

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COORDENAÇÃO DE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA**

**LEVANTAMENTO ETNOBOTÂNICO E TRIAGEM  
ANTIÚLCERA E ANTIEDEMATOGÊNICA DE PLANTAS  
MEDICINAIS DO DISTRITO DE PIRIZAL-MT: AVALIAÇÃO DA  
ATIVIDADE ANTIÚLCERA DO EXTRATO METANÓLICO DE  
*Vatairea macrocarpa* (Benth.) Ducke**

**Neyres Zínia Taveira de Jesus**

**CUIABÁ – MT**

**2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COORDENAÇÃO DE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA**

**LEVANTAMENTO ETNOBOTÂNICO E TRIAGEM  
ANTIÚLCERA E ANTIEDEMATOGÊNICA DE PLANTAS  
MEDICINAIS DO DISTRITO DE PIRIZAL-MT: AVALIAÇÃO DA  
ATIVIDADE ANTIÚLCERA DO EXTRATO METANÓLICO DE  
*Vatairea macrocarpa* (Benth.) Ducke**

**Neyres Zínia Taveira de Jesus**

Dissertação submetida à Coordenação de Programas de Pós-graduação em Medicina, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde - Área de Farmacologia.

**Orientador: Prof. Dr. Domingos Tabajara de Oliveira Martins  
Co-Orientador : MSc. Joaquim Corsino da Silva Lima**

**Área de Concentração: Farmacologia**

**Cuiabá – MT**

**2007**

Esta Dissertação é parte integrante dos requisitos necessários a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde, outorgado pela Universidade Federal de Mato Grosso e encontra-se à disposição dos interessados na Biblioteca Central da referida Universidade.

A citação de qualquer trecho dessa Dissertação é permitida, desde que seja feita de conformidade com as normas da ética.

---

*Neyres Zínia Taveira de Jesus*

Dissertação aprovada em: 04 / 06 / 2007

---

Prof. Dr. Domingos Tabajara de Oliveira Martins  
(Orientador)

---

Prof. Dr. Ângelo Roberto Antonioli

---

Prof. Dr. Lousã Lopes

*“Que teu coração não tenha vaidade em razão do quanto conheces.  
Busca conselho tanto junto ao ignorante quanto junto ao sábio,  
pois os limites da arte são inatingíveis e não existe artesão que  
tenha atingido a perfeição”.*

*Ptah- Hotep- Egito antigo*

*Dedico aos meus pais, Benedito Pedroso de Jesus e Iolanda Taveira Rosa, que acreditaram no estudo como ferramenta de transformação da realidade.*

*Ao meu companheiro Virá Rodrigues Schroeder, pelo apoio incondicional e ao meu filho Gabriel de Jesus Schroeder que torna a vida mais iluminada.*

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Domingos Tabajara Oliveira Martins, orientador, visionário e intenso trabalhador em prol do desenvolvimento da pesquisa científica em Mato-Grosso.

Ao Mestre Joaquim Corsino da Silva Lima pela co-orientação e toda dedicação no ensinamento dos experimentos nas bancadas do Laboratório de Farmacologia.

À Professora Doutora Regilane Matos da Silva pelo auxílio na formatação e contribuições no trabalho.

À Coordenação de Programas de Pós-graduação em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas pelo apoio recebido durante a realização do Mestrado em Ciências da Saúde.

À Secretaria de Estado de Saúde pela disponibilidade necessária ao cumprimento desta tarefa.

À Universidade de Cuiabá pelo apoio no transcorrer do trabalho.

À Professora Ilza Martha de Souza, diretora do curso de farmácia da Universidade de Cuiabá, pelo apoio, sem o qual não seria possível cumprir esta tarefa em tempo hábil. Assim como a Professora Ângela Maria Nolasco Monteiro, coordenadora do ciclo básico e Professor Doutor Marcial Francis Galera, Diretor do Curso de Medicina da Universidade de Cuiabá.

À Maria Conceição Encarnacion de Villa Superintendente da Vigilância Epidemiológica (SES-MT), assim como a Norma Carolina Silveira, Diretora do Centro Estadual de Referência de Média e Alta Complexidade (CERMAC - SES), pelo auxílio



fundamental, através da concessão de licença das minhas funções de farmacêutica no CERMAC.

Aos meus colegas e amigos da Disciplina de Farmacologia da Universidade de Cuiabá, Nalderi Terezinha Sartori, Iberê Ferreira da Silva Júnior e Fábio Miotto, pela amizade, compreensão e auxílio nos momentos críticos. Aos colegas e amigos Rogério Alexandre Nunes dos Santos, pela amizade e apoio na realização das análises fitoquímicas e Márcio Ferrari pelas palavras de incentivo.

Aos funcionários do Biotério Central da UFMT pelo carinho, paciência e atenção.

Ao Técnico de Laboratório Libério Amorim Neto, do Instituto de Biociências da Universidade Federal de Mato Grosso, pela colaboração na coleta das plantas.

Ao Técnico do Laboratório de Farmacologia Benaccy Dias Pereira pelo auxílio na realização dos experimentos.

Aos funcionários do Herbário Central da UFMT pelo auxílio na identificação botânica, através do registro das exsicatas.

Ao Instituto *Plantarum* para Estudos da Flora em Nova Odessa-SP, em especial ao MSc. Harri Lorenzi pela ratificação taxonômica das plantas.

À Fundação de Saúde de Várzea Grande-FUSVAG, na pessoa do Coordenador do Laboratório de Análises Clínicas Iberê Ferreira da Silva Júnior, pela realização das análises bioquímicas e hematológicas.

Aos pesquisadores Mônica Aragona e João Batista de Pinho pelas palavras de incentivo e apoio na realização do levantamento etnobotânico.

Aos amigos da comunidade de Pirizal, em especial a Sra. Pedrosa Moraes de Arruda (Dona Bugra) pela acolhida em sua casa durante a realização do levantamento etnobotânico.

Aos colegas de mestrado Íris Santana Oliveira, Angela Márcia Selhorst e Silva Beserra, Maria do Carmo Souza, Reginaldo Vicente Ribeiro, Clélia Regiane de Oliveira e Marcondes Alves Barbosa da Silva pela amizade e auxílio na realização dos experimentos.

Aos alunos da iniciação científica pela amizade e apoio na realização dos experimentos, em especial ao Kleber José do Prado Campos, Lauriany da Silva Pereira, Nicolay Jorge Bonvine Kircov, João Paulo Martins de Souza, Virgílio Vilá Moura, Fabiana Alvarez Domiciano, Wilian Camargo da Silva, Ana Caroline Dahmer, Fernanda Carvalho, Jamila Xavier, Pedro Ivo Calegarie, Idivaldo Martins Messias, Feliciano Vilela Borges Ojeda, Leonardo Goular Brasileiro e Adriano Luis Neves.

Aos meus alunos dos cursos de Farmácia, Medicina e Fisioterapia da Universidade de Cuiabá, que tornam necessário o aperfeiçoamento constante.

Aos animais de laboratório, que com sua vida, colaboram para o desenvolvimento da ciência e a cura das doenças humanas.

# SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	xiv
Lista de Figuras	xvi
Lista de Tabelas	xviii
RESUMO	xx
ABSTRACT	xxii
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	
1.1. Etnobotânica e Plantas Medicinais	01
1.2. Caracterização da Área de Estudo	02
1.3. Úlcera Gástrica	05
1.3.1. Epidemiologia e Patogênese	05
1.3.2. Terapia Clássica	10
1.3.3. Espécies Reativas de Oxigênio e Injúria na Mucosa Gástrica	11
1.4. Plantas Medicinais com Atividade Antiúlcera	14
1.5. <i>Vatairea macrocarpa</i> (Benth.) Ducke	15
1.6. Fitoquímica e Farmacologia	16
<b>2. OBJETIVOS</b>	19
2.1. Objetivo Geral	19
2.2. Objetivos Específicos	19
<b>3. MATERIAIS</b>	
3.1. Material botânico	20
3.2. Animais experimentais	20
3.3. Drogas, reagentes e corantes	23
3.4. Equipamentos	24
<b>4. MÉTODOS</b>	25
4.1. Levantamento Etnobotânico	25

4.2. Obtenção dos Extratos Brutos	28
4.3. Determinação do Peso Seco do Extrato Bruto	28
4.4. Determinação do Rendimento dos Extrativos	28
4.5 Toxicidade aguda – Teste Hipocrático	29
4.6. Triagem Farmacológica	29
4.7. Atividade Antiinflamatória	30
4.7.1. Avaliação da atividade antiedematogênica dos Extratos Metanólicos das Plantas Seleccionadas no Edema de Pata Induzido por Carragenina 1%	30
4.7.2. Avaliação da atividade antiedematogênica dos Extratos Metanólicos das Plantas Seleccionadas no Edema de Pata Induzido por Dextrana 1,5%	30
4.8. Atividade Antiúlcera	31
4.8.1. Avaliação da atividade antiúlcera dos Extratos Metanólicos das Plantas Seleccionadas na Úlcera Gástrica Induzida por Etanol	31
4.8.2. Avaliação da atividade antiúlcera dos Extratos Metanólicos das Plantas Seleccionadas na Úlcera Gástrica Induzida por Indometacina	31
4.8.3. Avaliação da atividade antiúlcera dos Extratos Metanólicos das Plantas Seleccionadas na Úlcera Gástrica Induzida por Isquemia-Reperusão	34
4.8.4. Avaliação da atividade antiúlcera do Extrato Metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> na Úlcera Crônica Induzida por Ácido Acético	34
4.8.5. Avaliação da atividade antiúlcera do Extrato Metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> na Úlcera Gástrica Induzida por Etanol Acidificado	35
4.8.6. Avaliação da atividade do Extrato Metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> na Secreção Gástrica no Modelo de Ligadura Pilórica	36
4.8.7. Avaliação da atividade do Extrato Metanólico de <i>Vatairea</i>	36

<i>macrocarpa</i> na Secreção Gástrica Induzida por Betanecol no Modelo de Ligadura Pilórica	
4.8.8. Avaliação da atividade do Extrato Metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> na Produção de Muco da Parede Gástrica	37
4.8.9. Avaliação da atividade do Extrato Metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> no Trânsito Gastrintestinal	38
4.8.10. Avaliação da atividade do Extrato Metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> sobre os Grupos Sulfidrílas Não Protéicos (NP-SH)	38
4.9. Avaliação da atividade do Extrato Metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> sobre o Seqüestro de Radicais Livres – DPPH	39
4.10. Investigação Fitoquímica Preliminar	40
4.11. Análise Estatística	40
<b>5. RESULTADOS</b>	41
5.1. Levantamento etnobotânico	41
5.2. Determinação do Peso Seco e Rendimento dos Extratos Brutos	49
5.3. Toxicidade Aguda – Teste Hipocrático	49
5.4. Triagem Farmacológica	51
5.5. Estudo da atividade antiúlcera de <i>Vatairea macrocarpa</i>	57
5.5.1. Úlcera induzida por etanol	57
5.5.2. Úlcera induzida por indometacina	57
5.5.3. Úlcera por isquemia-reperfusão	57
5.5.4. Úlcera crônica induzida por ácido acético	59
5.5.5. Úlcera por etanol acidificado	59
5.5.6. Avaliação da atividade secretora gastrintestinal	62
5.5.7. Avaliação do trânsito gastrintestinal	65
5.5.8. Avaliação da atividade Antioxidante	67
5.5.9. Dosagem do muco da parede gástrica	70
5.6. Investigação fitoquímica preliminar	72

<b>6. DISCUSSÃO</b>	73
<b>7. CONCLUSÃO</b>	82
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	84
<b>ANEXOS</b>	

## LISTA DE ABREVIATURAS

Abs	Absorbância
ANOVA	Análise de variância
CL <sub>50</sub>	Concentração Letal 50%
DTNB	5,5'- dithil-bis (2-nitrobenzoic acid)
E. P. M	Erro Padrão da Média
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetraacético sal dissódico
GSH	Glutathiona reduzida
H	Hora (s)
L-NAME	<i>l</i> -N <sup>G</sup> -Arginina-Metil-Éster
M	Molar
MDA	Malonaldeído
Mg	Miligrama
Min	Minuto (s)
mL	Mililitro
MTT	3[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio
NAC	N-acetilcisteína
Nm	Nanômetro
NP-SH	Grupos sulfidrilas não protéicos
TCA	Ácido tricloroacético
TNB	Ácido trinitrobenzeno sulfônico
EMVm	Extrato metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i>
NOS (i)	Óxido nítrico sintase-(induzível)
NOS (c)	Óxido nítrico sintase- (constitutiva)
NO	Óxido nítrico
SH-NP	Sulfidrila não protéico
NAC	N-acetilcisteína

i.p	Intraperitoneal
v.o	Via oral
s.c	Subcutânea
SOD	Superóxido dismutase
IU	Índice de úlcera
PG	Prostaglandinas
SUS	Sistema Único de Saúde
DPPH	1,1 Difenil-1-picrilhidrazina
NR	Número de Registro
ERRO	Espécies Reativas de Oxigênio



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA		PÁGINA
1	Mapa de localização da área de estudo, distrito de Pirizal – Nossa Senhora do Livramento, Pantanal mato-grossense, MT.	04
2	<i>Vatairea macrocarpa</i> (Benth.) Ducke	17
3	Fotos das plantas selecionadas <i>Waltheria indica</i> , <i>Strychnos pseudoquina</i> e <i>Vatairea macrocarpa</i> e suas respectivas excicatas	21
4	Fotos das plantas selecionadas <i>Hyptis suaveolens</i> e <i>Hyptis cranata</i> e suas respectivas excicatas	22
5	Fluxograma do protocolo experimental	27
6	Efeito da administração oral do veículo e extrato bruto metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> nas doses 20, 100 e 500 mg/Kg e Cimetidina 100mg/Kg , sobre as lesões gástricas induzidas por isquemia - reperusão em ratos	58
7	Efeito da administração orogástrica do veículo, extrato bruto metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> nas doses 20, 100 e 500 mg/Kg e Cimetidina 100 mg/Kg sobre as lesões gástricas crônicas induzidas por ácido acético em ratos	60
8	Efeito do extrato bruto metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> e Ranitidina bismutada nas lesões gástricas induzidas por etanol acidificado em ratos	61
9	Efeito da administração oral do veículo, extrato bruto metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> nas doses 20, 100 e 500mg/kg e cimetidina 100mg/kg sobre o volume, o pH e a acidez total da secreção gástrica basal, após ligadura pilórica, em ratos	63

10	Efeito da administração oral do veículo extrato bruto metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> nas doses 20, 100 e 500mg/kg e cimetidina 100mg/Kg sobre o volume, o pH e a acidez total da secreção gástrica Induzida por Betanecol, após ligadura pilórica, em ratos	64
11	Efeito da administração oral do veículo extrato bruto metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> nas doses 20mg/Kg 100mg/Kg 500mg/Kg e cimetidina 100mg/Kg sobre o trânsito intestinal em camundongos	66
12	Efeito da administração oral do veículo e dos extratos de <i>Vatairea macrocarpa</i> nas doses 20, 100 e 500 mg/Kg e N-acetil cisteína (NAC) 750 mg/Kg (i.p) sobre a redução de grupos SH-NP da barreira gástrica, pelo etanol e da administração de veículo sobre a quantidade basal de grupos SH-NP	68
13	Efeito do extrato bruto metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> sobre a varredura do radical DPPH	69
14	Efeito do extrato bruto metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> e N-acetilcisteína (NAC) sobre os níveis de muco nas lesões gástricas induzidas por etanol em ratos	71

## LISTA DE TABELAS

TABELA		PÁGINA
1	Lista de Plantas medicinais citadas pela Comunidade de Pirizal , em Nossa Senhora do Livramento - MT	43
2	Pesos secos e rendimentos dos extratos brutos metanólicos das plantas medicinais submetidas à triagem antiúlcera e antiinflamatória	49
3	Efeito da administração oral dos extratos metanólicos sobre as atividades comportamentais gerais em camundongos	50
4	Efeito da administração oral de veículo ou extratos brutos metanólicos das plantas selecionadas para a triagem, sobre a inflamação aguda induzida por carragenina	53
5	Efeito da administração oral de veículo ou extratos brutos metanólicos das plantas selecionadas para a triagem, sobre a inflamação aguda induzida por dextrana	54
6	Efeito do veículo, ranitidina e extratos brutos metanólicos de plantas medicinais sobre lesões gástricas induzidas por etanol 75% em camundongos	55
7	Efeito do veículo, cimetidina e extratos brutos metanólicos de plantas medicinais sobre lesões gástricas induzidas por indometacina em ratos	56
8	Análise fitoquímica preliminar obtida a partir do extrato bruto metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i>	72
9	Efeito do extrato metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> no modelo de úlcera gástrica induzida por isquemia-reperfusão em ratos	98

10	Efeito do extrato metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> no modelo de úlcera gástrica induzida por ácido acético em ratos	99
11	Efeito do extrato metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol acidificado (0,15M HCl/50% etanol) em camundongos	100
12	Efeito do extrato metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> e cimetidina sobre o volume secretório, acidez e pH gástrico em ratos com piloro ligado	101
13	Efeito do extrato metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> e cimetidina sobre o volume secretório, acidez e pH gástrico em ratos induzida por Betanecol	102
14	Efeito do extrato metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> e Meperidina no trânsito gastrintestinal em camundongos	103
15	Efeito do extrato metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> sobre os níveis de grupos sulfidrilas não protéicos (NP-SH) no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol em camundongos	104
16	Efeito do extrato metanólico de <i>Vatairea macrocarpa</i> sobre o muco da parede gástrica	105

## RESUMO

**LEVANTAMENTO ETNOBOTÂNICO E TRIAGEM ANTIÚLCERA E ANTIEDEMATOGÊNICA DE PLANTAS MEDICINAIS DO PANTANAL MATOGROSSENSE: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIÚLCERA DO EXTRATO METANÓLICO DE *Vatairea macrocarpa* (Benth.) Ducke.** Jesus, N. Z. T. Dissertação submetida à coordenação do curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Departamento de Ciências Básicas em Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Orientador: Domingos Tabajara de Oliveira Martins.

Realizou-se o presente trabalho com o objetivo de proceder o levantamento etnobotânico das espécies vegetais utilizadas popularmente no Distrito de Pirizal-MT, no pantanal mato-grossense, como antiúlcera e antiinflamatórias. O pantanal é reconhecido pela exuberante biodiversidade e constitui um mosaico de plantas oriundas da Amazônia, Cerrado, Mata Atlântica e Chaco. A entrevista aberta foi realizada através da aplicação de um roteiro base a 38 informantes adultos, na faixa etária de 25 a 75 anos. Indagou-se o nome popular das plantas, partes utilizadas, preparados e vias de administração, e realizou-se a revisão bibliográfica das plantas mais citadas no estudo, utilizando-se as bases de dados convencionais. Foram citadas 49 espécies pertencentes a 47 gêneros e 32 famílias, destacando-se a família Fabaceae. As plantas mais citadas simultaneamente como antiúlcera e antiinflamatórias foram *Lafoensia pacari* St. Hil. (9,2%), *Hyptis crenata* Pohl (8,8%), *Hyptis suaveolens* (L.) Poit (6,7%), *Stachytarpheta angustifolia* (Mill.) Vahl (5,8%), *Waltheria indica* L. (5%), *Strychnos pseudoquina* St. Hil. (4,2%) e *Vatairea macrocarpa* (Benth.) Ducke (3,3%). A parte da planta mais citada foi a folha (57,1%), a via de administração mais utilizada no tratamento das úlceras gástricas foi a oral (100%), com preferência para os chás (75%), enquanto nas inflamações foram os banhos tópicos (60%). Os estudos para *Hyptis crenata*, *Hyptis suaveolens*, *Waltheria indica*, *Strychnos pseudoquina* e *Vatairea macrocarpa* foram particularmente aprofundados, por tratarem-se de espécies nativas que ainda não haviam sido investigadas no Laboratório de Farmacologia de Produtos Naturais da UFMT. Realizou-se com essas cinco plantas, triagem antiúlcera e antiedematogênica utilizando-se os modelos de úlcera por etanol e indometacina e inflamação aguda induzida por carragenina e dextrana. Na úlcera por etanol 75% em camundongos mostraram atividade os extratos das folhas de *Hyptis suaveolens* (20, 100 e 500 mg/kg), entrecasca de *Strychnos pseudoquina* (20, 100 e 500 mg/kg), folhas de *Hyptis crenata* (500mg/kg) e cerne de *Vatairea macrocarpa* (20, 100 e 500mg/kg), sendo que esta última apresentou o melhor perfil. Na triagem antiedematogênica, *Hyptis suaveolens* (500mg/kg), reduziu o edema de pata induzido por dextrana e *Strychnos pseudoquina*

(500mg/kg), aumentou o edema de pata induzido por carragenina. Seguiu-se com *Vatairea macrocarpa* buscando determinar sua atividade antiúlcera em outros modelos experimentais. Foram realizados os ensaios farmacológicos de úlcera por isquemia-reperfusão, etanol acidificado e úlcera crônica por ácido acético. Buscando elucidar o modo de ação, realizou-se a determinação dos níveis de compostos sulfidrilas na mucosa gástrica, determinação da secreção basal e induzida por betanecol e determinação do muco da parede gástrica. Para verificar uma possível ação antioxidante, realizou-se a determinação da capacidade de varredura de radicais livres *in vitro* utilizando o DPPH. O extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* demonstrou efeito preventivo das ulcerações nos modelos de isquemia-reperfusão e etanol acidificado. Estes modelos estão relacionados à intensa produção de radicais livres, capazes de provocar dano tecidual. No modelo de úlcera crônica por ácido acético, relacionado com mecanismos de reparo tecidual, o extrato de *Vatairea macrocarpa* agravou o quadro ulceroso na maior dose. O extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* exibiu propriedade de varredura de radicais livres, sendo a EC50 de 465 µg/mL, obtida da reta de regressão referente à descoloração do DPPH( $r=0,96$ ). Os resultados do ensaio de secreção basal e induzida por betanecol sugerem que o efeito antiúlcera do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* é independente de HCl e não decorre de uma ação antimuscarínica. O extrato de *Vatairea macrocarpa* promoveu elevação no conteúdo de muco da mucosa gástrica. Realizou-se análise fitoquímica preliminar, detectando-se a presença de flavonóis, flavonas, taninos, esteróides, quinonas e resinas. Desta forma, o efeito antiulcerogênico do extrato pode estar relacionado com sua atividade antioxidante e citoprotetora através da elevação do muco da parede gástrica.

