



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPGCS**

PRISCILA FAIMANN SALES

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DO EXTRATO ETANÓLICO
DAS CASCAS DE *Licania macrophylla* Benth**

**Macapá/AP
2019**

PRISCILA FAIMANN SALES

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DO EXTRATO ETANÓLICO
DAS CASCAS DE *Licania macrophylla* Benth**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, na área de concentração ensaios biológicos, como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dra. Alessandra Azevedo do Nascimento

**Macapá/AP
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Central da Universidade Federal do Amapá
Elaborada por Cristina Fernandes – CRB-2/1569

Sales, Priscila Faimann.

Avaliação da atividade gastroprotetora do extrato etanólico das cascas de *Licania macrophylla* Benth / Priscila Faimann Sales; orientadora, Alessandra Azevedo do Nascimento. – Macapá, 2019.

68 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Amapá, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

1. Plantas medicinais. 2. Sistema gastrointestinal – Doença. 3. Ensaio clínico. 4. Úlceras. I. Nascimento, Alessandra Azevedo do, orientadora. II. Fundação Universidade Federal do Amapá. III. Título.

614.546 S163a

CDD. 22 ed.

PRISCILA FAIMANN SALES

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DO EXTRATO ETANÓLICO
DAS CASCAS DE *Licania macrophylla* Benth**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Ciências da Saúde, na área de
concentração ensaios biológicos, como
requisito para obtenção do título de mestre
em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profª.Dra. Alessandra Azevedo
do Nascimento

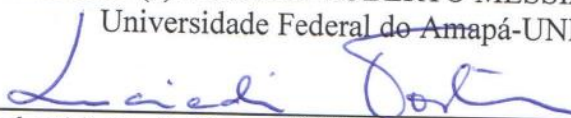
DATA DE APROVAÇÃO: 28/03/2019



Examinador (a): Prof. Dr.: RAFAEL LIMA RESQUE
Universidade Federal do Amapá- UNIFAP



Examinador (a): Prof. Dr.: ROBERTO MESSIAS BEZERRA
Universidade Federal do Amapá-UNIFAP



Examinador (a): Profa. Dra.: LUCIEDI DE CASSIA LEÔNCIO TOSTES
Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá- IEPA



Orientadora: Profa. Dra.: ALESSANDRA AZEVEDO DO NASCIMENTO -
Universidade Federal do Amapá- UNIFAP

Macapá/AP
2019

DEDICATÓRIA

Ao meu pai José Maria Sales por todo incentivo e esforço que me deu durante minha vida acadêmica.

A minha mãe Ana Cristina Cardoso Faimann que sempre me encorajou a continuar meus estudos.

AGRADECIMENTOS

Á Deus por toda a força em prosseguir e concluir mais uma etapa.

Prof. Dra. Alessandra Azevedo do Nascimento, pela excelente orientação, pela paciência, dedicação e pelas cobranças que muito me ensinaram.

Aos colegas do LEA pelos experimentos realizados até tarde, pelo apoio e pelas gargalhadas (Eginna, Felipe, Giuvana, Marina Medeiros, Natália, Gabriel).

Aos meus pais José Maria Sales, Ana Cristina Cardoso Faimann, a minha irmã Ana Paula Faimann Sales e minha avó Ducleina Cardoso Faimann, por me apoiarem diariamente nessa jornada.

A minha amiga Patrícia Almeida de Nóbrega pela amizade que construímos pela parceria e risadas ao longo desse período.

A minha amiga Keren Hapuque pela amizade e por todo apoio durante essa jornada, sem sua ajuda não conseguiria.

Meu querido amigo José Renan da Silva Guimarães pela colaboração e toda ajuda quando precisei.

Aos meus amigos que acreditaram em meu potencial e me encorajaram em todos os momentos.

A colaboração de Antônio Augusto Cardoso Facundes por todo apoio na coleta/IEPA.

A coordenação do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, na pessoa do professor Dr. Fernando Antônio de Medeiros, pelo auxílio prestado durante o mestrado.

A Fundação de apoio à pesquisa FAPEAP e a CAPES pelo apoio financeiro.

Aos rapazes responsáveis pela limpeza do laboratório: Gutemberg e Jubervan.

A cada animal que com sua vida contribuíram para a realização desse trabalho.

RESUMO

A espécie *Licania macrophylla* Bent., popularmente conhecida como “anauerá” é uma planta nativa da Amazônia e utilizada popularmente pelas comunidades locais para o tratamento de parasitoses amebianas, distúrbios disentéricos, como cicatrizante e anti-inflamatória. Em estudos científicos apresentou atividade contra cepas bacterianas como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* e em estudo de avaliação da toxicidade aguda em ratos não apresentou potencial tóxico. O presente trabalho tem como objetivo investigar a atividade gastroprotetora do extrato etanólico das cascas do caule de *Licania macrophylla* em roedores. Para tanto, foram utilizados modelos experimentais que mimetizassem fatores etiológicos de lesões gástricas no homem, como etanol absoluto, etanol acidificado e drogas anti-inflamatórias não esteroidais. Neste estudo foram utilizados grupos de cinco (5) animais para cada doses testada do extrato (100, 250 e 625 mg/kg), bem como para os grupo controles: negativo (que recebeu apenas o veículo) e positivo (carbenoxolona). Após cada experimento, os estômagos foram avaliados para determinação dos seguintes parâmetros: (a) área total da lesão (mm²), (b) percentagem de úlcera (%), (c) índice de lesões ulcerativas (ILU); (d) percentagem inibição ou cura (%). O extrato etanólico de *L. macrophylla* (EELM) apresentou efeito gastroprotetor, expresso como média±e.p.m, frente as lesões gástricas induzidas por etanol absoluto, especialmente nas doses de 250 e 625 mg/kg. O EELM (100, 250 e 625 mg/kg) reduziu, respectivamente, a área total lesionada (155,45±16,78; 95,73±10,46; 33,29±13,34), o percentual de úlceras (46,87±3,95; 31,84±3,92; 10,79±1,88) e o índice de lesões ulcerativas (460,76±4,47; 271,17±5,64; 92,92±5,82), promovendo um percentual de cura nas doses testadas (21,42±8,45; 53,76±5,71 e 84,15±1,89), quando comparados com o grupo controle negativo. No modelo de indução por etanol acidificado os resultados foram semelhantes apresentando significativa diminuição nas doses testadas, para a área total lesionada (97,15±15,47; 60,86±11,92; 11,83±6,15), percentual de úlceras (31,90±5,74; 21,24±4,60; 4,19±2,24) e índice de lesões ulcerativas (284,01±5,09; 169,77±5,14; 57,50±7,92) obtendo como porcentagem de cura nas doses testadas os valores de 20,27±2,91; 52,34±4,83 e 83,86±2,46, respectivamente. Quando se induziu as úlceras pela administração de anti-inflamatório não esteroidal, o extrato etanólico de *L. macrophylla*, em todas as doses testadas (100, 250 e 625 mg/kg), foi capaz de proporcionar redução significativa para os parâmetros avaliados: a área total lesionada (2,39±0,78; 3,21±1,43; 4,08±0,83), o percentual de úlceras (0,40±0,14; 0,63±0,26; 0,65±0,13) e o índice de lesões ulcerativas (4,54±0,37; 5,05±3,26; 5,61±1,49), e percentual de cura (84,46±1,33; 75,00±3,71 e 72,27±2,06). Diante dos resultados obtidos podemos concluir que o extrato de *L. macrophylla* apresenta ação antiulcerogênica semelhante a um fármaco padrão da prática clínica e que este efeito nos modelos de indução por etanol absoluto e acidificado se caracteriza por um perfil de dose dependência. Contudo, estudos complementares serão necessários para a elucidação dos mecanismos envolvidos na ação gastroprotetora.

Palavras- chave: Atividade antiulcerogênica. Ensaios pré-clínicos. Espécie amazônica.

ABSTRAT

The species *Licania macrophylla* Bent., Popularly known as "anauerá" is a plant native to the Amazon and popularly used by local communities for the treatment of amoebic parasitoses, dysenteric disorders, such as cicatrizant and anti-inflammatory. In scientific studies showed activity against bacterial strains such as *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*, and in a study of acute toxicity evaluation in rats presented no toxic potential. The present work aims to investigate the gastroprotective activity of the ethanolic extract of the bark of the stem of *Licania macrophylla* in rodents. For this, experimental models were used to mimic etiological factors of gastric lesions in man, such as absolute ethanol, acidified ethanol and non-steroidal anti-inflammatory drugs. In this study groups of five (5) animals were used for each test dose of the extract (100, 250 and 625 mg / kg), as well as for the control groups: negative (receiving vehicle only) and positive (carbenoxolone). After each experiment, the stomachs were evaluated for the following parameters: (a) total lesion area (mm²), (b) ulcer percentage (%), (c) ulcerative lesion index (ILU); (d) percent inhibition or cure (%). The ethanol extract of *L. macrophylla* (EELM) showed a gastroprotective effect, expressed as mean \pm SEM, against gastric lesions induced by absolute ethanol, especially at doses of 250 and 625 mg / kg. EELM (100, 250 and 625 mg / kg) reduced, respectively, the total lesion area (155.45 \pm 16.78, 95.73 \pm 10.46, 33.29 \pm 13.34), the percentage of ulcers (46.87 \pm 3.95, 31.84 \pm 3.92, 10.79 \pm 1.88) and the ulcerative lesion index (460.76 \pm 4.47, 271.17 \pm 5.64, 92, 92 \pm 5,82), promoting a percentage of cure at the doses tested (21.42 \pm 8.45, 53.76 \pm 5.71 and 84.15 \pm 1.89), when compared with the negative control group. In the acidified ethanol induction model the results were similar, showing a significant decrease in the doses tested for the total injured area (97.15 \pm 15.47, 60.86 \pm 11.92, 11.83 \pm 6.15), percentage of ulcers (31.90 \pm 5.74, 21.24 \pm 4.60, 4.19 \pm 2.24) and ulcerative lesion index (284.01 \pm 5.09, 169.77 \pm 5.14, 57, 50 \pm 7.92) obtaining as a percentage of cure at the doses tested the values of 20.27 \pm 2.91; 52.34 \pm 4.83 and 83.86 \pm 2.46, respectively. When the ulcers were induced by the administration of non-steroidal anti-inflammatory, the ethanol extract of *L. macrophylla* at all doses tested (100, 250 and 625 mg / kg) was able to provide a significant reduction for the parameters evaluated: a total lesion area (2.39 \pm 0.78, 3.21 \pm 1.43, 4.08 \pm 0.83), the percentage of ulcers (0.40 \pm 0.14, 0.63 \pm 0.26; 0.65 \pm 0.13) and ulcerative lesion index (4.54 \pm 0.37, 5.05 \pm 3.26, 5.61 \pm 1.49), and cure rate (84.46 \pm 1, 33, 75.00 \pm 3.71 and 72.27 \pm 2.06). In view of the obtained results, we can conclude that *L. macrophylla* extract presents an antiulcerogenic action similar to a standard drug of clinical practice and that this effect in the models of absolute and acidified ethanol induction is characterized by a dose dependence profile. However, complementary studies will be necessary to elucidate the mechanisms involved in gastroprotective action.

Keywords: Antiulcerogenic activity. Preclinical tests. Amazonian species.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Caule da <i>L. macrophylla</i> Benth. (Anauerá).....	20
Figura 2: Localização geográfica do local da coleta botânica de <i>Licania macrophylla</i> Benth.	33
Figura 3: Fluxograma de Preparação do Extrato etanólico <i>Licania macrophylla</i>	34
Figura 4: Cálculo de rendimento do extrato (EELM).	35
Figura 5: Amostra do extrato de <i>Licania macrophylla</i>	35
Figura 6: Imagens dos estômagos após indução de úlcera por etanol absoluto, (A) controle negativo;(B) controle positivo; (C) EELM 100 mg/kg; (D) EELM 250 mg/kg; (E) EELM 625 mg/kg.....	41
Figura 7: Imagens dos estômagos após indução de úlcera por etanol acidificado, (A) controle negativo;(B) controle positivo; (C) EELM 100 mg/kg; (D) EELM 250 mg/kg; (E) EELM 625 mg/kg.....	44
Figura 8: Imagens dos estômagos após indução de úlcera por (indometacina + cetoprofeno), (A) controle negativo; (B) controle positivo (C) EELM 100 mg/kg; (D) EELM 250 mg/kg; (E) EELM 625 mg/kg.	47

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1:** Resultado do efeito da administração oral do EELM nas doses de (100, 250 e 625mg/kg) sobre o parâmetro área total lesionada (mm^2) em modelos de úlceras gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos.41
- Gráfico 2:** Resultado do efeito da administração oral do EELM nas doses de (100, 250 e 625mg/kg) sobre o parâmetro área total lesionada (mm^2) em modelos de úlceras gástricas induzidas por etanol acidificado em camundongos.44
- Gráfico 3:** Resultado do efeito da administração oral do EELM nas doses de (100, 250 e 625 mg/kg) sobre o parâmetro área total lesionada (mm^2) em modelos de úlceras gástricas induzidas por AINE's em ratos.47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resultados da administração oral do EELM nas doses de (100, 250 e 625 mg/kg) sobre os parâmetros ILU, % de Úlceras e % de Cura em modelos de úlceras gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos.42

Tabela 2: Resultados da administração oral do EELM nas doses de (100, 250 e 625 mg/kg) sobre os parâmetros ILU, % de Úlceras e % de Cura em modelos de úlceras gástricas induzidas por etanol acidificado em camundongos.45

Tabela 3: Resultados da administração oral do EELM nas doses de (100, 250 e 625 mg/kg) sobre os parâmetros ILU, % de Úlceras e % de Cura em modelos de úlceras gástricas induzidas por anti-inflamatório não esteroideal (AINE's) em ratos.....48

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANOVA	Análise de Variância
AINEs	Anti-inflamatórias não Esteroidais
ACh	Acetilcolina
AC	Adenilato Ciclase
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclico
ADH	Álcool Desidrogenase
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
COXs	Ciclooxigenases
CCK	Colecistocinina
CCK-2	Receptor de Colecistocinina 2
CGRP	Peptídeos Relacionados ao Gene da Calcitonina
DAINEs	Droga Anti-inflamatória não Esteroidais
EROS	Espécies Reativas de Oxigênio
EELM	Extrato Etanólico de <i>Licania macrophylla</i>
ECL	Células Enterocromafins
EP	Receptor de Prostaglandina E2
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
H ₂	Receptor Histamínico do tipo 2
HCl	Ácido Clorídrico
HSP	Proteínas de Choque Térmico
ILU	Índice de Lesão Ulcerativa
IC	Índice de Cura
IL-1β	Interleocina 1 Beta
IEPA	Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá
LEA	Laboratório de Experimentação Animal
<i>L. macrophylla</i>	<i>Licania macrophylla</i>
MEOS	Sistema de Oxidação Microsossomal do Etanol
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PGs	Prostaglandinas
PGE ₂	Prostaglandinas E2
PGI ₂	Prostaglandinas I2
PNA	Peptídeo Natriurético Atrial
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNE	Sistema Nervoso Entérico
SST	Somatostatina
SSTR1	Receptor de Somatostatina tipo 1
SSTR5	Receptor de Somatostatina tipo 5
TFFs	Fatores trefoil
TNFα	Fatores de Necrose Tumoral Alfa
UPs	Úlceras Pépticas
v.i	Via Intrapenitorial
v.o	Via Oral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	OBJETIVO GERAL	16
2.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS	16
3	REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1	PLANTAS MEDICINAIS COM ATIVIDADE GASTROPROTETORA.....	17
3.2	<i>Licania macrophylla</i> Benth (CHRYSOBALANACEAE).....	18
3.3	FISIOLOGIA DO ESTÔMAGO.....	21
3.4	ÚLCERAS PÉPTICAS	23
3.4.1	Fatores Agressores da Mucosa Gástrica	24
3.4.2	Fatores Protetores da Mucosa Gástrica	26
3.4.2.1	Mecanismo pré-epitelial	26
3.4.2.2	Mecanismo epitelial	28
3.4.2.3	Mecanismo sub-epitelial	29
3.5	TERAPÊUTICA DA ÚLCERA GÁSTRICA	29
4	MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1	COLETA DO MATERIAL BOTÂNICO	33
4.2	OBTENÇÃO DO EXTRATO BRUTO ETANÓLICO DE <i>L. macrophylla</i>	34
4.3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	35
4.4	ANIMAIS	36
4.5	DROGAS E REAGENTES UTILIZADOS	36
4.6	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	37
4.6.1	Modelo de Indução de Úlcera por Etanol absoluto	38
4.6.2	Modelo de Indução de Úlcera por Etanol acidificado	38
4.6.3	Indução de Úlcera por Droga Anti-inflamatória Não Esteroidal (DAINE)	39
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
5	RESULTADOS	40
5.1	ÚLCERAS GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ETANOL ABSOLUTO.....	40
5.2	ÚLCERAS GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ETANOL ACIDIFICADO	43
5.3	ÚLCERAS GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS-AINES	46
6	DISCUSSÃO	49
7	CONCLUSÃO	54

REFERÊNCIAS	55
ANEXOS	69

1 INTRODUÇÃO

As úlceras gástricas são lesões que ocorrem na parede do estômago tendo como características sangramentos e perfurações (KANGWAN *et al.*, 2014), são distúrbios progressivos que possui grande impacto sobre a qualidade de vida do paciente (AMORIM *et al.*, 2016).

O surgimento das úlceras gástricas é ocasionado por múltiplos fatores dentre os quais destacamos o desequilíbrio das substâncias protetoras (muco, bicarbonato, prostaglandinas, compostos sulfidrílicos, óxido nítrico, fluxo sanguíneo, defesa antioxidante), os fatores agressores exógenos (*Helicobacter pylori*, uso indiscriminado de drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (DAINEs), estresse e o consumo de álcool e tabagismo) e fatores endógenos que incluem: secreção elevada de histamina e ácido clorídrico, bile, isquemia, leucotrienos, citocinas pró-inflamatórias, ativação de neutrófilos, proteínas pró-apoptóticas além de espécies reativas de oxigênio (EROS), em que estas estão diretamente envolvidas nos mecanismos de formação de úlceras agudas e crônicas na mucosa gástrica (SANTINI *et al.*, 2011; BASAL; GOEL, 2012; KANGWAN *et al.*, 2014; YANDRAPU ; SAROSIEK, 2015; AMORIM *et al.*, 2016).

O tratamento das úlceras baseia-se no restabelecimento do equilíbrio dos fatores protetores e agressores (AIHARA *et al.*, 2003). Com o avanço do entendimento da patogênese das úlceras pépticas surgiram várias classes de medicamentos como os inibidores da bomba de prótons (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) antagonistas do receptor H₂ (cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina), antibióticos nos casos de infecção por *H. pylori* (amoxicilina) e agentes citoprotetores (carbenoxolona, sucralfato, bismuto coloidal) e o (misoprostol) que é um análogo das prostaglandinas (NAJM, 2011; FOX; MUNIRAJ, 2016).

A terapia medicamentosa para o tratamento da úlcera gástrica confirma alto índice de reincidências da patologia (GISBERT *et al.*, 2012; MATSUI *et al.*, 2015). A ineficácia do tratamento frente às úlceras gástricas está associada ao desenvolvimento da resistência/virulência bacteriana aos antibióticos, reações adversas, interações medicamentosas (BOLTIN, 2014).

A procura por novas substâncias derivadas de produtos naturais tem sido uma das principais fontes de descoberta de novos fármacos com potencial efeito terapêutico. As plantas medicinais são fontes de compostos bioativos, detentoras de inúmeras atividades biológicas

atuando na terapia de diversas patologias como na ação gastroprotetora e antiulcerogênica. Devido à diversidade da composição química, as pesquisas com plantas medicinais têm contribuído para o desenvolvimento de novos medicamentos e no progresso do conhecimento das ciências biológicas, uma vez que as práticas associadas ao uso de plantas medicinais se justificam pelo contexto cultural que se encontram inseridas.

