

MODELOS EXPERIMENTAIS DE TRATAMENTO DE ÚLCERA GÁSTRICA EM RATOS: REVISÃO SISTEMÁTICA.

Esmálio Barroso de Oliveira (bolsista ICV/UFPI); Giuliano da Paz Oliveira (colaborador, UFPI); Maria do Carmo de Carvalho e Martins (co-orientadora, depto de Biofísica e Fisiologia, UFPI); Marcelo Campos Rodrigues (orientador, depto de Biofísica e Fisiologia, UFPI)

INTRODUÇÃO: O estilo de vida moderno, ao qual estamos submetidos, influencia de forma determinante no aparecimento de diversas patologias, principalmente aquelas do trato gastrointestinal. A úlcera péptica constitui desordem deste trato que acomete milhões de pessoas no mundo, e têm sido, há bastante tempo, uma das causas mais importantes de morbi-mortalidade [1]. Os modelos experimentais de indução de lesões gástricas atuam por diferentes mecanismos ulcerogênicos e são os passos iniciais para a determinação de um efeito gastrorpotetor de uma substância ou planta. Os fármacos usados hoje no tratamento de úlceras gástricas são os antiácidos, os anticolinérgicos, os inibidores da bomba de prótons e os antagonistas de receptor H₂. No entanto, estes fármacos podem apresentar efeitos colaterais graves [2]. Diversas substâncias de origem vegetal têm apresentado atividade anti-ulcerogênica significativa podendo, portanto, ser utilizado no tratamento de úlceras gástricas [2]. Este trabalho, portanto, visa realizar um levantamento bibliográfico de trabalhos envolvendo tratamento fitoterápico de úlcera gástrica em modelos experimentais, bem como relacionar os princípios ativos, relacionados ao efeito anti-ulcerogênico, isolados de plantas e verificar quantos experimentos tiveram real aplicação na prática clínica.

METODOLOGIA: O método desta pesquisa seguiu as recomendações para a realização de revisões sistemáticas propostas pela colaboração Cochrane [3]. A busca foi realizada em bases de dados eletrônicas (MEDLINE E LILACS) e lista de referências dos artigos identificados. As referências que preencheram os critérios de inclusão foram avaliadas independentes do periódico. Nas buscas, os seguintes descritores, em língua portuguesa serão considerados: “modelos animais de doenças”; “plantas medicinais”; “úlcera péptica”; “ratos”. Dois revisores avaliaram independentemente os títulos e os resumos dos artigos identificados na busca eletrônica. Como critérios de inclusão utilizaram-se: modelos experimentais em ratos para tratamento de úlceras gástricas com possível aplicação clínica; a coleta de dados realizada no Brasil; artigos originais de pesquisa – artigos de revisão não foram incluídos; Publicação até março de 2010, a partir de janeiro de 1990. Excluíram teses, dissertações e monografias, visto que a realização de uma busca sistemática das mesmas é inviável logisticamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: A utilização de plantas como fonte de produtos terapêuticos acompanha a história da humanidade e, apesar do enorme desenvolvimento da síntese química, atualmente 25% das drogas prescritas no mundo são de origem vegetal. Entre 2001 e 2002 quase um quarto dos fármacos mais vendidos no mundo eram obtidos diretamente ou derivados de fontes naturais [7]. A pesquisa e produção de novos fármacos a partir de plantas envolvem diversos campos do conhecimento e vários métodos de análise. Entre as diversas regiões do organismo, o estômago é a que possui o ambiente mais peculiar, principalmente,

pela quantidade elevada de ácido clorídrico, que mantêm o pH entre 0,9 e 2,0. Esse ambiente ácido, além de participar da digestão, desempenha um papel de extrema importância protegendo o organismo de agentes infecciosos [8]. Em condições normais essa mucosa possui mecanismos que a defendem desses agentes, além de protegê-la contra agentes agressivos exógenos como etanol, drogas antiinflamatórias e estresse. A produção de muco citoprotetor e bicarbonato criam uma barreira que neutraliza a ação do ácido sobre as células [9]. O estudo fitoquímico do caule de *D. rugosa* Poiret revelou a presença de flavonóides, saponinas e mucilagem. Saponinas e flavonóides estão presentes no extrato hidroalcoólico e em outras frações obtidos. Os flavonóides e as saponinas têm sido implicados como agentes anti-ulcerosos, cuja ação é mediada pela formação de muco protetor da mucosa gástrica [10]. É possível que esses componentes estejam envolvidos na atividade anti-úlcerosa desta planta espécie [4]. Estudos fitoquímicos anteriores da casca de *Aparisthium cordatum* observaram a presença de um diterpeno furano, chamado de aparisthman. Há relatos na literatura da atividade antiulcerogênica da trans-desidrocrotonina (DHC), um diterpeno furano isolado da casca da *Croton cajucara*, em diferentes modelos de úlcera em camundongos e ratos [5]. Quando administradas emulsões contendo o composto puro houve redução significativa nas lesões gástricas agudas [5]. Foram avaliados, em ratos e camundongos, os efeitos antiulcerosos do extrato liofilizado de duas plantas usadas popularmente no Brasil para o tratamento de “males gástricos”: a *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-dapraia) e a *Myracrodruon urundeuva* Allemão (aroeira-do-sertão). Os decoctos de ambas as plantas apresentaram um marcante efeito protetor da mucosa gástrica contra as ulcerações induzidas por estresse de imobilização em baixa temperatura em ratos [11]. A literatura mostra que o efeito antiulcerogênico dessas plantas é devido à ação dos compostos fenólicos [11]. *Maytenus ilicifolia* é uma planta medicinal usada como um chá (infusão) para tratamento de úlceras estomacais. Este chá fornece um polissacarídeo após várias etapas de purificação. Tal polissacarídeo inibe lesões gástricas induzidas por etanol em ratos, sugerindo que a arabinogalactana liberada a partir da infusão tem um efeito anti-úlcerosa. Arabinogalactanos (AG) são polissacarídeos freqüentemente relatados por serem substâncias imunologicamente ativas. Uma atividade anti-úlcerosa tem sido sugerida [6]. No presente estudo analisamos vários modelos de indução de úlcera em animais e a ação de plantas conhecidas popularmente como protetoras gástricas, comprovadas por experimentos. Tais modelos são os mais utilizados porque representam os agentes etiológicos mais comuns envolvidos na patologia das úlceras gástricas. No entanto a importância das lesões agudas na espécie humana é pequena. É importante verificar, portanto, a atividade da droga em um modelo crônico como das lesões por ácido acético. conforme [Guaraldo et al., 2001](#).