## ABSTRACT

**ETHNOBOTANICAL SURVEY AND ANTIULCER AND ANTIEDEMATOGENIC SCREENING OF THE PLANTS OF PANTANAL OF MATO GROSSO: EVALUATION OF ANTIULCER ACTIVITY OF METHANOLIC EXTRACT OF *Vatairea macrocarpa* (Benth.) Ducke.** Jesus, N. Z. T. Dissertation Submitted to the Federal University of Mato Grosso, Cuiaba. In Partial Fulfilment for the Award of Masters Degree in Sciences of the Health. Guide: Domingos Tabajara de Oliveira Martins.

An ethnobotanical survey was conducted to study the vegetal species from Pantanal, in the district of Pirizal-MT, which are popularly used as anti-inflammatory and anti-ulcer. The region, recognized by the exuberant biodiversity, constitutes a mosaic of plants deriving from Amazon Forest, Cerrado, Atlantic Forest and Chaco. Ethnobotanical data were collected through open interviews and ethnopharmacology questionnaire with 38 local informers, in the age group of 25 to 75 years old. It was asked the local name, the part normally used, the mode of preparation and the administration route of the plants used. A bibliographic review of the plants most cited in the study was carried out using the conventional databases. A total of 49 species were cited belonging to 47 genera and 32 families, with emphasis on the Fabaceae family. The plants most cited both as anti-ulcer and anti-inflammatory were *Lafoensia pacari* St. Hil (9,2%), *Hyptis crenata* Pohl (8,8%), *Hyptis suaveolens* (L.) Poit (6,7%), *Stachytarpheta angustifolia* (Mill.) Vahl (5,8%), *Waltheria indica* L. (5%), *Strychnos pseudoquina* St.Hil (4,2%) and *Vatairea macrocarpa* (Benth.) Ducke (3,3%). The part of the plant most cited was the leaf (57,1%), the most used administration route in the treatment of ulcers was oral (100%), in the form of teas (75%), while in the inflammations, topical baths were preferentially used (60%). Studies to *Hyptis crenata*, *Hyptis suaveolens*, *Waltheria indica*, *Strychnos pseudoquina* and *Vatairea macrocarpa* were particularly thorough, by addressing itself to native species that have not yet been investigated in the laboratory of Natural Products Pharmacology of the UFMT. The five plants in the ethnobotanical survey were submitted to antiulcer screening in models of ethanol and indomethacin induced ulcer and antiedematogenic screening in models of carrageenin and dextran induced paw edema, using the crude methanolic extracts. In the ethanol 75% ulcer in mice, have showed activity extracts of leaves of *Hyptis suaveolens* (20, 100 and 500 mg/kg), stem-bark of *Strychnos pseudoquina* (20, 100 and 500 mg/kg), leaves of *Hyptis crenata* (500mg/kg) and duramen of *Vatairea macrocarpa* (20, 100 and 500mg/kg), being that this last presented the best profile. In the antiedematogenic screening, *Hyptis suaveolens* (500mg/kg), reduced the dextran induced paw edema and *Strychnos pseudoquina* (500mg/kg), increased the carrageenin induced edema. It followed with *Vatairea*

*macrocarpa* searching to determine its antiulcer activity in other experimental models. The pharmacological assays of ischemia-reperfusion ulcer, acidified ethanol and chronic ulcer by acetic acid had been carried. Searching to elucidate the mechanism of action, it was fulfilled the determination of levels of sulphhydryls composite in gastric mucus, determination of the basal and induced secretion for bethanechol and determination of mucus of gastric wall. To verify a possible antioxidant action, it was fulfilled the determination of the capacity scavenging of free radicals in vitro using the DPPH. The extract of *Vatairea macrocarpa* revealed itself effective in acute models of ischemia-reperfusion and reducing acidified ethanol the gastric injuries significantly. These models are related to intense production of free radicals, capable to provoke tissue damage. In the model of chronic ulcer by acetic acid, related with mechanisms of tissue repair, the extract of *Vatairea macrocarpa* aggravated the ulcer picture in the biggest dose. The methanolic extract of *Vatairea macrocarpa* showed free radicals scavenging property, being the EC<sub>50</sub> of 465 µg/mL, gotten of the straight line of regression referring to discolouration of DPPH (r=0,96). The results of the basal and induced secretion assay for bethanechol suggest that the antiulcer effect of methanolic extract of *Vatairea macrocarpa* is independent of HCl and it does not elapse of a antimuscarinic action. The extract of *Vatairea macrocarpa* promoted elevation in the content of mucus of gastric mucous membrane. Preliminary phytochemistry analysis was fulfilled, detecting presence of flavonoids, tannins, steroids, quinone and resins. On this form, the antiulcerogenic effect of extract can be related with its antioxidant activity, in function of its free radicals sweeping property and cytoprotection through the elevation of mucus of the gastric wall.



# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Etnobotânica e Plantas Medicinais

A etnobotânica, segundo Caballero (1979), compreende o estudo e a interpretação do conhecimento, significação cultural, manejo e os usos tradicionais dos elementos da flora. Para Amorozo (1996), engloba a maneira como um grupo social classifica as plantas e as utiliza.

O conhecimento tradicional sobre o uso das plantas é vasto e, em muitos casos, o único recurso terapêutico disponível às populações rurais de países em desenvolvimento, as quais sempre estiveram presentes nas sociedades humanas (Pasa et al., 2005). A “arte de curar”, da antiguidade, estaria relacionada a práticas mágicas, místicas e ritualísticas. No curso de sua história o homem acumulou informações sobre o ambiente que o cerca, através da observação constante e sistemática dos fenômenos e características da natureza e na experimentação empírica desses recursos, selecionando e usando nele mesmo, vegetais com finalidade terapêutica (Jorge & Morais, 2003).

Com o passar do tempo, especialmente com o estabelecimento do pensamento cartesiano, surgiu à necessidade de realizar experimentos científicos, matematicamente comprovados e a ciência como hoje conhecemos. Para Lévi-Strauss (1989), o domínio humano sobre as grandes artes da civilização, partiu de experiências incansavelmente repetidas, citando como exemplo a experimentação de plantas com sabor amargo contra dores no estômago por indígenas das Filipinas.

Di Stasi (1996), afirma que a ciência se desenvolveu a partir das investigações e experimentos elaborados e executados primeiro pelo homem comum, e depois, por especialistas de cada época. Guarim Neto (1987) ressalta a importância do conhecimento

empírico sobre o tratamento de diversos males e destaca que as pessoas mais idosas são detentoras de preciosas informações sobre o uso de plantas e que estas podem subsidiar o conhecimento do potencial terapêutico da flora matogrossense e nacional.

As plantas têm servido de matéria prima para a síntese de muitas drogas sendo fonte importante de novos agentes terapêuticos (Andreo et al., 2006). A seleção de espécies vegetais na pesquisa de novos medicamentos pode consistir na abordagem randômica (seleção da planta que não segue critérios específicos), tendo como fator determinante de escolha a disponibilidade local das plantas, como também na abordagem filogenética, que ocorre quando as espécies são selecionadas em função da presença de determinadas classes químicas de substâncias em um gênero ou família. Em outra abordagem, a etnofarmacológica, a seleção da planta ocorre de acordo com o uso evidenciado por um determinado grupo étnico (Maciel, et al., 2002).

Segundo afirmam Giliani & Rahman (2005), a seleção de produtos naturais tais como plantas usadas na etnomedicina e a triagem de seus extratos por atividade farmacológica, pode levar a identificação de novos medicamentos para o tratamento de muitos males.

As plantas medicinais são hoje consideradas estratégicas para o fortalecimento da agricultura familiar, geração de emprego e renda, uso sustentável da biodiversidade brasileira, avanço tecnológico e para a melhoria da atenção à saúde da população brasileira (Brasil, 2006).

## **1.2. Caracterização da Área de Estudo**

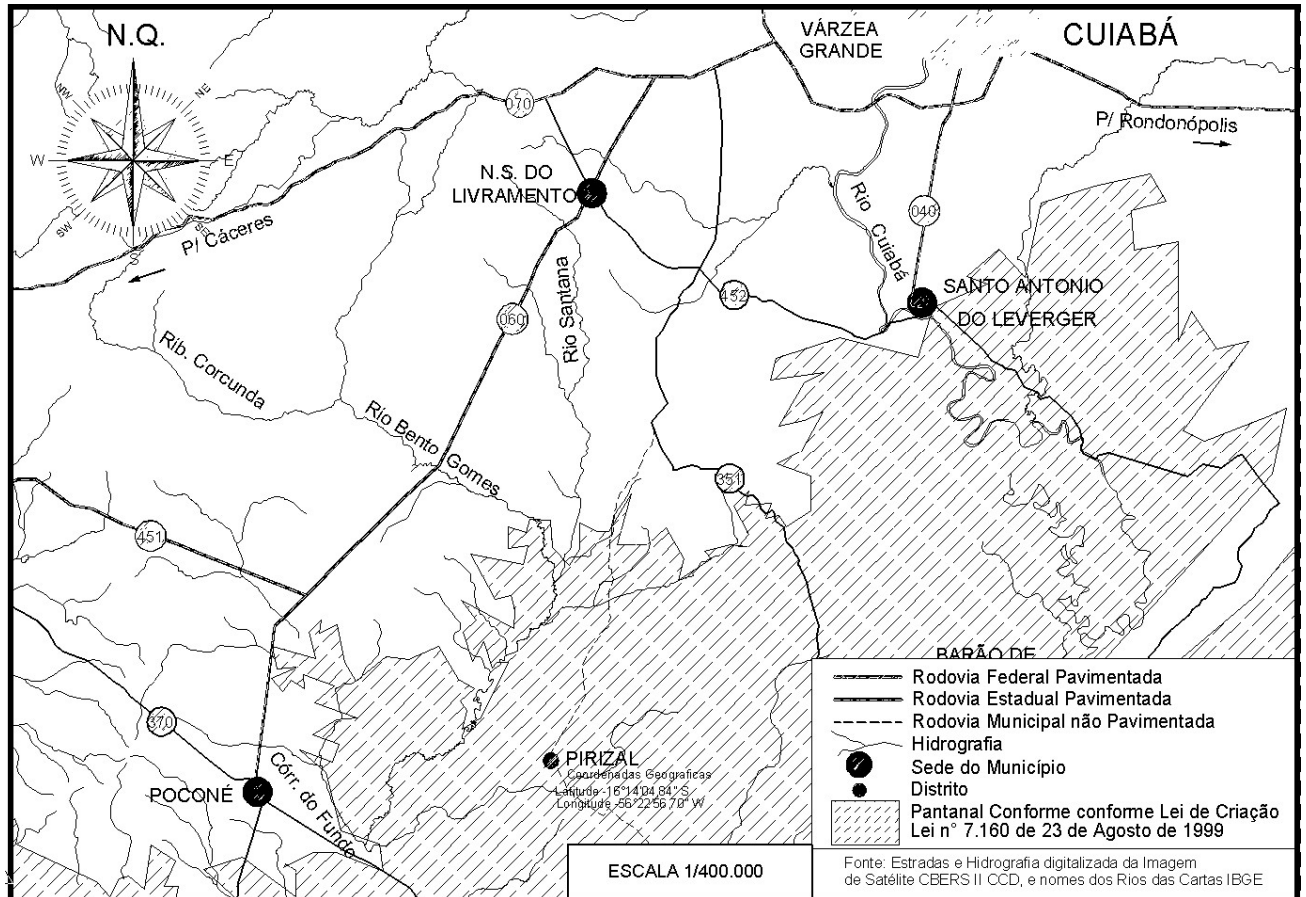
O pantanal brasileiro é a maior área alagada do mundo e está localizado nos estados de Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. Caracteriza-se pela riqueza e abundância de espécies

vegetais, sendo considerado um mosaico, com plantas oriundas do Chaco, Cerrado, Amazônia e Mata Atlântica (Pott & Pott, 1994).

Diversos autores citam espécies medicinais da região pantaneira. O pantanal brasileiro é um importante bioma para o estudo de plantas medicinais por constituir-se num complexo vegetacional e abranger uma variedade de espécies com grande potencial de uso, além da importância cultural dos ribeirinhos, que se adaptaram aos ciclos intermitentes de cheia e seca na região (Morais et al., 2003).

O município de Nossa senhora do Livramento, pertencente à comarca de Várzea Grande, distante 32 Km da capital Cuiabá, foi fundado em 19 de maio de 1883, através da Lei 598. Apresenta extensão territorial de 5.331,57 Km<sup>2</sup>. Em 2000, segundo o censo do IBGE contava com uma população de 12.141 habitantes (Seplan, 2005). Têm por distritos: Sede, Faval, Pirizal e Ribeirão dos Cocais. Está localizado na mesorregião geográfica centro-sul de Mato Grosso, microrregião Cuiabá. Possui clima tropical quente e sub-úmido, com cinco meses de seca entre os meses de maio e setembro. As principais atividades econômicas do município são a pecuária (cria, recria e corte), agricultura de subsistência, com destaque para a produção de bananas e extrativismo mineral (Ferreira, 2001).

O distrito de Pirizal está localizado no município de Nossa Senhora do Livramento, em uma região conhecida como Pantanal do Cuiabá - Bento – Gomes - Paraguaizinho, sendo denominado localmente como *Pantanal de Poconé* (Pinho, 2005). Está situado à margem direita do rio Cuiabá e a margem esquerda do rio Bento Gomes. O ponto central da localidade está entre as coordenadas geográficas 16°14'06" S de latitude e 56°22'70" W de longitude (**Figura 1**).



**Figura 1.** Mapa de localização da área de estudo, distrito de Pirizal – Nossa Senhora do Livramento, Pantanal mato-grossense - MT.

Apresentando baixa densidade populacional, o distrito é constituído por 513 moradores reunidos em 56 famílias sendo que a organização social é centralizada nas famílias e no grau de parentesco (Pinho, 2000). É local de difícil acesso no período de inundação (outubro a abril), não possui estrada pavimentada, que dificulta o acesso.

Na localidade não existem farmácias comerciais. O suprimento de medicamentos do Sistema único de saúde (SUS) é irregular e, portanto aos seus habitantes, o conhecimento das plantas medicinais e sua utilização na prática diária são de grande valor e muitas vezes, a única opção no tratamento das enfermidades.

### **1.3. Úlcera Gástrica**

#### **1.3.1. Epidemiologia e Patogênese**

A prevalência de úlcera péptica (gástrica ou duodenal) é estimada em aproximadamente 10% na população mundial (Zapata-Colindres et al., 2006). Constitui-se de etiologia pluricausal que segundo Glavin & Szabo, 1992, é decorrente da disruptura no equilíbrio entre os fatores agressivos e defensivos da mucosa gástrica.

Dentre os fatores agressivos endógenos e exógenos, destacam-se o etanol (Robert et al., 1979; Szelenyi & Brune, 1988; Glavin & Szabo, 1992; Guerrero et al., 1994; Gharzouli et al., 1999; Konturek et al., 2003; Sobue et al., 2003), ácido clorídrico (Robert et al., 1979; Robert et al., 1984; Uchida et al., 2001), stress, nicotina, radicais livres (Szelenyi & Brune, 1988), isquemia e reperfusão (Szelenyi & Brune, 1988; Wada et al., 1997; Castañeda et al., 2000; Pawlik et al., 2001; Kim & Kim, 2001; Tanaka et al., 2001; Paiva et al., 2004; Konturek et al., 2006), consumo de antiinflamatórios não esteroidais (Djahanguiri, 1969; Glavin & Szabo, 1992; Tanaka et al., 2001; Warner & Mitchell, 2004; Jainu & Devi, 2006; Chattopadhyay, et al., 2006) e infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* (Ustün et al., 2006).

Os fatores considerados defensivos são o óxido nítrico –NO (Uno et al., 1997; Kim & Kim, 2001; Tanaka et al., 2001; Paiva et al., 2004; Konturek et al., 2006), compostos sulfidrilas (Paiva et al., 2004), muco (Djahanguiri, 1969; Allen et al., 1988; Kim & Kim, 2001), bicarbonato (Wallace, 1989), gastrina (Komori et al., 2002) e prostaglandinas (Robert et al., 1979; Robert et al., 1984; Guerrero et al., 1994; Uno et al., 1997; Takeuchi et al., 2001; Parente & Perretti, 2003), assim como a manutenção do fluxo sanguíneo mucosal (Abdel-Salam et al., 2001) e a presença de enzimas antioxidantes na mucosa como a superóxido dismutase (SOD), catalase e outras (Paiva et al., 2004; Jainu & Devi, 2006; Chattopadhyay, et al., 2006).

Também estão relacionados com os fatores defensivos da mucosa gástrica, o Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP) e neurocinina A, liberados após a estimulação dos aferentes neurais sensíveis a capsaicina (Pawlik et al., 2001; Konturek et al., 2003; Sobue et al., 2003). Estudos mais recentes apontam para a participação do peptídeo grelina na gastroproteção sendo que o estômago é a maior fonte deste peptídeo para a circulação (células oxínticas), que também exerce um efeito central relacionado à sensação de fome (Sibilia et al., 2003; Brzozowski et al., 2004).

Existem diversos mecanismos envolvidos na proteção da mucosa gástrica e duodenal das agressões produzidas pelo ácido, pepsina, bile, enzimas pancreáticas e outras substâncias presentes nos sucos digestivos. Para essa proteção, a produção de muco e bicarbonato, assim como a participação das prostaglandinas e do fluxo sanguíneo local desempenham papéis preponderantes.

O muco e bicarbonato representam uma barreira protetora da mucosa gastrintestinal contra as agressões exercidas pelo HCl e pepsina (Wallace, 1989) formando um fino revestimento sobre as células superficiais da mucosa, que protege as células subjacentes das forças mecânicas da digestão, lubrificando a mucosa, retendo água e impedindo a difusão de

íons  $H^+$  da luz para a membrana apical das células epiteliais (Robert et al., 1984; Allen et al., 1988). O muco protetor gástrico também auxilia a remoção de radicais livres potencialmente lesivos (Hiruma-Lima et al., 2006).

O bicarbonato é secretado pelas células superficiais do estômago e duodeno, em resposta a vários estímulos dentre eles as prostaglandinas e peptídeos intestinais (Takeuchi et al., 2001). O bicarbonato permanece em grande parte sobre a camada mucosa, de maneira que as células estão em contato com um líquido com pH mais elevado que a luz do estômago.

O papel das prostaglandinas na gastroproteção têm sido objeto de muitos estudos, e está relacionado ao aumento do fluxo sanguíneo gástrico e da síntese de muco e bicarbonato (Robert et al., 1979; Lajoie et al., 2002).

Diversos modelos experimentais têm sido utilizados para a investigação de novos agentes terapêuticos para o tratamento desta patologia. Estes métodos têm ajudado a elucidar sua patogenia e a busca por novas substâncias ativas mais eficazes e seguras.

O dano gástrico no modelo de úlcera por etanol em animais de laboratório simula o que ocorre em humanos em virtude do consumo de bebidas alcoólicas podendo ocorrer em função da desidratação da superfície da célula, desarranjo estrutural das membranas lipídicas e precipitação de proteínas celulares. O etanol evoca constrição de vênulas e veias da mucosa com estase sanguínea e produção de necrose (Abboud et al., 1988), seguida de vigorosa dilatação arteriolar (Oates et al., 1988). Radicais livres são gerados durante estes episódios de isquemia - reperfusão, assim como pode ser observado aumento da permeabilidade vascular com infiltração de leucócitos polimorfonucleares. A ativação dos fagócitos leva ao aumento de radicais livres e da peroxidação lipídica, aumento da conversão da enzima xantina desidrogenase para xantina oxidase, com elevação da produção de íon hidroxila e aumento intracelular de cálcio gerando mais radicais livres.

Nesta situação, caracteriza-se o estresse oxidativo na mucosa gástrica (Burst respiratório), que consiste em aumento de consumo de oxigênio principalmente pelos fagócitos, com grande produção de peróxido de hidrogênio e íons hidroxila, capazes de provocar dano mitocondrial e acarretar morte das células da mucosa gástrica (Repetto & Llesuy, 2002).

O modelo de úlcera por etanol está relacionado com depleção de muco e compostos sulfidrilas, modulação do sistema de óxido nítrico e outros fatores como a participação de aferentes nervosos sensíveis a capsaicina (Sobue et al., 2003; Konturek et al., 2003.).

Têm-se postulado a gastroproteção exercida pelo peptídeo grelina nesse modelo de ulceração, cujas evidências apontam para um efeito gastroprotetivo mediado pela liberação endógena de óxido nítrico (NO), a partir dos nervos sensoriais sensíveis a capsaicina (Sibilia et al., 2003; Brzozowski et al., 2004).