Diante da diversidade de substâncias biológica, as plantas medicinais apresentam inúmeros compostos com atividade antiulcerogênica como os carotenóides, terpenóides, flavonóides, alcalóides, glicosídeos, saponinas e polissacarídeos (FAVIER *et al.*, 2005; PERTINO *et al.*, 2006, SILVA *et al.*, 2010). A *Licania macrophylla* Bent. pertencente à Chrysobalanaceae, também apresenta em sua composição química a presença de compostos bioativos. Utilizada popularmente para várias finalidades, como potente antidisentérico, na ação cicatrizante de ferimentos, para tratamento de parasitoses amebianas e na atividade anti-inflamatória (FERNANDES *et al.*, 2003; ISACKSSON *et al.*, 2013; MEDEIROS *et al.*, 2012. No entanto, estudo realizado com as cascas do caule e folhas de *L. macrophylla* apresentou atividade contra cepas bacterianas testadas como *Staphylococcus aureus* (ATCC 25928), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) e *Escherichia coli* (ATCC 10536) (MEDEIROS *et al.*, 2008). Em estudo de toxicidade, não apresentou potencial tóxico nas doses testadas do extrato metanólico das cascas do caule de *L. macrophylla* (LIMA *et al.*, 2008). Segundo a literatura não foram reportados relatos de sua atividade antiulcerogênica.

Diante do seu potencial bioativo, acredita-se que a *L. macrophylla* tenha atividade gastroprotetora podendo atuar na prevenção e tratamento de úlceras pépticas. Para a comprovação dessa atividade, o presente estudo tem como finalidade avaliar a atividade gastroprotetora do extrato etanólico das cascas do caule dessa espécie por diferentes modelos de úlceras induzidas em animais experimentais, tais modelos se baseiam em fatores etiológicos da doença de úlcera no homem.

A investigação da atividade gastroprotetora contribui para novas alternativas terapêuticas para o tratamento de úlceras péptica, como fonte no desenvolvimento de novas substâncias ou como produtos adjuvantes no tratamento desta doença, sendo assim mais eficaz com melhores resultados que a drogas convencionais, seguro com menores efeitos adverso e acessível com custo reduzido.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a atividade gastroprotetora do Extrato Etanólico das cascas do caule de *Licania macrophylla* Benth (EELM) frente a três modelos de úlceras induzidas em roedores.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar a ação do EELM frente a úlceras induzidas por etanol absoluto em camundongos;
- Mensurar a atividade do EELM em lesões induzidas por etanol acidificado, em camundongos;
- Verificar a atividade do EELM frente ao dano estomacal provocado por indometacina, uma Droga Anti-inflamatória Não Esteroidal (DAINE's), em ratos;
- Determinar a relação dose *versus* resposta do extrato frente aos modelos de indução de úlceras utilizados;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 PLANTAS MEDICINAIS COM ATIVIDADE GASTROPROTETORA

A grande utilização de plantas para tratamento, cura e prevenção de doenças deve-se em parte ao crescente interesse científico de estudos com plantas medicinais associado ao conhecimento popular e principalmente ao fato de a fitoterapia ser parte da cultura brasileira (KLEIN *et al.*, 2009; DUTRA, 2009).

A fitoterapia constitui uma alternativa medicamentosa bem aceita e acessível de forma que 80% da população faz uso da medicina tradicional (MELO *et al.*, 2007; OLIVEIRA; RAMOS; ALMEIDA, 2013). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), são considerados medicamentos fitoterápicos aqueles obtidos de matéria-prima vegetal sendo que a segurança e a eficácia sejam baseadas na comprovação clínica, e pela sua constância na qualidade (BRASIL, 2014).

O potencial ativo das plantas é atribuído a presença dos constituintes químicos formados a partir do metabolismo secundário, tais compostos podem estar presente em várias partes de uma planta como raiz, caule, folhas, frutos, possuem estrutura química complexa e estão relacionados à atividade de defesa da planta, assim destacam-se na farmacologia os efeitos biológicos sobre a saúde humana, tais como ação cicatrizante, antioxidante, anti-inflamatória e antibacteriana (SIMÕES *et al.*, 2007; VIDO 2009; ROSA; BARCELOS; BAMPI, 2012).

Constituintes químicos como flavonoides, alcaloides, terpenos, taninos, carotenoides e compostos fenólicos, por exemplo, têm apresentado diversas atividades biológicas, destacando-se especialmente compostos como flavonoides, terpenóides e taninos, a qual é atribuída à atividade antiulcerogênica, corroborando com o grande potencial das plantas medicinais como alternativa para o tratamento de úlceras gástricas seja como fonte no desenvolvimento de novas substâncias ou como produtos adjuvantes no tratamento desta doença (DONATINI *et al.*, 2009).

A carbenoxolona foi à primeira droga sintética eficaz contra úlceras gástricas, descoberta através dos estudos de *Glycyrrhiza glabra* (alcaçuz), usada pelos indígenas no tratamento de úlceras gástricas, bronquite, inflamação e espasmos (AKTAR; MUNIR, 1989).

Outras plantas possuem atividade farmacológica antiulcerogênica comprovada, como a *Baccharis illinita* DC, conhecida popularmente como “chá-ventura” ou “erva milagrosa”, apresenta atividade frente às lesões ulcerativas através de fatores de proteção e redução da secreção do ácido gástrico (FALCÃO *et al.*, 2008), como também a *Syngonanthus arthrotrichus* Silveira (BATISTA *et al.*, 2004), *Praxelis clematidea* (FALCÃO, 2007), *Virola surinamensis* (HIRUMA- LIMA *et al.*, 2009), *Xylopia langsdorffiana* (MONTENEGRO, 2011) assim como a *Maytenus distichophylla* (CALDAS-FILHO, 2013) e *Pentaclethra maculosa* (Willd.) Kuntze (NÓBREGA, 2018).

Considerando o potencial de plantas com substâncias ativas, as espécies do gênero *Licania* têm como característica grande número de metabolitos secundários, a qual é atribuída sua bioatividade com a presença majoritária de compostos como os flavonoides, triterpenos, taninos encontrados em espécies do gênero (BRACA *et al.*, 2002; MIRANDA *et al.*, 2002; FERNANDES *et al.*, 2003).

3.2 *Licania macrophylla* Benth (CHRYSOBALANACEAE)

Licania Aubl. é pertencente à Chrysobalanaceae constituído de 150 espécies sendo a maioria endêmica na região Amazônica. Podendo ser encontradas em áreas de densa floresta de terra firme são árvores de pequeno a grande porte ou arbustos raramente sufrúteis (ANDRADE *et al.*, 1998; BRACA *et al.*, 2002; PRANCE, 2007). A *Licania*, tem como característica a presença significativa de metabólitos secundários majoritários do tipo flavanóides e triterpenos, extraídos de diferentes partes da planta (BADISA *et al.*, 2000; BRACA *et al.*, 2002).

Estudos têm evidenciado atividades biológicas de espécies do gênero *Licania* como as *L. rígida*, *L. tomentosa*, *L. licaniaeflora* e *L. heteromorpha* que apresentaram atividade antioxidante (BRACA *et al.*, 2001; BRACA *et al.*, 2003; MONTORO *et al.*, 2005; MACEDO, 2011), a *L. carri* e *L. heteromorpha* demonstraram atividades molucicida (*Biompharia glabrata*) e antimicrobiana (bactérias gram-positivas e gram-negativas) (BILIA, 2000; BRACA, 2000), a *L. heteromorpha* e *L. intrapetiolaris* apresentaram atividades molucicida (*Biompharia glabrata*), antifúngica e citotóxica (células KB-6 de carcinoma humano), a *L. tomentosa* revelou atividade antiviral (herpes simples resistente a aciclovir – ACVr-HSV1)

(MEDEIROS, 2008) e *L. michauxii* demonstrou citotoxicidade para culturas de hepatoma humano (Hep G2) e carcinoma de cólon (Caco-2) (BADISA *et al.*, 2000).

Dentre estas espécies encontra-se *Licania macrophylla* Benth. conhecida popularmente como ““anauerá”, “anuera”, “anoerá”, “ana-wyra” e “wayãpi”, é uma árvore de grande porte que pode atingir até 30 m de altura, folhas simples alternadas com margens inteiras, com flores suportados em cacho, panicular, cimular ou fascicular com brácteas e bracteolos espinhados ou com gargalos sésseis, possui frutos secos carnudos ou drupa, com uma ou duas sementes, podendo variar de 6 a 8 cm de comprimento podendo ser encontradas principalmente às margens da várzea das regiões do baixo-Amazonas e na floresta de Terra Firme (ISACKSSON *et al.*, 2013). Na Amazônia as comunidades ribeirinhas utilizam a casca do caule de *L. macrophylla* no tratamento de parasitoses amebianas e distúrbios disentéricos. (RODRIGUES *et al.*, 1989, FERNANDES *et al.*, 2003; ISACKSSON *et al.*, 2013; MEDEIROS *et al.*, 2012).

A espécie também pode ser encontrada ao longo da bacia do Oiapoque, onde etnias indígenas usam a planta como um potente antidiarreico. Os índios Wayãpi, na Guiana Francesa fazem o uso da casca do caule para a preparação de chá, os Palikur e Creoles utilizam o macerado feito das sementes, estas preparações são consideradas afrodisíacas nas regiões do Sul do Pará e Amapá (GRENAND, 1987). O chá da casca seca de *L. macrophylla* é usado como anti-inflamatório e no tratamento de verminoses. As sementes são utilizadas contra diarreias e ação cicatrizante de ferimentos. O pó da casca seca desta planta é usado como amebicida (RODRIGUES, 1989).

Em triagem fitoquímica a *L. macrophylla* demonstrou positividade para presença de compostos como flavanóides, chalconas e auronas, quinonas, esteróides livres e taninos (FERREIRA *et al.*, 2005). Estudo realizado das cascas do caule de *L. macrophylla* apresentou a identificação de dois flavonoides do tipo flavanol, Lm-1 [(-)-4'-O-metil-epigallocatequina-3'-O- α -L-raminosídeo] e Lm-2 [(-)-4-metil-epigallocatequina], nas folhas foram isolados três feofitinas, Lm-3 (feofitina A), Lm-4 (13²-hidroxi- (13²-S)-feofitina A e Lm-5 (feofitina B); três esteróides, Lm-6a (β -sitosterol), Lm-6b (estigmasterol) e Lm-7 (sitosterol- β -O-glicosídeo) e dois triterpenos L-8 (álcool betulínico) e Lm-9 (ácido oleanólico) (MEDEIROS, 2008).

Estudo da toxicidade do extrato metanólico das cascas do caule de *L. macrophylla* sobre artemia salina não apresentou potencial tóxico (LIMA *et al.*, 2008). Em estudo realizado com o extrato metanólico das cascas do caule e folhas de *L. macrophylla* apresentou atividade contra cepas bacterianas testadas como *Staphylococcus aureus* ATCC 25928, *Pseudomonas*

aeruginosa ATCC 25853 e *Escherichia coli* ATCC 10536. A atividade antibacteriana de *L. macrophylla* é apontada como a responsável pelo efeito antidiarreico mencionado pela medicina popular, porém em estudo realizado de diarreia induzida experimentalmente não foi capaz de influenciar o trânsito intestinal estimulado em camundongos e inibir a diarreia induzida em ensaio (MEDEIROS, 2008).

Figura 1: Caule da *L. macrophylla* Benth. (Anauerá).



Fonte: Autor.

3.3 FISIOLÓGIA DO ESTÔMAGO

O trato gastrointestinal tem como a principal função a digestão e absorção de nutrientes visando a homeostasia do organismo. O estômago é um dos órgãos que compõem este sistema, secreta de 1 a 2L de suco gástrico por dia, composto por camadas de músculo liso revestido por uma membrana de muco. Sua anatomia é dividida em quatro regiões: cárdia, fundo, corpo e antro (MERCHANT, 2007; SHUBERT; PEURA, 2008).

O estômago tem como principais funções a de armazenamento de alimentos até ser processada no duodeno, a mistura desses alimentos com as secreções gástricas para a formação do quimo e a liberação do quimo para o intestino delgado realizando dessa forma a digestão e a absorção (HALL; GUYTON, 2011). É responsável pela secreção de ácido clorídrico que auxilia na digestão de proteínas, absorção de vitamina B12, cálcio e ferro através da conversão do pepsinogênio em pepsina (CHU; SCHUBERT, 2012).

No tecido do estômago há quatro tipos de células importantes para a regulação da secreção gástrica: células parietais que produzem ácido clorídrico; células enterocromafins (ECL), células semelhantes aos mastócitos que liberam histamina; células G que produzem gastrina e células D que produzem somatostatina (SCHUBERT, 2011).

A regulação da célula parietal se dá por mecanismos neurais, hormonais e parácrinos, como também por estímulos mecânicos e químicos tendo como principais substâncias estimulantes para a secreção de ácido gástrico: histamina, gastrina e acetilcolina (SCHUBERT; PEURA, 2008; SCHUBERT, 2011).

Pelo mecanismo de estimulação parácrina a histamina é liberada pelas células ECL estimula a célula parietal de maneira direta através da ligação aos receptores H₂ que estão presentes na membrana basolateral. Para o mecanismo de estimulação via endócrina as células G, que se encontram na região antral do estômago, durante a digestão secretam o hormônio gastrina que estimulam as células parietais a secretarem ácido gástrico indiretamente, via receptor de colecistocinina2 (CCK-2) que estão presentes nas células ECL para a síntese e liberação de histamina (SHUBERT, 2011).

Já pelo mecanismo de estimulação neuronal, a acetilcolina liberada dos neurônios pós-ganglionares estimula a secreção gástrica de maneira direta por via receptor M₃ na célula parietal (SHUBERT, 2011) e de maneira indireta por via receptor M₁ nas células ECL da qual estimula a secreção de histamina (YAMAJI *et al.*, 2007). Outros receptores do tipo M₂ e M₄

também são estimuladores da secreção gástrica através da inibição da secreção de somatostatina, o qual é um hormônio inibidor da secreção gástrica (SHUBERT, 2011; SHUBERT, 2016).

A bomba de prótons das células parietais, H⁺K⁺-ATPase, que se encontra nas vesículas tubulares intracelulares é transloucada e se funde à membrana apical, a qual é responsável na secreção do íon H⁺ para o lúmen gástrico, trocando por íons K⁺ após a secreção a enzima é desativada e incorporada a célula parietal (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Assim como há diferentes formas de estímulo para a secreção ácida existe substâncias que agem como inibitórias por variados mecanismos, dentre estas temos as somatostatinas (SST), conhecida como principal inibidor presente nas células D pilóricas e oxínticas. De forma direta inibe a secreção ácida nas células parietais pela inibição da enzima H⁺K⁺/ATPase, de forma indireta através da inibição da secreção de histamina pelas células ECL e da secreção de gastrina pelas células G. A ação da somatostatina é mediada via cinco subtipos de receptores específicos de membrana que varia do Receptor de Somatostatina tipo 1 (SSTR1) ao Receptor de Somatostatina tipo 5 (SSTR5), os quais exercem suas ações através da proteína G (SCHUBERT, 2004; SCHUBERT; PEURA, 2008).

Os peptídeos natriuréticos atrial (PNA) também contribuem para a inibição da secreção gástrica e são produzidos pelas células do fundo do estômago (LI, *et al.*, 2006). O PNA estimula a secreção de somatostatina (GOWER *et al.*, 2003), na região do estômago e inibe a histamina, no antro inibe a secreção de gastrina impedindo assim a produção de ácido gástrico (SCHUBERT, 2008).

A colecistocinina (CCK) é liberada pelas células enteroendócrinas, estimulando a somatostatina e inibindo assim a secreção ácida podendo ser encontrada em receptores do tipo CCK-1 nos terminais nervosos vagais aferentes e nas células D gástricas (SCHUBERT, 2008).

Há também a atuação das prostaglandinas (PGs) na inibição da secreção ácida. Estas são produzidas a partir do ácido araquidônico por meio da ação das enzimas Ciclooxygenases (COX-1 e COX-2) e estão presentes no retículo endoplasmático e na membrana nuclear, de forma que a COX-1 participa da homeostase por meio de produção de prostaglandinas protetoras e a COX-2 é ativada por meio de estímulos inflamatórios em diversos tipos de célula (CARVALHO, 2010).

As prostaglandinas (PGs) inibe de forma direta a secreção do ácido na célula parietal e de forma indireta pela liberação de gastrina (WALLACE, 2001). As PGs interagem com o

receptor de PGE₂ na célula parietal que ativam uma proteína G inibitória (Gi), acoplada a este, o que resulta na inibição da enzima Adenilato Ciclase (AC) e consequentemente a diminuição dos níveis intracelulares de adenosina 3',5' monofosfato cíclico (AMPc) estimulado por histamina dentro da célula parietal (ATAY *et al.*, 2000) o que modulam a secreção ácida.

Para exercer diversas atividades na mucosa gástrica as prostaglandinas se ligam a diferentes receptores (EP₁, EP₂, EP₃ e EP₄). As PGE₂ e PGI₁ agem na regulação do aumento da secreção de bicarbonato de cálcio interagindo com receptores EP₃ que se encontram nas células parietais. A ligação das prostaglandinas ao receptor EP₁ diminui a motilidade gástrica e aumenta o fluxo sanguíneo gástrico (AIHARA *et al.*, 2003; TARNAWSKI; AHLUWALIA; JONES, 2013; TARNAWSKI; AHLUWALIA; JONES *et al.*, 2014).

As prostaglandinas são importantes mediadores da inflamação estimulam a secreção de bicarbonato/muco e mantem o fluxo sanguíneo. A inibição da síntese de prostaglandinas é capaz de causar danos ocasionados pela secreção do ácido gástrico como por exemplo as úlceras pépticas (HAYLLAR; BJARNASON, 1995; BJORKMAN, 1998; HAWKINS; HANKS, 2000).

3.4 ÚLCERAS PÉPTICAS

As úlceras pépticas (UP's) são lesões da mucosa, as quais incluem as úlceras esofágicas, gástricas e duodenais são ocasionadas por uma ação corrosiva da hipersecreção de ácido gástrico no tecido devido ao desequilíbrio entre o sistema protetor da mucosa e fatores agressores (CARVALHO, 2013). A diferença da lesão gástrica ao se tornar uma úlcera é o aprofundamento da mesma até penetrar através da camada muscular da mucosa (TARNAWSKI *et al.*, 2013).

As UP's é uma doença de evolução crônica e recorrente (BRUNTON *et al.*, 2006; BOGLIOLO; BRASILEIRO FILHO, 2011) ao ocorrer no estômago pode ser encontrada principalmente no antro pilórico com 65% de lesões e no antro juntamente com o corpo estomacal na curvatura gástrica menor com 25% de lesões danosas. Dessa forma, as úlceras gástricas podem estar presentes em indivíduos de ambos sexos e idades (RAMAKRISHNAN *et al.*, 2007, THORSEN *et al.*, 2013).

As manifestações dos sintomas no trato gastrointestinal de indivíduos com UP's interferem significativamente na qualidade de vidas dos pacientes que relatam dor epigástrica associada com sintomas de dispepsia (náuseas, azia, distensão abdominal, eructações e refluxo) (BARKUN; LEONTIADIS, 2010; PROCTOR; DEANS, 2014), falta de apetite e consequentemente perda de peso. As UP's são causas comuns de hemorragia (20%), perfuração no trato gastrointestinal superior (6%) e obstrução piloro-duodenal (4%) seguidos de sangramento, hematêmese, melanema e choques hipovolêmicos, estas manifestações estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade (BARKUN; LEONTIADIS, 2010; LAU *et al.*, 2011; PROCTOR; DEANS, 2014).

Apesar de considerar que a úlcera péptica é uma doença frequente, no Brasil não se compreende sua real incidência, estudos estatísticos evidenciam que a sua incidência é de 1 a 20% no país (D'ACCAMPORA *et al.*, 2008; TAN; GOH, 2008; CASTRO *et al.*, 2009; FBG, 2017).