CONCLUSÃO: Com o presente estudo pode-se perceber que o Brasil é uma grande fonte de plantas medicinais que podem ser usadas para a fabricação de fitoterápicos no tratamento de diversas doenças, não apenas nas úlceras gástricas, podendo assim se tornar uma potência exportadora de conhecimento e de matéria-prima. Podemos, desta forma, inferir que os animais utilizados em tais pesquisas estão sendo sacrificados em vão. Não há, também,

interesse em isolar o princípio ativo das plantas, dificultando assim, sua transformação pela indústria farmacêutica e o retorno para a sociedade do dinheiro gasto com pesquisas e pesquisadores.

APOIO: Pesquisa realizada com apoio da UFPI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. BIRDANE FM, CEMEK M, BIRDANE YO, GÜLÇİN I, BÜYÜKOKUROĞLU ME, 2007. **Beneficial effects of *Foeniculum vulgare* on ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats.** *World J Gastroenterol* 13: 607-611.
2. DONATINI, Raquel S.; ISHIKAWA, Tati; BARROS, Silvia B. M. and BACCHI, Elfriede M.. **Atividades antiúlcera e antioxidante do extrato de folhas de *Syzygium jambos* (L.) Alston (Myrtaceae).** *Rev. Bras. Farmacogn.* 2009, vol.19, n.1a, pp. 89-94.
3. CLARKE M, OXMAN AD, EDITORS. **Cochrane Reviewers' Handbook 4.1 [updated June 2000]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1.** Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.
4. [GUARALDO, L;](#) [SERTIÈB, JAA;](#) [BACCHIA, EM.](#) **Antiulcer action of the hydroalcoholic extract and fractions of *Davilla rugosa* Poiret in the rat.** [Journal of Ethnopharmacology V 76, Issue 2](#), July 2001, P. 191-195
5. HIRUMA-LIMA, CA; GRACIOSO, JS; TOMA, W *et al.* **Gastroprotective effect of aparisthman, a diterpene isolated from *Aparisthmium cordatum*, on experimental gastric ulcer models in rats and mice.** *Phytomedicine*, Vol. 8(2), pp. 94–100, 2001.
6. CIPRIANI, TR; MELLINGER, CG; SOUZA, LM *et al.* **A Polysaccharide from a Tea (Infusion) of *Maytenus ilicifolia* Leaves with Anti-ulcer Protective Effects.** *J. Nat. Prod.* 2006, 69, 1018-1021
7. BALUNAS, M. J. AND KINGHORN, A. D. **Drug Discovery from Medicinal Plants,** *Life Sciences*, 78, 431-441, 2005.
8. BIGHETTI AE, ANTÔNIO MA, CARVALHO JE. **Regulação e modulação da secreção gástrica.** *Rev. Ciênc. Méd., Campinas*, 11: 55-60, 2002.
9. ALLEN A, FLEMSTRÖM G, GARNER A, KIVILAAKSO E. **Gastroduodenal mucosal protection.** *Physiol. Rev.* 73: 823-857, 1993.
10. [LEWIS, D.A.](#) AND HANSON, D., 1991. **Anti-ulcer drugs of plant origin.** *Progress in Medicinal Chemistry* 28, pp. 208–210.
11. CARLINI, EA; ALMEIDA, JD; RODRIGUES, E; TABACH, R. **Antiulcer effect of the pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodruon urundeuva* Allemão, Anacardiaceae (aroeira-do-sertão)** *Brazilian Journal of Pharmacognosy* 20(2): 140-146, Abr./Mai. 2010

Palavras-chave: “modelos animais de doenças”; “plantas medicinais”; “úlcera péptica”; “ratos”.