No modelo de úlcera por isquemia – reperfusão, as lesões gástricas também ocorrem pela ação deletéria dos radicais livres gerados pela ativação de leucócitos polimorfonucleares (Wada et al., 1996), ocorrendo decréscimo na produção de NO nas células endoteliais na mucosa gástrica (Pawlik et al., 2001). O NO produzido pelas NO Sintases constitutivas (cNOS), liberado pelo endotélio dos vasos sanguíneos e nervos aferentes sensoriais, é vasodilatador e interage com outros fatores protetores da mucosa como o Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP), prostaglandinas endógenas, muco e bicarbonato (Kim & Kim, 2001). Além de ser um modulador endógeno da adesão de leucócitos (Khattab et al., 2001) e promover aumento na síntese de prostaglandinas (Uchida et al., 2001).

Por outro lado, o NO produzido em excesso em decorrência da atividade das NO Sintases induzível (iNOS), em leucócitos polimorfonucleares, especialmente macrófagos, pode exacerbar a peroxidação lipídica resultando no desenvolvimento de lesões gástricas (Kim & Kim, 2001; Paiva et al., 2004).



Konturek et al. (2006) avaliaram o papel do peptídeo grelina no modelo de úlcera por isquemia-reperfusão e verificaram que o mesmo promoveu aumento do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, mediado pelo óxido nítrico liberado de nervos aferentes sensoriais sensíveis a capsaicina, bem como a diminuição da expressão gênica da citocina pró-inflamatória Fator de Necrose Tumoral (TNF  $\alpha$ ) e redução da atividade do Fator Nuclear (NF- $\kappa\beta$ ), aumentando a expressão do CGRP, relacionado a gastroproteção.

A úlcera induzida por antiinflamatórios não esteroidais como a indometacina ou aspirina, é um processo multifatorial. A indometacina promove depleção das prostaglandinas citoprotetoras da mucosa gástrica pela inibição da enzima ciclooxigenase, distúrbios microcirculatórios com redução do fluxo sanguíneo, hipermotilidade gástrica, irritação tópica e interferência no reparo tecidual (Sartori et al., 1999; Filaretova et al., 2002). Neste modelo ocorre aumento da permeabilidade vascular, e infiltração de neutrófilos com participação das espécies reativas de oxigênio no desenvolvimento da patogênese (Jainu & Devi, 2006), aumento na peroxidação lipídica, depleção nos níveis de glutathione e inativação da peroxidase gástrica. As Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) gerados na mucosa, dentre elas o  $H_2O_2$  podem agir como segundos mensageiros intracelulares e promovendo ativação do NF  $\kappa\beta$  e conseqüente produção de TNF  $\alpha$  com aumento da infiltração de leucócitos polimorfonucleares. (Chattopadhyay et al., 2006).

A patogênese das lesões gástricas agudas provocadas pelo etanol acidificado (etanol/ácido clorídrico) não está bem estabelecida. Os mecanismos antiúlcera neste modelo sugerem atividade antissecreatória de ácido clorídrico e pepsina, proteção da mucosa pelo aumento da síntese de muco, nos níveis de prostaglandinas e varredura de radicais livres (Nergard et al., 2005).

A úlcera crônica por ácido acético é um importante método para o estudo de drogas antiúlcera por assemelhar-se macro e microscopicamente com a úlcera péptica humana,

envolvendo a camada muscular. O processo de recuperação, neste modelo, consiste de proliferação do tecido conectivo da base da úlcera e regeneração do epitélio mucosal da borda da lesão. Portanto, a inibição da lesão é promovida por agentes terapêuticos que estimulam a epitelização ou granulação do tecido estomacal, acelerando o processo de reparo (Takagi, et al., 1969).

### **1.3.2. Terapia Clássica**

O tratamento da úlcera péptica tem como finalidade cicatrizar a lesão, evitar recidivas e complicações. Dentre os principais fatores agressivos da mucosa gástrica estão a secreção ácida, pepsina e infecções pelo *Helicobacter pylori*.

Os agentes anti-secretores de HCl, incluindo os bloqueadores do receptor H<sub>2</sub> da histamina e os inibidores da bomba de prótons, constituem os medicamentos de primeira linha para a cicatrização. Também são considerados anti-secretores de ácido os antagonistas muscarínicos da acetilcolina.

A regulação fisiológica da secreção de ácido inclui três processos: a estimulação neural via nervo vago, estimulação endócrina através da gastrina e parácrina promovida pela liberação local de histamina através das células semelhantes às enterocromafins (Sachs et al., 1990). A histamina pode ser o mediador final no caminho que leva a secreção de ácido gástrico. Estudos recentes identificaram que a histamina, além de estimular a secreção de HCl nas células parietais gástricas também promovem a liberação de Interleucina (IL-16) em linfócitos T ou de células epiteliais, induzindo a migração de monócitos, células T e eosinófilos, sendo que este último, pode desempenhar papel lesivo para as células da mucosa gástrica (Ayada et al., 2003).

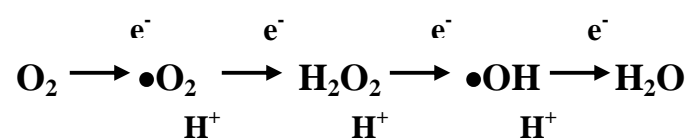
A propriedade citoprotetora é exercida por agentes terapêuticos que protegem a mucosa sem influenciar a secreção ou a neutralização acidez gástrica (Sairam et al., 2003). Na terapia da úlcera gástrica são empregados pró- secretores de muco, bicarbonato e fatores surfactantes (prostaglandinas, sais de bismuto e sucralfato), que pertencem ao grupo de medicamentos que visam manter a integridade da mucosa gástrica.

Quando a bactéria *Helicobacter pylori* estiver presente, faz-se necessário utilizar drogas que promovam sua erradicação com o emprego de esquemas terapêuticos que inclui o uso de antibióticos.

### 1.3.3. Espécies Reativas de Oxigênio e Injúria na Mucosa Gástrica

A exposição da mucosa gástrica a fatores agressivos como o etanol absoluto, stress, isquemia seguida por reperfusão, uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINES) produz alterações patológicas com o desenvolvimento de processo inflamatório, erosões hemorrágicas e úlceras agudas tendo a participação de radicais livres na fisiopatologia (Wada, 1997, Kwienzien et al., 2002; Odabasoglu, 2006).

Radical livre é qualquer espécie química capaz de existir independentemente, que contenha um ou mais elétrons não pareados ocupando orbitais atômicos ou moleculares (Oga, 2003). O elétron livre pode estar centrado em um átomo de oxigênio, nitrogênio, carbono ou enxofre. As espécies Reativas de Oxigênio (ERO) podem ser formadas nos tecidos a partir da redução do oxigênio molecular, levando à produção, entre outros, do ânion superóxido ( $\bullet\text{O}_2^-$ ) e do radical hidroxila ( $\bullet\text{OH}$ ) como observado na reação abaixo:



Em condições fisiológicas, ocorre produção de ânion superóxido na mitocôndria como resultado do processo de fosforilação oxidativa objetivando a produção celular de ATP.

A geração do radical hidroxila ocorre pela quebra do peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), um produto da dismutação do ânion superóxido ( $\bullet O_2^-$ ), sendo necessária presença de um íon metálico de transição ( $Cu^{+2}$  ou  $Fe^{+2}$ ). Esses radicais são geralmente neutralizados pela ação do sistema antioxidante orgânico constituído por substâncias contendo grupos tióis, como a glutatona, vitaminas C e E, pelo NADPH e enzimas antioxidantes como a peroxidase, superóxido dismutase (SOD), glutatona peroxidase, glutatona redutase e outras.

Situações patológicas como a inflamação, infecções virais, patologias autoimunes e desordens no sistema digestório, podem levar a uma ruptura no equilíbrio entre os sistemas pró-oxidantes e antioxidantes orgânicos em função da geração de ERO superior à capacidade orgânica de neutralizá-los caracterizando a situação de stress oxidativo (Repetto & Llesuy, 2002). Nesta condição ocorrem lesões oxidativas em macromoléculas e diversas estruturas celulares através da peroxidação dos lipídeos da membrana, quebra do DNA e desnaturação das proteínas, que poderão ocasionar alterações na sua funcionalidade, podendo levar à morte celular (Rao et al., 2004).

Kwiencien et al. (2002) propuseram estudo para explicar o processo lesivo gástrico pela ação das ERO nos modelos de etanol, stress por imersão em água e isquemia seguida por reperusão realizando dosagens de citocinas inflamatórias, níveis de malonaldeído e 4-hidroxinonal, que são indicativos de peroxidação lipídica, e determinação da atividade da SOD, realizando controle do fluxo sanguíneo gástrico (GBF) por Doppler. Foi observado que as lesões na mucosa gástrica provocadas nestes modelos foram acompanhadas por significativo decréscimo no fluxo sanguíneo gástrico e aumento nos níveis plasmáticos das citocinas inflamatórias ( $IL-1\beta$  e  $TNF-\alpha$ ), aumento nos níveis de malonaldeído e 4-HNE mucosal e decréscimo na atividade da SOD.

Além das ERO, espécies derivadas do nitrogênio também podem condicionar lesão celular. As células endoteliais produzem óxido nítrico (conhecido como Fator Relaxante Derivado do Endotélio). Caso ocorra produção excessiva de NO, como ocorre durante a isquemia, o mesmo torna-se potencialmente lesivo.

O NO é sintetizado por uma família de enzimas denominadas óxido nítrico sintetase (NOS), que catalizam a oxidação de um nitrogênio guanidínico da L-arginina para formar óxido nítrico e citrulina. As NOS constitutivas presentes nas células endoteliais e células do tecido nervoso requerem cálcio e calmodulina como co-fatores (Michiel, 2003). A iNOS, presente especialmente nos leucócitos polimorfonucleares, não requer esses co-fatores e produz continuamente grandes quantidades de óxido nítrico.

As enzimas são expressas em resposta a citocinas ou endotoxinas em macrófagos, células endoteliais vasculares, células musculares lisas, neutrófilos e miócitos cardíacos. O NO endógeno apresentou um papel dual na patogênese de lesões gastrintestinais induzidas por indometacina, sendo protetor quando produzido por cNOS, relacionado com a manutenção da integridade da mucosa gastrintestinal e ulcerogênico quando produzido por iNOS, em função de provocar injúria microvascular (Tanaka et al., 2001; West et al., 2003).

A geração de NO em grandes quantidades, em função do aumento da atividade de iNOS, promove uma possibilidade de interação com as ERO, especialmente através da sua reação com radical superóxido ( $O_2^-$ ), sendo esta reação catalizada pela SOD com formação do ânion peroxinitrito ( $\bullet ONOO$ ) que em meio ácido pode provocar a formação do óxido peroxinitroso ( $\bullet ONOOH$ ), tratando-se de dois potentes oxidantes utilizados pelas células fagocíticas como neutrófilos e macrófagos (Oga, 2003; Balestieri, 2006). O ânion peroxinitrito exibe reatividade química e pode provocar nitração de proteínas, quebra no DNA, podendo também provocar não somente efeito citotóxico, mas também mutagênico (Napolitano et al., 2005).

O ânion peroxinitrito pode reagir diretamente com o cobre no sítio ativo da CuZn superóxido dismutase para formar um forte agente de nitração, juntamente com ânion superóxido gerado durante o stress oxidativo. Desta forma a SOD é caracterizada como antioxidante enzimático, promovendo a limpeza desses radicais lesivos.

A expressão da enzima iNOS em macrófagos, é regulada pela transcrição do gene, ativado pelo fator transcricional NF- $\kappa$ B. Diversos supressores de iNOS, agem inibindo a ativação deste fator nuclear, suprimindo a expressão desta isoforma da enzima (Baltrons et al., 2003).

#### **1.4. Plantas Medicinais com Atividade Antiúlcera**

As plantas são organismos que desenvolveram uma série de vias metabólicas a partir da glicose, objetivando produzir substâncias (metabólitos especiais) com finalidades fisiológicas e de interações químicas com o ambiente. Dentre estes metabólitos, os flavonóides (quercetina, narigina, silimarina) antocianosideos, soforadina, taninos, saponinas, gomas e mucilagens destacam-se como possuidores de atividade antiúlcera (Borrelli & Izzo, 2000).

Dentre as propriedades relacionadas à gastroproteção mediada por produtos vegetais, destacam-se os efeitos anti-secretórios (HCl), pró-secretórios (muco, bicarbonato, prostaglandinas) e anti-oxidantes (aumento nos níveis de compostos sulfidrilas, varredura de radicais livres, diminuição da peroxidação lipídica, entre outras).

Sartori et al. (1999) demonstraram atividade antsecretória gástrica da fração diclorometânica obtida a partir da casca do caule de *Calophyllum brasiliense* Camb., assim como Martins et al. (2002), utilizando a entrecasca de *Stryphnodendron adstringes* (Mart.) Coville também observaram redução do volume, da acidez total e elevação do pH gástrico em

ensaios farmacológicos. Oliveira et al. (2004), estudando a resina de *Protium heptaphyllum* (Aubl.) Marchand, demonstraram redução da acidez total e do volume secretório gástrico.

Sairam et al. (2003) demonstraram atividade citoprotetora do extrato obtido das raízes de *Asparagus racemosus* Willd., assim como Hiruma-Lima et al. (2006), demonstraram atividade gastroprotetora do extrato obtido da casca *Qualea grandiflora* Mart., através da elevação da produção de muco gástrico. Este fator defensivo da mucosa desenvolve um importante papel na proteção da mucosa gastrintestinal segundo Gracioso et al. (2002).

A atividade antioxidante gástrica de compostos vegetais tem atraído interesse em virtude da forte evidência que o processo oxidativo está envolvido no mecanismo de diversas desordens do estômago, incluindo a ulcerogênese (Repetto & Llessuy, 2002).

Segundo Carvalho (2004), as investigações etnofarmacológicas de plantas com potencialidade antioxidante costuma ser realizada com plantas que exibem propriedades antiúlcera e antiinflamatória. A inflamação e úlcera têm em comum o stress oxidativo gerado entre outros fatores, pela atividade aumentada de células fagocitárias.

Recentemente, Ustün et al. (2006) demonstraram atividade anti *Helicobacter pylori* do extrato obtido das folhas de *Cistus laurifolius* L.. Esta propriedade antibacteriana têm sido alvo de grande interesse nas doenças gástricas humanas, incluindo o câncer gástrico.

### **1.5. *Vatairea macrocarpa* (Benth.) Ducke**

A espécie *Vatairea macrocarpa* pertence ao grande grupo das Dicotiledôneas, ordem Fabales, família Fabaceae e gênero *Vatairea*. Popularmente conhecida por angelim, angelim-do-cerrado, faveiro e amargoso, é uma árvore que atinge cerca de 5 a 10 metros, dotada de copa irregular e rala, tronco cilíndrico e geralmente tortuoso, de 30-50 cm de diâmetro, com casca muito grossa, corticosa e partida em pequenas placas retangulares.

Possui folhas alternas, compostas imparipinadas, com eixo comum (raque + pecíolo) de 10-15 cm de comprimento. Folíolos alternos e opostos em número de 5-7, coriáceos, discolors, glabros na face superior e denso-tomentosos na inferior, de 5-8 cm de comprimento por 4-5 cm de largura, sobre pecíolos tomentosos de 4,7 mm de comprimento. Inflorescências em panícula terminais amplas, de 14-20 cm de comprimento. Fruto sâmara, alada, glabra, de base esponjosa. Floresce durante os meses de agosto a setembro e seus frutos amadurecem de dezembro a janeiro (Lorenzi, 2002).

*Vatairea macrocarpa* têm ocorrência no Brasil central, centro-oeste, nordeste e sudeste (estado de São Paulo). Encontrada nos campos do Maranhão, cerrado de Mato Grosso, caatinga do nordeste, ocorrendo também na alta bacia do rio Taquari, Mato Grosso do Sul (Lorenzi, 2002; Pott & Pott, 1994).

## **1.6. Fitoquímica e Farmacologia**

O ácido crisofânico foi identificado como o principal constituinte do cerne da *Vatairea macrocarpa* (Matos et al., 1988). Também demonstraram atividade antibacteriana do extrato metanólico contra *Klebsiella* sp e *Staphylococcus aureus*.

Estudos têm sido conduzidos utilizando lectinas isoladas das sementes desta planta demonstrando atividade pró-inflamatória. Foram identificadas lectinas presentes nas sementes de *Vatairea macrocarpa* (Calvete et al., 1998; Cavada et al., 1998). Estudos avaliaram a resposta da lectina na quimiotaxia de mediadores inflamatórios em cultura de macrófagos. A injeção intraperitoneal em ratos de macrófagos cultivados, estimulados com a lectina isolada induziu a liberação de um fator quimiotático para neutrófilos.



**A**



**B**



**C**



**Figura 2. A-***Vatairea macrocarpa* (Benth.) Ducke. Foto de campo. Local de coleta: Distrito de Pirizal – MT (Fotos: MSc. Joaquim Corsino da Silva Lima); **B-** Caule de *Vatairea macrocarpa* **C-** Floração de *Vatairea macrocarpa*. Fonte: <http://arvores.brasil.nom.br/cerrd/angcerr.htm>

A modulação farmacológica com dexametazona inibiu a atividade quimiotática induzida pela lectina *in vivo* e também a liberação do fator quimiotático para neutrófilos no sobrenadante da cultura de macrófagos, sugerindo que a migração dos neutrófilos induzida pela lectina de *Vatairea macrocarpa* ocorre através de citocinas como o TNF- $\alpha$  nos macrófagos e pode representar uma ferramenta importante para compreender melhor as situações patológicas onde ocorre excesso de leucócitos em locais inflamatórios (Alencar et al., 2007).

As lectinas isoladas de sementes de *Vatairea macrocarpa* são capazes de induzir edema de pata com infiltração de leucócitos demonstrando um efeito pró-inflamatório (Alencar et al., 2003 e 2004) como também, inibiram a aderência de microorganismos da espécie *Streptococci* no esmalte dos dentes sendo úteis na terapêutica da adesão (Teixeira et al., 2006). Essas lectinas, em rins isolados de ratos, aumentaram a pressão de perfusão, a resistência vascular renal, o fluxo urinário e a taxa de filtração glomerular mas não alterou o transporte tubular de sódio ou potássio (Martins et al., 2005).

A atividade antidiabética do extrato etanólico da entrecasca de *Vatairea macrocarpa* em ratos foi demonstrada por Oliveira (2005). A administração deste extrato (v.o.) por 22 dias reduziu significativamente a glicose plasmática e urinária em ratos diabéticos.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. GERAL

■Validação pré-clínica de uma planta medicinal de Pirizal-MT com atividade antiúlcera, com base nem levantamento etnobotânico e triagem antiúlcera utilizando modelos experimentais em animais.

### 2.2. ESPECÍFICOS

■Realizar levantamento etnobotânico, visando identificar as plantas medicinais mais utilizadas no tratamento das afecções gástricas e antiinflamatórias;

■Proceder a triagem antiúlcera e antiinflamatória de plantas medicinais utilizadas pela população do Distrito de Pirizal-MT através de modelos experimentais;

■Selecionar uma planta para aprofundamento de estudos farmacológicos e fitoquímicos;

■Avaliar a atividade antiúlcera e o possível modo de ação do extrato metanólico *Vatairea macrocarpa* (planta selecionada);

■Avaliar a atividade antioxidante do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa*;

■Proceder a abordagem fitoquímica do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa*;

■Realizar estudos de toxicidade aguda do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa*.

## 3. MATERIAL

### 3.1. Material botânico

Os espécimes foram coletados no período da manhã, com o auxílio dos informantes. As exsiccatas das cinco espécies mais citadas foram identificadas e estão depositadas no Herbário Central da UFMT com os seguintes N° de Registro: *Hyptis crenata* Pohl NR. 36.374; *Vatairea macrocarpa* (Benth.) Ducke NR. 36.375; *Hyptis suaveolens* (L.) Poit. NR. 36.376; *Waltheria indica* L. NR. 36.377 e *Strychnos pseudoquina* St. Hil. NR. 36.378. Amostras foram enviadas para ratificação taxonômica ao Instituto *Plantarum* para Estudos da Flora em Nova Odessa - SP, sob direção do MSc. Harri Lorenzi (**Figura 3 e 4**).

### 3.2. Animais Experimentais

Camundongos albinos, *Mus musculus*, variedade Swiss Webster, adultos, de ambos os sexos, pesando entre 25-35g, variando não mais que 5 g em cada ensaio e ratos albinos (*Rattus norvegicus*), variedade Wistar, adultos, ambos os sexos, pesando entre 150-250g, variando não mais que 10g em cada ensaio, provenientes do Biotério Central da Pró Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso. Os animais foram acondicionados em caixas de polipropileno, à temperatura variando entre  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ , com ciclos de claro/escuro de 12 em 12 h, recebendo ração padrão Purina<sup>®</sup> (Labina) e água de torneira *ad libitum*. Os animais submetidos a experimentos que necessitaram privação de ração por 18 h foram mantidos em gaiolas especiais, contendo telas de arame para evitar a coprofagia, com livre acesso a água até 1 hora antes dos testes.

