibagi, estado do Paraná, Brasil. 2000. 478p. Tese de Doutorado. Instituto de Biologia. Universidade Estadual de Campinas. São Paulo.

SUERBAUM, S.; MICHETTI, P. Helicobacter pylori infection. **N. Engl. J. Med.** 2002; 347:1175-83.

SUNDLER, F.; EKBLAD, E.; HAKANSON, R. The neuroendocrine system of the gut – an update. **Acta Onco**, v.30, p.419-27, 1991.

SÜLEYMAN, H.; DEMIRCAN, B.; KARAGÖZ, Y.; ÖSTASAN, N.; SÜLEYMAN, B. Antiinflammatory effects of selective COX-2 inhibitors. **Polish J. of Pharmacology**, 56, p. 775-780. 2010.

SUNG, J. J. Y.; KUIPERS, E. J.; EL-SERAG, H. B. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 29, n. 9, p. 938-946, 2009.

TABUCHI, Y.; FURUHAMA, K. Inhibitory effect of DS-4574, a mast cell stabilizer with peptidoleukotriene receptor antagonism, on gastric acid secretion in rats. **European J. of Pharmacology**, 255, p. 229-234. 1994.

TAIZ, L. e Zeiger, E., 2004. Fisiologia vegetal. 3 ed., **Artmed**, Porto Alegre, 719p.

TARNAWSKI, A.S. Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal ulcer healing. **Digestive Diseases and Sciences**, v.50, Suppl.1, p.S24–S33, 2005.

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

TAKEUCHI, K.; KATO, S.; OGAWA, Y.; KANATSU, K.; UMEDA, M. Role of endogenous prostacyclin in gastric ulcerogenic and healing responses – a study using IP-receptor knockout mice. **J. of Physiology.** v.95, p.75-80, 2001.

TANAKA, A. et al. Up-regulation of COX-2 by inhibition of COX-1 in the rat: a key to NSAID-induced gastric injury. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics** [S.I.], v. 16, p. 90-101, Apr 2002.

TEYSSEN, S.; SINGER, M.V. Alcohol-related diseases of the oesophagus and stomach. **Best Practice and Research Clinical Gastroenterology**, 17(4), p. 557-573. 2003.

THOMAZZI, S.M., SILVA, C.B., SILVEIRA, D.C.R., VASCONCELLOS, C.L.C., LIRA, A.F., CAMBUI, E.V.F., ANTONIOLLI, A.R. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Bowdichia Virgilioides* (sucupira). **J. Ethnopharma-** col 127: 451 – 445. 2010.

TONETO, M; OLIVEIRA, F; LOPES, M.H. Evolução histórica da úlcera péptica: da etiologia ao tratamento. **Scientia medica.** 2011; 21:23-30.

TOLEDO, A. C. O.; HIRATA, L. L.; BUFFON, M. da Cruz M.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. **Rev. Lecta**, Bragança Paulista, v. 21, n.1/2, p.7-13, jan./dez. 2003.

TROVO, M. M.; SILVA, M. J. P.; LEÃO, E. R. Terapias alternativas/complementares no ensino público e privado: análise do conhecimento dos acadêmicos de enfermagem. **Rev Latino - Am Enfermagem**, 2003; 11(4):483-9.

TULASSAY, Z.; HERSZÉNYI, L. Gastric mucosal defense and cytoprotective. **Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.**, v. 24, p.99-108, 2010.

TWARDOWSCHY, A. Vias envolvidas no mecanismo de ação do efeito gastroprotetor das cascas de *Tabebuia avellanedae* Lorentz ex Griseb (*Bignoniaceae*). Dissertação de mestrado. 2007.

VASCONCELOS, P.C.P., ANDREO, M.A., VILEGAS, W., HIRUMA LIMA, C.A., PELLIZON, C.H. Effect of *Mouriri pusa* tannins and flavonoids on prevention and treatment against experimental gastric ulcer. **J. of Ethnopharmacology** 131, 146-153. 2010.