A fisiopatologia das UP's é considerada um processo multifatorial que decorre do desequilíbrio entre os fatores agressores e os protetores da mucosa (SANTIN *et al.*, 2010). Em meio aos fatores agressores há a secreção de ácido, pepsina e radicais livres que se originam a partir de estímulos relacionados a condições de vida como o estresse, fumo, álcool, uso contínuo de drogas anti-inflamatórias não esteroidais - DAINES, ingestão de determinados alimentos e presença da *Helicobacter pylori*. Dentre os fatores protetores temos a barreira de muco, bicarbonato, óxido nítrico (NO), fluxo sanguíneo e prostaglandinas (WALLACE; MILLER, 2000; MOTA *et al.*, 2008; SANTIN *et al.*, 2011; TARNAWASKI; AHLUWALIA, JONES, 2013).

3.4.1 Fatores Agressores da Mucosa Gástrica

Uma das causas mais comum de lesões gástricas está relacionada ao consumo de etanol. A ingestão excessiva da substância causa injúria à mucosa podendo resultar em gastrite aguda com edema de mucosa, hemorragias subepiteliais, esfoliação celular e infiltração de células inflamatórias (GUSLANDI, 1987; RAO, 2004; CHEN *et al.*, 2015).

O etanol adentra rapidamente na mucosa gástrica modificando a camada de muco-bicarbonato-fosfolípidos, fazendo com que atuem na mucosa as enzimas proteolíticas (pepsina) e o ácido clorídrico (OATES; HAKKINEN, 1988; BALAN *et al.*, 2015) causando assim danos

a membrana, esfoliação celular e erosão (BALAN *et al.*, 2015). Dessa maneira, os mastócitos são ativados liberando mediadores pró-inflamatórios como, por exemplo, a interleucina 1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral (TNF α) que induzem a migração de neutrófilos até o local da lesão e liberação de espécies reativas de oxigênio que acarretam danos celulares (TUORKEY; KAROLIN, 2009; LI *et al.*, 2013).

O etanol também pode causar perturbação na microcirculação levando a hipóxia, secreção de endotelina, inibição das prostaglandina e muco, aumento da secreção de pepsina e do fluxo de Na⁺, K⁺ e H⁺ para lúmen promovendo lesões das células da mucosa (SZABO; BROWN, 1987; TAKAYAMA *et al.*, 2011).

A metabolização do etanol se dar principalmente no fígado, porém, em menor proporção mais com alguma relevância clínica, ocorre também no trato gastrointestinal pela ação da enzima álcool desidrogenase (ADH) e do sistema de oxidação microsomal de etanol (MEOS), nas células da mucosa e em uma grande variedade de bactérias, ali presentes, incluindo a *H. pylori* (ERIKSSON, 2001; HASEBAA, 2008;). Tal ação metabólica leva ao acúmulo de acetaldeído tóxico e reativo que representa um fator patogênico na lesão gástrica. Associado a isto, ocorre a liberação de radicais livres que induz danos mitocondrial levando ao estresse oxidativo e consequentemente danos celulares (FARFÁN LABONNE *et al.*, 2009).

Outro problema relacionado como uma das causas mais comuns de lesões da mucosa gastrintestinal é uso contínuo de medicamentos como os AINEs. Essa classe farmacológica apresenta como principal efeito adverso o comprometimento gástricos, por meio da inibição da enzima ciclooxigenase1 (COX1) e consequente supressão da síntese das prostaglandinas E₂ e G₂ (PGE₂ e PGI₂). Tais prostaglandinas estão relacionadas com ação protetora da mucosa gástrica. Portanto, diante de uma baixa na síntese destas, fatores protetores gástricos como produção de muco e bicarbonato, controle da secreção ácida e perfusão sanguínea do estômago ficam reduzidos prejudicando a barreira protetora da mucosa e a capacidade de reparação das suas células (STEWART; ACKROYD, 2011).

A bactéria *Helicobacter pylori* é um bacilo espiral gram-negativo. O isolamento da bactéria nos anos de 1980 foi um dos mais importantes marcos na história das úlceras péptica mudando toda a forma de tratamento disponível da patologia (YUAN; PADOL; HUNT, 2006; SANDHYA *et al.*, 2013). A *H. pylori* tem uma prevalência de 80% em países subdesenvolvidos e menos de 20% em países desenvolvidos, sendo assim, o maior fator para a infecção e a condição socioeconômica (KLEIN-JÚNIOR *et al.*, 2012; CHERDANTSEVA *et al.*, 2014).

A presença de *H. pylori* no lúmen gástrico induz a inflamação, infiltração de células de defesa como neutrófilos acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROS) conseqüentemente dano oxidativo ao DNA, como também induz a apoptose de células epiteliais e desregulação do ciclo celular, assim como o aumento da secreção ácida e redução dos efeitos inibitórios da somatostatina na liberação de gastrina (KITAGAWA *et al.*, 2012; KELEIN-JÚNIOR *et al.*, 2012; CHERDANTSEVA *et al.*, 2014).

3.4.2 Fatores Protetores da Mucosa Gástrica

A mucosa gastrointestinal apresenta fatores protetores contra estímulos nocivos como secreções gástricas e outros agentes destrutivos. (PORTH; KUNERT, 2004). O desequilíbrio desta proteção é umas das causas da ulceração péptica (TORTORA; DERRICKSON, 2010). Contudo, a mucosa do estômago é constantemente exposta a condições extremas, pH ácido, presença de enzimas proteolíticas como pepsina, refluxo de sais biliares, bem como agentes exógenos tais como álcool e medicamentos (WALLACE,2008). Para que a mucosa possa se manter na sua funcionalidade há um conjunto de mecanismos de defesa os quais incluem ações locais e neuro-hormonais (LAINE *et al.*, 2008; TULASSAY; HERSZÉNYI, 2010).

Entre os mecanismos de defesa a qual a mucosa gástrica apresenta destacam-se os fatores pré-epiteliais (camada de muco, bicarbonato, fosfolipídios e ácido gástrico), como também fatores de defesa epitelial (renovação do epitélio celular, fatores de crescimento) e os fatores sub-epitelial ou endotelial como (fluxo sanguíneo, inervação sensorial, reconstrução do epitélio gástrico), como também fatores que modulam a barreira gástrica (óxido nítrico- ON, prostaglandinas- PGs, componentes sulfidrilas e o sistema antioxidante) (LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008; TARNAWASKI; AHLUWALIA, JONES, 2013).

3.4.2.1 Mecanismo pré-epitelial

O mecanismo pré-epitelial consiste em evitar contato direto dos agentes lesivos a mucosa gástrica tendo como a primeira linha de defesa da mucosa a barreira muco-bicarbonato-

fosfolípídeos de membrana a qual mantém o pH neutro e impede que as células epiteliais sejam lesionadas pelo conteúdo ácido péptico (TARNAWASKI; AHLUWALIA, JONES, 2013).

O muco forma uma camada protetora a sendo liberado por exocitose das células mucosas superficiais do estômago e glândulas de Brunner no duodeno (RAMSAY; AARON, 2011). O muco apresenta viscosidade, constituído por 95% de água, 5% de glicoproteínas (mucina), bem como pequena quantidade de lipídeos, ácido nucleico e proteínas que aderem a mucosa gástrica (ALLEN; FLEMSTROM, 2005; LAINE *et al.*, 2008).

A mucina contém alto peso molecular e é estimulada pelos hormônios gastrintestinais secretina, PGE₂ e agentes colinérgicos. Após a secreção, essa se liga a outros monômeros de mucina por pontes dissulfeto sendo o grau de glicosilação responsável pela extensão da proteção à mucosa gástrica (ALLEN; FLEMSTROM, 2005; LAINE; TAKEUCHI; TARNAWASKI, 2008).

O muco tem como função evitar que o conteúdo ácido do lúmen gástrico atinja a mucosa gástrica proporcionando uma lubrificação e proteção para a passagem de alimentos. Porém quando está sob a ação de agentes agressores o muco pode ser desintegrado, o que possibilita o acesso de sais biliares, etanol, e AINEs podendo assim ocasionar lesões gástricas (SILEN, 1993; RAMSAY; CARR, 2011).

Os íons de bicarbonato são secretados pelas células epiteliais da mucosa contidos na camada de muco permitindo assim um microambiente neutro com pH de 6-7 nas células epiteliais, enquanto que no lúmen estomacal o valor de pH é cerca de 1- 2, a qual o mesmo atua como barreira física para neutralizar os íons H⁺ e impede digestão proteolítica do epitélio superficial pela pepsina (LAINE; TAKEUCHI; TARNAWASKI, 2008).

Os fosfolípídios formam uma barreira tensoativa que reveste a camada de muco, cuja natureza hidrofóbica diminui a propagação dos íons de hidrogênio, os fosfolípídios presentes aumentam a viscosidade e permeabilidade da camada de muco (GINDZIENSKI; ZWIERZ; SAROSIEK, 2003; YANDRAPU; SAROSIEK, 2015).

A barreira pré-epitelial também apresenta como componente de proteção à secreção ácida por ácido clorídrico este produzido por células parietais por via neural (acetilcolina), parácrina (histamina e somatostatina) e endócrina (gastrina). Este promove a desnaturação do IgE (responsáveis pelas alergias alimentares) e inativa toxinas eliminando micro-organismos como vírus, fungos, bactérias entéricas e parasitas (JOHANSSON; SYNNERSTARD; HOLM, 2000; BOLTIN; NIV, 2014).

3.4.2.2 Mecanismo epitelial

O mecanismo de defesa epitelial é considerado como a segunda linha defensiva da mucosa gástrica, que se encontra logo abaixo da camada de muco é composta por células epiteliais as quais têm a capacidade de renovação celular contínua por meio de um processo de proliferação de células progenitoras (LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008). Este processo atua prevenindo a retrodifusão ácido-péptica secretando muco, bicarbonato, prostaglandinas, proteínas de choque térmico (HSPs), catelicidinas, β -defensinas e peptídeos de fatores trefoil (TFF) (HIARATA *et al.*, 2009; TULASSAY; HERSZÉNYI, 2010).

As prostaglandinas atuam na defesa por diversos mecanismos são sintetizadas a partir do ácido araquidônico através das enzimas ciclooxigenases (COX), por meio da ativação da fosfolipase A2. Atuam na secreção de muco e bicarbonato, e contribuem na citoproteção, sendo esta uma função desempenhada pela PGE2 que se liga a receptores como os prostanóides (EP1, EP2, EP3 e EP4) acoplados à proteína G (ATAY *et al.*, 2000; TARNAWSKI *et al.*, 2013).

As HSPs são proteínas que atuam na recuperação de uma lesão gástrica reparando proteínas funcionais lesionadas, isto ocorre quando as células epiteliais são expostas a fatores que podem causar danos como a inflamação, infecção, agentes irritantes, logo as HSPs contribuem para os mecanismos de defesa e cicatrização de lesões ulcerativas (CHOI *et al.*, 2009; KIM; H., 2015).

Os peptídeos TFFs são resistentes a proteases a qual contribuem para a reparação da mucosa gástrica seguido de lesões, estão presentes em células secretoras de mucina alterando assim a viscosidade do muco auxiliando no mecanismo de regeneração das lesões gástricas da mucosa (HOFFMAN, 2005; TYTGAT, 2011). As catelicidinas e β -defensinas também são peptídeos que tem como função no sistema imune a prevenção de colonizações de bactérias presentes na superfície da mucosa podendo assim contribuir na aceleração do processo de cicatrização das úlceras (BAUER *et al.*, 2013).

3.4.2.3 Mecanismo sub-epitelial

No mecanismo de defesa sub-epitelial a microcirculação da mucosa gástrica é determinante para manutenção de sua integridade em função do fornecimento de oxigênio e nutrientes às células. O aumento do fluxo sanguíneo, quando do rompimento da barreira protetora permite a retrodifusão de H^+ para as células atuando assim na reparação tecidual e no equilíbrio ácido-base evitando a acidose tecidual (MAITY *et al.*, 2003; RAMSAY; CARR, 2011). A diminuição do fluxo sanguíneo pode acarretar em situações de isquemia de células epiteliais, as quais são responsáveis pela secreção de PGs para a mucosa aumentando assim a secreção ácida (GUTH *et al.*, 1992; HOLZER, 2007).

A inervação sensorial da mucosa gástrica também é um importante mecanismo de defesa. Assim, os vasos estão localizados na camada submucosa inervados por neurônios sensoriais aferentes, e quando da ação de agentes agressores ocorre uma resposta imediata ativando neurotransmissor como a substância P e peptídeos relacionados ao gene da calcitonina (CGRP) ocorrendo assim o relaxamento do musculo liso e elevando o fluxo sanguíneo a mucosa. Este efeito é atribuído a mediação do oxido nítrico e prostaglandinas na resposta vasodilatadora (OHNO *et al.*, 2008; TULASSAY; HERSZÉNYI, 2010).

3.5 TERAPÊUTICA DA ÚLCERA GÁSTRICA

O tratamento das UP's se baseia no restabelecimento do equilíbrio da mucosa entre os fatores protetores e agressores, visando a eliminação da dor, promovendo a cicatrização e prevenindo o aparecimento de úlceras recorrentes (AIHARA *et al.*, 2003).

O tratamento das úlceras está voltado no uso de dois grandes grupos de fármacos, os que modulam a ação de fatores agressores (por neutralização ou inibição da secreção ácida), e daqueles que atuam na estimulação dos mecanismos citoprotetores da mucosa gástrica (UMAMAHESWARI *et al.*, 2007; MEJIA; KRAFT, 2009).

Com o avanço do entendimento da patogênese das úlceras pépticas surgiram várias classes de medicamentos como os antiácidos, antagonistas dos receptores muscarínicos, inibidores de bomba de prótons, antagonistas dos receptores histaminérgicos H_2 agentes

citoprotetores, e os fármacos que atuam na infecção por *H. pylori* (BHATTACHARYA *et al.*, 2007; BANSAL; GOEL, 2012).

Inicialmente eram empregados os antiácidos com a finalidade de neutralizar o pH gástrico, contudo devido a efeitos adversos como alteração do pH gástrico e urinário, constipação ou diarreia e também por apresentarem muitas interações medicamentosas com um grande número de fármacos sua utilização destina somente para sintomas iniciais. Podemos citar como exemplo desta classe: os bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio ou associações (BRUNTON *et al.*, 2006; SCHUBERT; PEURA, 2008).

Com o intuito de substituir os antiácidos foram utilizadas substâncias para inibir a secreção ácida gástrica como os anticolinérgicos (pirenzepina e telenzepina) (JAIN *et al.*, 2007). Porém, além da baixa eficiência estes fármacos apresentam uma inespecificidade de ação além dos receptores muscarínicos M₁, o que ocorre para o surgimento de muitos efeitos colaterais como taquicardia, cefaleia, secura na boca (HOOGERWERF; PASRICHA, 2005; JAIN *et al.*, 2007).

Na perspectiva de inibir a interação da histamina com seu receptor H₂ surgiram os antagonistas de receptores H₂ como cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina e roxatidina os quais são eficazes na redução da secreção ácida, contudo não inibe a secreção da gastrina e a estimulação vagal, que contribuem para a estimulação das células parietais. Porém, os mesmos agem de maneira reversível apresentam uma faixa de 50-70% de cura no tratamento das úlceras gástricas (LIPOF; SHAPIRO; KOZOL, 2006; STEWART; ACKROYD, 2011). Apresentam efeitos colaterais como diarreia, cefaleia, tontura, fadiga, constipação, dor muscular (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Posteriormente surgiram os agentes antissecretores responsáveis pela inibição da bomba de prótons pela H⁺ K⁺-ATPase como os omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, e esomeprazol são eficazes na supressão do pH ácido. Os inibidores de bomba de prótons são eficazes na supressão ácida e funcionam como pró-fármacos que se transformam em fármacos ativos apenas quando em meio ácido. São bases fracas que se acumulam nos canalículos das células parietais, em sua forma ativa reage com H⁺ K⁺-ATPase inibindo sua ação, assim promove cicatrização mais rápida das úlceras gástricas quando comparado no uso de antagonistas H₂ (SHIN; SACHS, 2008; STEWART; ACKROYD, 2011).

Como os demais medicamentos também apresentam efeitos no uso prolongado como hipergastrinemia, hipersecreção ácida rebote, tontura, taquicardia, tremores, náuseas, diarreia, má absorção (RICHARDSON; HAWKEY; STACK, 1998; JAIN *et al.*, 2007).

Outros fármacos surgiram para atuar na proteção da mucosa como os citoprotetores (sucralfato, misoprostol, sais de bismuto). O sulcrafato é formado por sacarose sulfatada de alumínio e hidróxido de alumínio, interage com as proteínas do tecido danificado, estimula os fatores de crescimento e a formação do tecido promovendo a prevenção de úlceras gástricas (MEJIOA; KRAFT, 2009).

O misoprostol atua inibindo a secreção de ácido, aumenta o fluxo sanguíneo e a secreção de muco e de bicarbonato, porém tem como efeitos colaterais como diarreia, cólicas abdominais e contração uterinas podendo ocasionar o aborto (JAIN *et al.*, 2007). A carbenoxolona tem como funcionalidade alterar a composição e quantidade de mucina, aumentando assim a produção, secreção e viscosidade do muco (HOOGERWERF; PASRICHA, 2005; ALTMAN, 2005).

Na infecção de úlceras por *H. pylori* é indicado o uso de dois protocolos terapêuticos com os inibidores da bomba de prótons ou antagonistas dos receptores H₂ associado ao uso de metronidazol, tetraciclina e subsalicilato de bismuto ou o uso de inibidor da bomba de prótons associado à claritromicina e metronidazol ou amoxicilina (NAJM, 2011).

Há grande variedade de fármacos para o tratamento, porém nenhum é capaz de promover remissão completa das UP's, além de apresentar significativos efeitos colaterais (RAGHUNATH *et al.*, 2005; ANDRADE *et al.*, 2008). Após a suspensão do tratamento a doença reincide devido à utilização de fármacos que não são capazes durante certo tempo reconstruir o tecido da mucosa gástrica (cicatrização) (TOMA *et al.*, 2005).

O uso de medicamentos associados à alimentação é um fator relevante para o tratamento de doenças gástricas. A adequação da alimentação às necessidades e sintomas auxilia na recuperação e no estado nutricional do indivíduo, reduzindo assim a secreção gástrica e diminuindo os efeitos adversos dos medicamentos e suas interações, além da hidratação corporal estável (REIS, 2003).

Apesar dos avanços farmacológicos e da gama de medicamentos disponíveis para o tratamento e controle das UP's, ainda é muito grande os Problemas Relacionados ao uso destes Medicamentos (PRM), como reações adversas, interações medicamentosas e segurança terapêutica. Desta maneira, é imprescindível a utilização de novas abordagens de fármacos antiulcerogênicos. (TUNDIS *et al.*, 2008).

A biodiversidade e as ideias de desenvolvimento sustentável proporcionaram novas áreas de estudos envolvendo plantas medicinais como também novos interesses na fitoterapia, novas linhas de pesquisas que buscam validar a utilização das plantas. A validação da espécie vegetal é considerada positiva quando há aplicação do conjunto de ensaios capaz de evidenciar a atividade biológica atribuída, como também sua toxicidade (CORREIA, BATISTA, QUINTAS, 1998; LORENZI, MATTOS, 2002; PINTO, 2008).

Os fitoterápicos constituem uma alternativa para o tratamento de diversas doenças, assim como para as desordens digestivas, tendo em vista o grande conhecimento popular em envolvendo as plantas medicinais, podendo estas apresentar boa eficácia terapêutica, bem como um grau de segurança aceitável para a sua utilização. Outro ponto favorável é o fato de serem economicamente mais acessíveis para a população facilitando a aderência ao tratamento (LIMA, 2006).