*Waltheria indica* L. (malva branca)

Foto de Campo



Excicata N° 36.377

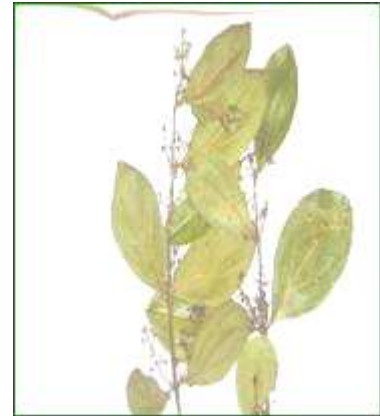


*Strychnos pseudoquina* St. Hil. (falsa quina)

Foto de Campo

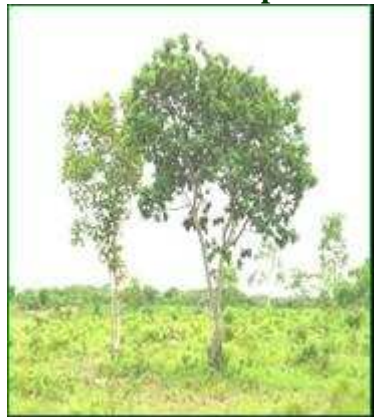


Excicata N° 36.375



*Vatairea macrocarpa* Benth. Ducke (angelim)

Foto de Campo



Excicata N° 36.378



**FIGURA 3.** Fotos das plantas *Waltheria indica*, *Strychnos pseudoquina* e *Vatairea macrocarpa* selecionadas para triagem farmacológica e suas respectivas excicatas. Local de coleta: Distrito de Pirizal – MT (Fotos: MSc. Joaquim Corsino da Silva Lima).



*Hyptis suaveolens* (L.) Poit (tapera velha)

Foto de Campo



Excicata N° 36.376



*Hyptis crenata* Pohl (hortelã do campo)

Foto de Campo



Excicata N° 36374



**FIGURA 4.** Fotos das plantas *Hyptis suaveolens* e *Hyptis cranata* selecionadas para triagem e suas respectivas excicatas. Local de coleta: Distrito de Pirizal – MT (Fotos: MSc Joaquim Corsino da Silva Lima).

### 3.3. Drogas, reagentes e corantes

Todas as substâncias utilizadas nos ensaios farmacológicos foram de pureza analítica, com exceção da ranitidina bismutada (Pylorid<sup>®</sup>), tiopental sódico (Tiopentax<sup>®</sup>), N-acetilcisteína (Fluimucil) e meperidina (Dolantina).

<b>DROGAS, REAGENTES E CORANTES</b>	<b>EMPRESA</b>
Álcool metílico (metanol)	SYNTH
Ácido acético glacial	SYNTH
Ácido elágico	SIGMA
Álcool etílico	SYNTH
Azul de Alcian	SIGMA
Betanecol	SIGMA
Bicarbonato de sódio	INDEX
Carragenina tipo IV (lâmbda)	SIGMA
Carvão ativo	REAGEN
Cimetidina	SIGMA
Ciprooptadina	SIGMA
Cloreto de Magnésio	CINÉTICA QUÍM
Cloreto de sódio	INDEX
Dextrana 40	SIGMA
Dimetilssulfóxido (DMSO)	VETEC
1,1-difenil-2-picrilhidrazina ( DPPH)	SIGMA
Tetracetato de etilenodiamina dissódico (EDTA)	SIGMA
Etanol (etanol)	SYNTH
Éter etílico comercial	PRO ANALYSIS
Glutationa reduzida	SIGMA
Goma arábica	SIGMA
Hidrato de cloral	MERCK
Hidróxido de sódio	MERCK
Indometacina	SIGMA
Meperidina – Dolantina	AVENTIS

N-acetil-cisteína (NAC)-Fluimucil	ZAMBON
Bicarbonato de sódio	MERCK
Ranitidina bismutada (Pylorid <sup>R</sup> )	GLAXO
Sacarose	PRO ANALYSI
Tampão Tris	SIGMA
Tiopental sódico (Tiopentax <sup>R</sup> )	CRISTÁLIA
Tween 80	SIGMA

### 3.4. Equipamentos

Moinho de facas TE-625	TECNAL
Evaporador rotativo RE-50	YAMATO
Estufa de secagem MA-037	FANEM
Pletismômetro completo 7150	UGO BASILE
Balança eletrônica de precisão modelo WA-205	CHYO
Destilador Q341-25	QUIMIS
Lupa esterioscópica	CHYO
Espectrofotômetro UV-visível Gênesys 5	MILTON ROY
Peagâmetro digital B-474	MICRONAL
Centrifuga Excelsa 2	FANEN
Centrifuga refrigerada R-4239	ALC
Homogeneizador automático MA-102	MARCONI



## 4. MÉTODOS

Os métodos utilizados neste estudo foram realizados conforme o protocolo experimental apresentado na **Figura 5**.

### 4.1. Levantamento Etnobotânico

O estudo foi realizado na comunidade de Pirizal, no município de Nossa Senhora do Livramento – MT, Brasil, nos meses de outubro de 2005 e junho de 2007.

Uma vez que um dos objetivos principais da pesquisa foi determinar a proporção de indivíduos adultos que fazem uso de plantas medicinais em Pirizal-MT, considerou-se, na determinação do tamanho da amostra ( $n$ ), um coeficiente de confiança de 95% ( $z = 1,96$ ), um erro amostral ( $d = 0,15$ ), uma proporção a ser estimada ( $p = 0,5$ ) e uma população ( $N$ ) de 308 indivíduos entre 25 e 75 anos, segundo o Sistema de Informações de Atenção Básica em Saúde (SIAB 2005), utilizando-se a expressão:

$$n = \frac{Np(1-p)}{(N-1)(d/z)^2 + p(1-p)},$$

chegando-se a uma amostra representativa ( $n$ ) de 38 indivíduos.

O instrumento de coleta de dados é formado por três partes: a primeira, refere-se aos dados sócio-demográficos (idade, sexo, procedência); a segunda, por dados botânicos (nome popular da planta) e, a terceira, por dados farmacêuticos (indicação, parte utilizada, forma de preparo e via de administração).

As perguntas sobre o uso terapêutico das plantas foram restritas ao tratamento das afecções gástricas e inflamatórias. Para a obtenção das informações sobre a atividade antiúlcera foram utilizados os seguintes termos: úlcera, gastrite, dor no estômago, azia, queimação, sangramentos gástricos e empachação. Para a obtenção das informações sobre a atividade antiinflamatória, os termos usados foram: inflamação, dores, reumatismo,

machucadura e inchaço. Pelas particularidades da pesquisa, o roteiro base das perguntas foi adaptado de Camargo (1985), Martin (1995) e Alexiades (1996).

Todas as plantas citadas pelos informantes foram incorporadas ao acervo do Herbário Central da Universidade Federal de Mato Grosso em forma de exsicata, conforme orientações citadas por Macedo et al. (1998). Amostras testemunhas com flores das cinco plantas mais citadas foram enviadas ao Instituto *Plantarum* para Estudos da Flora em Nova Odessa - SP para ratificação taxonômica.

# PROTOCOLO EXPERIMENTAL

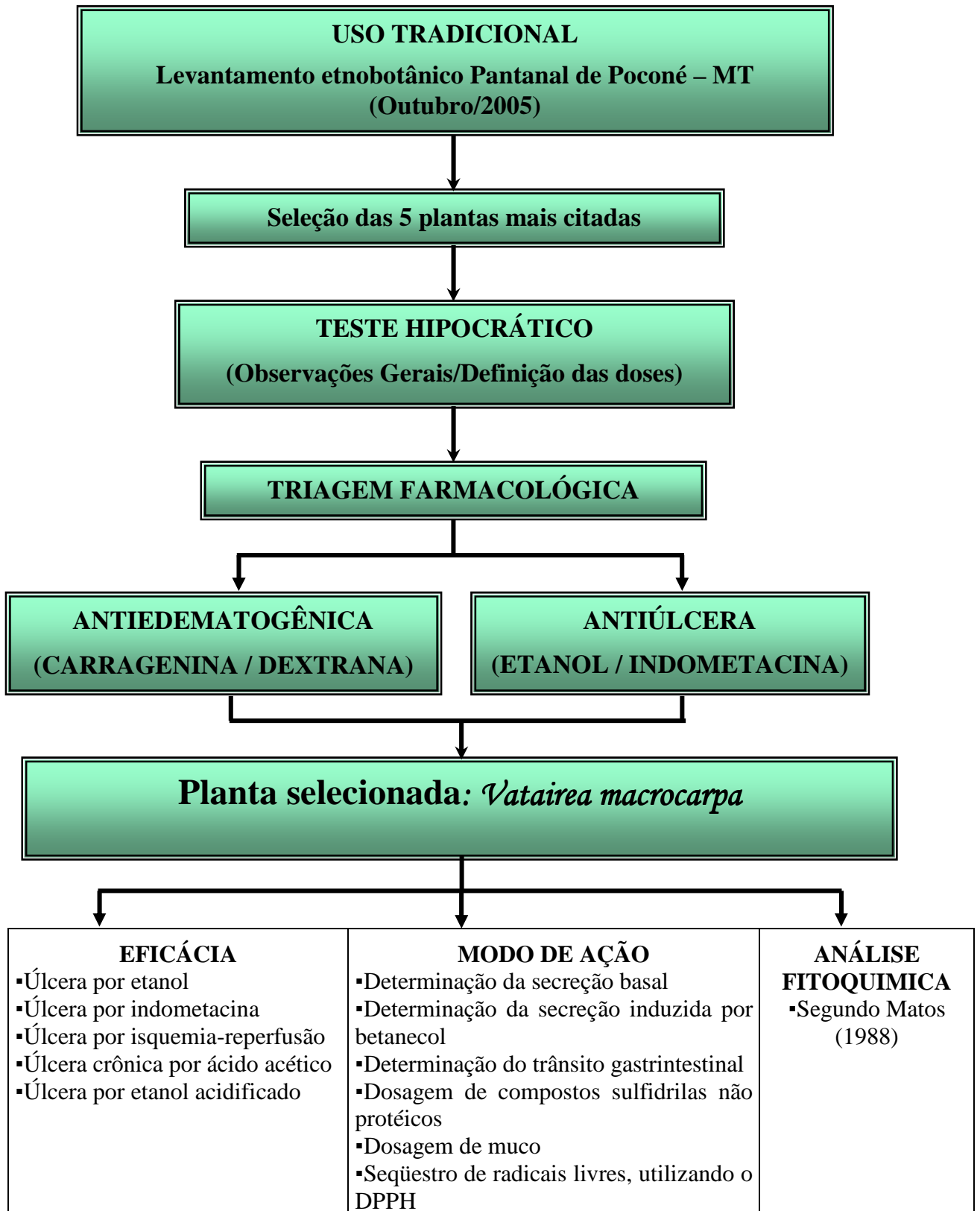


Figura 5. Fluxograma do protocolo experimental.

## 4.2. Obtenção dos Extratos Brutos

As plantas foram coletadas na Fazenda Nossa Senhora Aparecida (proprietário 4 Irmãos), localizada a 24 Km do Distrito de Capão Grande-Várzea Grande (Estrada do Capão). Utilizou-se a planta inteira de *Hyptis suaveolens* (L.) Poit, as folhas de *Waltheria indica* L., o cerne de *Vatairea macrocarpa* (Benth.) Ducke, a entrecasca de *Strychnos pseudoquina* St. Hil. e as folhas de *Hyptis crenata* Pohl. As partes de cada planta foram secas, pulverizadas, extraídas com metanol, concentradas em rotaevaporador à vácuo na temperatura de 51° e submetidas à eliminação residual do solvente em estufa a 60 °C.

## 4.3. Determinação do Peso Seco do Extrato Bruto

Três alíquotas de 100 mg de cada extrato foram retiradas e colocadas em frascos-ampola previamente tarados, secas em estufa a aproximadamente a 60° C, por 48 h, e pesadas sucessivamente em balança analítica, até obtenção de peso constante. As concentrações dos extratos brutos expressa em mg%, foram obtidas pela média aritmética dos três últimos pesos.

## 4.4. Determinação do Rendimento dos Extrativos

A determinação do rendimento (%) de cada extrato bruto foi feita utilizando a fórmula abaixo descrita:

$$R = \frac{\text{Peso seco (g/g)} \times \text{quantidade de extrato obtido (g)} \times 100}{\text{quantidade de pó utilizado (g)}}$$

#### **4.5. Toxicidade aguda – Teste Hipocrático**

Foram utilizados 3 camundongos machos, adultos, pesando entre 25-35 g para cada grupo. Os animais foram tratados com extrato bruto metanólico de *Vatairea macrocarpa*, *Waltheria indica*, *Strychnos pseudoquina*, *Hyptis crenata* e *Hyptis suaveolens* nas doses 100, 250, 500, 1000, 3000 e 5000 mg/kg, via oral. Um animal controle foi utilizado para cada dose recebendo veículo (água destilada, 10 mL/kg). Após os tratamentos, todos os animais foram observados individualmente em campo aberto nos tempos zero, 5, 10, 15 e 30 min.; 1, 2,4 e 8 h e uma vez a cada dia, durante o período de 14 dias. Os resultados das observações comportamentais foram anotadas em tabela adaptada do trabalho de Malone (1977).

#### **4.6. Triagem Farmacológica**

Das cinco plantas selecionadas no levantamento etnobotânico foi realizada uma triagem antiúlcera (úlceras gástricas induzidas por etanol 75% e indometacina e antiedematogênica (edema de pata induzida por carragenina 1% e dextrana 1,5%) com os extratos brutos metanólicos de *Vatairea macrocarpa*, *Waltheria indica*, *Strychnos pseudoquina*, *Hyptis crenata* e *Hyptis suaveolens*. As metodologias utilizadas para cada atividade estão descritas em detalhes nos próximos tópicos. A planta com melhor resultado na triagem, foi selecionada para continuação do estudo farmacológico.

## **4.7. Atividade Antiedematogênica**

### **4.7.1. Avaliação da atividade antiedematogênica dos Extratos Metanólicos das Plantas Selecionadas no Edema de Pata Induzido por Carragenina 1% (Winter et al., 1962)**

O edema de pata foi induzido em ratos Wistar, machos, 230-270 g, em jejum de 18h com água *ad libitum* e distribuídos em grupos de 8 animais cada. Os animais foram tratados via oral com veículo (água destilada, 10 mL/kg), extrato metanólico de *Hyptis suaveolens*, *Waltheria indica*, *Hyptis crenata*, *Strychnos pseudoquina* e *Vatairea macrocarpa* (20, 100 e 500 mg/kg) ou indometacina (5 mg/kg). Após 1 h, todos os animais receberam uma única injeção subplantar de 0,1mL de carragenina 1% (p/v) em salina 0,9%. A pata contralateral recebeu igual volume de salina 0,9%. Os volumes de ambas as patas foram medidos em pletismômetro, nos tempos zero, 60, 120, 180 e 240 min após a indução do edema. A diferença entre os volumes das patas (mL) foi tomada como medida do edema.

### **4.7.2. Avaliação da atividade antiedematogênica dos Extratos Metanólicos das Plantas Selecionadas no Edema de Pata Induzido por Dextrana 1,5% (Stucki & Thompson, 1958; Winter et al., 1962)**

Ratos Wistar, machos, 150-250 g, em jejum de 18h e água *ad libitum*, foram distribuídos em grupos de 8 animais cada e tratados via oral com veículo (água destilada, 10 mL/kg), extratos metanólicos de *Hyptis suaveolens*, *Waltheria indica*, *Hyptis crenata*, *Strychnos pseudoquina* e *Vatairea macrocarpa* (20, 100 e 500 mg/kg) ou ciproeptadina (5 mg/kg). Após uma hora, os animais receberam uma injeção subplantar na pata traseira

esquerda dos animais de 0,1 mL de dextrana 1,5% (p/v) em salina. A pata contralateral recebeu igual volume de salina 0,9%. Os volumes de ambas as patas foram medidos em pletismômetro nos tempos zero, 60, 120 e 180 min após a indução do edema. A diferença entre os volumes das patas (mL) foi tomada como medida do edema.

## **4.8. Atividade Antiúlcera**

### **4.8.1. Avaliação da atividade antiúlcera dos Extratos Metanólicos das Plantas Selecionadas na Úlcera Gástrica Induzida por Etanol (Robert et al., 1979)**

Foram utilizados camundongos suíços, machos (25-35 g), em jejum de 18 h com livre acesso de água até 1 h antes do experimento, distribuídos em grupos de 8 animais cada. Os animais foram tratados oralmente com veículo (água destilada, 10 mL/kg), extratos metanólicos de *Hyptis suaveolens*, *Waltheria indica*, *Hyptis crenata*, *Strychnos pseudoquina* e *Vatairea macrocarpa* (20, 100 e 500 mg/kg) ou ranitidina bismutada (50 mg/kg). Decorrido 1 h do tratamento, os animais receberam etanol 75% (10 mL/kg, v.o.) e após 30 min foram sacrificados por deslocamento cervical, tendo seus estômagos retirados e abertos ao longo da grande curvatura, lavados com salina 0,9% e comprimidos entre duas placas de vidro de relógio para melhor visualização. A área ulcerada foi medida por planimetria e expressa em termos de porcentagem da área total do corpo gástrico (mm<sup>2</sup>).

### **4.8.2. Avaliação da atividade antiúlcera dos Extratos Metanólicos das Plantas Selecionadas na Úlcera Gástrica Induzida por Indometacina (Djhanguiri, 1969)**

Ratos Wistar, machos (150-250 g), em jejum de 18h com água *ad libitum*, distribuídos em grupos de 8 animais cada, foram tratados oralmente com veículo (água destilada, 10 mL/kg), extrato metanólico de *Hyptis suaveolens*, *Waltheria indica*, *Hyptis crenata*, *Strychnos pseudoquina* e *Vatairea macrocarpa* (20, 100 e 500 mg/kg) ou cimetidina (100 mg/kg). Uma hora após os tratamentos, todos os animais receberam indometacina (30 mg/kg, v.o.) solubilizada em bicarbonato de sódio a 0,07 %. Após 6 h dos tratamentos, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical, os estômagos retirados, abertos ao longo da grande curvatura, lavados em salina 0,9% e inspecionados para atribuição de escores às lesões segundo Robert et al. (1979).

<b>Mucosa gástrica</b>	<b>Escore</b>
<b>Coloração da mucosa:</b>	
- Normal	0 ponto
- Hiperêmica	1 ponto
- Descorada	1 ponto
<b>Perda de pregas da mucosa</b>	1 ponto
<b>Petéquias:</b>	
- Leve	1 ponto
- Moderado	2 pontos
- Intenso	3 pontos
<b>Edema:</b>	
- Leve	1 ponto



- Moderado 2 pontos
- Intenso 3 pontos

**Hemorragia:**

- Leve 1 ponto
- Moderada 2 pontos
- Intensa 3 pontos

**Perda de muco:**

- Leve 1 ponto
- Moderada 2 pontos
- Intensa 3 pontos

**Lesões necro-hemorrágicas:**

- Úlceras ou erosões de até 1mm. 1 ponto
- Úlceras ou erosões maiores que 1mm 1,5 pontos x mm
- Úlceras perforadas 5 pontos x mm

---

Considerado o grau de lesão **leve** quando a área afetada foi < 25%, **moderado**= 50% e **intensa** > 50%.

#### **4.8.3. Avaliação da atividade antiúlcera do Extrato Metanólico de *Vatairea macrocarpa* na Úlcera Gástrica Induzida por Isquemia-Reperfusão (Wada et al., 1996)**

Utilizou-se o modelo proposto por Wada et al. (1996) com modificações. Ratos Wistar, machos, 150-250 g, em jejum de 18h e água *ad libitum*, foram divididos em grupos de 8 animais cada e tratados via oral com veículo (água destilada, 10 mL/kg), extrato bruto metanólico de *Vatairea macrocarpa* (EMVm) nas doses de 20, 100 e 500mg/kg ou cimetidina (100 mg/kg). Decorrida 1 h após o tratamento, os animais foram anestesiados com tiopental sódico (50 mg/kg, i.p.) e hidrato de cloral (300 mg/kg, i.p.) e a artéria gástrica esquerda clampeada com uma pinça atraumática (grampo de Mayfield) por 30 min. Após este período, a pinça foi retirada e restabelecida a perfusão por 60 min. Os ratos foram sacrificados, os estômagos removidos, abertos pela grande curvatura e avaliados quanto ao número de lesões na mucosa gástrica através de escores seguindo o método de Robert et al. (1979).

#### **4.8.4. Avaliação da atividade antiúlcera do Extrato Metanólico de *Vatairea macrocarpa* na Úlcera Crônica Induzida por Ácido Acético (Takagi et al., 1969)**

Ratos Wistar, machos, 220-240 g, distribuídos em grupos de 10 animais cada, foram anestesiados com éter etílico, a parede abdominal aberta por laparotomia e administrada uma única injeção de ácido acético 20% (50 µL) na face externa da camada subserosa estomacal, pressionando por 30 seg no local da injeção e os estômagos lavados com solução salina 0,9%

e a parede abdominal suturada com fio de algodão (Nº 20). Após a recuperação anestésica, os ratos foram tratados oralmente com veículo (água destilada, 10 mL/kg), EMVm (20, 100 e 500 mg/kg) ou cimetidina (100 mg/kg), duas vezes ao dia, durante 7 dias. Ao final do sétimo dia, os animais foram sacrificados com sobredose de éter etílico, os estômagos retirados, abertos pela grande curvatura, lavados com salina 0,9% e analisados macroscopicamente para a determinação da área ulcerada em (mm<sup>2</sup>) e o espessamento da lesão (mm<sup>2</sup>).

#### **4.8.5. Avaliação da atividade antiúlcera do Extrato Metanólico de *Vatairea macrocarpa* na Úlcera Gástrica Induzida por Etanol Acidificado (Mizui & Doteuchi, 1983)**

A atividade antiúlcera foi avaliada seguindo a metodologia de Mizui & Doteuchi (1983) modificada. Camundongos suíços, machos, 25-35 g, submetidos a um período de jejum de 18 h, com livre acesso a água até 1 h antes do experimento, distribuídos em grupos de 8 animais cada, foram tratados via oral com veículo (água destilada, 10 mL/kg), EMVm (20, 100 e 500 mg/kg) ou ranitidina bismutada (50 mg/kg). Uma hora após os tratamentos, os animais receberam via oral 0,2 mL de uma solução de etanol 50% (v/v) com 0,15 M de HCl e depois de 1 h, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical, os estômagos retirados, abertos pela grande curvatura, lavados em salina e comprimidos entre duas placas de vidro para melhor visualização. A área ulcerada foi medida por planimetria (mm<sup>2</sup>) e expressa em termos de percentagem da área total do corpo gástrico.