VARELA-BARCA, F. N.; AGNEZ-LIMA, L. F.; MEDEIROS, S. R. Base excision repair pathway is involved in the repair of lesions generated by flavonoid-enriched fractions of pepper tree (*Schinus terebinthifolius* Raddi) stem bark. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 48, p. 672-81, 2007.

VALLILO, M. I.; de AGUIAR, O. T.; FIUMARELLI, J.; MARTINS JUNIOR, H. A.; SASSINE, A.; BUSTILLOS, O. V. Identificação de terpenos no óleo dos frutos de *Campomanesia adamantium* (Cambessédes) O. Berg. Landrum-Myrtaceae. Arquivos do Instituto Biológico, São Paulo, v.71, (supl.), p.1-749, 2004.

- VALLIO, M. I.; LAMARDO, L. C. A.; GABERLOTTI, M. L.; de OLIVEIRA, E.; MORENO, P. R. H. Composição química dos frutos de *Campomanesia adamantium* (Cambess.) O Berg. **Rev. Ciênc. Tecnol. Aliment.** Campinas, 26(4): 805-810, out.-dez. 2006.
- VALKO, M.; IZAKOVIC, M.; MAZUR, M.; RHODES, C.; TELSER, J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. **Molecular Cell Biochemistry**, 2004, 266, 37-56.
- VARELA-BARCA, F.N.T.; AGNEZ-LIMA, L.F.; MEDEIROS, S.R.B. Base excision repair pathway is involved in the repair of lesions generated by flavonoid-enriched fractions of pepper tree (*Schinus terebinthifolius* Raddi) stem bark. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, 2007, v.48, p.672-681.
- VANE, J. R.; BOTTING, R. M. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflammation Research*, v. 47, n. 2, p. 78-87, 1998.
- VAKIL, N. B. Tratamento farmacológico da acidez gástrica. **Manual MSD: Versão para profissionais de Saúde**. Review/revision. Jul. 2018. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/gastrite-e-doen%C3%A7a-ulcerosa-p%C3%A9ptica/tratamento-farmacol%C3%B3gico-da-acidez-g%C3%A1strica#>> Acesso em 25 de fev. de 2020.
- VERMES, B.; WAGNER, H. Synthesis and structure proof of morindone 6-Ogentiobioside from *Morinda tinctoria*. **Phytochemistry**, v. 19, n. 11, p. 2493-2494, 1980.
- VITORINO FILHO, R. N. L. Uso de polissacarídeo extraído da casca de cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) na terapêutica tópica de feridas. Teresina, 2011. 65p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.
- VISCARDI, D. Z. Investigação da atividade anti-inflamatória, antidepressiva e análise toxicológica de óleo essencial e da polpa microencapsulada de *Campomanesia adamantium*. Tese (Doctor Scientiae). Dourados-Mato Grosso do Sul, 2017.
- VIEIRA, R. F. Frutas nativas da região Centro-Oeste do Brasil. In: VIEIRA, R. F.; AGOSTINI, T. da S. C.; SILVA, D. B. da; FERREIRA, F. R.; SANO, S. M. Brasília: Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, 2006. 320 p.
- VIEIRA-JÚNIOR, G.M.; ROCHA, C.Q.; RODRIGUES, T.S.; HIRUMA-LIMA, C.A.; VILEGAS, W. New steroidal saponins and antiulcer activity from *Solanum paniculatum* L. **Food Chemistry**, v.186, p.160-167, 2015.
- WANNMACHER, L. Inibidores da Bomba de Prótons: Indicações Racionais. *Uso racional de Medicamentos*, **ISSN**. V. 2, N°1, p. 1- 5, 2004.
- WALLACE, J. L.; McKNIGHT, G. W. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat. A high-pH micro-environment dissipates by nonsteroidal antiinflammatory drugs and endothelin. **Gastroenterology**. 295-304, 1990.
- WALLACE, J. L.; GRANGER D.N. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense. **The FASEB J.** v.10, p.731-740, 1996.

WALLACE, J.L.; MCKNIGHT, W.; REUTER, B.K.; VERGNOLLE, N. NSAID-Induced Gastric Damage in Rats: Requirement for Inhibition of Both Cyclooxygenase 1 and 2. **Gastroenterology**, 119(3), p. 706–714, 2000.