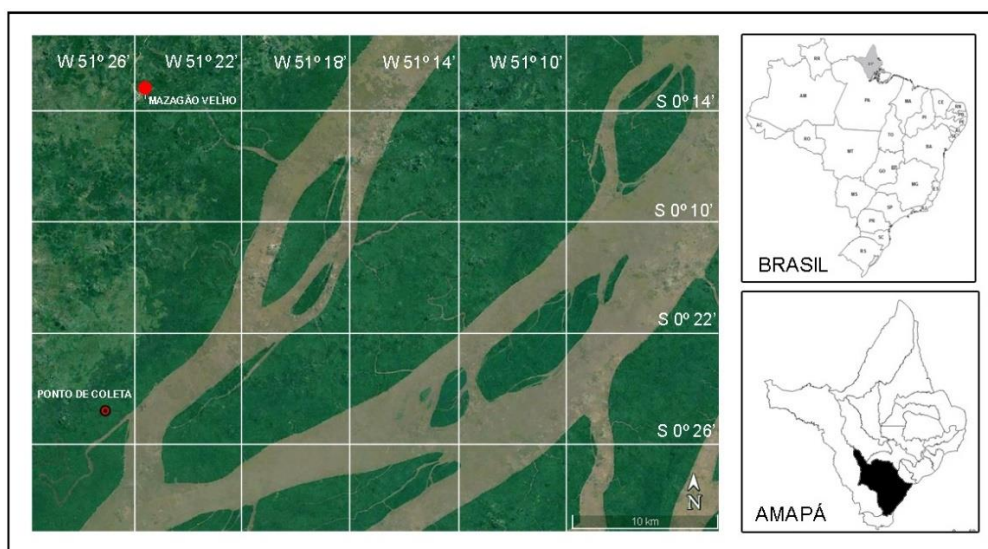
4 MATERIAL E MÉTODOS

As execuções dos diversos protocolos experimentais foram realizadas no Laboratório de Experimentação Animal- LEA, do Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Federal do Amapá – UNIFAP.

4.1 COLETA DO MATERIAL BOTÂNICO

O material botânico, as casca do caule, da espécie *Licania macrophylla* Benth. foi coletado em um terreno de várzea na comunidade do Maracá, localizada no rio Urubuzinho, nas seguintes coordenadas (Lat. 0°24'46.83 S Long. 51°27'5.36 O), aproximadamente 32km de distância partindo do Município de Mazagão velho via fluvial. O material para estudo foi encaminhado para o Laboratório de Experimentação Animal (LEA) da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Foi preparada exsicata para a identificação da espécie e depositada no Herbário Amapaense HAMAB do Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá- IEPA (Rod. Juscelino Kubistchek, Macapá-AP) sob o número de identificação 019142.

Figura 2: Localização geográfica do local da coleta botânica de *Licania macrophylla* Benth.

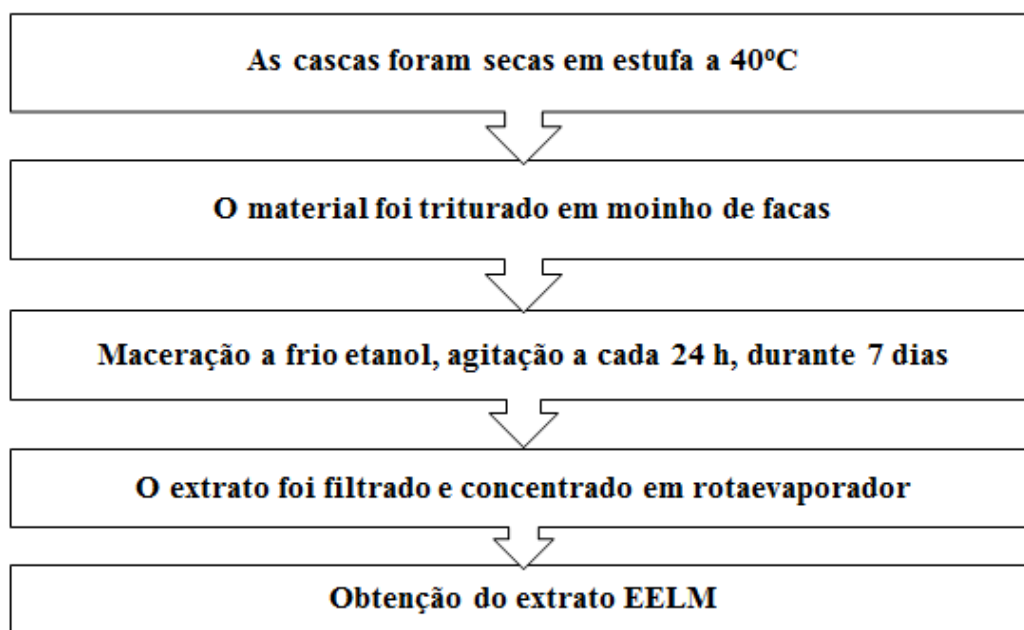


Fonte: Google Earth.

4.2 OBTENÇÃO DO EXTRATO BRUTO ETANÓLICO DE *L. macrophylla*

Para a obtenção do extrato etanólico de *L. macrophylla* foram utilizadas as cascas do caule. Estas sofreram secagem em estufa a 40° C, por 72h. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o material foi fragmentado e triturado em moinho de facas onde foi transformado em pó, o qual passou por um processo de maceração a frio utilizando como solvente etanol na proporção 1 kg de pó para cada 5L de etanol (1:5, peso/volume) com agitação a cada 24h, durante 7 dias. A solução extrativa obtida foi filtrada e concentrada em rota evaporador a uma temperatura próxima a 50° C, obtendo-se um extrato denso onde foi armazenado em recipiente para a evaporação residual do solvente até a obtenção do extrato seco/bruto de *L. macrophylla* (EELM) conforme ao fluxograma descrito na (Figura 3), o extrato obteve um rendimento de 10,6% (Figura 4). Para a realização do experimento o extrato foi pesado e solubilizado em uma solução de (DMSO 5%) para a obtenção de diferentes concentrações.

Figura 3: Fluxograma de Preparação do Extrato etanólico *Licania macrophylla*.



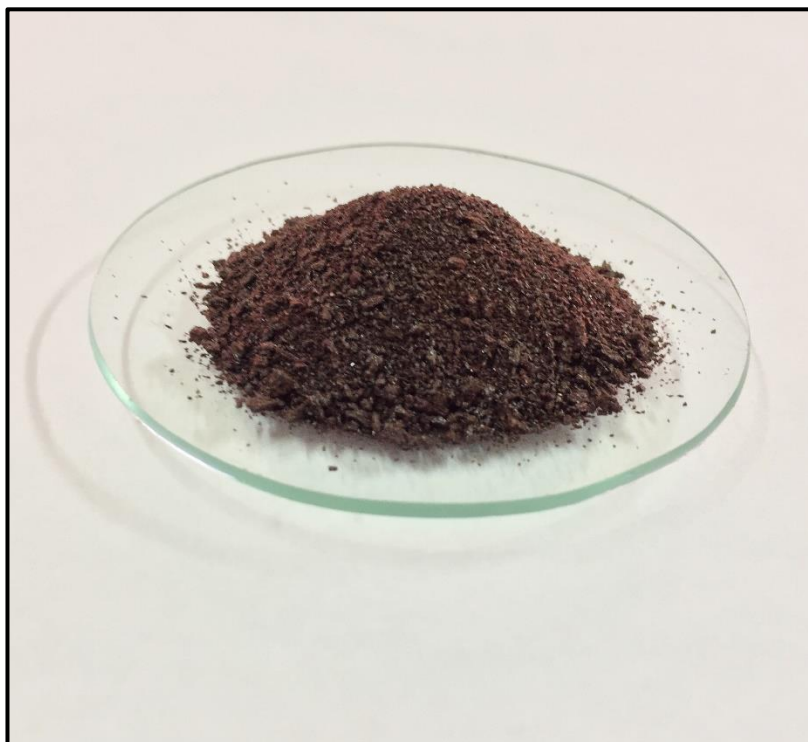
Fonte: Autor.

Figura 4: Cálculo de rendimento do extrato (EELM).

$$\frac{\text{Peso extrato} \times 100}{\text{Peso fresco/seco}}$$

Fonte: Autor.

Figura 5: Amostra do extrato de *Licania macrophylla*.



Fonte: Autor.

4.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente projeto foi aprovado pelo comitê de éticas no uso de animais – CEUA – da Universidade Federal do Amapá sob parecer 0019/2017 de acordo com o que preconiza a Lei 11.794, de 2008, conhecida como Lei Arouca.

4.4 ANIMAIS

Foram utilizados ratos Wistar (*Rattus norvegicus*) fêmeas pesando entre 200 e 300 gramas (n=25) e Camundongos Swiss (*Mus musculus albinus*) fêmeas pesando entre 25 e 30 gramas (n=50). Os animais foram provenientes do Biotério do Instituto Evandro Chagas-PA. Os animais foram mantidos em sala de aclimatação por um período de 7-10 dias, dispostos em gaiolas de polietileno sob condições controladas de temperatura (23 ± 2 °C), umidade ($50 \pm 10\%$), luminosidade (ciclo de claro-escuro de 12 horas) e com livre acesso a ração e água até a realização do experimento.

Para a eutanásia dos animais após os experimentos foi utilizado uma mistura de Ketamina e Xilasina (40 e 5 mg/kg) respectivamente assim como para a anestesia, administrados via intraperitoneal, de acordo com o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal, Resolução Normativa Nº 13, de 20 de setembro de 2013.

Os descartes das carcaças foram feitos de acordo com o Manual de Cuidados e Procedimentos com Animais de Laboratório da FCF-IQ/USP de 2013. As carcaças foram coletadas em sacos brancos identificados com o símbolo de risco biológico, e lacrados, e acondicionadas no freezer, até a coleta pela empresa contratada para descarte Tratalix LTDA.

4.5 DROGAS E REAGENTES UTILIZADOS

Para determinação da atividade antiulcerogênica foram utilizados: ácido clorídrico P.A (Alphatec), bicarbonato de sódio (Alphatec), cloreto de sódio (Alphatec), Cetoprofeno (Sanofi) indometacina (Sigma Aldrich), carbenoxolona (Sigma Aldrich), xilazina (Vetbrands), quetamina (Ceva), álcool etanólico (Alphatec), álcool etílico P.A (Alphatec), dimetilsulfóxido-DMSO (Prolab). Todas as drogas foram preparadas imediatamente antes do uso, com os veículos apropriados para cada composto.

4.6 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Na avaliação da atividade antiulcerogênica do extrato foram realizados experimentos de indução de úlcera gástrica com base em fatores etiológicos da doença no homem como etanol absoluto, etanol acidificado, AINEs. Cada modelo experimental conteve seus respectivos grupos controles negativo/veículo (Dimetilsulfóxido-DMSO 5%), controle positivo (carbenoxolona 200 mg/kg) (DIAS, 2004; PACHECO et al., 2006), e grupos testes com três níveis de dose (100, 250, 625 mg/kg) do EELM. Doses estabelecidas a partir do conhecimento de estudos de toxicidade aguda (LIMA et al., 2008) e uso popular. Os animais submetidos a jejum foram mantidos em gaiola especial com tela de arame ao fundo (para evitar coprofagia).

Ao fim de cada protocolo experimental os estômagos foram retirados, abertos através da grande curvatura, lavados em solução fisiológica (NaCl a 0,9%) e escaneados. Após o escaneamento as imagens obtidas foram analisadas utilizando o software específico “EARP” para medir as áreas de lesões e determinar os seguintes parâmetros: (a) área total da lesão (ATL), (b) porcentagem de área de lesão em relação à área do estômago total, (c) índice de lesões ulcerativas (ILU); (d) porcentagem inibição ou cura, segundo a metodologia de Andrade, et al., (2008).

(a) Σ Área Total da Lesão (mm²) (ATL);

(b) Porcentagem de Úlceras: Porcentagem de Área de Lesão em relação à Área do Estômago Total;

$$\% = \Sigma \frac{\text{Área da lesão}}{\text{Área Total do estômago}} \times 100$$

(c) Índice de Lesões Ulcerativas (ILU);

Nível 1: pontos hemorrágicos $\leq 1\text{mm}^2$

Nível 2: ulcerações de 1 a 3mm^2

Nível 3: ulcerações profundas $\geq 3\text{mm}^2$

$$\text{ILU} = (\Sigma \text{Nível 1}) + (2x \Sigma \text{Nível 2}) + (3x \Sigma \text{Nível 3})$$

(d) Percentagem Inibição ou Cura;

$$\%IC = 100 - \frac{ILU \text{ tratado}}{ILU \text{ controle}} \times 100$$

4.6.1 Modelo de Indução de Úlcera por Etanol absoluto

Para este modelo experimental os camundongos *Swiss* foram submetidos a jejum de 24 horas e posteriormente divididos aleatoriamente em 5 grupos (n=5). Para seus respectivos tratamentos foi utilizado a carbenoxolona 200 mg/kg (controle positivo), veículo (controle negativo) e o extrato EELM nas doses de (100, 250 e 625 mg/kg - teste). Cada tratamento foi administrado por via oral obedecendo a uma relação de volume de no máximo 10 ml/kg de peso corporal. Transcorridos 60 minutos dos respectivos tratamentos foi administrado 10 ml/kg do agente lesivo (etanol 99,5%) em todos os animais por via oral. Após 60 minutos da administração do agente lesivo, todos os animais foram eutanasiados e os estômagos abertos para a análises e determinação dos parâmetros mencionados anteriormente (MORIMOTO *et al.*, 1991).

4.6.2 Modelo de Indução de Úlcera por Etanol acidificado

Os animais, camundongos *Swiss*, após 24h em jejum foram divididos em 5 grupos (n=5) um grupo de animais recebeu carbenoxolona 200 mg/kg (controle positivo), outro grupo recebeu veículo (controle negativo) e os demais o extrato EELM nas doses (100, 250 e 625 mg/kg - teste). Todos os tratamentos foram realizados por via oral. Após 50 minutos foi administrado etanol acidificado (etanol 60%/0,3M de HCl) 100 mL/kg de peso. Após 60 minutos da administração do agente lesivo, os animais foram eutanasiados para a retirados os estômagos e determinação dos parâmetros mencionados (MIZUI; DOTEUCHI, 1983).

4.6.3 Indução de Úlcera por Droga Anti-inflamatória Não Esteroidal (DAINE)

Após 24 horas de jejum os animais foram divididos em 5 grupos (n=5) de ratos Wistar. Os tratamentos foram realizados respectivamente com carbenoxolona 200 mg/kg (controle positivo) e veículo (controle negativo) e o EELM nas doses de (100, 250 e 625 mg/kg - teste), por via oral (v.o). Após 1h e 30 minutos foi administrado o agente indutor indometacina (100 mg/kg), por via oral e 0,2 mL de cetoprofeno (i.m). Os animais foram eutanasiados 12 horas após o estímulo lesivo para a retirada dos estômagos e determinação dos parâmetros supracitados (RAINSFORD, 1987).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

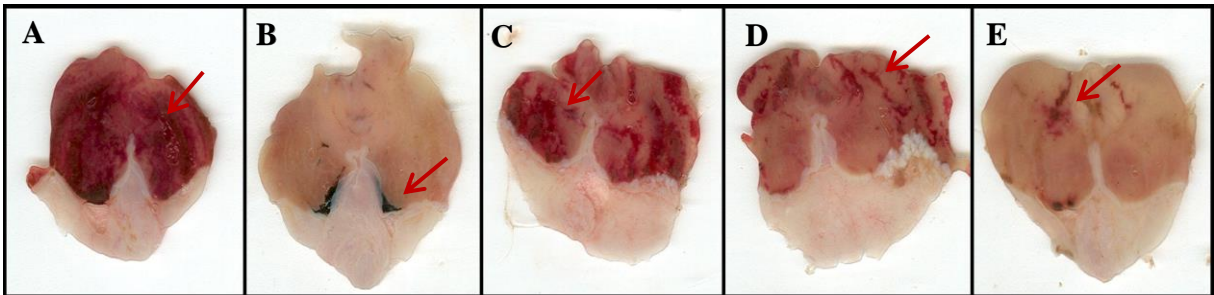
Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m e analisados utilizando Análise de Variância uma via (ANOVA one-way) seguida pelo pós-testes de Dunnett para comparações múltiplas. Os valores foram considerados significativos quando $p < 0,05$. O programa utilizado para estas análises foi GraphPad Prism versão 5.01.

5 RESULTADOS

5.1 ÚLCERAS GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ETANOL ABSOLUTO

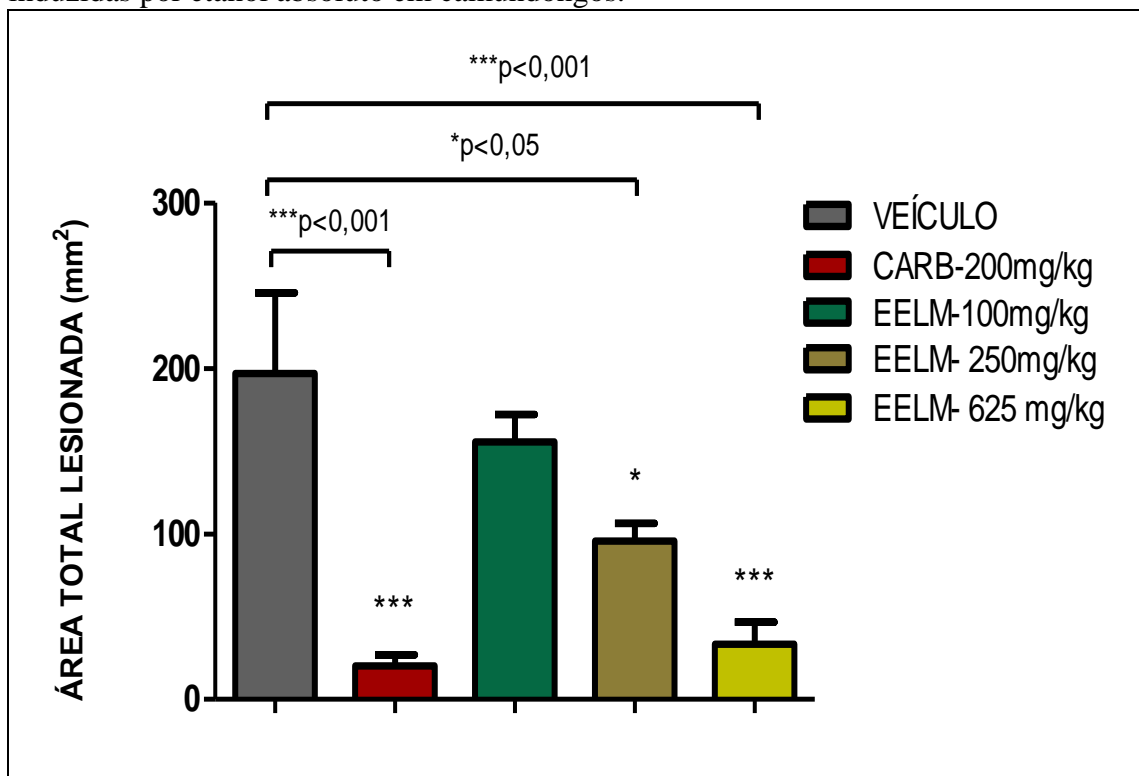
Neste experimento podemos observar que o EELM ao analisar a Área Total Lesionada (ATL), na dose de 100 mg/kg obteve valor de $(155,45 \pm 16,78)$, enquanto que para as demais doses foi capaz de promover redução significativa do (ATL) para as doses 250 e 625 mg/kg, obtendo valores de $(95,73 \pm 10,46)$ e $(33,29 \pm 13,34)$ respectivamente, quando comparados com os animais que receberam apenas o veículo com o valor de $(196,88 \pm 48,82)$, bem como ao comparar a droga padrão (Carbenoxolona) estabelecida neste experimento com o veículo podemos observar uma redução do (ATL) obtendo valor de $(20,23 \pm 6,57)$ (Gráfico 1). Ao analisar o Índice de Lesão Ulcerativa (ILU) os animais que receberam o EELM apresentou para a dose de 100 mg/kg o valor de $(460,76 \pm 4,47)$, enquanto que para as doses de 250 mg/kg $(271,17 \pm 5,64)$ e 625 mg/kg $(92,92 \pm 5,82)$, constatou redução do (ILU) frente aos animais que receberam o veículo $(586,38 \pm 19,11)$, bem como ao comparar a droga padrão (Carbenoxolona) com o veículo, a mesma demonstrou redução do (ILU) com valor de $(63,12 \pm 3,88)$ (Tabela 1). Fenômeno semelhante foi possível constatar quando se avaliou a Percentagem de Úlcera (%) na mucosa gástrica dos animais, o EELM para a dose de 100 mg/kg com valor de $(46,87 \pm 3,95)$, com redução significativa da Percentagem de Úlcera nas doses de 250 mg/kg $(31,84 \pm 3,92)$ e 625 mg/kg $(10,79 \pm 1,88)$ comparando-se com o veículo $(62,64 \pm 11,53)$, ao comparar o veículo com a droga padrão (Carbenoxolona) esta apresentou uma Percentagem de Úlcera obtendo valor de $(7,67 \pm 2,62)$ (Tabela 1). Logo, ao calcular a Percentagem de Cura (%) os valores encontrados foram de $(21,42 \% \pm 8,45)$ para a dose de 100 mg/kg, $(53,76 \% \pm 5,71)$ para a dose de 250 mg/kg, $(84,15 \% \pm 1,89)$ para a dose de 625 mg/kg, e para a droga padrão (Carbenoxolona) $(89,30 \% \pm 3,34)$ comparando-se com veículo conforme pode ser observado na Tabela 1 e Figura 6. Sendo assim podemos evidenciar que o extrato testado neste modelo apresenta um padrão de atividade com perfil de dose dependência, uma vez que quanto maior a dose mais intensa foi a resposta observada. É importante mencionar que a droga padrão (Carbenoxolona) apresentou um efeito muito semelhante ao extrato na dose de 625 mg/kg, demonstrando o mesmo nível de significância.