#### **4.8.6. Avaliação da atividade do Extrato Metanólico de *Vatairea macrocarpa* na Secreção Gástrica no Modelo de Ligadura Pilórica (Shay et al., 1945)**

Ratos Wistar, machos, 170-200 g, em jejum de 24h com água *ad libitum*, distribuídos em grupos de 10 animais cada, foram anestesiados com éter etílico e laparatomizados na região epigástrica e realizada a ligação do piloro com linha cordonê. Veículo (água destilada, 10 mL/kg), EMVm (20, 100 e 500 mg/kg) ou cimetidina (100mg/kg) foram administrados por via intraduodenal imediatamente após a ligação do piloro em um volume de 0,5 mL/100g. Transcorridas 4 h, os ratos foram sacrificados com éter, a cárdia foi pinçada para evitar perda do material secretado e o estômago removido, lavado com salina 0,9% e seco em papel de filtro. O conteúdo gástrico foi coletado em provetas graduadas de 10 mL com auxílio de funis cobertos com lã de vidro e realizada a leitura do volume de secreção. A acidez livre foi determinada em peagâmetro e a acidez total através de titulação com NaOH 0,1N até pH  $7,00 \pm 0,02$ . Os resultados foram expressos em mEqH<sup>+</sup>/L/4h.

#### **4.8.7. Avaliação da atividade do Extrato Metanólico de *Vatairea macrocarpa* na Secreção Gástrica Induzida por Betanecol no Modelo de Ligadura Pilórica**

Ratos Wistar, machos, 170-200g, mantidos em jejum por 24 h, distribuídos em grupos de 10 animais cada, foram anestesiados e realizada a ligação do piloro. Os animais foram tratados oralmente com veículo (água destilada, 10 mL/kg), EMVm (20, 100 e 500 mg/kg) ou cimetidina (50mg/kg). Após 1 h da cirurgia, os animais receberam betanecol (1,5

mg/kg, s.c.) e decorridas 3 h da administração do secretagogo, foram sacrificados com éter, a cárdia foi pinçada para evitar perda do material secretado, e o estômago removido, lavado com salina 0,9% e seco em papel de filtro. O conteúdo gástrico foi medido e determinado o pH e a acidez gástrica. Os resultados foram expressos em mEqH<sup>+</sup>/L/4h.

#### **4.8.8. Avaliação da atividade do Extrato Metanólico de *Vatairea macrocarpa* na Produção de Muco da Parede Gástrica (Corne, Morrisey & Woods, 1974)**

Grupos de 10 ratos, machos, 170-190 g, submetidos ao jejum de 16 h, foram tratados via oral com veículo (água destilada, 10 mL/kg), EMVm (20, 100 e 500 mg/kg) ou N-acetilcisteína (NAC - 750 mg/kg). Após uma hora, os animais foram tratados com etanol 75% (10 mL/kg, v.o). Animais que receberam apenas veículo foram incluídos no estudo como controle normal. Decorrido 1 hora da administração do etanol, os animais foram sacrificados, o estômago retirado, abertos pela grande curvatura e a região fúndica desprezada. Metade de cada segmento glandular foi pesado, transferido para um tubo de ensaio e mantido por 2 h em solução de azul de Alcian 2% em sacarose 0,16 M.

Após duas lavagens consecutivas com 5 mL de sacarose 0,25 M, foi adicionado 5 mL de MgCl<sub>2</sub> a 0,5 M em cada tubo, para extração do muco complexado com o corante. As peças permaneceram em contato com a solução extratora por 2 h, com agitação intermitente, por 20 seg a cada 30 min. Após este tempo, as peças foram desprezadas e a solução aquosa resultante foi agitada com 5 mL de éter etílico e em seguida, centrifugada a 3.000 r.p.m. por 10 min. A absorbância da fase aquosa foi medida em espectrofotômetro 598 nm e a concentração de azul de alcian calculada através de uma curva de calibração a os resultados expressos em µg de azul de alcian/g de tecido glandular.

#### **4.8.9. Avaliação da atividade do Extrato Metanólico de *Vatairea macrocarpa* no Trânsito Gastrintestinal (Stickney & Northup, 1959)**

Camundongos Swiss, fêmeas, 25-35 g, em jejum de 18h com livre acesso à água, foram tratados oralmente com veículo (água destilada, 10 mL/kg), EMVm (20, 100 e 500 mg/kg) ou meperidina (25 mg/kg, s.c.). Passado uma hora ou 30 min no caso da meperidina, os animais receberam solução de carvão ativado 10% em goma arábica 5% (0,2 mL, v.o.) e após 30 min, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical, o intestino delgado removido da região gastropilórica até a junção ileocecal, e a distância percorrida pelo carvão do piloro à última porção do intestino delgado que continha pelo menos 1 cm contínuo do marcador foram aferidas. A percentagem (%) de percurso do carvão em relação ao comprimento total do intestino foi tomada como expressão do trânsito gastrintestinal.

#### **4.8.10. Avaliação da atividade do Extrato Metanólico de *Vatairea macrocarpa* sobre os Grupos Sulfidrila Não Protéicos (NP-SH) (Sedlak & Lindsay, 1968)**

Ratos Wistar, machos, 170-200 g, em jejum de 18h, foram divididos em seis grupos de 10 animais cada e tratados via oral com veículo (água destilada, 10 mL/kg), EMVm (20, 100 e 500 mg/kg) ou N-acetilcisteína (NAC - 750 mg/kg, i.p.). Decorrido 1 h do tratamento, os animais receberam etanol 80 % (1 mL, v.o.) e após 30 minutos foram sacrificados por deslocamento cervical, os estômagos retirados, abertos pela grande curvatura, lavados com salina 0,9% gelada e transferidos imediatamente para uma superfície resfriada.

Metade de cada porção glandular foi pesada, fragmentada e transferida para tubo de ensaio contendo 5 mL de EDTA 0,02 M gelado e homogeneizado. Uma alíquota de 4 mL de cada amostra foi retirada e adicionado 3,2 mL de água destilada e 0,8 mL de ácido tricloroacético - TCA 50% em solução aquosa, agitados e filtrados. Um volume de 2 mL do filtrado foi adicionado a 4 mL de Tris 0,4 M (pH 8,9) e 0,1 mL de DTNB 0,01M. A absorbância foi medida dentro de 5 minutos a 412 nm. A concentração de NP-SH foi calculada através de uma curva de calibração de glutathiona reduzida (GSH) e os resultados expressos em  $\mu\text{g}$  de NP-SH/g de tecido.

#### **4.9. Avaliação da atividade do Extrato Metanólico de *Vatairea macrocarpa* sobre o Seqüestro de Radicais Livres - DPPH (Fauconneau et al.,1997)**

Utilizou-se o radical 1, 1 difenil 2-picril-hidrazil (DPPH) em solução metanólica 100  $\mu\text{M}$  que consistiu do cálculo da  $\text{EC}_{50}$  obtida da reta de regressão a partir do gráfico da concentração ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) versus efeito (%), referente ao decréscimo da concentração do reagente pelo seqüestro dos radicais livres. O decréscimo da coloração indica a eficiência da substância em promover uma varredura de radical livre. O EMVm (10; 100; 250; 500; 1000 e 1725  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) foi incubado durante 30 min em temperatura de 25 °C e as absorbâncias em triplicata foram mensuradas em 517 nm.

#### **4.10. Investigação Fitoquímica Preliminar**

A análise qualitativa do EMVm foi realizada de acordo com a metodologia descrita por Matos (1988), na Universidade de Cuiabá (UNIC), sob a supervisão do Prof. MSc Rogério Alexandre Nunes dos Santos do curso de Farmácia.

#### **4.11. Análise Estatística**

Os resultados dos testes paramétricos foram expressos em Média  $\pm$  E.P.M. Na apresentação dos dados não paramétricos utilizou-se a mediana com limites mínimo e máximo. Para comparação múltipla dos dados paramétricos foi utilizada a análise de variância-ANOVA, uma via, seguida do pós-teste de Tukey-Kramer (Tukey, 1953) e para dados não paramétricos, Kruskal - Wallis seguido do pós - teste de Dunn (Kruskal & Wallis, 1952).



## 5. RESULTADOS

### 5.1. Levantamento etnobotânico

Foram entrevistados 38 informantes, abrangendo 12,3 % da população adulta (25 a 75 anos) do distrito de Pirizal (308 pessoas). Dos entrevistados, 83,3% foram do sexo feminino e 16,7% do sexo masculino. Dentre os entrevistados, 37 são oriundos de Mato Grosso, sendo apenas um procedente de Mato Grosso do Sul. Dentre os participantes da pesquisa, 92% pertenciam à área rural de Nossa Senhora do Livramento-MT. Estes dados estão de acordo com o censo demográfico, que aponta a maioria da população do município pertencente à área rural (Seplan 2005).

Os informantes citaram 49 espécies de plantas pertencentes a 47 gêneros e 32 famílias, sendo que para uma das plantas (*Caparia* sp.), a identificação da espécie ainda não foi concluída. Dentre as famílias, a que mais se destacou foi a Fabaceae, sendo esta constituída por aproximadamente 440 gêneros e cerca de 12.000 espécies, estando bem representada nas regiões tropicais (Polhill, 1981) e, segundo Pott & Pott (1994), é a família mais numerosa de plantas do pantanal.

As plantas mais citadas como antiúlceras e antiinflamatórias foram *Lafoensia pacari* A. St. Hil. (9,2%), *Hyptis crenata* Pohl (8,8%), *Hyptis suaveolens* (L.) Poit (6,7%), *Stachytarpheta angustifolia* (Mill.) Vahl (5,4%), *Waltheria indica* L. (5%), *Strychnos pseudoquina* St. Hil (4,2%) e *Vatairea macrocarpa* (Benth.) Ducke (3,3%).

A parte da planta mais citada na preparação dos “remédios caseiros” foi a folha (57,1%), seguida por entrecasca (20,4%), planta inteira (8,2%), raiz (6,1%), fruto (4,1%), cerne (2%) e xilopódio (2%). No tratamento da úlcera gástrica, a via de administração mais empregada foi a oral (100%), na forma de infusos (75%) ou macerada em água fria (25%); ressalte-se que a forma de infuso preserva as substâncias termolábeis e é de fácil ingestão. No tratamento das

inflamações foram preferencialmente utilizados banhos tópicos (60%), especialmente nas inflamações do trato geniturinário, além da via oral (40%) para ações sistêmicas.

O local de coleta predominante foi o campo (51%), visto que o distrito de Pirizal está localizado em região cuja vegetação nativa está preservada em seu entorno.

Na **Tabela 1** estão apresentados os dados botânicos referentes às plantas citadas no estudo, assim como os nomes populares, parte utilizada, local de coleta e forma de preparo dos “remédios caseiros”.

Tabela 1. Lista de Plantas medicinais citadas pela Comunidade de Pirizal , em Nossa Senhora do Livramento - MT.

Família	Nome Popular	Parte usada	Local de coleta	Forma de Preparo	Nº de citações (úlceras)	Nº de citações (inflamações)
<b>ALISMATACEAE</b>						
<i>Echinodorus macrophyllus</i> (Kunt.) Michell <sup>2</sup>	chapéu-de-couro	Folha	campo	Chá	-	1
<b>ASTERACEAE</b>						
<i>Artemisia vulgaris</i> L <sup>1</sup>	Artemísia	Folha	horta caseira	chá, molho na água fria	3	-
<i>Ageratum conyzoides</i> L <sup>1e2</sup>	Mentrasto	Folha	horta caseira	chá, banho	4	1
<i>Vernonia condensata</i> Baker <sup>1</sup>	Caferana, figatil	Folha	horta caseira	Chá	2	-
<i>Solidago chilensis</i> Meyen <sup>2</sup>	Arnica	Folha	horta caseira, campo	alcoholatura, chá	-	4
<b>ANACARDIACEAE</b>						
<i>Anacardium occidentale</i> L. <sup>1</sup>	Caju	Folha	quintais	Chá	1	-
<i>Myracrodruon urundeuva</i> All. <sup>2</sup>	Aroeira	entrecasca	campo	Chá, melado	-	6

**APOCYNACEA**

<i>Macrosiphonia petraea</i> (St. Hil.) K.Schum <sup>2</sup>	Velame	Folha	campo	Chá	-	2
--	--------	-------	-------	-----	---	---

**BIXACEAE**

<i>Bixa orellana</i> L. <sup>2</sup>	Urucum	Folha	campo, quintais	Banho	-	1
--------------------------------------	--------	-------	-----------------	-------	---	---

**BORANGINACEAE**

<i>Heliotropium indicum</i> L. <sup>2</sup>	Crista de galo	Folha	campo	Chá	-	3
---	----------------	-------	-------	-----	---	---

**BURSERACEAE**

<i>Protium heptaphyllum</i> (Aubl.) March. <sup>1</sup>	améssicla, améssica	entrecasca	campo	Molho na água fria	1	-
---	---------------------	------------	-------	--------------------	---	---

**CARIOCARACEAE**

<i>Caryocar brasiliense</i> Camb. <sup>2</sup>	Pequi	Folha	campo	Chá	-	1
--	-------	-------	-------	-----	---	---

**CURCUBITACEAE**

<i>Momordica charantia</i> L. <sup>2</sup>	melão de são caetano	Folha	quintais	Chá	-	4
--	----------------------	-------	----------	-----	---	---

**CHENOPODIACEAE**

<i>Chenopodium ambrosioides</i> L. <sup>1 e 2</sup>	santa maria, mastruz	planta inteira	horta caseira	chá, sumo	1	13
---	----------------------	----------------	---------------	-----------	---	----

**CLUSIACEAE**

<i>Calophyllum brasiliense</i>	Guanandi	entrecasca	campo	Chá	-	2
--------------------------------	----------	------------	-------	-----	---	---

*Camb.*<sup>2</sup>

**EUPHORBIACEAE**

<i>Jatropha curcas</i> L. <sup>2</sup>	pinhão branco	Folha	horta caseira	Banho	-	1
<i>Phyllanthus orbiculatus</i>	quebra pedra	Raiz	campo	Chá	-	1

*L.C. Rich*<sup>2</sup>

**FABACEAE**

<i>Anadenanthera colubrina</i>	Angico	entrecasca	campo	Banho	-	1
--------------------------------	--------	------------	-------	-------	---	---

(Vell.) Brenan<sup>2</sup>

<i>Caesalpinia ferrea</i> Mart. <sup>2</sup>	Jucá	Folha	campo	Molho na água fria	-	1
<i>Hymenaea stigonocarpa</i>	Jatobá	entrecasca	campo	melado xarope	2	1

(Mart.) Hayne<sup>1 e 2</sup>

<i>Machaerium eriocarpum</i>	Espinheira	entrecasca	campo	Chá	-	1
------------------------------	------------	------------	-------	-----	---	---

Benth.<sup>2</sup>

<i>Senna occidentalis</i> (L.)	Fedegoso	Raiz	campo	Chá	5	-
--------------------------------	----------	------	-------	-----	---	---

Link<sup>1</sup>

<i>Stryphnodendron obovatum</i>	Barbatimão	entrecasca	campo	molho na água fria,	-	5
---------------------------------	------------	------------	-------	---------------------	---	---

Benth.<sup>2</sup>

<i>Vatairea macrocarpa</i>	Angelim. gengelim	Cerne	campo	Molho na água fria	6	2
----------------------------	----------------------	-------	-------	--------------------	---	---

(Benth.) Ducke<sup>1 e 2</sup>

**LAMIACEAE**

<i>Hyptis crenata</i> Pohl <sup>1e2</sup>	hortelã do campo	Folha	campo	Chá	20	1
<i>Hyptis suaveolens</i> (L.) Poit. <sup>1e2</sup>	tapera velha	planta inteira	campo, arredores das casas	chá, banho	13	3
<i>Ocimum basilicum</i> L. <sup>1</sup>	Alfavaca	Folha	horta caseira	Chá	1	-

**LILIACEAE**

<i>Aloe humilis</i> (L.) Mill. <sup>1e2</sup>	Babosa	Folha	horta caseira	chá c/mel, sumo	1	1
---	--------	-------	---------------	-----------------	---	---

**LOGANIACEAE**

<i>Strychnos pseudoquina</i> A. St.-Hil <sup>1e2</sup>	Quina	entrecasca	campo	Molho na água fria	9	1
--	-------	------------	-------	--------------------	---	---

**LYTHRACEAE**

<i>Lafoensia pacari</i> A. St.-Hil. <sup>1e2</sup>	mangava brava	entrecasca	campo	Molho na água fria	11	11
--	---------------	------------	-------	--------------------	----	----

**MALVACEAE**

<i>Hybiscus subdaritta</i> L. <sup>1</sup>	Quiabinho	Folha	campo	Chá	1	-
<i>Gossypium herbaceum</i> L. <sup>2</sup>	Algodão	Folha	quintais	banho, chá	-	10

**MONNIMIACEAE**

<i>Peumus boldus</i> Molina <sup>1</sup>	Boldo	Folha	horta caseira	chá, sumo	13	-
--	-------	-------	---------------	-----------	----	---

**MORACEAE**

<i>Morus nigra</i> L. <sup>1</sup>	Amora	Folha	quintais	Chá	1	-
------------------------------------	-------	-------	----------	-----	---	---

**MUSACEAE**

<i>Musa paradisiaca</i> L. <sup>1</sup>	Banana	fruto verde	quintais	Chá	1	-
---	--------	-------------	----------	-----	---	---

**POLYGONACEAE**

<i>Coccoloba ochreolata</i> Wedd <sup>2</sup>	Uvinha	Folha	quintais	Chá	-	1
--	--------	-------	----------	-----	---	---

**POLIPODIACEAE**

<i>Polypodium leucatamus</i> Poir <sup>1</sup>	rabo de catinguelê	Raiz	campo	Chá	1	-
---	-----------------------	------	-------	-----	---	---

**PUNICACEAE**

<i>Punica granatum</i> L. <sup>2</sup>	Romã	casca do fruto	quintais	Chá	-	2
--	------	-------------------	----------	-----	---	---

**RUBIACEAE**

<i>Coffea arabica</i> L. <sup>2</sup>	Café	Folha	quintais	Banho	-	2
---------------------------------------	------	-------	----------	-------	---	---

**RUTACEAE**

<i>Ruta graveolens</i> L. <sup>2</sup>	Arruda	Folha	Horta caseira	Chá	-	2
--	--------	-------	---------------	-----	---	---

**SCROPHULARIACEAE**

<i>Scoparia dulcis</i> L. <sup>2</sup>	Vassourinha	planta inteira	campo	sumo, chá	-	18
--	-------------	----------------	-------	-----------	---	----

<i>Caparia sp</i> <sup>1</sup>	Pérola	Folha	horta caseira	Chá	2	-
--------------------------------	--------	-------	---------------	-----	---	---

**SIMAROUBACEAE**

<i>Simaba ferruginea</i> A.St.- Hil <sup>1</sup>	Calunga	xilopódio	campo	Molho na água fria	06	-
<b>STERCULIACEAE</b>						
<i>Waltheria indica</i> L <sup>1e2</sup>	malva branca	Folha	campo, arredores das casas	chá, banho	1	11
<i>Waltheria douradinha</i> A. St. -Hil. <sup>2</sup>	Douradinha	Folha	campo	Chá	-	1
<b>SYMPLOCACEAE</b>						
<i>Symplocos platyphylla</i> (Pohl.) Benth. <sup>1</sup>	Sete sangrias	Folha	campo	sumo, chá	1	-
<b>VERBENACEAE</b>						
<i>Stachytarpheta angustifolia</i> (Mill.) Vahl. <sup>1e2</sup>	gervão, gerbão	planta inteira	horta caseira, arredores das casas	Chá	11	2
<i>Lantana trifolia</i> L. <sup>1</sup>	Cidreira	Folha	horta caseira	Chá	2	-
<b>VOCHYSIACEAE</b>						
<i>Vochysia divergens</i> Pohl <sup>2</sup>	Cambará	entrecasca	campo	Chá	2	-
Total de citações					122	117

---

1-antiúlcera 2-antiinflamatória



## 5.2. Determinação do Peso Seco e Rendimento dos Extratos Brutos

Na **Tabela 2** podem ser observados os pesos secos dos extratos brutos das plantas selecionadas para a triagem farmacológica, que variaram de 89,36 a 96,01%, sendo maior para o extrato metanólico do cerne de *Vatairea macrocarpa*.

Os rendimentos dos extratos variaram de 9,38 a 19%, sendo o maior rendimento para a entrecasca de *Strychnos pseudoquina*.

**Tabela 2.** Pesos secos e rendimentos dos extratos brutos metanólicos das plantas medicinais submetidas à triagem antiúlcera e antiinflamatória.