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

WALLACE, J. L.; MILLER, M. J. Inflammatory mediators in gastrointestinal defense e injury. *Experimental Biology and Medicine* 226 , 1003- 1115, 2001.

WALLACE, J. L. Cyclooxygenase-2-derived lipoxin A4 increases gastric resistance to aspirin-induced damage. **Gastroenterology**. v.123, p.1598-1606, 2002.

WALLACE, J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? **Physiological Reviews**, v.88, p.1547-1565, 2008.

WARDE, K. R. J. Úlcera Péptica. Cruz Azul, **Saúde e Educação**. 24 de abril, 2017. Disponível em: < <http://www.cruzazulsp.com.br/ulcera-peptica/>> Acesso em 03 de nov. de 2019.

WETTERMARK, B.; ELSEVIERS, M.; ALMARSDÓTTIR, A. B.; ANDERSEN, M.; BENKO, R.; BENNIE, M.; ERIKSSON, I.; GODMAN, B.; KRŠKA, J.; POLUZZI, E.; TAXIS, K.; STICHELE, R. V.; PALCEVSKI, V. V. Drug Utilization Research: Methods and Applications. **Rev. Wiley Blackwell**. V. 1, 2016.

WISNIEWSKI, J. R.; STEFANELLO, M. E. A.; SIMIONATTO, E. L. Composição do óleo essencial das folhas de *Campomanesia adamantium*. In: 30ª RASBQ, 2007, Águas de Lindóia. Livro de Resumos da 30ª RASBQ, 2007.

WINK, M. Physiology of secondary product formation in plants. In: Charlwood, B.V & Rhodes, M.J.C. Secondary products from plant tissue culture. **Oxford University Press**, Oxford, 1990, pp23– 42.

WRIGHT, N. A. Role of mucosal cell renewal in mucosal protection in the gastrointestinal tract. In **Mechanisms of Mucosal Protection in the Upper Gastrointestinal Tract** (Allen, A., Flemstrom, C., Gamer, A., Silen, W., and Turnberg, L A., eds) p.15-20, Raven Press, New York, 1984.

WYSOCKI, A., et al. Changes in the localization of perforated peptic ulcer and its relation to gender and age of the patients throughout the last 45 years. **World J. Surg**, 35, 2011, pp. 811-816.

YOSHIKAWA, T.; NAITO, Y.; KISHI, A.; TOMII, T.; KANEKO, T.; LINUMA, S.; ICHIKAWA, H.; YASUDA, M.; TAKAHASHI, S.; KONDO, M. Role of active oxygen, lipid peroxidation, and antioxidants in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by indomethacin in rats. **Gut**, 34, p. 732-737. 1993.

YOUNG, M. C. M.; ARAÚJO, A. R.; DA SILVA, C. A.; LOPES, M. N.; TREVISAN, L. M. V.; BOLZANI, V. DA S. Triterpenes and saponins from *Rudgea viburnioides*. **J. Nat. Prod.**, v. 61, n. 7, p. 936-938, 1998.

ANEXO I



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA

Dourados-MS, 14 de novembro de 2018.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "*Avaliação da atividade gastroprotetora e cicatrizante de extratos de folhas de plantas do cerrado sul-mato-grossense*", registrada sob o protocolo de nº 22/2018, sob a responsabilidade de *Raquel dos Santos Donatini* – que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata* (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFGD) da Universidade Federal da Grande Dourados, em reunião de 14/09/2018.

<i>Finalidade</i>	() Ensino (X) Pesquisa Científica
<i>Vigência da autorização</i>	01/12/2018 a 31/10/2019
<i>Espécie/linhagem/raça</i>	<i>Rattus norvegicus</i>
<i>Nº de animais</i>	300 Wistar
<i>Peso/idade</i>	150 g
<i>Sexo</i>	Machos
<i>Origem</i>	Biotério Central UFGD

Melissa Negrão Sepulveda
Coordenadora CEUA