Figura 6: Imagens dos estômagos após indução de úlcera por etanol absoluto, (A) controle negativo; (B) controle positivo; (C) EELM 100 mg/kg; (D) EELM 250 mg/kg; (E) EELM 625 mg/kg.



Fonte: Autor.

Gráfico 1: Resultado do efeito da administração oral do EELM nas doses de (100, 250 e 625mg/kg) sobre o parâmetro área total lesionada (mm^2) em modelos de úlceras gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos.



Fonte: Autor. Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m (n=5, por grupo). Foi utilizada a Análise de Variância de uma Via (ANOVA), seguido do teste de Dunnett: *** $p < 0,001$ comparando o grupo controle negativo (veículo) vs. (CARB 200mg/kg) controle positivo. * $p < 0,05$ comparado o grupo controle negativo (veículo) vs. (EELM 250 mg/kg); *** $p < 0,001$ comparado o grupo controle negativo (veículo) vs. (EELM 625 mg/kg).

Tabela 1: Resultados da administração oral do EELM nas doses de (100, 250 e 625 mg/kg) sobre os parâmetros ILU, % de Úlceras e % de Cura em modelos de úlceras gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos.

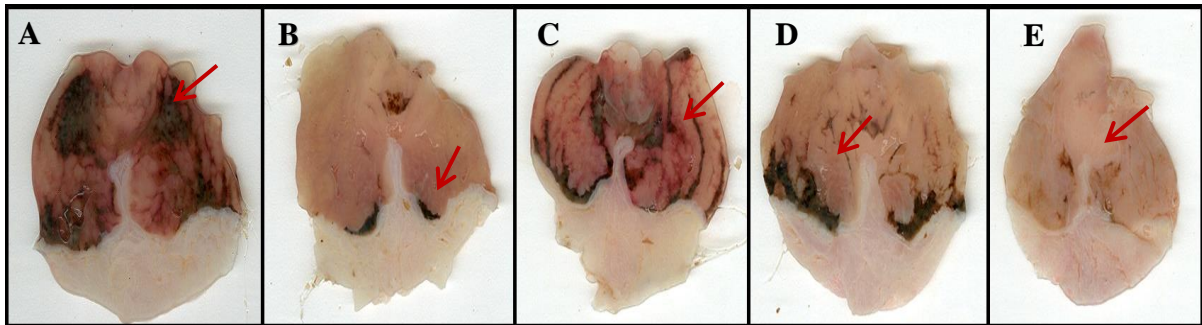
Tratamento (v.o)	I.L.U	% de Úlceras	% de Cura
VEÍCULO	586,38±19,11	62,64±11,53	0,0-±0,00
CARBENOXOLONA	63,12±3,88 ⁺⁺⁺	7,67±2,62 ^{***}	89,30%±3,34
EELM 100	460,76±4,47	46,87±3,95	21,42%±8,45
EELM 250	271,17±5,64 ⁺	31,84±3,92 [*]	53,76%±5,71
EELM 625	92,92±5,82 ⁺⁺⁺	10,79±1,88 ^{***}	84,15%±1,89

Fonte: Autor. (ANOVA), seguido do teste de Dunnett: ⁺⁺⁺ $p < 0,001$ comparação do controle negativo (Veículo) vs. (CARB 200mg/kg) controle positivo, ILU. ⁺ $p < 0,05$ (EELM na dose 250mg/kg) vs. (Veículo), ILU. ⁺⁺⁺ $p < 0,001$ (EELM na dose 625mg/kg) vs. (Veículo). ^{***} $p < 0,001$ (Veículo) vs. (CARB 200mg/kg) % de Úlceras. ^{*} $p < 0,05$ (EELM nas doses de 250 mg/kg) vs. (Veículo) % de úlcera. ^{***} $p < 0,001$ (EELM nas doses de 625 mg/kg) vs. (Veículo) % de úlcera.

5.2 ÚLCERAS GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ETANOL ACIDIFICADO

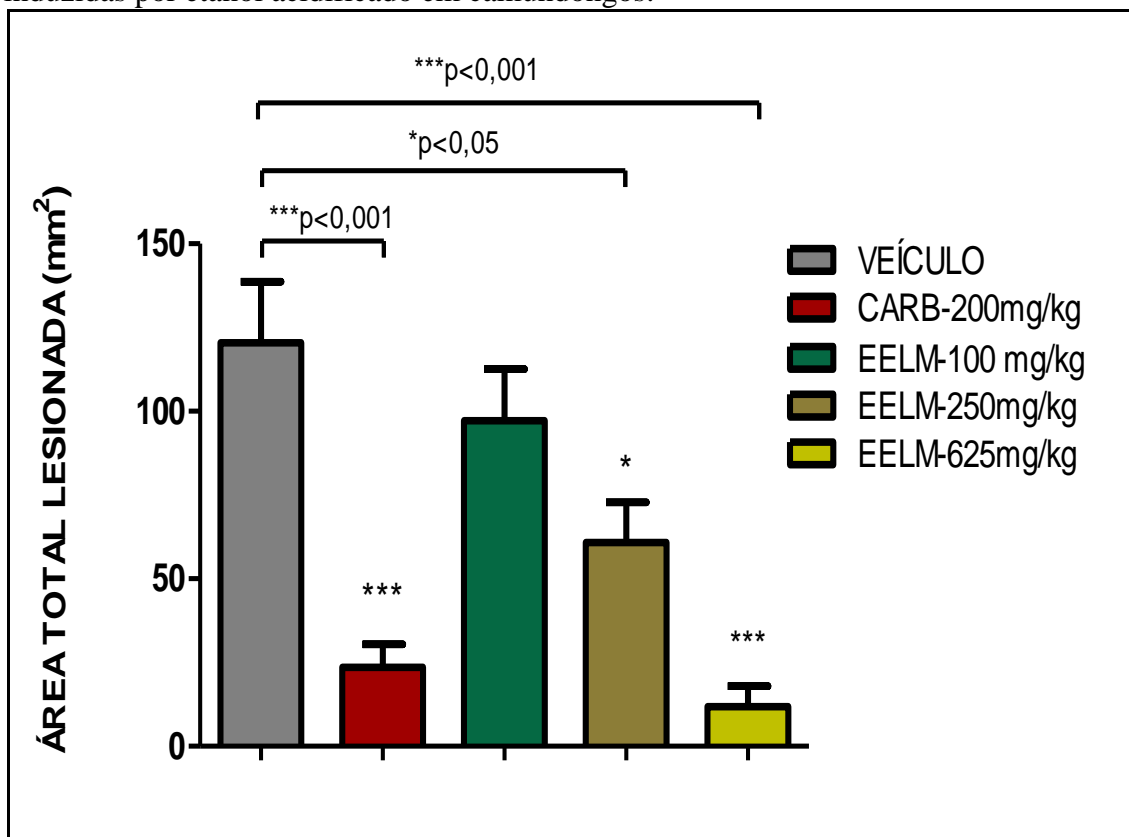
No protocolo utilizando etanol acidificado como agente indutor de úlceras para investigar possível atividade citoprotetora, podemos evidenciar que nos animais tratados com EELM para a Área Total Lesionada (ATL) a dose de 100 mg/kg com $(97,15 \pm 15,47)$, ocorrendo uma redução do (ATL) na dose de 250 mg/kg $(60,86 \pm 11,92)$ e 625 mg/kg $(11,83 \pm 6,15)$, quando comparados aos animais que foram tratados apenas com veículo de $(120,41 \pm 18,32)$. Assim como, ao se comparar a droga padrão estabelecida (Carbenoxolona) com o veículo, podemos observar uma redução do (ATL) obtendo valor de $(23,54 \pm 6,92)$ (Gráfico 2). Os animais que receberam o EELM para a avaliação do Índice de Lesão Ulcerativa (ILU) apresentou na dose de 100 mg/kg o valor de $(284,01 \pm 5,09)$, ao analisar as demais doses constatou-se redução do (ILU) em 250 mg/kg $(169,77 \pm 5,14)$ e 625 mg/kg $(57,50 \pm 7,92)$ quando comparados aos animais que receberam veículo $(356,21 \pm 5,50)$. A droga padrão (Carbenoxolona) também apresentou significância, quando comparada ao veículo, apresentando o (ILU) no valor de $(62,72 \pm 3,90)$ (Tabela 2). Quando avaliou a Percentagem de Úlceras (%) foi possível constatar redução significativa nas três doses testadas (100, 250 e 625 mg/kg) obtendo-se os valores de $(31,90 \pm 5,74)$; $21,24 \pm 4,60$ e $4,19 \pm 2,24$ respectivamente, quando comparado com o grupo de animais tratados com o veículo no valor de $(51,42 \pm 3,94)$, a droga padrão (Carbenoxolona) utilizada, quando comparada com o veículo, observou-se também significância, obtendo o (ILU) no valor de $(8,90 \pm 2,83)$ (Tabela 2). Ao se calcular a Percentagem de Cura (%) os valores encontrados foram $(20,27\% \pm 2,91)$ para a dose de 100mg/kg, $(52,34\% \pm 4,83)$ para a dose de 250 mg/kg e $(83,86\% \pm 2,46)$ para a dose de 625 mg/kg, para a droga padrão (Carbenoxolona) a Percentagem de Cura foi de $(82,39\% \pm 1,53)$ conforme pode ser observado na Tabela 2 e Figura 7. Logo, é possível constatar que o extrato neste modelo experimental demonstrou padrão de atividade dose dependência. É relevante destacar que o extrato na sua maior dose de (625 mg/kg), para todos os parâmetros avaliados, apresentou um efeito semelhante a droga padrão (Carbenoxolona).

Figura 7: Imagens dos estômagos após indução de úlcera por etanol acidificado, (A) controle negativo; (B) controle positivo; (C) EELM 100 mg/kg; (D) EELM 250 mg/kg; (E) EELM 625 mg/kg.



Fonte: Autor.

Gráfico 2: Resultado do efeito da administração oral do EELM nas doses de (100, 250 e 625mg/kg) sobre o parâmetro área total lesionada (mm^2) em modelos de úlceras gástricas induzidas por etanol acidificado em camundongos.



Fonte: Autor. Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m (n=5, por grupo). Foi utilizada a Análise de Variância de uma Via (ANOVA), seguido do teste de Dunnett: *** $p < 0,001$ (Veículo vs. CARB 200mg/kg). * $p < 0,05$ comparado o grupo controle negativo (veículo) vs. extrato (250 mg/kg); *** $p < 0,001$ comparado o grupo controle negativo (veículo) vs. extrato (625 mg/kg).

Tabela 2: Resultados da administração oral do EELM nas doses de (100, 250 e 625 mg/kg) sobre os parâmetros ILU, % de Úlceras e % de Cura em modelos de úlceras gástricas induzidas por etanol acidificado em camundongos.

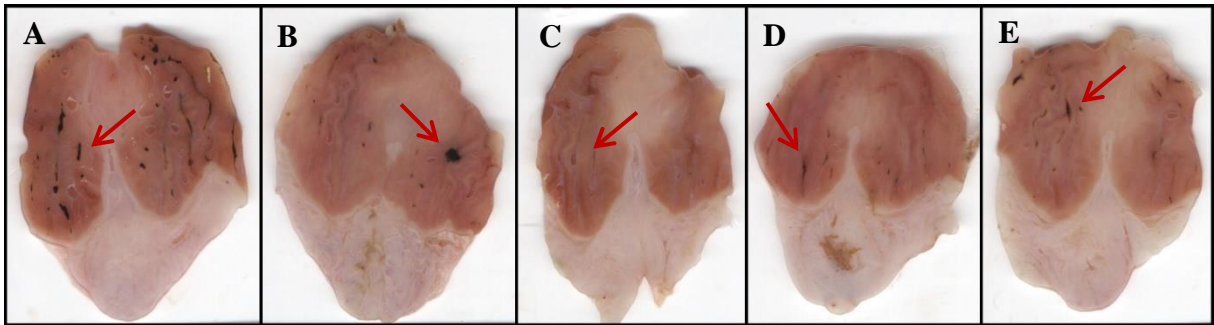
Tratamento (v.o)	I.L.U	% de Úlceras	% de Cura
VEÍCULO	356,21±5,50	51,42±3,94	0,0±0,00
CARBENOXOLONA	62,72±3,90 ⁺⁺⁺	8,90±2,83 ^{***}	82,39%±1,53
EELM 100	284,01±5,09	31,90±5,74 [*]	20,27%±2,91
EELM 250	169,77±5,14 ⁺	21,24±4,60 ^{***}	52,34%±4,83
EELM 625	57,50±7,92 ⁺⁺⁺	4,19±2,24 ^{***}	83,86%±2,46

Fonte: Autor. Os resultados são apresentados como média ± e.p.m. Foi utilizada a análise de variância de uma via (ANOVA), seguido do teste de Dunnett: ⁺⁺⁺ $p < 0,001$ comparação controle negativo (Veículo) vs. (CARB 200mg/kg) controle positivo, ILU. ⁺ $p < 0,05$ (EELM nas doses de 250 mg/kg) vs. (Veículo), ILU. ⁺⁺⁺ $p < 0,001$ (EELM nas doses de 625 mg/kg) vs. (Veículo) ILU. ^{***} $p < 0,001$ (Veículo) vs. (CARB 200mg/kg) % de úlceras. ^{*} $p < 0,05$ (EELM nas doses de 100 mg/kg) vs. (Veículo) % de úlcera. ^{***} $p < 0,001$ (EELM nas doses de 250, 625mg/kg) vs. (Veículo) % de úlcera.

5.3 ÚLCERAS GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS-AINES

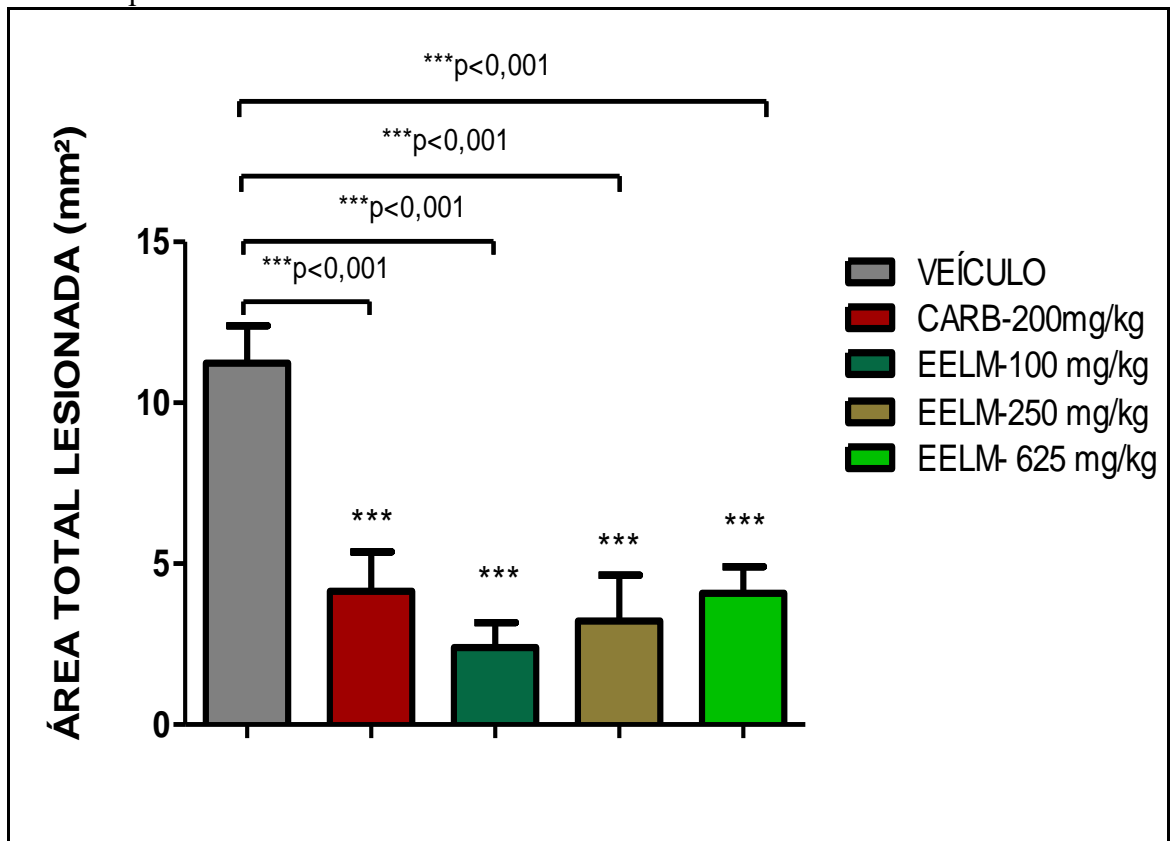
Os resultados mostraram, quanto ao modelo de indução de úlceras gástricas com o agente lesivo anti-inflamatório não esteroidal (indometacina 100mg/kg + cetoprofeno 0,2mL), que ao avaliar a Área Total Lesionada o extrato etanólico de *L. macrophylla* (EELM) nas doses de (100, 250, 625 mg/kg) reduziu de forma significativa o (ATL) obtendo-se valores de (2,39±0,78; 3,21±1,43; 4,08±0,83) respectivamente, quando comparada com veículo (11,24±1,6). Assim, como a droga padrão (Carbenoxolona) comparada com o veículo, obteve redução da Área Total Lesionada com o valor de (4,14±1,23) (Gráfico 3). Ao avaliar o Índice de Lesão Ulcerativa (ILU), o EELM também apresentou significância nas doses testadas obtendo o (ILU) de 100mg/kg (4,54±0,37), 250mg/kg (5,05±3,26) e 625 mg/kg (5,61±1,49) quando comparado ao veículo (20,21±3,08), para a droga padrão (Carbenoxolona) obteve o (ILU) de (5,49±1,74) quando comparado ao veículo (Tabela 3). Atividade semelhante foi possível observar para Percentagem de Úlceras (%), ocorrendo redução significativa em todas as doses testadas (100, 250, 625 mg/kg), com valores de (0,40±0,14; 0,63±0,26; 0,65±0,13) respectivamente, quando comparado ao veículo (2,39±0,31). Bem como a droga padrão (Carbenoxolona) com Percentagem de Úlcera significativa de (0,71±0,19) quando comparada ao veículo (Tabela 3). Dessa forma, ao se calcular a Percentagem de Cura (%) foi possível aferir para a dose de 100 mg/kg (84,46%±1,33), para a dose de 250 mg/kg (75,00%±3,71), para a dose de 625 mg/kg foi de (72,27%±2,06) e para a droga padrão (Carbenoxolona) a Percentagem de Cura (%) de (72,85%±2,42) conforme a Tabela 3 e Figura 8. Logo, podemos observar que o extrato testado neste modelo não apresenta um padrão de atividade com perfil de dose dependência. É importante destacar que o extrato apresentou uma intensa resposta nos parâmetros avaliados, efeito semelhante da droga padrão (Carbenoxolona) estabelecida.