Extrato	Farmacógeno	Peso seco (mg %)	Rendimento (%)
<i>Hyptis suaveolens</i>	Planta inteira	95,34	9,38
<i>Waltheria communis</i>	Folhas	93,02	14,11
<i>Hyptis crenata</i>	Planta inteira	89,36	16,65
<i>Strychnos pseudoquina</i>	Entrecasca	95,01	19,00
<i>Vatairea macrocarpa</i>	Cerne	96,01	9,66

## 5.3. Toxicidade Aguda – Teste Hipocrático

Os extratos brutos metanólicos das plantas medicinais administrados por via oral não provocaram alterações comportamentais em camundongos, exceto para os animais que receberam as doses mais elevadas de 3.000 e 5.000 mg/kg de *Strychnos pseudoquina* e 5.000 mg/kg de *Hyptis suaveolens*, que apresentaram diarreia nas duas primeiras horas após a administração dos extratos. Não foram vistos outros sinais e sintomas ou ocorrência de morte em nenhum dos grupos tratados nas doses empregadas por via oral (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Efeito da administração oral dos extratos metanólicos das plantas medicinais sobre as atividades comportamentais gerais em camundongos.

<b>Planta</b>	<b>Dose (mg/kg,v.o)</b>	<b>Efeitos Comportamentais</b>	<b>Mortos/vivos</b>
<i>Hyptis suaveolens</i>	100	Sem alteração	0/3
	250	Sem alteração	0/3
	500	Sem alteração	0/3
	1.000	Sem alteração	0/3
	3.000	Sem alteração	0/3
	5.000	<b>Diarréia (2/3)</b>	0/3
<i>Waltheria indica</i>	100	Sem alteração	0/3
	250	Sem alteração	0/3
	500	Sem alteração	0/3
	1.000	Sem alteração	0/3
	3.000	Sem alteração	0/3
	5.000	Sem alteração	0/3
<i>Hyptis crenata</i>	100	Sem alteração	0/3
	250	Sem alteração	0/3
	500	Sem alteração	0/3
	1000	Sem alteração	0/3
	3000	Sem alteração	0/3
	5.000	Sem alteração	0/3
<i>Strychnos pseudoquina</i>	100	Sem alteração	0/3
	250	Sem alteração	0/3
	500	Sem alteração	0/3
	1.000	Sem alteração	0/3
	3.000	<b>Diarréia (3/3)</b>	0/3
	5.000	<b>Diarréia (3/3)</b>	0/3
<i>Vatairea macrocarpa</i>	100	Sem alteração	0/3
	250	Sem alteração	0/3
	500	Sem alteração	0/3
	1.000	Sem alteração	0/3
	3.000	Sem alteração	0/3
	5.000	Sem alteração	0/3

## 5.4. Triagem Farmacológica

O efeito do tratamento com os extratos brutos metanólicos das plantas selecionadas no modelo de inflamação aguda induzida por carragenina 1% está disposto na **Tabela 4**. Apenas o extrato metanólico de *Strychnos pseudoquina* na dose de 500 mg/kg, alterou a medida do edema na terceira hora ( $0,96 \pm 0,07$  mL), sendo que o mesmo aumentou significativamente ( $p < 0,01$ ) o edema na pata dos animais tratados quando comparado ao grupo controle veículo ( $0,65 \pm 0,04$  mL).

A **Tabela 5** mostra os resultados encontrados na inflamação aguda induzida por dextrana 1,5%. Ciproetadina (5 mg/kg), droga de conhecido efeito antiinflamatório utilizada como padrão, reduziu de forma significativa o edema de pata induzido pela dextrana em todos os tempos quando comparado ao controle veículo. Apenas o extrato metanólico de *Hyptis suaveolens* na dose de 500 mg/kg reduziu significativamente o edema ( $p < 0,05$ ) na primeira hora ( $0,43 \pm 0,06$  mL) quando comparado ao controle veículo ( $0,65 \pm 0,07$  mL). O extrato metanólico de *Strychnos pseudoquina* nas doses de 500 mg/kg, reduziu de forma significativa, em todos os tempos de leitura, ( $0,66 \pm 0,05$ ;  $0,59 \pm 0,05$  e  $0,51 \pm 0,03$  mL, respectivamente) o edema de pata induzido pela dextrana quando comparada ao controle veículo ( $0,87 \pm 0,05$ ;  $0,87 \pm 0,06$  e  $0,87 \pm 0,04$  mL, respectivamente).

Os resultados do tratamento com os extratos brutos metanólicos das plantas selecionadas para a triagem, nas doses de 20, 100 e 500 mg/kg, no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol 75%, estão dispostos na **Tabela 6**. A administração de etanol ao controle veículo produziu lesões ulcerosas que atingiram de  $11,08 \pm 1,1$  a  $24,6 \pm 3,7$  mm<sup>2</sup> da área total do corpo gástrico. Os extratos de *Hyptis crenata* na dose de 500 mg/kg, *Strychnos pseudoquina*, *Hyptis suaveolens* e *Vatairea macrocarpa* nas doses de 20, 100 e 500 mg/kg,

protegeram significativamente ( $p < 0,01$ ) os animais das lesões gástricas induzidas pelo etanol, com inibições variando de 26,2 a 71,6%.

No modelo de úlcera gástrica induzida por indometacina (30 mg/kg) produziu índice de úlcera com medianas variando entre 12 (7 ; 36) a 27 (16 ; 35) no grupo controle veículo. Cimetidina (100 mg/kg) reduziu de forma significativa as lesões gástricas (3 (0;9) a 8 (0;21) quando comparado ao controle veículo. Neste modelo nenhuma das plantas reduziu de forma significativa o índice de úlcera quando comparado ao grupo controle veículo (**Tabela 7**).

**Tabela 4.** Efeito dos extratos brutos metanólicos de plantas medicinais no edema de pata induzido por carragenina 1%.

Tratamento	Dose (mg/kg, v.o)	Edema de pata (mL)			
		Tempo (h)			
		1	2	3	4
Veículo	---	0,39±0,02	0,57±0,02	0,62±0,04	0,66±0,03
<i>H. suaveolens</i>	20	0,38±0,04	0,58±0,04	0,61±0,05	0,61±0,03
	100	0,37±0,03	0,47±0,02	0,54±0,03	0,61±0,04
	500	0,33±0,03	0,48±0,02	0,56±0,03	0,61±0,05
	Indometacina	5	0,27±0,03	0,32±0,04**	0,39±0,05**
Veículo	---	0,56±0,05	0,63±0,07	0,61±0,02	0,66±0,04
<i>W. indica</i>	20	0,50±0,03	0,70±0,07	0,69±0,04	0,68±0,06
	100	0,37±0,04*	0,56±0,05	0,64±0,04	0,66±0,02
	500	0,44±0,07	0,79±0,06	0,79±0,07	0,84±0,03
	Indometacina	5	0,37±0,04	0,63±0,05	0,68±0,05
Veículo	---	0,60±0,06	0,70±0,06	0,65±0,04	0,80±0,08
<i>S. pseudoquina</i>	20	0,40±0,05	0,60±0,08	0,62±0,04	0,80±0,09
	100	0,38±0,02	0,60±0,06	0,58±0,06	0,79±0,05
	500	0,58±0,07	0,72±0,06	0,96±0,07**	0,94±0,06
	Indometacina	5	0,39±0,08	0,56±0,08	0,77±0,02
Veículo	---	0,33±0,04	0,56±0,04	0,64±0,05	0,61±0,04
<i>macrocarpa</i>	20	0,39±0,04	0,56±0,06	0,63±0,05	0,64±0,05
	100	0,48±0,03	0,61±0,05	0,59±0,06	0,54±0,02
	500	0,48±0,04	0,53±0,04	0,48±0,02	0,47±0,01
	Indometacina	5	0,46±0,03	0,57±0,06	0,61±0,04

Os resultados são expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.) do volume das patas (mL) para 8 animais após 1, 2, 3 e 4 horas da administração de carragenina. Veículo (água destilada, 10 mL/kg), extrato bruto metanólico das plantas medicinais selecionadas (20, 100 e 500 mg/kg) e indometacina (5 mg/kg) foram administrados por via oral, 1 hora antes da injeção subplantar de carragenina 1% (0,1 mL/pata). O volume do edema (mL) da pata foi registrado em pletismógrafo. \*p<0,05; \*\*p<0,01 vs controle veículo (ANOVA e Teste de Dunnett).

**Tabela 5.** Efeito dos extratos brutos metanólicos das plantas medicinais no edema de pata induzido por dextrana 1,5%.

Tratamento	Dose (mg/kg, v.o)	Edema de pata (mL)		
		Tempo (h)		
		1	2	3
Controle	---	0,65±0,07	0,44±0,04	0,46±0,03
<i>Hypsis suaveolens</i>	20	0,60±0,02	0,43±0,03	0,43±0,05
	100	0,59±0,05	0,49±0,04	0,35±0,02
	500	0,43±0,06*	0,40±0,04	0,35±0,02
Ciproheptadina	5	0,08±0,01**	0,18±0,05**	0,24±0,02**
Controle	---	0,43±0,05	0,40±0,06	0,32±0,01
<i>Waltheria indica</i>	20	0,46±0,04	0,46±0,03	0,40±0,03
	100	0,46±0,07	0,40±0,06	0,30±0,06
	500	0,41±0,04	0,44±0,05	0,33±0,04
Ciproheptadina	5	0,15±0,03**	0,22±0,03*	0,12±0,04*
Controle	---	0,87±0,05	0,87±0,06	0,87±0,04
<i>Strychnos pseudoquina</i>	20	0,71±0,04	0,72±0,03	0,67±0,05**
	100	0,72±0,03	0,65±0,04*	0,58±0,03**
	500	0,66±0,05*	0,59±0,05**	0,51±0,03**
Ciproheptadina	5	0,13±0,02**	0,32±0,06**	0,43±0,04**
Controle	---	0,55±0,05	0,55±0,03	0,37±0,02
<i>Vatairea macrocarpa</i>	20	0,57±0,02	0,45±0,04	0,44±0,02
	100	0,57±0,02	0,46±0,04	0,35±0,04
	500	0,60±0,05	0,40±0,03	0,36±0,03
Ciproheptadina	5	0,10±0,01**	0,20±0,05**	0,20±0,02**

Os resultados são expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.) do volume das patas (mL) para 8 animais após 1, 2 e 3 horas da administração da dextrana. Veículo (água destilada, 10 mL/kg), extrato bruto metanólico das plantas medicinais selecionadas (20, 100 e 500 mg/kg) e ciproheptadina (5 mg/kg) foram administrados por via oral, 1 hora antes da injeção intraplantar de Dextrana 1,5% (0,1 mL/pata). O volume do edema (mL) da pata foi registrado em pletismógrafo. \*p<0,05; \*\*p<0,01 vs controle veículo (ANOVA e Teste de Tukey-Kramer).

**Tabela 6.** Efeito dos extratos brutos metanólicos de plantas medicinais sobre lesões gástricas induzidas por etanol 75% em camundongos.

Grupos	Doses (mg/kg, v.o)	Área de lesão gástrica (mm <sup>2</sup> )	% Inibição
Controle	---	11,08 ± 1,1	---
<i>H. crenata</i>	20	13,7 ± 0,9	- 23
	100	12,9 ± 0,8	- 16
	500	6,2 ± 0,9**	44
<i>W. indica</i>	20	8,8 ± 0,7	21
	100	7,4 ± 1,4	33,2
	500	8,4 ± 0,8	24,2
Ranitidina bismutada	50	8,2 ± 0,8**	39
Controle	---	24,6 ± 3,7	---
<i>S. pseudoquina</i>	20	12,7 ± 1,5 **	48,4
	100	12,1 ± 1,1**	50,9
	500	9,9 ± 1,9**	59,8
<i>V. macrocarpa</i>	20	7,5 ± 0,9**	69,5
	100	10,6 ± 1,3**	57
	500	7,0 ± 1,5**	71,6
Ranitidina bismutada	50	8,8 ± 0,7**	64,3
Controle	---	19,4 ± 1,2	---
<i>H. suaveolens</i>	20	14,3 ± 1,2**	26,2
	100	10,1 ± 1,2**	47,9
	500	7,3 ± 0,7**	62,4
Ranitidina bismutada	50	8,2 ± 0,8**	57,8

Os resultados são expressos como média ± erro padrão da (E.P) para 9-10 animais \*\*p<0,01 vs controle normal (ANOVA e Teste de Tukey-Kramer).

**Tabela 7.** Efeito dos extratos brutos metanólicos de plantas medicinais sobre lesões gástricas induzidas por indometacina em ratos.

<b>Grupos</b>	<b>Doses (mg/kg, v.o)</b>	<b>Índice de úlcera</b>	<b>% Inibição</b>
Controle	---	12 (7 ; 36)	---
<i>H.suaveolens</i>	20	17,5 (8 ; 23)	-45
	100	7,5 (0 ; 15)	37,5
	500	13 (5 ; 17)	-8,3
<i>W.indica</i>	20	9 (0 ; 22)	25
	100	14,5 (4 ; 20)	-20
	500	14 (1 ; 26)	-16
Cimetidina	100	5,5 (1 ; 10)*	54,2
Controle	---	26 (20 ; 46)	---
<i>S.pseudoquina</i>	20	10,5 (3 ; 30)	60
	100	24 (15 ; 58)	7,7
	500	20 (11 ; 24)	23,1
<i>H.crenata</i>	20	16 (3 ; 34)	38,5
	100	22 (0 ; 30)	15,5
	500	13 (8 ; 33)	50
Cimetidina	100	8 (0 ; 21)**	69,3
Controle	---	27 (16 ; 35)	---
<i>V.macrocarpa</i>	20	17,5 (11 ; 35)	35,2
	100	28 (17 ; 38)	-3,7
	500	20 (10 ; 26)	26
Cimetidina	100	3 (0 ; 9)***	88,9

Os valores representam a mediana (Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>), onde Q<sub>1</sub> e Q<sub>3</sub> referem-se ao 1º e 3º quartis. para 8 animais. \*p<0,05; \*\*p<0,01 e \*\*\*p<0,001 vs controle normal (ANOVA e Teste de Kruskal Wallis, seguida do pós-teste de Dunnet).



## **5.5. Estudo da Atividade Antiúlcera de *Vatairea macrocarpa***

### **5.5.1. Úlcera induzida por etanol**

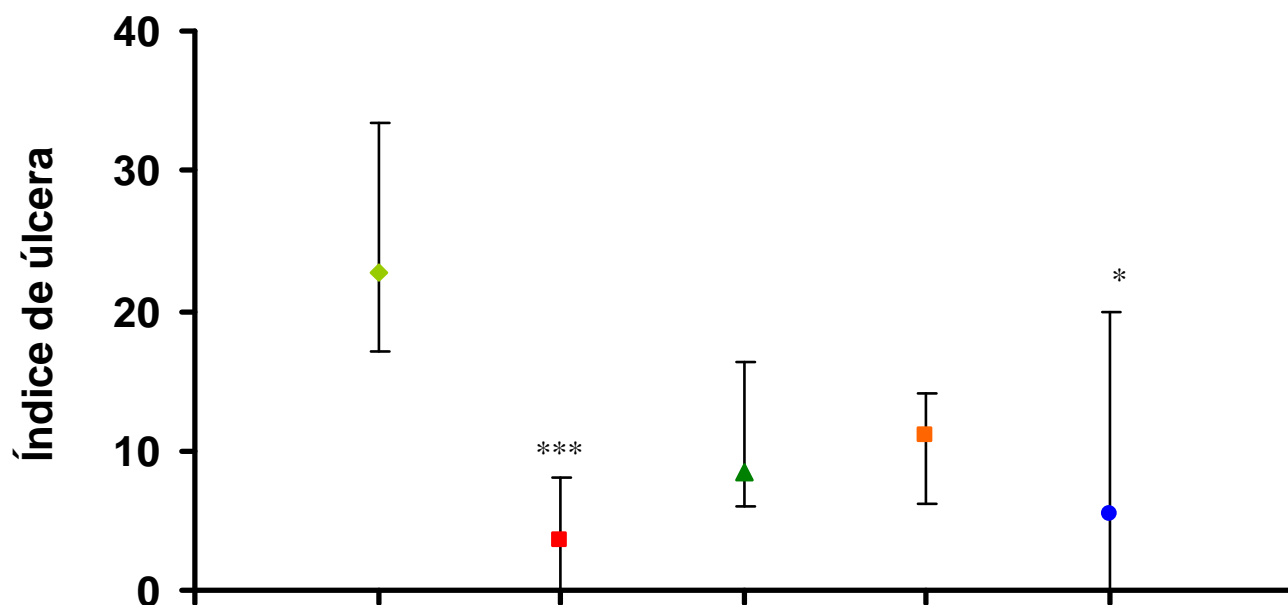
O extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* protegeu significativamente ( $p < 0,01$ ) os animais das lesões gástricas induzidas pelo etanol, conforme visto na **Tabela 6**. Nas doses de 20, 100 e 500 mg/kg houve inibição significativa de 69,5%, 57% e 71,6%, respectivamente quando comparado ao grupo controle veículo.

### **5.5.2. Úlcera induzida por indometacina**

O extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* nas doses de 20, 100 e 500 mg/kg, não protegeu significativamente o aparecimento das lesões gástricas no modelo de úlcera por indometacina, conforme visto na **Tabela 7**. Como o resultado antiúlcera foi significativo no modelo de lesão por etanol, mas não significativo no modelo por indometacina, seguiu-se o estudo com outros ensaios buscando esclarecer os possíveis modos de ação antiúlcera do extrato da planta selecionada.

### **5.5.3. Úlcera por isquemia-reperfusão**

A mediana do índice de úlcera após 30 minutos de isquemia, seguida por 1 hora de reperfusão no estômago dos animais controle veículo foi de 22,7 (17; 33,5). O extrato bruto metanólico de *Vatairea macrocarpa* na dose de 20 mg/kg inibiu significativamente as lesões gástricas ( $p < 0,01$ ), não sendo significativo nas doses maiores de 100 e 500mg/kg. Cimetidina (100 mg/kg), inibiu significativamente as lesões ( $p < 0,05$ ) (**Figura 6**).



**FIGURA 6. Efeito do extrato bruto metanólico de *Vatairea macrocarpa* nas lesões gástricas induzidas por isquemia-reperfusão em ratos.** Os valores representam a mediana (Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>), onde Q<sub>1</sub> e Q<sub>3</sub> referem-se ao 1º e 3º quartis. para 8 animais. Os animais foram tratados oralmente com veículo (água destilada, 10mL/kg), extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* (20, 100 e 500 mg/kg) e Cimetidina (100 mg/kg) 1 hora antes da administração do clampeamento da artéria gástrica. \*p<0,05; \*\*\*p<0,001 vs controle normal (ANOVA e Teste de Kruskal Wallis, seguida do pós-teste de Dunnet).

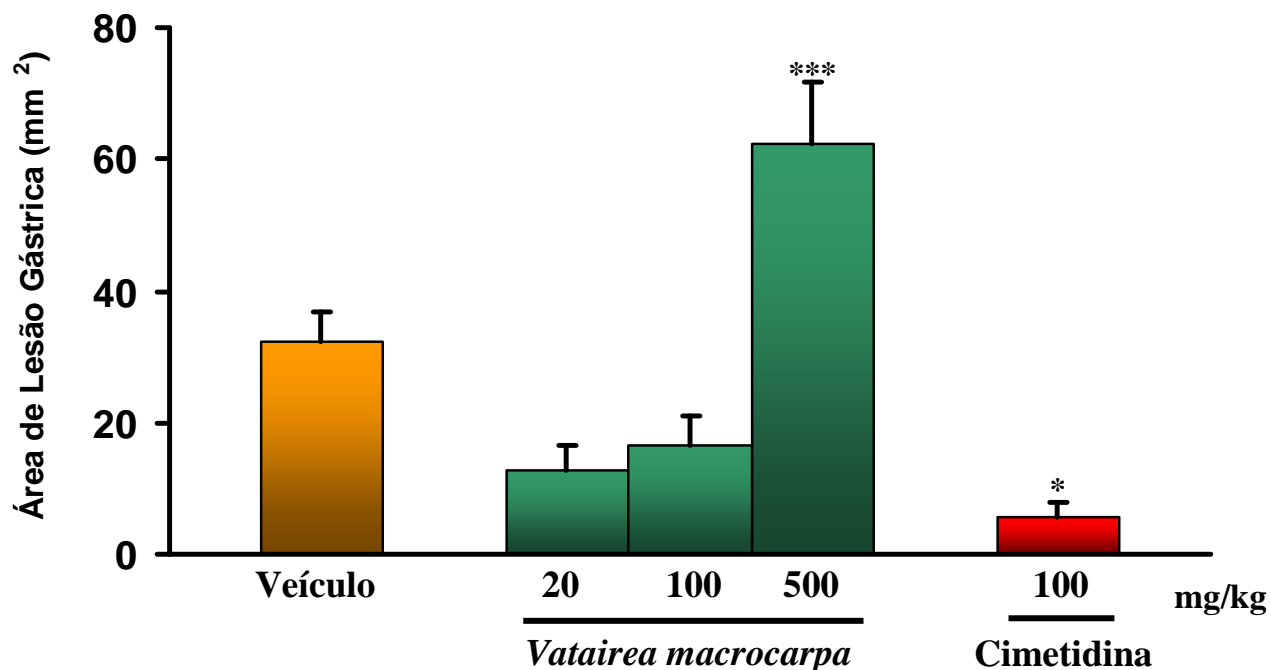
#### 5.5.4. Úlcera crônica induzida por ácido acético

No modelo de úlcera crônica por ácido acético, o extrato de *Vatairea macrocarpa* não foi capaz de provocar inibição das lesões, conforme demonstrado na **Tabela 10 e Figura 7**. O extrato na dose de 500 mg/kg aumentou as lesões gástricas ( $62,5 \pm 9,3 \text{ mm}^2$ ) quando comparado ao grupo controle veículo ( $32,3 \pm 4,4 \text{ mm}^2$ ). Cimetidina (100mg/kg) reduziu de forma significativa a área de lesão gástrica ( $5,5 \pm 2,5 \text{ mm}^2$ ) quando comparada ao controle veículo.

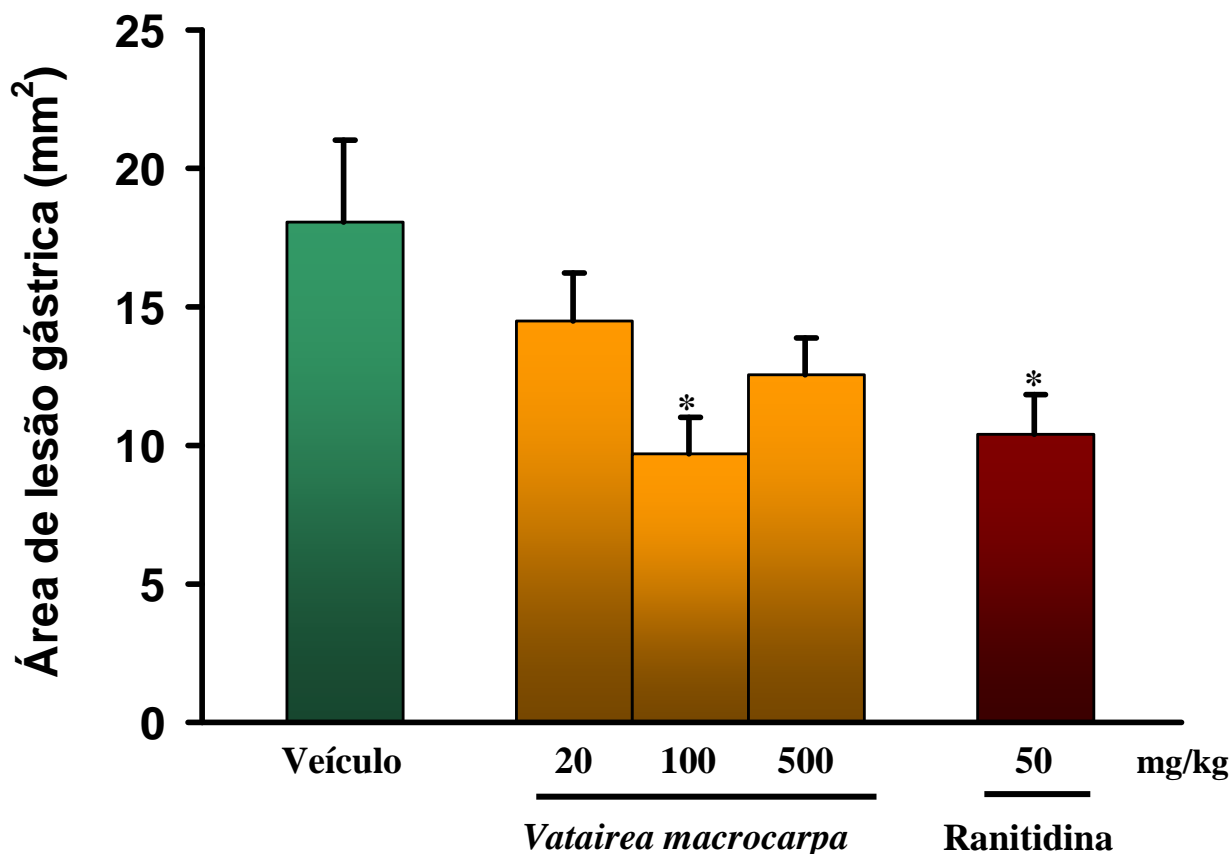
#### 5.5.5. Úlcera por etanol acidificado

Os efeitos do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* sobre as lesões gástricas induzidas por etanol/HCl (0,15 M HCl / 50% etanol) está demonstrado na **Tabela 11 e Figura 8**.

Os animais que receberam apenas veículo mostraram extensa área de lesão da mucosa gástrica ( $\text{mm}^2$ ) na forma de erosões hemorrágicas. O extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa*, na dose de 100 mg/kg, reduziu significativamente ( $p < 0,05$ ) a injúria gástrica ( $9,7 \pm 1,3 \text{ mm}^2$ ) correspondendo a uma inibição de 46 %. A Ranitidina bismutada (50 mg/kg), diminuiu de forma significativa ( $p < 0,05$ ) as lesões gástricas ( $10,4 \pm 1,4 \text{ mm}^2$ ) quando comparada ao controle em 43 %



**FIGURA 7.** Efeito do extrato bruto metanólico de *Vatairea macrocarpa* nas lesões gástricas crônicas induzidas por ácido acético em ratos. Os valores representam a média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.) para 8 animais. Os animais foram tratados oralmente com veículo (água destilada, 10mL/kg), extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* (20, 100 e 500 mg/kg) e Cimetidina (100 mg/kg) 1 hora antes da administração de ácido acético (50  $\mu$ L). \* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$  vs controle normal (ANOVA e Teste de Tukey-Kramer).



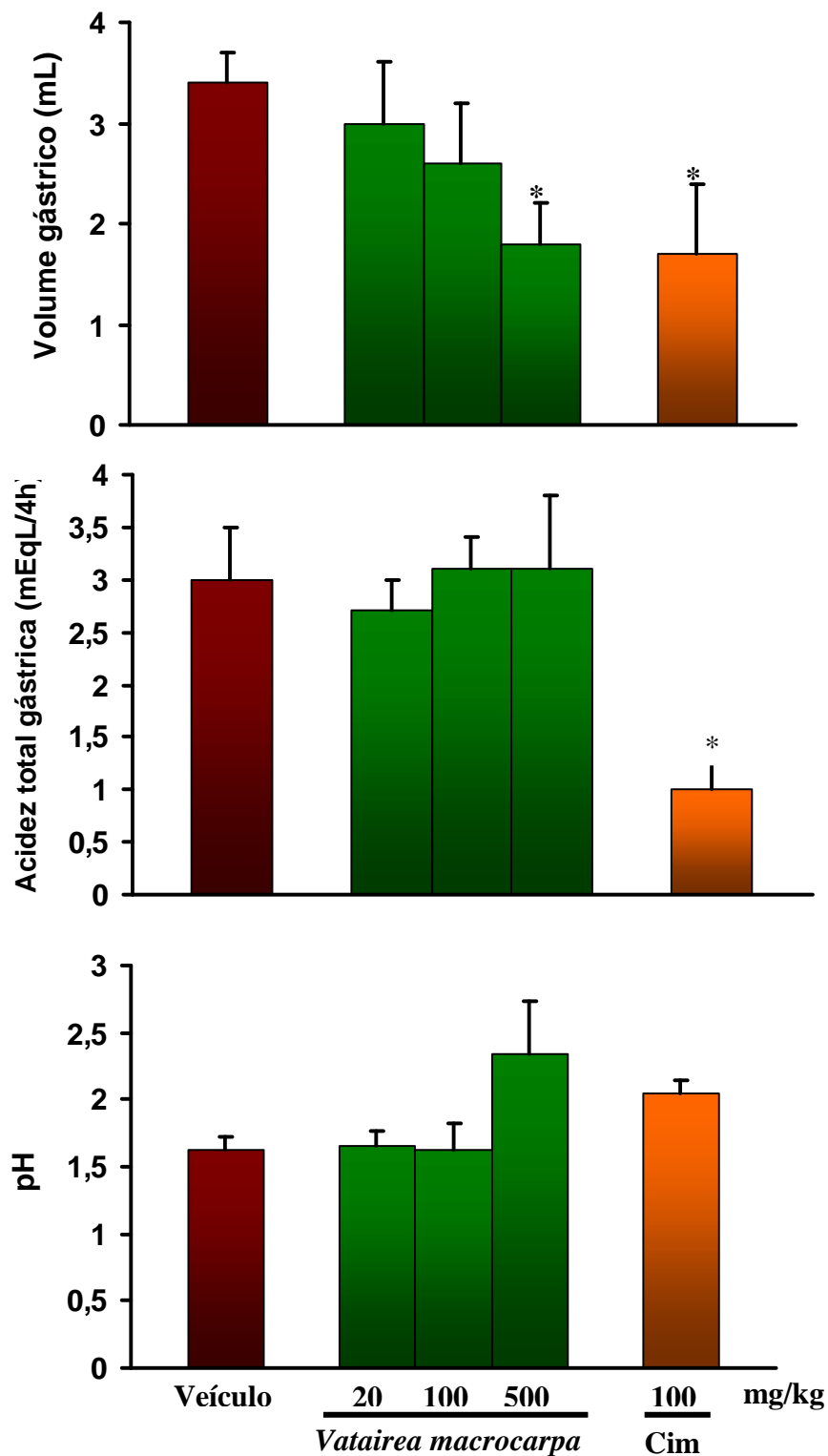
**FIGURA 8.** Efeito do extrato bruto metanólico de *Vatairea macrocarpa* nas lesões gástricas induzidas por etanol acidificado em ratos. Os valores representam a média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.) para 8 animais. Os animais foram tratados oralmente com veículo (água destilada, 10mL/kg), extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* (20, 100 e 500 mg/kg) e Ranitidina bismutada (50 mg/kg) 1 hora antes da administração de uma solução de 0,15 M de HCl em etanol 50% (0,2 mL). \* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$  vs controle normal (ANOVA e Teste de Tukey-Kramer).

### 5.5.6. Avaliação da atividade secretora gastrointestinal

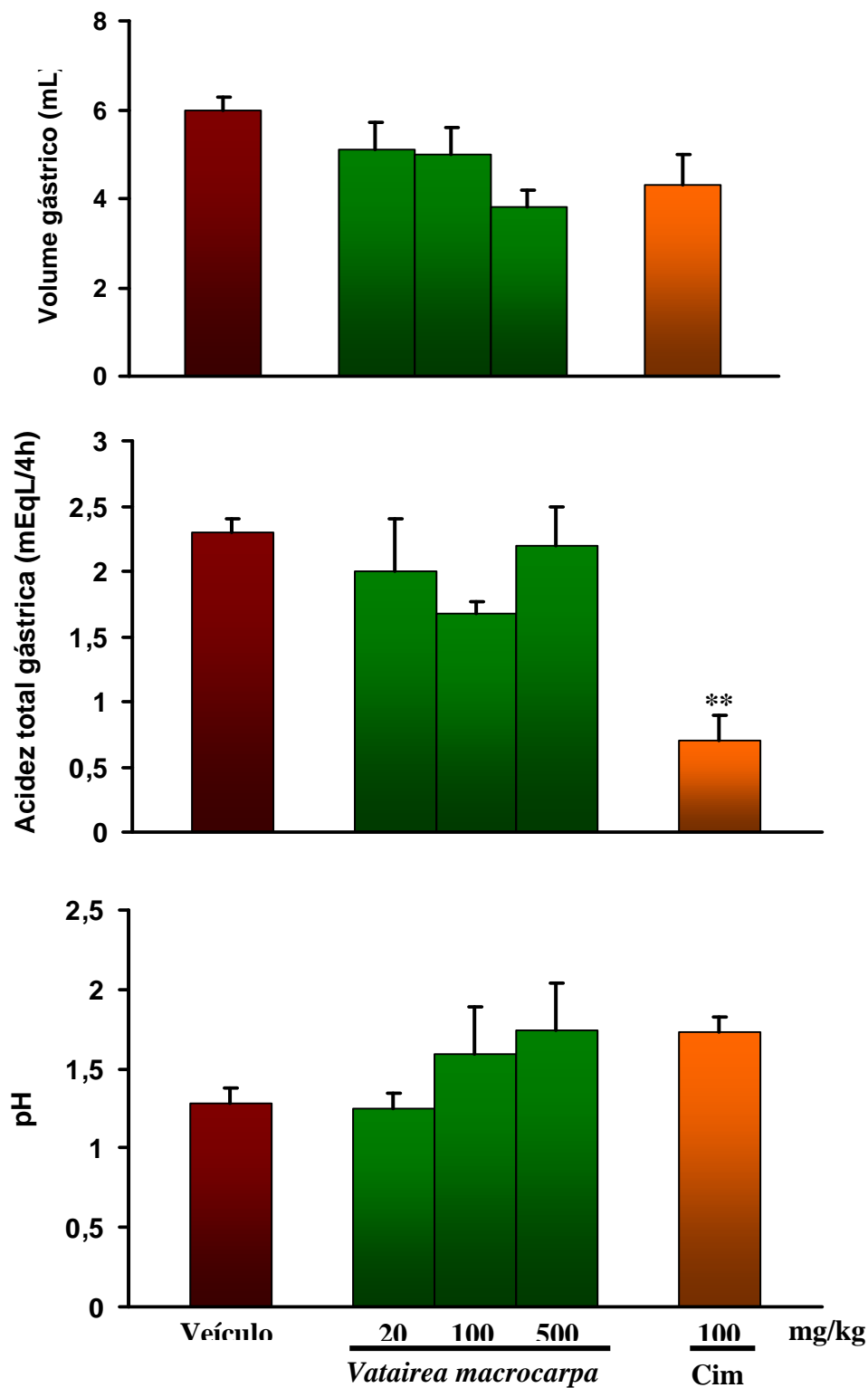
Em ratos com piloro ligado, por 4 h, a administração intraduodenal do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* nas doses de 20 e 100 mg/kg não promoveu alteração significativa no volume secretório gástrico ( $3,0 \pm 0,4$  e  $2,6 \pm 0,3$  mL, respectivamente), quando comparadas ao controle veículo ( $3,4 \pm 0,4$  mL). Contudo, a dose de 500 mg/kg foi capaz de inibir, significativamente ( $p < 0,05$ ) o volume para  $1,8 \pm 0,3$  mL, assim como a cimetidina (100 mg/kg) para  $1,7 \pm 0,4$  mL ( $p < 0,05$ ).

A acidez total gástrica foi de  $3,0 \pm 0,5$  mEq/4h para o grupo controle veículo. Os grupos tratados com extrato metanólico de *V. macrocarpa* nas doses de 20, 100 e 500mg/kg, não produziu diferenças significativas ( $2,7 \pm 0,3$ ;  $3,1 \pm 0,3$  e  $3,1 \pm 0,7$  mEq/4h, respectivamente) quando comparadas ao grupo controle veículo. Cimetidina (100 mg/kg), um conhecido antagonista  $H_2$ , inibiu a acidez total para  $1,0 \pm 0,3$  mEq/4h significativamente quando comparada ao controle veículo (**Tabela 12 e Figuras 9**).

No modelo da secreção gástrica induzida pelo betanecol, o volume gástrico, a acidez total e o pH dos grupos de animais que receberam o extrato metanólico de *V. macrocarpa* não diferiu do grupo controle veículo (**Tabela 13 e Figuras 10**).



**FIGURA 9.** Efeito do extrato de *Vatairea macrocarpa* sobre o volume secretório, acidez e pH gástrico em ratos com piloro ligado. Os resultados são expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.) para 8 animais. Veículo (água destilada, 10 mL/kg), EBMeOH de *Vatairea macrocarpa* (20, 100 e 500 mg/kg) e cimetidina (100 mg/kg) foram administrados por via intraduodenal, imediatamente após a ligação do piloro. Os animais foram sacrificados 4 horas após a ligação do piloro. \* $p < 0,05$  vs controle normal (ANOVA e Teste de Dunnett).



**FIGURA 10.** Efeito do extrato de *Vatairea macrocarpa* sobre o volume secretório, acidez e pH gástrico em ratos com piloro ligado induzidos por betanecol. Os resultados são expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.) para 8 animais. Veículo (água destilada, 10 mL/kg), EBMeOH de *Vatairea macrocarpa* (20, 100 e 500 mg/kg) e cimetidina (100 mg/kg) foram administrados por via intraduodenal, imediatamente após a ligação do piloro e após 1h foram tratados com betanecol (1,5 mg/kg, s.c.) sacrificados 3 horas após. \*\* $p < 0,01$  vs controle normal (ANOVA e Teste de Dunnett).

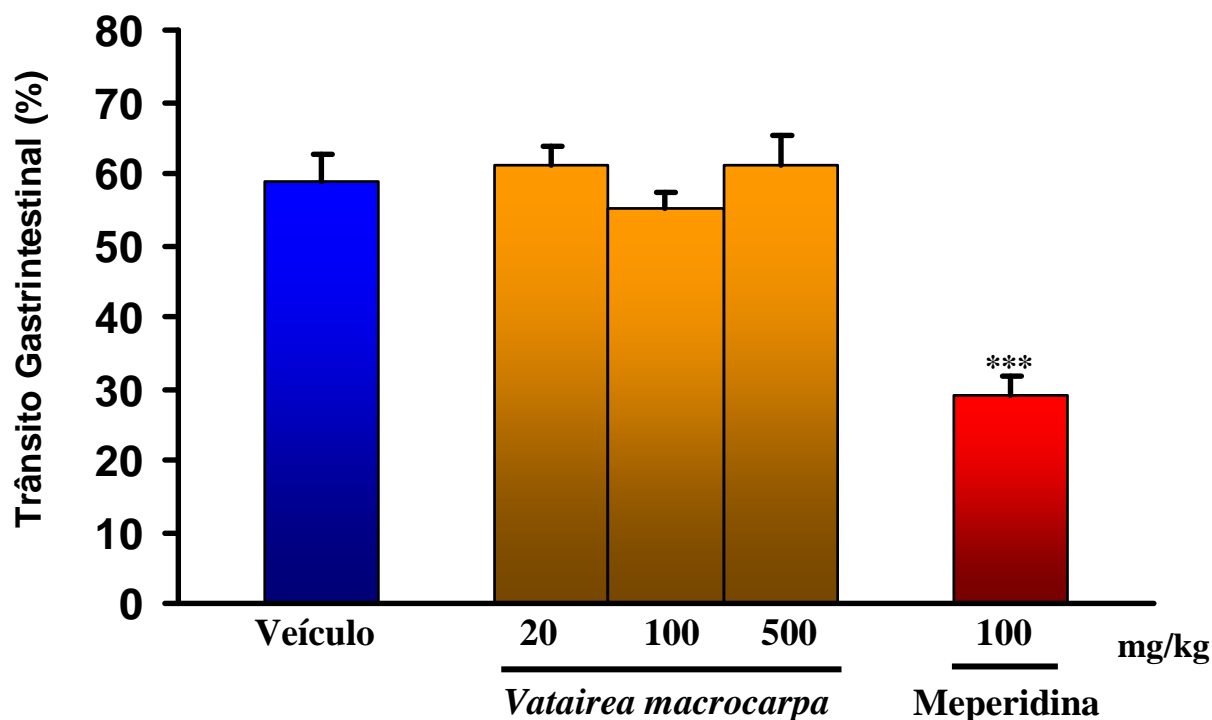


### 5.5.7. Avaliação do trânsito gastrintestinal

Os resultados encontrados referentes ao trânsito gastrintestinal estão dispostos na **Tabela 14 e Figura 11**.

O extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* não provocou alterações no trânsito gastrintestinal de camundongos nas doses testadas quando comparado ao grupo controle veículo.

O grupo de animais tratados com meperidina na dose 100 mg/kg produziu redução significativa ( $p < 0,01$ ) no trânsito gastrintestinal ( $25,8 \pm 2,7$  %) quando comparado ao grupo controle veículo ( $59,0 \pm 3,7$  %).



**FIGURA 11.** Efeito do extrato bruto metanólico de *Vatairea macrocarpa* no trânsito gastrointestinal em camundongos. Os valores representam a média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.) para 8 animais. Os animais foram tratados oralmente com veículo (água destilada, 10mL/kg), extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* (20, 100 e 500 mg/kg) e meperidina (25 mg/kg) 1 hora antes da administração do carvão ativo 10%. \*\*\* $p < 0,001$  vs controle normal (ANOVA e Teste de Tukey-Kramer).

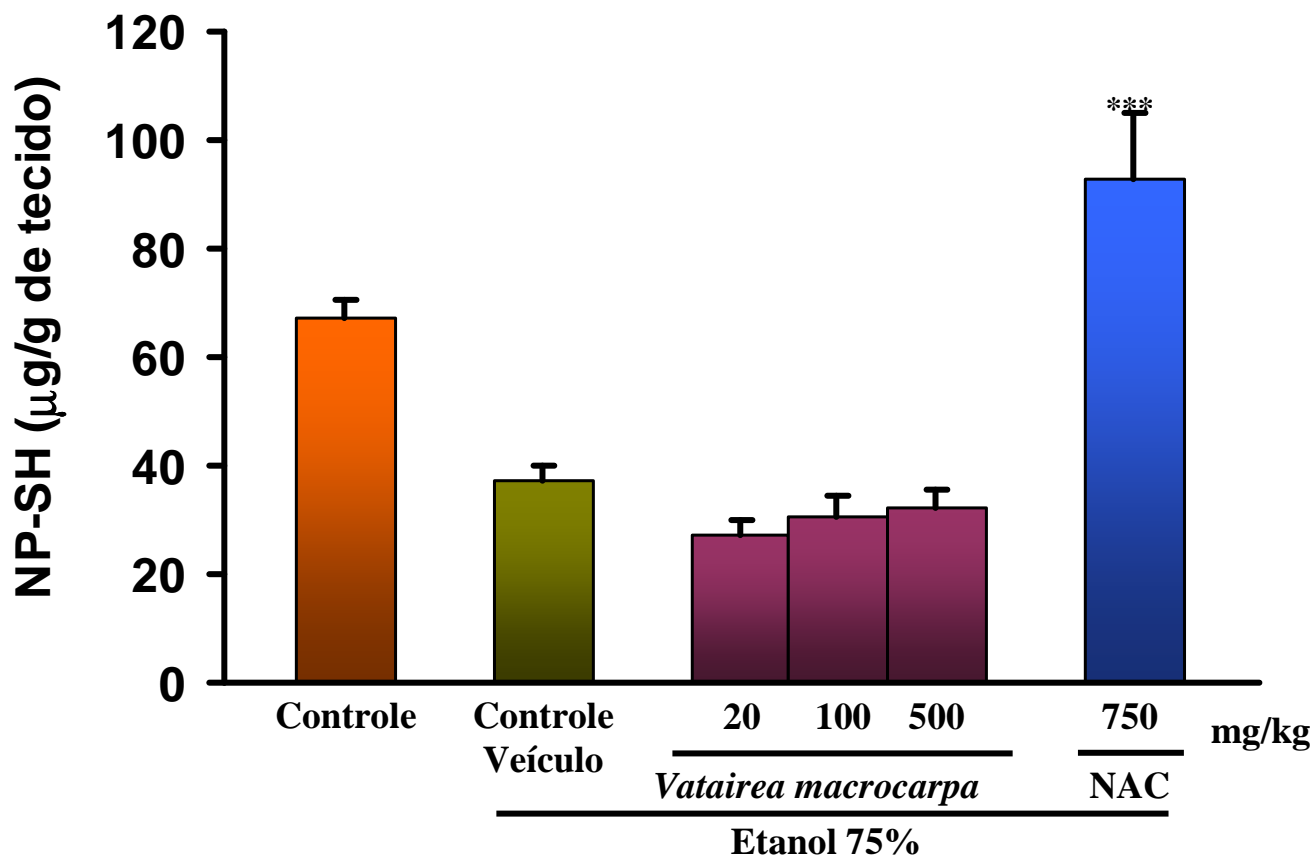
### 5.5.8. Atividade Antioxidante

Visando avaliar a capacidade antioxidante do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa*, realizou-se a determinação dos níveis de grupos sulfidrila não protéicos na mucosa gástrica após administração de etanol 70% e da determinação da EC<sub>50</sub> utilizando o DPPH<sup>2</sup>.