Figura 8:Imagens dos estômagos após indução de úlcera por (indometacina + cetoprofeno), (A) controle negativo; (B) controle positivo (C) EELM 100 mg/kg; (D) EELM 250 mg/kg; (E) EELM 625 mg/kg.



Fonte: Autor.

Gráfico 3:Resultado do efeito da administração oral do EELM nas doses de (100, 250 e 625 mg/kg) sobre o parâmetro área total lesionada (mm^2) em modelos de úlceras gástricas induzidas por AINE's em ratos.



Fonte: Autor. Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m (n=5, por grupo). Foi utilizada a Análise de Variância de uma Via (ANOVA), seguido do teste de Dunnett: *** $p<0,001$ (Veículo) vs. (CARB 200mg/kg). *** $p<0,001$ comparado o grupo controle negativo (veículo) vs. (EELM nas doses de 100, 250, 625mg/kg).

Tabela 3: Resultados da administração oral do EELM nas doses de (100, 250 e 625 mg/kg) sobre os parâmetros ILU, % de Úlceras e % de Cura em modelos de úlceras gástricas induzidas por anti-inflamatório não esteroidal (AINE's) em ratos.

Tratamento (v.o)	I.L.U	% de Úlceras	% de Cura
VEÍCULO	20,21±3,08	2,39±0,31	0,0±0,00
CARBENOXOLONA	5,49 ±1,74 ⁺⁺	0,71±0,19 ^{***}	72,85%±2,42
EELM 100	4,54 ±0,37 ⁺⁺	0,40±0,14 ^{***}	84,46%±1,33
EELM 250	5,05±3,26 ⁺⁺	0,63±0,26 ^{***}	75,00%±3,71
EELM 625	5,61±1,49 ⁺⁺	0,65±0,13 ^{***}	72,27%±2,06

Fonte: Autor. Os resultados são apresentados como média ± e.p.m. Foi utilizada a análise de variância de uma via (ANOVA), seguido do teste de Dunnett: ⁺⁺ $p < 0,01$ (Veículo) vs. (CARB), I.L.U. ⁺⁺ $p < 0,01$ (EELM nas doses de 100, 250, 625mg/kg) vs. (Veículo), ILU. ^{***} $p < 0,001$ (Veículo) vs. (CARB 200mg/kg) % de Úlcera. ^{***} $p < 0,001$ (EELM nas doses de 100, 250, 625 mg/kg) vs. (Veículo) % de úlcera.

6 DISCUSSÃO

Os estudos de plantas medicinais com atividades gastroprotetoras fundamentam-se em demonstrar a eficácia de novos compostos bioativos no tratamento ou prevenção de lesões gástricas produzidas por diferentes agentes lesivos.

Neste estudo realizou-se a investigação quanto à atividade do extrato etanólico de *L. macrophylla* frente a lesões gástricas causadas por três diferentes modelos de indução de úlceras, estes modelos mimetizam fatores causadores desta patologia no homem.

O controle positivo estabelecido neste estudo foi a carbenoxolona sódica a primeira droga de origem natural sistematicamente efetiva contra úlceras gástricas, descoberta através da espécie *Glycyrrhiza glabra* (Alcaçuz), corroborando dessa forma para o efeito padrão teste (AKTAR; MUNIR, 1989).

O primeiro protocolo a ser realizado foi o de indução de lesões gástricas por etanol absoluto em camundongos. O modelo agudo de úlcera induzido por etanol é etapa primária na pesquisa de substâncias com potencial antiulcerogênico, pois indica a efetividade da droga teste possibilitando a investigação em outros modelos, bem como os mecanismos de ação envolvidos na atividade gastroprotetora (MELO *et al.*, 2003; PORTRICH, 2009; GANEV, 2010; DAMASCENO *et al.*, 2013).

Os efeitos deletérios do etanol são causados pelo contato tóxico direto à mucosa gástrica comprometendo sua estrutura por vários mecanismos, como solubilizar a barreira de muco e bicarbonato, este agente ulcerogênico desencadeia também reação inflamatória promovendo a liberação de mediadores inflamatórios, os quais induzem a ativação de granulócitos formando proteases e radicais livres, diminuindo o fluxo sanguíneo provocando dessa forma isquemia, morte de células e danos a mucosa gástrica. Logo, tal modelo de investigação é adequado para a identificação de drogas com atividade de gastroproteção, tratando-se de um modelo inespecífico que possibilita relacionar o efeito do extrato a vários fatores (MIZUI; DOTEUCHI, 1983; TUORKEY; KAROLIN, 2009; LI *et al.*, 2013).

Para o modelo de úlceras induzidas por etanol absoluto, os resultados obtidos neste trabalho demonstraram que o tratamento realizado nos grupos de animais com EELM nas respectivas doses de (100, 250 e 625mg/kg) ocasionou um efeito gastroprotetor considerável, sendo este efeito semelhante ao demonstrado pela carbenoxolona, uma droga padrão, com ação

anti-inflamatória, antibiótica e citoprotetora já bem caracterizada, sendo empregada na prática clínica para o tratamento de lesões ulcerativas.

O extrato EELM reduziu de forma significativa os parâmetros analisados como a Área Total Lesionada (ATL), Índice de Lesão Ulcerativa (ILU), Percentual de Úlcera (%) nas doses de (250 e 625 mg/kg), as mesmas doses incorreu na Porcentagem de Cura de (53,76%±5,71 e 84,15%±1,89) respectivamente, quando comparado com o grupo que apenas recebeu veículo. Ao comparar o controle positivo (Carbenoxolona) e o veículo obteve uma Percentagem de Cura de (89,30%±3,34). A resposta protetora apresentada por EELM neste protocolo sugere que o extrato atue como agente antiulcerogênico, promovendo uma proteção expressiva da mucosa gástrica com uma tendência de resposta dose-dependente, sendo essa uma das características desejadas para um fármaco, uma vez que permite prever variações na respostas terapêutica e facilita o ajuste de doses.

Diante dos efeitos encontrados da atividade gastroprotetora de *L. macrophylla*, de forma subsequente, foi realizada a avaliação do extrato frente a outro agente lesivo, como o etanol acidificado, nas respectivas doses (100, 250 e 625mg/kg).

O etanol acidificado provoca lesão através de um efeito local na mucosa gástrica, causando transtorno a sua integridade, dessa maneira é um modelo adequado para avaliar a atividade citoprotetora de compostos. Forma-se lesões necrosantes pela diminuição da proteção a camada de muco, ocasionada pela solubilização dos componentes desta barreira o que dá acesso ao ácido do lúmen estomacal. Nesse processo ocorre formação de radicais livres e danos a biomoléculas celulares, além de aumento na produção de pepsina. Sendo um protocolo apropriado para avaliar danos agudos (TUORKEY; KAROLIN, 2009; LI *et al.*, 2013).

Os resultados obtidos neste experimento mostram que o EELM inibiu de forma significativa as lesões gástricas provocadas pelo etanol acidificado, da mesma forma que o protocolo anterior. Foi possível identificar efeito protetor do extrato ao analisar os parâmetros como a Área Total Lesionada (ATL), e o Índice de Lesão Ulcerativa (ILU) nas doses de (250 e 625 mg/kg), o Percentual de Úlcera (%) obteve significância nas três doses testadas, o Percentagem de Cura obtido foi de (52,34%±4,83) para a dose de 250 mg/kg e (83,86%±2,46) para a dose de 625 mg/kg quando comparado ao grupo que recebeu apenas veículo. Ao se comparar o controle positivo (Carbenoxolona) e o veículo apresentou uma Percentagem de Cura de (82,39%±1,53). Logo, pode-se partir do pressuposto de que o extrato atue na defesa da mucosa gástrica, apresentando um padrão de atividade dose dependência, uma vez que quanto maior a dose mais intensa foi a resposta observada.

O desenvolvimento e a extensão das lesões gástricas estar sujeito à natureza e a concentração do agente agressor, haja vista, que a patogênese das úlceras pelo etanol absoluto e acidificado é atribuída por vários mecanismos deletérios, nesses processos agressivos há também a geração de radicais livres comprometendo o sistema de defesa antioxidante, ocorrendo a redução dos níveis de compostos sulfidríla, bem como a modulação do óxido nítrico (LA CASA *et al.*, 2000; KONTUREK *et al.*, 2003).

Por possuírem alta reatividade química, as espécies reativas de oxigênio (EROs) causam alterações graves aos componentes celulares essenciais, como proteína, lipídios e ácidos nucleicos, o que podem causar a perda da função biológica e a formação de compostos tóxicos, participando dessa forma da patogênese de lesões agudas induzidas na mucosa gástrica (KAHARAMAN *et al.*, 2003; INEU *et al.*, 2008).

Diante do comprometimento da mucosa gástrica, muitos compostos de origem vegetal possuem potentes atividades biológicas que estão direta ou indiretamente relacionadas à atividade gastroprotetora. Haja vista, que os compostos bioativos na *L. macrophylla* consta a presença de flavonoides, terpenos e taninos em partes da planta como folhas e cascas (FERREIRA *et al.*, 2005; MEDEIROS, 2008).

Os flavonoides que estão presentes na *L. macrophylla* possuem a capacidade de inibir enzimas específicas e estimular alguns hormônios e neurotransmissores além de sequestrar radicais livres (HAVSTEEN, 2002). Segundo a literatura os flavonoides têm resultados positivos no tratamento de doenças gástricas, porém pouco estudado em humanos. Contudo, estudos desmontaram que são capazes de proteger a mucosa gástrica de substâncias necrotizantes, sendo eficazes no tratamento de úlceras gástricas agudas e crônicas (ZAYACHKIVSKA *et al.*, 2005). Dessa forma, os compostos flavonoides entre os muitos compostos ativos presente na espécie se destacam, podendo está envolvido no mecanismo de defesa da mucosa gástrica diante dos agentes indutores descritos.

Em presença dos resultados obtidos na investigação da atividade do EELM levou à investigação dos efeitos deste diante da possível prevenção de úlceras provocadas pelo uso de anti-inflamatórios não esteroidais-AINES. No modelo apresentado de indução de úlcera gástrica por AINEs, a droga indometacina é a primeira escolha pelo seu alto potencial ulcerogênico em comparação a outros fármacos da mesma classe de medicamentos. (SULEYMAN *et al.*, 2010; MADALOSSO, 2011).

Os AINES são uma classe de medicamentos comumente empregada na clínica para doenças inflamatórias e condições dolorosas (ROBBINS, 2013), que tem como efeitos adversos o surgimento de lesões na mucosa gástrica (LUZ *et al.*, 2006; SUNG *et al.*, 2009).

Apesar do que seu mecanismo de ação não esteja totalmente esclarecido, aponta-se que os efeitos dos AINEs são mediados pela a inibição da isoforma do tipo 2 da enzima ciclogenase (COX-2), que está envolvida diretamente na febre, inflamações e dores (ROBBINS, 2013). A inibição da isoforma do tipo 1 da (COX-1) é exercida por AINEs não seletivos, como indometacina, promovendo dessa forma a redução dos níveis de PGE₂ e conseqüentemente os níveis de muco, a qual tem grande importância na proteção da mucosa gástrica. Dessa maneira o uso prolongado desse fármaco está associado diretamente ao surgimento de lesões gástricas (JONES *et al.*, 1999; HALTER 2001).

No modelo de úlceras induzidas por AINEs os resultados obtidos demonstraram que o todas as doses testadas (100, 250, 625mg/kg) foram capazes de reduzir as lesões gástrica causadas pelos anti-inflamatórios não esteroidais (indometacina + cetoprofeno), o EELM reduziu a Área Total Lesionada (ATL), Índice de Lesão Ulcerativa (ILU), Percentual de Úlcera (%), e a Percentagem obtendo o valor de (84,46%±1,33, 75,00%±3,71, 72,27%±2,06), respectivamente. Ao se comparar o controle positivo com veículo foi obtido uma Percentagem de Cura de (72,85%±2,42), demonstrando assim que as doses testadas foram equivalentes e extremamente satisfatórias em observância ao controle positivo estabelecido. Neste modelo experimental não apresentou padrão de atividade dose dependente nas doses do EELM testadas.

As PGs estão diretamente envolvidas nos mecanismos de defesa da mucosa, as mesmas participam da inibição da secreção de ácido, bem como na estimulação da produção de muco, bicarbonato e fosfolípidos, melhorando a circulação sanguínea e conseqüentemente a reparação do epitélio. Atuam também na inibição de mastócitos e aderência de leucócitos e plaquetas ao epitélio vascular (LAINE TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008 WALLACE, 2008).

Na ausência do sistema de defesa da mucosa gástrica, a mucosa gástrica fica sujeita aos danos dos fatores agressores (HAWKEY RAMPTON, 1985; DEY LEJEUNE; CHADEE, 2006). Um dos fatores agressores descrito para lesão induzida pela indometacina é a produção de EROs. De acordo com estudo realizado duas horas após a administração oral de indometacina ocorreu aumento agudo na produção de superóxido e peróxido de hidrogênio na mucosa gástrica (HASSAN; MARTIN; PUIDG-PARELLADA, 1998).

Nesse contexto, de acordo com a literatura os compostos biológicos a partir de plantas medicinais, como os flavonoides, possuem atividade antiulcerogênica e atuam na prevenção de

lesões da mucosa gástrica induzidas por vários protocolos de indução de úlceras (LEWIS, 1991; BORRELLI *et al.*, 2000). Como também na diminuição das lesões gástricas causadas por AINEs, no modelo de indução com a indometacina (KLEIN-JÚNIOR *et al.*, 2012).

A atividade gastroprotetora dos flavonoides tem se atribuído na reversão dos efeitos oxidativos, no aumento da expressão das COX e na síntese das PGs (ADHIKARY *et al.*, 2011). A ação dos flavonoides pode ser também mediada através da estimulação de bicarbonato e muco (GRACIOSO *et al.*, 2002), os mesmos estão presentes no extrato das cascas de *L. macrophylla*, sugerindo dessa maneira diretamente a participação dos flavonoides na produção ou manutenção do muco, na citoproteção da mucosa gástrica. Como também podem estar contribuindo com o mecanismo antioxidante na resposta da gastroproteção frente aos danos induzidos por indometacina.

Além da presença dos flavonoides, os taninos presentes na *L. macrophylla* também podem atuar na atividade gastroprotetora, autores relatam que os taninos em extratos vegetais podem formar barreira física na mucosa gástrica ligando-se em proteínas do muco, podendo assim evitar a formação de úlceras e promover a cicatrização (DA SILVA *et al.*, 2010; VASCONCELOS *et al.*, 2010). Além disso, taninos são potentes sequestradores de radical peroxil com propriedades antioxidantes, tal propriedade atua na proteção das lesões gástricas, já que os radicais livres são um dos fatores agressores da mucosa gástrica (OKUDA, 2005).

Outra classe de compostos bioativos que atuam na proteção da mucosa são os terpenos, segundo Andrade *et al.* (2008), relatou a atividade antiulcerogênica de triterpenos pentacíclicos. A atividade anti-inflamatória está relacionada aos terpenos, uma vez que a inflamação promove à liberação de mediadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias aos quais promovem danos à mucosa gástrica. O efeito anti-inflamatório ocorre por vários mecanismos de ação como a síntese de PGs responsáveis por controlar o fluxo sanguíneo, a produção de muco/bicarbonato e a secreção ácida entre outras vias (SZABO, 2014).

Dessa forma, supõe que as substâncias presentes no EELM apresenta compostos bioativos importantes na secreção de muco, bem como nos mecanismos antioxidantes, que exercem atividade gastroprotetora atuando de maneira significativa frente as lesões da mucosa atribuindo o seu potencial gastroprotetor por diferentes modelos experimentais.

7 CONCLUSÃO

Com base nas análises dos resultados obtidos a partir da avaliação do efeito gastroprotetor da espécie *Licania macrophylla* Benth. é possível concluir que:

- O EELM nas doses analisadas possui atividade gastroprotetora frente aos modelos de úlceras induzidos por etanol absoluto;
- A atividade gastroprotetora do EELM pelo modelo de úlceras induzidas por etanol acidificado apresentou considerável atividade nas doses analisadas;
- O efeito gastroprotetor do EELM no modelo de úlcera induzido por drogas anti-inflamatórias não esteroidais demonstrou atividade bastante significativa nas doses testadas;
- O EELM apresentou perfil de dose dependência nos modelos de indução por etanol absoluto e etanol acidificado;
- O EELM não apresentou relação dose dependência no modelo de indução por drogas anti-inflamatórias não esteroidais;

A espécie em estudo *L. macrophylla* é detentora de compostos bioativos com potencial terapêutico frente ao surgimento de úlceras gástricas induzidas por diferentes modelos experimentais. Contudo, estudos complementares serão necessários para a elucidação dos mecanismos envolvidos na ação gastroprotetora da espécie.

REFERÊNCIAS

- AIHARA, T.; NAKAMURA, E., AMAGASE, K., TOMITA, K., FUJISHITA, T., FURUTANI, K., & OKABE, S. Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future. **Pharmacology & therapeutics**, v. 98, n. 1, p. 109-127, 2003.
- ALLEN, A.; FLEMSTROM, G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. **American Journal of Physiology**, v. 288, p. 1-19, 2005.
- ALTMAN, D. F. Fármacos utilizados nas doenças gstrointestinais. Em:KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica & Clínica**, 9º ed., Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 867-891, 2005.
- AKHTAR, M. S.; MUNIR, M. Evaluation op the gastric antiulcerogenic effects of Solanum nigrum, Brassica oleracea and Ocimum basilicum in rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 27, n. 1-2, p. 163-176, 1989.
- AMORIM M.M.; PEREIRA J.O.; MONTEIRO K.M.; RUIZ A.L.; CARVALHO J.E.; PINHEIRO H.; PINTADO M. Antiulcer and antiproliferative properties of spent brewer's yeast peptide extracts for incorporation into foods. **Food Funct.** v. 18 n.7(5) p.2331-7,2016.
- ANDRADE, S. F.; COMUNELLO, E.; NOLDIN, V. F.; MONACHE, F.; CECHINEL FILHO, V.; NIERO, R. Antiulcerogenic activity of fractions and 3, 15-Dioxo-21 α -hydroxy friedelane isolated from Maytenus robusta (Celastraceae). **Archives of Pharmacal Research**, v. 1, n. 31, p. 41-46, 2008.
- ATAY, S.; TARNAWSKI, A. S.; DUBOIS, A. Eicosanoids and the stomach. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v.61, n. 3-4, p.105-124, 2000
- ADHIKARY, B.; YADAV, S. K.; BANDYOPADHYAY, S. K.; CHATTOPADHYAY, S. Epigallocatechin gallate accelerates healing of indomethacin-induced stomach ulcers in mice. **Pharmacological Reports**, v. 63, n. 2, p. 527-536, 2011.
- BADISA, R; CHAUDHURI, S. K., PILARINOU, E., RUTKOSKI, N. J., HARE, J., LEVENSON, C. W. *Licania michauxii* Prance root extract induces hsp 70 mRNA and necrotic cell death in cultured human hepatoma and colon carcinoma cell lines. **Cancer Letters**, v.149, p. 61-68, 2000.
- BATISTA, L. M.; DE ALMEIDA, A. B. A.; DE PIETRO MAGRI, L.; TOMA, W. CALVO; T. R.; VILEGAS, W.; BRITO, A. R. M. S. Gastric Antiulcer Activity of Syngonanthus arthrotrichus S ILVEIRA. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, n. 3, p. 328-332, 2004.
- BARKUN, A.; LEONTIADIS, G. Systemactic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. **Am. J. Med.**, v. 123, p. 358-366, 2010.

BALAN, T.; SANI, M. H. M.; AHMAD, S.H.M.; SUPPAIAH, V.; MOHTARRUDIN, N.; ZAKARIA, Z.A. Antioxidant and anti-inflammatory activities contribute to the prophylactic effect of semi-purified fractions obtained from the crude metanol extract of *Muntingia calabura* leaves against gastric ulceration in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 164, p. 1-15, 2015.

BAUER, B.; WEX, T.; KUESTER D.; MEYER T.; Malferttheiner, P. Differential expression of human β defensin 2 and 3 in gastric mucosa of *H. pylori*-infected individuals. **Helicobacter**, v. 18, p. 6-12, 2013.

BHATTACHARYA, S.; BANERJEE, D.; BAURI, A. K.; CHATTOPADHYAY, S.; BANDYOPADHYAY, S. K. Healing property of the Piper betel phenol, allylpyrocatechol against indomethacin-induced stomach ulceration and mechanism of action. **World J. Gastroenterol.**, v. 13 (27), p. 3705-3713, 2007.

BANSAL, V.K.; GOEL, R.K. Gastroprotective effect of *Acacia nilotica* young seedless pod extract: role of polyphenolic constituents. **Asaian Pac. J. Trop. Med.**, p 523-528, 2012.

BILIA, A. R.; BRACA, A.; MENDEZ, J.; MORELLI, I. Molluscicidal and piscicidal activities of Venezuelan Chrysobalanaceae plants. **Life Sciences**, v. 66, n. 4, p. 53-59, 2000.

BOLTIN, D.; NIV, Y. Pharmacological and alimentary alteration of the gastric barrier. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 28, p. 981-994, 2014.

BOGLIOLO, Luigi e BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Bogliolo patologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1501 p., 2011.

BORRELLI, F.; IZZO, A.A. The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. **Phytother Research**, v.14, p.581-591, 2000.

BRACA, A.; MORELLI, I.; MENDEZ, J.; BATTINELLI, L.; BRAGHIROLI, L.; MAZZANTI, G. Antimicrobial triterpenoids from *Licania heteromorpha*. **Planta Medica**. V. 66, n.8, p.768-769,2000.

BRACA, A; MORELLI, I.; MENDEZ, J.; BATTINELLI, L.; BRAGHIROLI, L.; MAZZANTI, G. Myricetin glycosies from *Licania densiflora*. **Fitoterapia**, v.72, p.182-185, 2001.

BRACA, A; MORELLI, I., MENDEZ, J., BATTINELLI, L., BRAGHIROLI, L., MAZZANTI, G. Antioxidant activity of flavonoids from *Licania licaniaeflora*. **Journal of Ethnopharmacology**. v.79, p.379-381, 2002.

BRACA, A.; MORELLI, I.; MENDEZ, J.; BATTINELLI, L.; BRAGHIROLI, L.; MAZZANTI, G. Chemical and biological studies on *Licania* genus. **Studies in Natural Products Chemistry** 28 (Bioactive Natural Products (Part I), p. 35-67, 2003.

BRASIL. Resolução nº 26, de 13 de maio de 2014 -Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2014.

BRUNTON, L.L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill,1821p,2006.

BRUTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. Ed. Porto Alegre: AGMH, 2012.

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

CASTRO L.P; COELHO L.G.V; VIEIRA W.L.S.V; RODRIGUES M.A.G. Úlcera Péptica gastroduodenal. **Tratado de Clínica Médica**. 2ª Ed. São Paulo: Ed. Roca. 2009.

CARVALHO, W. A. Antiinflamatórios Não Esteroides, Analgésicos, Antipiréticos e Drogas Utilizadas no Tratamento da Gota. In: SILVA, Penildo. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Cap. 45, p. 439-466,2010.

CARVALHO, M.M.C.M. **Úlcera péptica: Etiopatogenia, diagnostico, aspecto clínicos e tratamento**. Orientador: Marcio Ramos Schenatt. 2013. 38 f. Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

CORRÊA, A. D; BATISTA, R; QUINTAS, L. E. M. **Plantas medicinais, do cultivo a terapeutica**. Editora Vozes, 1998.

CHEN, H.; LIAO, H.; LIU, Y.; ZHENG, Y.; WU, X.; SU, Z. ZHANG, X.; LAI, Z.; LAI, X.; LIN, Z.X.; SU, Z. Protective effects pogostone from Pogostemonis Herba against ethanol-induced gastric ulcer in rats. **Fitoterapia**, v. 100, p. 110-117, 2015.

CHERDANTSEVA, L. A.; POTAPOVA, O. V.; SHARKOVA, T. V.; BELYAEVA, Y. Y.; SHKURUPIY, V. A. Association of Helicobacter pylori and iNOS production by macrophages and lymphocytes in the gastric mucosa in chronic gastritis. **Journal of Immunology Research**. V. 2014, p.1-4, 2014.

CHOI, S.R.; LEE, S.A.; KIM, Y.J.; OK, C.Y.; LEE, H.J.; HAHM, K.B. Role of heat shock proteins in gastric inflammation and ulcer healing. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 60, p. 5-17, 2009.

CHU, S.; SCHUBERT, M. L. Gastric secretion, **Co-gastroenterology**, v. 28, n.6, 2012.

DA SILVA, L.M. **Mecanismos de ação envolvidos no efeito gastroprotetor do extrato etanólico de Arctium lappa L. em úlceras gástricas crônicas induzidas por ácido acético em ratos**. Orientadora: Dra. Maria Consuelo Andrade Marques. 2010. 100 f. Dissertação (Mestrado em farmacologia) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR, 2010.

DAMASCENO, S. R.; RODRIGUES, J. C.; SILVA, R. O.; NICOLAU, L. A.; CHAVES, L. S.; FREITAS, A. L.; MEDEIROS, J. V. R. Role of the NO/KATP pathway in the protective effect of sulfated-polysaccharide fraction from the algae Hypne musciformis against ethanol-induced gastric damage in mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. V.23, n. 2, p. 320-328,2013.

- DIAS, P. C. **Isolamento, identificação e determinação do mecanismo de ação antiulcerogênica dos princípios ativos de *Artemisia annua* L.** Orientadora: Maria Bernadete de Sousa Maia 2004. 12 f. (Tese Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, São Paulo, 2004.
- DEY, I.; LEJEUNE, M.; CHADEE, K. Prostaglandin E2 receptor distribution and function in the gastrointestinal tract. **British journal of pharmacology**, v. 149, n. 6, p. 611-623, 2006.
- DONATINI, R. S., ISHIKAWA, T., BARROS, S., & BACCHI, E. M. Atividades antiúlcera e antioxidante do extrato de folhas de *Syzygium jambos* (L.) Alston (Myrtaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 1a, p. 89-94, 2009.
- DUTRA, M. G. **Plantas medicinais, fitoterápicos e saúde pública: um diagnóstico situacional em Anápolis.** Orientadora: Mirley Luciene dos Santos. 2009. 22 f. (Mestrado em Sociedade, Tecnologia e Meio Ambiente) - Centro Universitário de Anápolis, Goiás, 2009.
- D'ACAMPORA, A. J.; LIMA, DAN; SOUSA, M.V; AQUINO, A.C.; RUSSI, R.F; VIEIRA, J.; LOPES A. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de úlcera péptica perfurada atendidos no centro cirúrgico do Hospital Florianópolis. **Revista do Médico Residente**. v. 5, p. 10, 2008.
- ERIKSSON, C.J.P. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol. **Alcohol: Clinical and Experimental Research**, v.25, p. 15-32, 2001.
- FAVIER L.S., MARÍA A.O.M., WENDEL, G.H., "Anti-ulcerogenic activity of xanthanolide sesquiterpenes from *Xanthium cavanillesii* in rats," **Journal of Ethnopharmacology**, vol. 100, pp. 260-267, 2005.
- 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 e H. Robinson em modelos animais.** Orientador: Dra. Mônica Oliveira da Silva Simões. 2007. 46 f. (Dissertação de Mestrado) - Programa de Pós Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2007.
- FALCÃO, H.S., MARIATH, I. R., DINIZ, M. F.; BATISTA, L. M., BARBOSA-FILHO, J. M. Plants of the American continent with antiulcer activity. **Phytomedicine**, v. 15, p. 132-146, 2008.
- FARFÁN LABONNE, B.E.; GUTIÉRREZ, M.; GÓMEZ-QUIROZ, L.E.; KONIGSBERG FAINSTEIN, M.; BUCIO, L.; SOUZA, V.; FLORES, O.; ORTÍZ, V.; HERNÁNDEZ, E.; KERSHENOBICH, D.; GUTIÉRREZ-RUÍZ, M. C. Acetaldehyde-induced mitochondrial dysfunction sensitizes hepatocytes to oxidative damage. **Cell Biology Toxicology**, v. 25, P. 599-69, 2009.
- FERNANDES, J.; CASTILHO, R. O.; COSTA, M. R.; WAGNER-SOUZA, K.; KAPLAN, M. A. C.; GATTASS, C. R. Pentacyclic triterpenes from *Chrysobalanaceae* species: Cytotoxicity on Multidrug Resistant and Sensitive Leukemia Cell Lines. **Cancer Letters**. V. 190, n. 2, p. 165-169, 2003.

FERREIRA, E, S; MEDEIROS, F.A. E MEDEIROS, A.A.N. Estudo Fitoquímico Preliminar de *Licania macrophylla* Benth (Chrysobalanaceae). **56º. Congresso Nacional de Botânica**, Curitiba-PR, 2005.

FBG. Federação Brasileira de Gastroenterologia. **Úlceras Pépticas**. Disponível em: <http://www.fbg.org.br/Textos.asp?Codigo=194>. Acesso em: 5 jun 2017.

FOX, R. K.; MUNIRAJ, T. Pharmacologic Therapies in Gastrointestinal Diseases. **Med. Clin. Of North America**. v. 100, p.827-850, 2016.

GANEV, E.G. **Ação antiúlcera do citral em modelos xperimentais in vivo:análise do envolvimento do óxido nítrico, muco aderido e grupamentos sulfidrílicos na proteção da mucosa**. Orientador: Clélia Akiko Hiruma-Lima. 2010. 37 f. (Dissertação de Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2010.

GINDZIENSKI, A.; ZWIERZ, K; SAROSIEK, J. The role of mucus and its components in protection and repair within the alimentary tract mucosa: polish experience. **Journal of Physiology Pharmacology**, v. 54, p. 127-144, 2003.

GISBERT, J.P.; CALVET, X.; COSME, A. Long-term follow-up of 1,000 patients cured of helicobacter pylori infection following an episode of peptic ulcer bleeding. **Am J gastroenterol**. v. 107, n. 8 p. 1197–1204, 2012.

GOWER JR,W. R.; PREMARATNE, S.; MCCUEN, R.W.; ARIMURA, A.; MCAFEE, Q.; SCHUBERT, M. L. Gastric atrial natriuretic peptide regulates andocrine secretion in antrum and fundus of human and rat stomach. **Am J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol**. V. 284, P. G638-G64, 2003.

GUSLANDI, M. Effects of etanol on the gastric mucosa.**Digestive Disease**, v.5, p.21-32, 1987.

GUTH, P.H. Current concepts in gastric microcirculatory pathophysiology. **The Joirnal of Biology and Medicine**, v. 65, p. 677-688, 1992.

GRENAND, P.; MORETTI, C.; JACQUEMIN, H. **Pharmacopées Traditionnelles en Guyane**. Paris: Institut François de Recherche Scientifique pour le Deevveloppement en Coopération, ORSTOM, 186p, 1987.

GRACIOSO, J.S.; VILEGAS, W. HIRUMA-LIMA, C.A. SOUZA BRITO, A.R.2002.Effects of tea from *Turnera ulmifolia* L. On mouse gastric mucosa support the Turneraceae as a new source of antiulcerogenic drugs.**Biol Pharm Bull**, 25 (4):487-491.

HAWKEY, C. J.; RAMPTON, D. S. Prostaglandins and the gastrointestinal mucosa: are they important in its function, disease, or treatment?. **Gastroenterology**, v. 89, n. 5, p. 1162-1188, 1985.

HAVSTEEN, B.H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 96, p. 67-202, 2002.

HASEBAA, T.; SUGIMOTOB, J.; SATOB, S.; ABEC, Y.; OHNO, Y. Phytophenols in whisky lower blood acetaldehyde level by depressing alcohol metabolismo through inhibition

of alcohol dehydrogenase 1 (class I) in mice. **Metabolism Clinical and Experimental**, V. 57, P. 1753-1759, 2008.

HALL, J. E.; GUYTON, A.C. Tratado de fisiologia médica. 12. Ed. Rio de JANEIRO: **Saunders Elsevier**, 2011. 1151p.

HASSAN, A.; MARTIN, E.; PUIG-PARELLADA, P. Role of antioxidants in gastric mucosal damage induced by indomethacin in rats. **Methods and findings in experimental and clinical pharmacology**, v. 20, n. 10, p. 849-854, 1998.

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

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

HALTER, F.; TARNAWSKI, A. S.; SCHAMASSMAN, A. e PESKAR, B. M. Cyclooxygenase-2 implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversies and perspectives. **Gut**. v. 49, n. 3, p. 443-453, 2001.

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

HIRUMA-LIMA, C.A.; BATISTA, L.M.; ALMEIDA, A.B.A.; MAGRI, L.P.; SANTOS, L.C.; VILEGAS, W.; SOUZA-BRITO, A.R.M. Antiulcerogenic action of ethanolic extract of the resin from *Virola surinamensis* Warb. (Myristicaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 122, p. 406-409, 2009.

HOOGERWERF, W.A.; PASRICHA, P.J. Agentes usados para o controle da acidez gástrica e no tratamento de úlceras pépticas e da doença do refluxo gastroesofágico. Em: Goodman & Gilman. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10 ed. New York: Mc Graw Hill, p. 757-768, 2005.

HOFFMANN, W. TFF (trefoil factor family) peptide-triggered signals promoting mucosal restitution. **Cellular and Molecular life Sciences**, v. 62, p. 2932-2938, 2005.

HOLZER, P. Role of visceral afferent neurons in mucosal inflammation and defense. **Current Opinion in Pharmacology**, v.7, p. 563-569, 2007.

ISACKSSON J.G.L.A., **PROPÁGULOS E PLÂNTULAS DE DUAS *Licania* spp. (CHRYSOBALANACEAE) NATIVAS DA FLORESTA DE VÁRZEA ESTUARINA**. Monografia (Curso de Engenharia Florestal). Universidade do Estado do Amapá. Amapá, 2015.

INEU, R.P.; PEREIRA, M. E.; ASCHNER, M.; NOGUEIRA, C.W.; GENI, G.; ROCHA, J.B.T. Diphenyl diselenide reverses gastric lesions in rats: Involvement of oxidative stress. **Food Chem. Toxicol.**, v. 46 (9), p. 30223-3029, 2008.

JAIN, K.S.; SHAH, A.K.; BARIWAL, J.; SHELKE, S. M.; KALE, A.P.; JAGTAP, J.R.; BHOSALE, A. V. Recent advances in proton pump inhibitors and management of acid-peptic disorders. *Bioorg. Med Chem.*, v. 15, p. 1181-1205, 2007.

JOHANSSON, M.; SYNNERSTAD, I.; HOLM, L. Acid transport through channels in the mucous layer of rat stomach. *Gastroenterology*, v. 119, p. 1297-1304, 2000.

JONES, M. K.; WANG, H.; PESKAR, B. M.; LEVIN, E.; ITANI, R. M.; SARFEH, I. J. e TARNAWSKI, A. S. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat. Med.* v. 5, n. 12, p. 1418-1423, 1999.

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

LAU, J. L.; SUNG, J.; HILL, C.; HENDERSON, C.; HOWDEN, C. W.; METZ, D. C. Systematic review of the epidemiology of complicates peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality, *Digestion*, v. 84, p. 102-113, 2011.

LAINE, L.; TAKEUCHI, K.; TARNAWSKI, A. Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside. *Gastroenterology*, 135:41-60, 2008.

LEWIS, D.A.; HANSON, P.J. Anti-ulcer drugs of plant origin. *Progress in Medicinal Chemistry*, v.28, p.201-231, 1991.

LIMA, G. R. **Proposta de resolução específica para manipulação de plantas medicinal e fitoterápica.** Projeto apresentado à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Gestão Pública da Assistência Farmacêutica. Brasília–DF, 2006.

LIMA, C. N.; MEDEIROS, A. A. N.; OLIVEIRA, G. R.; MEDEIROS, F. A. estudo da toxicidade do extrato metanólico das cascas do caule de *Licania macrophylla* Bent. Sobre Artemia Salina, *Revista Pesquisa e Iniciação Científica – Amapá*, v. 1, p. 07, 2008.

LI, W.; HUANG, H.; NIU, X.; FAN, T.; UM, Q.; LI, H. Protective effect of tetrahydrooptisine againt etanol-induced gastric ulcer in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v.272, p. 21-29, 2013.

LI, C.H.; PAN, L.H.; LI, C.Y.; ZHU, C.L.; XU, W.X. Localization of ANP-synthesizing cells in rat stomach. *World J. Gastroenterol.*, v. 21, p. 5674-5679, 2006.

LIPOF, T.; SHAPIRO, D.; KOZOL, R.A. Surgical perpectives in peptic ulcer disease and gastritis. *World Journal Gastroenterology*, v. 12, n. 20, p. 3248-3252,2006.

LORENZI, H; MATOS, F. J. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas.** 2002.

LUIZ, T.C.B.; ROZENFELD, S.; LOPES, C.S.;FAERSTEIN, E. Fatores associados ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais em população de funcionários de uma universidade no Rio de Janiero:Estudo Pró-Saúde. *Revista brasileira de epidemiologia*, v.9, n.4, p.514-526, 2006.

- KAHARAMAN, A.; ERKASAP, N.; KOKEN, T.; SERRESER, M.; AKTEPE, F.; ERKASAP, S. The antioxidante and antihistaminic properties of quercetin in athanol-induced gastric lesions. **Toxicology**, v. 183, p. 133-142, 2003.
- KANGWAN, N.; PARK, J.M.; KIM, E.H.; HAHM, K.B. Quality of healing of gastric ulcers: natural products beyond acid suppression, **World J. Gastrointest. Pathophysiol.** V. 5, p. 40-47, 2014.
- KITAGAWA, R. R.; BONACORSI, C.; FONSECA, L. M. D.; VILEGAS, W.; RADDI, M. S. G. Anti-Helicobacter pylori activity and oxidative burst inhibition by the naphthoquinone 5-methoxy-3,4-dehydroxanthomegnin from *Paepalanthus latipes*. **Revista Brasileira de Farmacognosia.** V. 22, n. 1, p. 53-59, 2012.
- KIM, H. U. Diagnostic and treatment approaches for refractory peptic ulcers. **Clinical Endoscopy**, v. 48, p. 285-290, 2015.
- KONTUREK, P.C.; RZOZOWSKI, T.; KANIA, J.; KONTUREK, S.J.; HAHN, E.G. Nitric oxide releasing aspirin protects gastric mucosal against etanol damage in rast with functional ablation of sensory nerves. **Inflamm. Res.**, v.52, p.359-365, 2003.
- KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M. L.; MELLO, J. C. P Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 3, p. 241-248, 2009.
- KLEIN-JÚNIOR, L. C.; SANTIN, J. R.; NIERO, R.; DE ANDRADE, S. F.; CECHINEL-FILHO, V. The therapeutic lead potencial of metabolities obtained from natural sources for the treatment of peptic ulcer. **Phytochemistry.** V. 11, p. 567-616, 2012.
- MAITY, P.; BISWAS, K.; ROY, S.; BABERJEE, R.K.; BANDYOPADHYAY, U. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer-recent mechanisms update. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 253, p. 239-338, 2003.
- MADALOSSO, R. C. **Avaliação da toxicidade aguda e da atividade gastroprotetora de extratos de *Campomanesia lineatifolia* Ruiz & Pav. em roedores.** Orientador: Marcio de Matos Coelho. 2011. 41 f. (Dissertação de Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Geais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2011.
- MATSUI, S.; KASHIDA, H.; ASAKUMA, Y. Gastric ulcer, duodenal ulcer. **Nihon rinsho** v. 73, n. 7, p.1116-1122, 2015.
- MACEDO, J.B.M. **Capacidade antioxidante in vitro e avaliação da toxicidade agua in vivo de extratos de folhas de *Licania rígida* BENTH, *Licania tomentosa* (Benth) Fritsch e *Couepia impressa* Prance (Chrysobalaceae).** Orientadora: Dra. Maria das Graças Almeida. 2011. 39 f. Dissertação (Mestrado em Ciencias Farmaceuticas)- Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2011.
- MEIJIA, A.; KRAFT, W.K. Acid peptic diseases: Pharmacological approach to treatment. **Expert Rev. Clin. Pharmacol.**, v. 2 (3), p. 295-314,2009.

MELO, P. S.; DURÁN, N.; HIRUMA-LIMA, C. A.; SOUZA-BRITO, A. R. M.; HAUN, M. Comparison of the gastroprotective effect of a diterpene lactone isolated from *Croton cajucara* with its synthetic derivatives. **Journal of Ethnopharmacology**. V.87, p. 169-174, 2003.

MELO, J. G. D.; MARTINS, J. D. G. D. R.; AMORIM, E. L. C. D.; ALBUQUERQUE, U. P. D. Qualidade de produtos a base de plantas medicinais comercializados no Brasil: castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) e centela (*Centella asiatica* (L.) Urban). **Acta botanica brasílica**, 2007.

MEDEIROS, F.A. **Estudo Fotoquímico e Biológico de Espécies Amazônicas: *Pradosia huberi* (Ducke) (Sapotaceae) e *Licania macrophylla* Benth. (Chrysobalanaceae)**. Orientador: Marcelo Sobral da Silva. 2008. 32 f. Tese (Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2008.

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

MEDEIROS, F. A. D.; MEDEIROS, A. A.; TAVARES, J. F.; BARBOSA FILHO, J. M.; LIMA, E. D. O.; SILVA, M. S. D. Licanol, a new flavanol, and other constituents from the *Licania macrophylla* Benth. **Química Nova**, v. 35, n. 6, p. 1179-1183, 2012.

MIZUI, T.; DOTEUCHI, M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. **The Japanese Journal of Pharmacology**, v. 33, n. 5, p. 939-945, 1983.

MIRANDA, M. M. F. S.; GONÇALVES, J. L. S.; ROMANOS, M. T. V.; SILVA, F. P.; PINTO, L.; SILVA, M. H.; WIGG, M. D. Anti-herpes simplex vírus effect of a seed extract from the tropical plant *Licania tomentosa* (Benth) Fritsch (Chrysobalanaceae). **Phytotherapy**. v. 9, p. 641-645, 2002.

MONTORO, P.; BRACA, A.; PIZZA, C.; DE TOMMASI, N. Structure–antioxidant activity relationships of flavonoids isolated from different plant species. **Food chemistry**, v. 92, n. 2, p. 349-355, 2005.

MOTA, K.S.D. L.; PITA, J.C.L.R.; ESTEVAM, E.C.; MEDEIROS, V.M.; TAVARES, J.F.; AGRA, M.F.; DINIZ, M.F.F.M.M.; SILVA, M.S.; BATISTA, L.M. Evaluation of the toxicity and antiulcerogenic activity of the ethanol extract of *Maytenus obtusifolia* Mart. Leaves. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, n.3, p.441-446, 2008.

MONTENEGRO, C.A. **Atividade gastroprotetora de *Xylopija langsdorffiana* A. St- Hil. E Tul. (Annonaceae) em modelos animais**. Orientadora: Leônia Maria Batista. 2011. 23 f. (Dissertação de mestrado) - Programa de Pós- Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, 2011.

MORIMOTO, Y.; SHIMOHARA, K.; OSHIMA, S.; SUKAMOTO, K. Effects of the new antiulcer agent kb-5492 on experimental gastric mucosal lesions and gastric mucosal defensive factors, as compared to those of terpenone and cimetidine. **Japan J. Pharmacology**, 57, 495-505, 1991.

NAJIM, W.I. Peptic ulcer disease. *Prim. Care Clin. Office Pract*, v. 38, p. 383-394, 2011.

NÓBREGA, P.A. **Avaliação da atividade antiulcerogênica do extrato metanólico da *Pentaclethra macroloba* (Willd.) kuntze em modelos animais.** Orientadora: Alessandra Azevedo do Nascimento. 2018. 15 f. (Dissertação de Mestrado) - Pós-Graduação Ciências da Saúde, Universidade Federal do Amapá, AP, 2018.

OATES, P.J; HAKKINEN, J.P., 1988. Studies on the mechanism of ethanol induced of human monocyte functions by acute ethanol treatment: decreased tumor necrosis factor-R, interleukin-1 β and elevated interleukin-10, and transforming growth factor- β production. *Alcoholism, Clinical. Experimental Research*, 20, 900-907.

OLIVEIRA, D. S. B; RAMOS, R. S.; ALMEIDA, S. S. M. S. Phytochemical study, microbiological and cytotoxicity activity in *Artemia salina* Leach, aerial parts of *Petiveria alliacea* L. *Phytolaccaceae. Biota Amazônia*, v. 3, n. 3, p. 76-82, 2013.

OHNO T.; HATTORI Y.; KOMINE R.; MIZUGUCHI, S.; ARAI, K.; SAEKI, T.; SUZUKI, T.; HOSONO, K.; HAYASHI, I.; OH-HASHI, Y.; KURIHARA, Y.; KURIHARA, H.; AMAGASE, K.; OKABE, S.; SAIGENJI, K.; MAJIMA, M. Roles of in enhancement of ulcer healing and angiogenesis. *Gastroenterol*, v. 134, p. 215-25, 2008.

OKUDA, T. Systematics and health effects of chemically distinct tannins in medicinal plants. *Phytochemistry* [S.I.], v. 66, n. 17, p. 2012-2031, Sep 2005.

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

PACHECO, M. T. B.; BIGHETTI, É.; ANTÔNIO, M.; CARVALHO, J. E. D.; ROSANELI, C. F.; SGARBIERI, V. C. Effects of a whey protein concentrate and its peptides in the protection of ulcerative lesions at rat gastric mucosa. *Revista de Nutrição*, v. 19, n. 1, p. 47-55, 2006.

PINTO, L. N.; BARBOSA, W. L. R. **Plantas medicinais utilizadas em comunidades do município de Igarapé-Miri, Pará: Etnofarmácia do município de Igarapé-Miri-Pará.** 73-89p. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Pará, Belém, 2008.

PORTH, C.; KUNERT, M.P. *Fisiopatologia*. 6. D. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**. 2004, 1451p.

PRANCE, G.T. Flora da Reserva Ducke, Amazonas, Brasil: *Chrysobalanaceae. Rodriguésia* v. 58, n. 3, p. 493-532, 2007.

PROCTOR, M. J.; DEANS, C. Complications of peptic ulcers. **Surgery**, 2014.

RAINSFORD, K. D. Inhibition by Leukotriene Inhibitors, and Calcium and Platelet-activating Factor Antagonists, of Acute Gastric and Intestinal Damage in Arthritic Rats and in Cholinomimetic-treated Mice. *Journal of pharmacy and pharmacology*, v. 51, n. 3, p. 331-339, 1999.

- RAMSAY, P.T.; CARR, A. Gastric acid digestive physiology, **Surgical the Clinics**, v. 91, p. 977-982, 2011.
- RAMAKRISHNAN, K; SALINAS, R. C. Peptic Ulcer Disease. **Am. Fam. Physician**, v.76, p. 1005-1012, 2007.
- RAGHUNATH, A. S.; O'MORAIN, C.; MCLOUGHLIN, R. C. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 22, n. s1, p. 55-63, 2005.
- RAO, C.V.; OJHA, O.; RADHAKRISHNAN, K.; GOVINDARAJAN, R.; RASTOGI, S.; MEHROTRA, S.; PUSHPANGADAN, P. Antiulcer of *Uleria salicifolia* rhizome extract, **Journal of Ethnopharmacology**, v.91, p. 243-249, 2004.
- RICHARDSON, P.; HAWKEY, C.J.; STACK, W.A. Proton pump inhibitors. **Drugs**, v. 56, n.3, p. 307-336, 1998.
- REIS, N. T. Nutrição clínica sistema digestório. In: **Nutrição clínica sistema digestório**. 2003.
- ROBBINS, S.L.; KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; ASTER, J. C. Robbins patologia básica. Rio de Janeiro: **Saunders Elsevier**, 910p., 2013.
- RODRIGUES, R. M. A flora da Amazônia. **Belem: CEJUP**, v. 4, 463p, 1989.
- ROSA, R.L.; BARCELOS, A.L.V.; BAMPI, G. Investigação do uso de plantas medicinais no tratamento de indivíduos com diabetes melito na cidade de Herval D' Oeste - SC. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.14, n.2, p.306-310, 2012.
- SANTIN, J.R.; LEMOS, M.; JÚNIOR, L.C.K.; MACHADO, I.D.; COSTA, P.; OLIVEIRA, A.P.; TILIA, C.; SOUZA, J.P.; SOUSA, J.P.B.; BASTOS, J.K.; ANDRADE, S.F. Gastroprotective activity of essential oil of the *Syzygium aromaticum* and its major componente eugenol in diferente animal models. **Naunyn-schmiedeberg's Archives Of Pharmacology**, v. 383, n. 2, p. 149-158, 2010.
- SILVA, M. S.; ALMEIDA, A. C. A.; FARIA, F. M.; LUIZ-FERREIRA, A.; SILVA, M. A.; VILEGAS, W.; PELLIZZON, C. H.; BRITO, A. R.M. S. Abarema cochliacarpus: Gastroprotective and ulcer-healing activities. **J. Ethnopharmacol.** v. 132. p. 134-142. 2010.
- SILEN, W. Physiology of gastric function. **Surgical Basic Science**. P. 271-91, 1993.
- SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6.ed. 1002 pg. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFSC/ Editora da UFRGS, 2007.
- SUNG, J.J.Y.; KUIPERS, E.J.; EL-SERAG, H.B. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v.29, p.938-946, 2009.
- SHIN, J. M.; SANCHS, G. Pharmacology of proton pump inhibitors, **Current Gastroenterology Reports**, v. 10, n. 6, p. 528-534, 2008.

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

SCHUBERT, M.L; PEURA, D.A. Control of gastric acid secretion in health and disease.Reviews in basic and clinical gastroenterology. **Gastroenterol.**, v. 134, p. 1842-1860, 2008

SCHUBERT, M.L. Gastric. **Curr.Opin. Gastroenterol.**, v. 27,p. 536-542, 2011.

SCHUBERT, M.L. Gastric secretion. **Curr.Opin. Gastroenterol.**, v. 23 ,p. 595-601, 2016.

STEWART, D. J.; ACKROYD, R. Peptic ulcers and their complications. **Surgery**, v.29, n. 11, p. 568-574, 2011.

SULEYMAN, H.; ALBAYRAK, A.; BILICI, M.; CADIRCI, E., HALICI, Z. Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers. **Inflammation**, v. 33, n. 4, p. 224-234, 2010.

SZABO S.; 1987.Mechanism of mucosal injury in the stomach and duodenum: time-sequence analysis of morphologic, functional biochemical and histochemical studies. **Scandinavam Journal of Gastroenterology**, 22, 21-28.

SZABO, S.; NAGY, L.; PLEBANI, M. Glutathione, protein sulfhydryls and cysteine proteases in gastric mucosal injury and protection. **Clinica Chimica Acta**, v. 206, p.95 105, 1992.

SZABO, S. Gastric cytoprotection is still relevant. **Journal of Gastroenterology and Hepatoly**. V.29, n.9, p.124-132, 2014.

TARNAESKI, A.; AHLUWALIA, A.; JONES, M.K. Gastric cytoprotection beyond prostaglandins: cellular and molecular mechanisms of gastroprotective and ulcer healing actions of antacids, **Current Pharmaceutical Design**, v.19, p. 126-132-,2013.

TARNAWSKI, A.S.; AHLUWALIA. A.; JONES, M.K. Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury: the mechanisms and clinical implications. **World J Gastroenterol**. v. 20(16), p. 4467-82, 2014.

TAN, HUCK J.; GOH, K. L. Changing epidemiology of Helicobacter pylori in Asia. **Journal of digestive diseases**, v. 9, n. 4, p. 186-189, 2008.

TAKAYAMA, C.; FARIA, F. M.; ALMEIDA, A.C.A.; VALIM-ARAÚJO, D.A.O.; REHEN, C.S.; DUNDER, R.J.; SOCCA, E.A.R.; MANZO, L. P.; ROZZA, A. L.; SALVADOR, M.J.; PELLIZON, C.H.; HIRUMA-LIMA, C.A.; FERREIRA, A.L.; SOUA-BRITO, A.R.M. Gastroprotective and ulcer healing effects of essential oil from Hyptis spicigera Lam. (Lamiaceae). **Journal Of Ethnopharmacology**, v.135, p.147-155, 2011.

TOMA, W.; HIRUMA-LIMA, C. A.; GUERRERO, R. O.; BRITO, A. S.. Preliminary studies of Mammea americana L.(Guttiferae) bark/latex extract point to an effective antiulcer effect on gastric ulcer models in mice. **Phytomedicine**, v. 12, n. 5, p. 345-350, 2005.

- TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. *Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia*. 12ª edição. Porto Alegre, **Artmed**, 319-323. 2010
- TUNDIS, R.; LOIZZO, M. R.; BONESI, M.; MENICHINI, F.; CONFORTI, F.; STATTI, G.; MENICHINI, F. Natural Products as Gastroprotective and Antiulcer Agents: Recent Developments. **Natural Product Communications**, v. 3, n. 12, p. 2129-2144, 2008.
- TULASSAY, Z.; HERSZENYI, L. Gastric mucosal defense and cytoprotection, 2010. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology** 24, 99-108.
- TUORKEY, M.; KAROLIN, K. Anti-ulcer activity of curcumin on experimental gastric ulcer in rats and its effect on oxidative stress/antioxidante, IL-6 and anzyme activities. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 22, p. 488-485, 2009.
- TYTGAT, G. N. J. Etiopathogenetic Principles and Peptic Ulcer Disease Classification. **Digestive Diseases**, v. 29, p. 454-458, 2011.
- THORSEN, K.; SOREIDE, J. A.; KVALOY, J. T.; GLOMSAKER, T. e SOREIDE, K. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age and gender adjusted analysis of incidence and mortality. **World J. Gastroenterol.** v. 19, n. 3, p. 347-354, 2013.
- UMAMAHESWARI, M.; ASOKKUMAR, K.; RATHIDEVI, R.; SIVASHANMUGAM, A. T.; SUBHADRADEVI, V.; RAVI, T. K. Antiulcer and in vitro antioxidant activities of *Jasminum grandiflorum* L. **J. Ethnopharmacol.** V. 110, p. 464-470, 2007.
- VASCONCELOS, P. C. P.; ANDREO, M. A.; VILEGAS, W.; HIRUMA-LIMA, C. A.; PELLIZZON, C. H. Effect of Mouriri pusa tannins and flavonoids on prevention and treatment against experimental gastric ulcer. **Journal of ethnopharmacology**, v. 131, n. 1, p. 146-153, 2010.
- VIDO, D. L. R. **Comparação da composição química e das atividades biológicas dos óleos essenciais de folhas de populações de *Hedyosmum brasiliense* Mart. ex Miq. provenientes da Serra do Mar e da Serra da Mantiqueira (Mata Atlântica)**. Orientadora: Dra. Maria Cláudia Marx Young. 2009. 03 f. (Tese de Mestrado) -Instituto de Botânica, São Paulo, 2009.
- WALLACE, J.L.; MILLER, M.J.S. Nitric oxide in mucosal defense: A little goes along way. **Gastroenterology**, v.119, n.2, p. 512-520, 2000.
- WALLACE, J. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. **American Journal of Medicine**, v. 110, p. 19S-23S, 2001.
- WALLACE, J. L. Prostaglandins, NSAIDs and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself?. **Physiological Reviews** [S.I.], v. 88, n. 4, p. 1547-1565, out. 2008.
- YAMAJI, N.; YOKOO, Y.; IWASHITA, T. Structural determination of two active compounds that bind to the muscarinic M-3 receptor in beer. Alcoholism, **Clinical Experimental Research**, 31, 9-14, 2007.
- YANDRAPU, H.; SAROSIEK, J. Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. **Current Gastroenterology Reports**, v. 17, n. 6, p. 23-31, 2015.

YUAN, Y.; PADOL, I. T.; HUNT, R.H. Peptic ulcer disease today. **Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 3, p. 80-89, 2006.

ZAYACHKIVSKA, O.S.; KONTUREK S.J.; DROZDOWICZ, D.; KONTUREK, P.C.; BRZOZOWSKI, T.; GHEGOTSKY, M.R. Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts. **Journal Physiology Pharmacology**, v.56, p. 219-231, 2005.

ANEXOS

Anexo 1: Certificado Comitê de Ética no Uso de Animais- CEUA.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITE DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – CEUA – UNIFAP

CERTIFICADO

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Amapá **APROVOU**, na reunião de 03 de outubro de 2017, o parecer referente ao protocolo no. **0019/2017** e certifica que o Projeto de Pesquisa intitulado "**Avaliação da atividade gastroprotetora de extrato de *Licania macrophylla* Benth**" coordenado por **Priscila Faimann Sales**, está de acordo com os princípios de ética e bem estar animal.

CERTIFICATE

The Ethics Committee on Animal Use of the Amapá Federal University **APPROVED** at the meeting of 03 October 2017, the final decision about the Protocol **0019/2017** and certify that the research project entitled "**Avaliação da atividade gastroprotetora de extrato de *Licania macrophylla* Benth**" coordinated by **Priscila Faimann Sales**, is in accordance with the principles of ethics and animal welfare.

Macapá, 03 de outubro de 2017.

Prof. Tit. José Carlos Tavares Carvalho
Presidente CEUA-UNIFAP
Port. No. 1733/2014

Anexo 2: Identificação e Incorporação de Amostra Botânica- HAMAB/IEPA.



Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá - IEPA
Núcleo de Biodiversidade - NUBIO
Herbário Amapaense - HAMAB

PARECER

PARECER Nº 09/2018 – HAMAB

Macapá, 04 de maio de 2018.

De: **Tonny David Santiago Medeiros** – Curador HAMAB/NUBIO/IEPA
Para: **Priscila Faimann Sales** – Mestrado em Ciência da Saúde/UNIFAP
Assunto: **Identificação e Incorporação de Amostra Botânica**

Prezado Senhor,

Conforme procedimentos adotados à identificação e incorporação do material enviado a este herbário, segue a confirmação do nome científico aceito e informações de registro:

Nome Científico	Família	Local da Coleta / Data	Coletor(res) - Nº	Nº HAMAB
<i>Licania macrophylla</i> Benth.	Chrysobalanaceae	Brasil, Amapá, Macapá / 21.04.2018	P.F. Sales - 01	019142

Atenciosamente,

Tonny D.S. Medeiros
Inst. Peq. Cient. e Téc.
Estado do Amapá - IEPA
Pesquisador

Me. Tonny David Santiago Medeiros
Curador do Herbário Amapaense – HAMAB/NUBIO/IEPA
Decreto Nº 0125 – 23.01.2018/IEPA/GEA