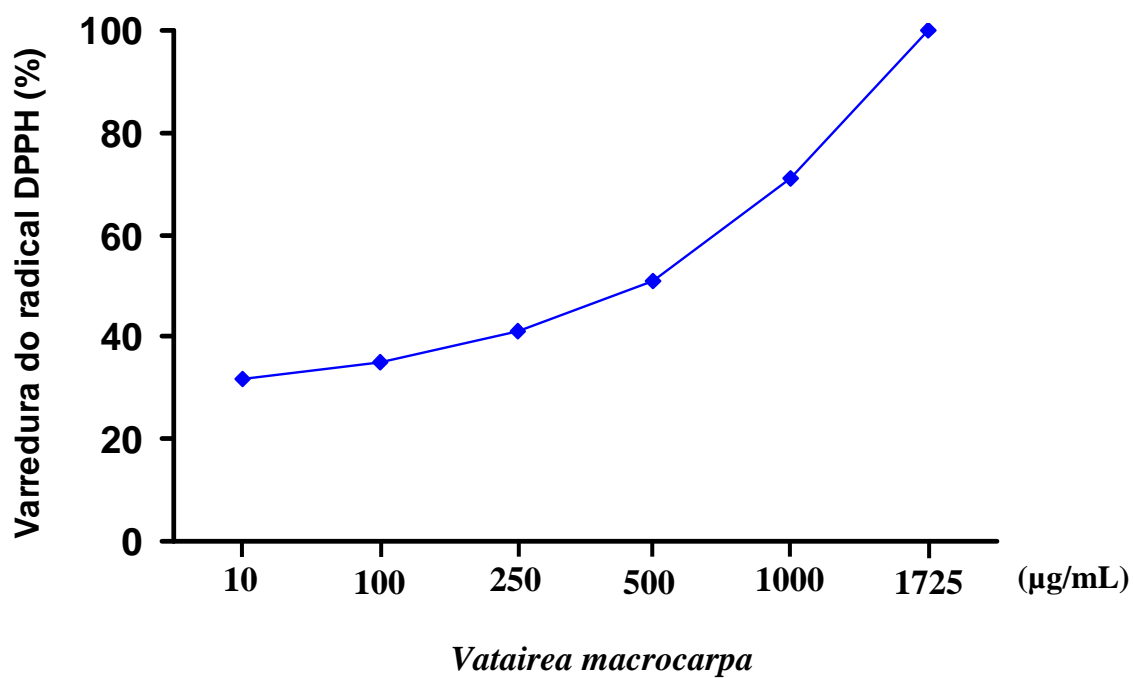
O extrato bruto metanólico de *Vatairea macrocarpa*, nas doses de 20, 100 e 500 mg/kg (195 ± 24; 288 ± 39; 244 ± 25 µg/g de tecido, respectivamente), não foi capaz de impedir a depleção dos grupos sulfidrila produzida pelo etanol (281 ± 27 µg/g de tecido) em relação ao grupo controle normal (373 ± 17 µg/g de tecido).

A N-acetilcisteína (NAC - 750 mg/kg) inibiu significativamente (p<0,001) a depleção dos grupos sulfidrila (551 ± 64 µg/g de tecido) produzida pelo etanol quando comparada ao grupo controle veículo (**Tabela 15 e Figura 12**).

Os resultados do ensaio *in vitro* que avalia a capacidade de varredura de radicais livres estão dispostos na **Figura 13**. A Concentração Efetiva que descoloriu 50% da solução de DPPH<sup>2</sup> (EC<sub>50</sub>) encontrada para o extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* foi de 465 µg/mL com coeficiente de correlação de r=0,93.



**FIGURA 12.** Efeito do extrato bruto metanólico de *Vatairea macrocarpa* sobre os níveis de grupos sulfidrilas não protéicos (NP-SH) nas lesões gástricas induzidas por etanol em ratos. Os níveis de glutathiona gástrica (NP-SH) foram analisados 1 hora após a administração oral de etanol 80%. O veículo (controle normal), extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* (20, 100 e 500 mg/kg) e NAC (750 mg/kg, i.p.) foram administrados 1 hora antes do tratamento com etanol. Cada coluna representa a média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.) de nove animais. \*\*\* $p < 0,001$  vs controle normal (ANOVA e Teste de Tukey-Kramer).



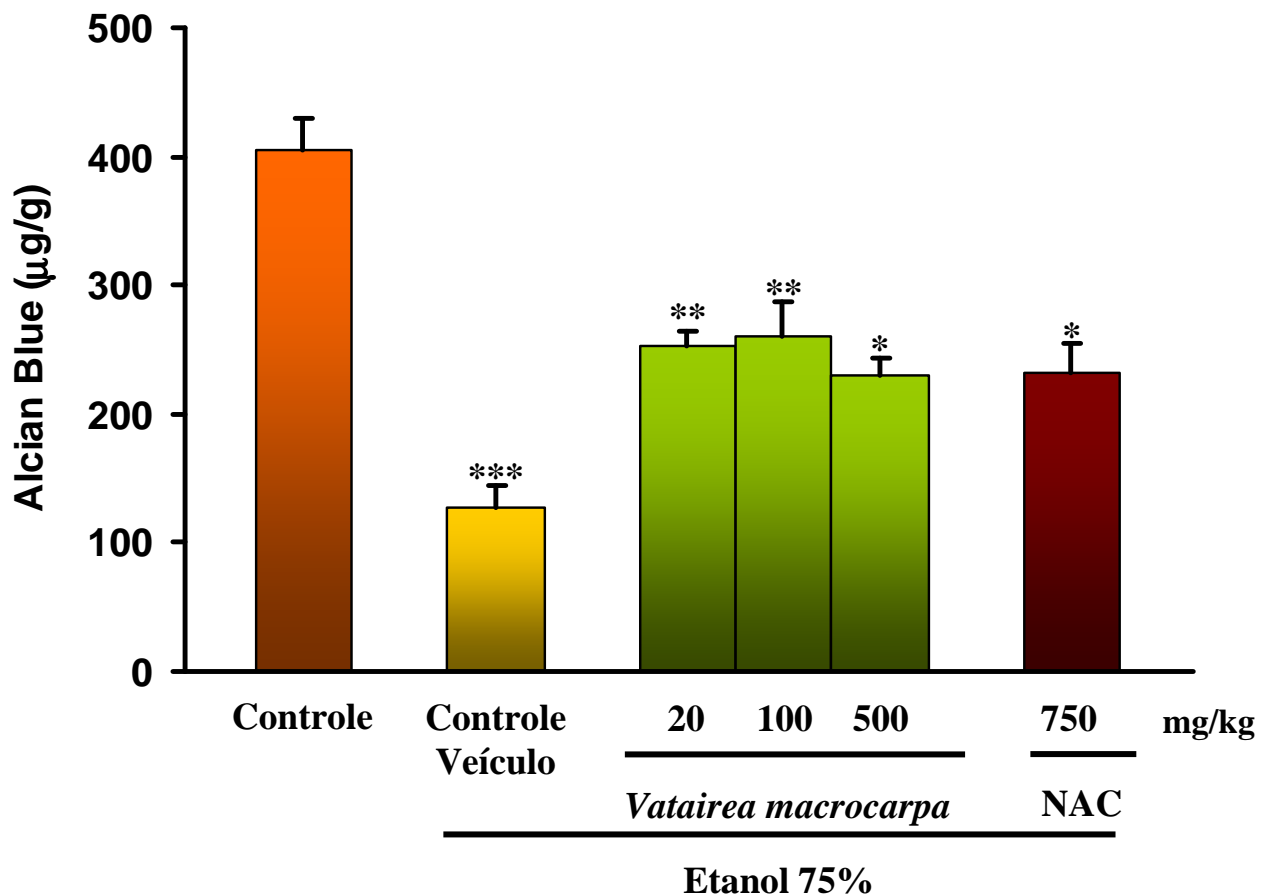
**FIGURA 13.** Efeito do extrato bruto metanólico de *Vatairea macrocarpa* sobre a varredura do radical DPPH. Cada ponto representa a média da concentração do extrato de *Vatairea macrocarpa* (µg/mL).

### 5.5.9- Dosagem do muco da parede gástrica

No grupo dos animais controle normal, a quantidade de muco foi de  $404 \pm 26,1 \mu\text{g/g}$  de tecido, enquanto que nos animais do grupo veículo tratados com etanol 75%, houve redução em 69% ( $p < 0,001$ ) do muco da parede gástrica.

O pré-tratamento com o extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* nas doses de 20, 100 e 500 mg/kg, reverteu esta ação mucolítica do etanol ( $253 \pm 10,7$ ;  $261 \pm 25,2$  e  $230 \pm 12,4 \mu\text{g/g}$  de tecido, respectivamente).

Utilizou-se como droga padrão a N- Acetilceteína (NAC – 750 mg/kg) que aumentou significativamente os níveis de muco da parede gástrica ( $231 \pm 23,1 \mu\text{g/g}$  de tecido), conforme demonstrado na **Tabela 16 e Figura14**.



**FIGURA 14.** Efeito do extrato bruto metanólico de *Vatairea macrocarpa* sobre os níveis de muco nas lesões gástricas induzidas por etanol em ratos. Os níveis de glutathiona gástrica (NP-SH) foram analisados 1 hora após a administração oral de etanol 80%. O veículo (controle normal), extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* (20, 100 e 500 mg/kg) e NAC (750 mg/kg, i.p.) foram administrados 1 hora antes do tratamento com etanol. Cada coluna representa a média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.) de nove animais. \*\*\* $p < 0,001$  vs controle normal (ANOVA e Teste de Tukey-Kramer).

## 5.6. Investigação Fitoquímica Preliminar

A análise fitoquímica do extrato bruto metanólico do cerne de *Vatairea macrocarpa* revelou a presença de Compostos fenólicos, taninos pirrogálicos, flavonóis, flavanona, esteróides livres, agliconas esteróides, quinonas e resinas, conforme demonstrado na **Tabela 8**.

**Tabela 8.** Abordagem fitoquímica preliminar obtida a partir do extrato bruto metanólico de *Vatairea macarocarpa*.

Composto químico pesquisado	Resultado
Antocianidinas e antocianinas	-
Agliconas esteróides	+
Alcalóides	-
Catequinas	-
Chalconas	-
Cumarinas	-
Esteróides	+
Flavonas	-
Flavonóis	+
Flavononas	+
Flavononóis	-
Quinonas	+
Resinas	+
Saponinas	-
Taninos pirrogálicos	+
Triterpenóides	-
Xantonas	-

Positivo (+) Negativo (-).



## 6. DISCUSSÃO

O Pantanal matogrossense caracteriza-se pela riqueza e abundância de espécies vegetais, sendo considerado um mosaico, com plantas oriundas do Chaco, Cerrado, Amazônia e Mata Atlântica (Pott & Pott, 1994). No Distrito de Pirizal observa-se a manutenção das espécies nativas no entorno da pequena comunidade. Este fato pode estar relacionado à dificuldade de acesso à localidade, principalmente no período das chuvas (outubro a abril), uma vez que esta não dispõe de estrada pavimentada.

Não existem farmácias comerciais. O suprimento de medicamentos do Sistema único de saúde (SUS) é irregular e, portanto aos seus habitantes, o conhecimento das plantas medicinais e sua utilização na prática diária são de grande valor e muitas vezes, a única opção no tratamento das enfermidades.

Foram entrevistados 38 informantes, abrangendo 12,3 % da população adulta (25 a 75 anos) do distrito de Pirizal (308 pessoas). Dos entrevistados, 83,3% foram do sexo feminino e 16,7% do sexo masculino. Dentre os entrevistados, 37 são oriundos de Mato Grosso, sendo apenas um procedente de Mato Grosso do Sul. Dentre os participantes da pesquisa, 92% pertenciam à área rural de Nossa Senhora do Livramento-MT. Estes dados estão de acordo com o censo demográfico, que aponta a maioria da população do município pertencente à área rural (Seplan 2005).

A constatação de que as indicações sobre o uso de plantas medicinais foram fornecidas em sua grande maioria por pessoas idosas, pode conferir maior confiabilidade nas informações. Para Matos (1989), os melhores informantes são as pessoas mais idosas da comunidade como mães e avós. Guarim Neto (1987) destaca que as pessoas mais idosas são detentoras de preciosas informações sobre o uso de plantas e que estas podem subsidiar o conhecimento do potencial terapêutico da flora mato-grossense e nacional.

Em relação à variável sexo, a maioria dos entrevistados foi do sexo feminino, dados semelhantes aos encontrados por Gonçalves & Martins (1998) em estudo etnobotânico realizado na mesma microrregião geográfica. Estes resultados podem dever-se ao fato de que no momento da entrevista (período diurno), os homens encontravam-se no trabalho e as mulheres envolvidas com as tarefas domésticas.

A folha foi a parte da planta mais utilizada na preparação dos “remédios caseiros”, da mesma forma como encontrado em levantamento realizado por Medeiros et al. (2004). Nas folhas da maioria das espécies vegetais encontram-se maiores concentrações dos princípios ativos, além de ser a parte vegetal de mais fácil coleta e cuja obtenção causa menos prejuízos às plantas (Gonçalves & Martins, 1998).

No tratamento da úlcera gástrica, a via de administração mais empregada foi a oral, na forma de infusos ou maceradas na água fria; ressalte-se que a forma de infuso preserva as substâncias termolábeis e é de fácil ingestão. No tratamento das inflamações, são utilizados banhos tópicos, especialmente nas inflamações do trato geniturinário.

O local de coleta das plantas predominante foi o campo (64%), visto que o Distrito está localizado em região cuja vegetação nativa está preservada em seu entorno. Os informantes, durante a coleta das plantas, relataram existir uma satisfação em adentrar na mata e que o contacto com a natureza é uma tarefa cotidiana na região e, de certa forma, reverenciada por seus moradores.

Foram citadas 49 espécies de plantas pertencentes a 47 gêneros e 32 famílias, sendo que para uma das plantas (*Caparia* sp.), a identificação da espécie ainda não foi concluída. Dentre as famílias, a que mais se destacou foi a Fabaceae, sendo esta constituída por aproximadamente 440 gêneros e cerca de 12.000 espécies, estando bem representada nas regiões tropicais (Polhill, 1981) e, segundo Pott & Pott (1994), é a família mais numerosa de plantas do pantanal.

Dentre as plantas mais citadas, para a espécie *Hyptis suaveolens*, a literatura refere-se a estudos químicos de caracterização dos polissacarídeos da semente e isolamento de óleos essenciais e diterpenóides das folhas (Aspinall et al., 1991; Azevedo et al., 2001; Chukwujekewu et al., 2005), além de ensaios farmacológicos para atividade antioxidante (Shirwaikar et al., 2003) e antiinflamatórios (Grassi et al., 2006), sem relatos de atividade antiúlcera.

Para *Waltheria indica*, Rao et al. (2005) realizaram o isolamento de flavonóides das partes aéreas da planta e ensaios farmacológicos determinando sua atividade antiinflamatória.

Em relação a *Vatairea macrocarpa*, foram isolados o ácido crisofânico e 7-hidroxi-flavona do cerne (Matos et al., 1988) e a purificação de lectina da semente (Cavada et al., 1998 ; Calvete et al., 1998). Estudos farmacológicos utilizando as sementes dessa planta mostraram atividade pró-inflamatória (Teixeira et al., 2006, Alencar et al., 2004 e Alencar et al., 2007), ao contrário da indicação popular de uso do cerne da planta como antiinflamatória, necessitando-se, portanto, de estudos farmacológicos para as atividades indicadas, utilizando o cerne na preparação dos extratos.

Nicoletti et al. (1984) isolaram uma biflavona das folhas de *Strychnos pseudoquina*; Silva et al. (2005) demonstraram atividade gastroprotetora para o extrato metanólico das folhas dessa planta. Apesar da população do distrito de Pirizal ter citado a entrecasca de *Strychnos pseudoquina* como a parte da planta que faz uso, é importante para efeitos de preservação desta espécie, continuar os estudos químico-farmacológicos com as folhas.

No caso de *Hyptis crenata*, não existem relatos de estudos químico- farmacológicos da planta.

Com base no levantamento etnobotânico e nos estudos químico-farmacológicos descritos na literatura, confirma-se o uso popular de *Hyptis suaveolens* e *Waltheria indica* para inflamação, sendo necessária a realização de ensaios farmacológicos para avaliação da

atividade antiúlcera. Em relação à *Strychnos pseudoquina*, os estudos químicos e farmacológicos pré-clínicos apontam para confirmação do uso como antiúlcera, sendo necessário aprofundar os estudos para a atividade antiinflamatória. Para a espécie *Hyptis crenata* não foram referidos na literatura estudos químico-farmacológicos para avaliar a atividade antiúlcera e antiinflamatória, sendo necessária a realização destes estudos para a validação de seus usos populares.

A abordagem etnofarmacológica quando combinada com estudos químico-farmacológicos vem sendo utilizada como estratégia para investigação de plantas medicinais, pois possibilita maior chance de sucesso na pesquisa e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (Di Stasi, 1996). Segundo Giliani & Rahman (2005), a seleção de produtos naturais como as plantas usadas na etnomedicina e a triagem de seus extratos por atividade farmacológica podem levar a identificação de novos medicamentos para o tratamento de várias doenças.

No presente estudo, a partir da informação popular de utilização de plantas como antiúlcera e antiinflamatórias selecionou-se cinco plantas, sendo elas *Hyptis crenata* Pohl, *Hyptis suaveolens* (L.) Poit, *Waltheria indica* L., *Strychnos pseudoquina* St. Hil. e *Vatairea macrocarpa* (Benth) Ducke para a triagem anti-edema utilizando os modelos de carragenina e dextrana e antiúlcera pelos modelos de etanol e indometacina. Estas plantas foram selecionadas por tratarem-se de espécies nativas que ainda não haviam sido investigadas no Laboratório de Farmacologia de Produtos Naturais da UFMT.

O modelo de edema de pata em ratos induzido por carragenina têm sido utilizado para avaliar a inflamação aguda por possuir elevado grau de reprodutibilidade e o agente flogístico não possuir efeitos sistêmicos (Winter et al., 1962). A bradicinina e as prostaglandinas são tidas como os principais mediadores químicos da inflamação neste modelo (Vinegar et al., 1987). Segundo Martin et al. (1994), existe uma variedade de

eicosanóides formados em resposta a administração da carragenina, sendo eles prostaglandinas (PGF<sub>2</sub> $\alpha$  e PGE<sub>2</sub>), prostaciclina, tromboxano B<sub>2</sub> e leucotrienos B<sub>4</sub>.

O edema de pata induzido por dextrana também é útil para detectar o efeito anti-edema de diversas substâncias. Há evidências sugerindo que este modelo envolve a mediação de histamina e serotonina, que contribuem para aumentar a permeabilidade vascular e o extravasamento de fluido (Lo et al. 1982).

Na triagem anti-edematogênica do presente estudo, nenhuma das plantas selecionadas demonstrou atividade no modelo de edema de pata induzido por carragenina. Porém, no modelo de edema de pata induzido por dextrana, *Hyptis suaveolens* e *Strychnos pseudoquina* demonstraram inibição significativa do edema. Provavelmente, o mecanismo desta atividade esteja relacionado aos mediadores histamina e serotonina.

Na triagem anti-úlceras, utilizou-se os modelos de úlcera gástrica induzida por etanol e indometacina.

Nenhuma das plantas demonstrou atividade anti-úlceras no modelo de lesões gástricas induzidas por indometacina.

Dentre as cinco plantas testadas, demonstraram efeito anti-úlceras no modelo de úlcera por etanol, os extratos metanólicos de *Hyptis crenata*, *Strychnos pseudoquina*, *Hyptis suaveolens* e *Vatairea macrocarpa*, sendo que esta última, por apresentar o melhor perfil de inibição das lesões, foi selecionada para o aprofundamento dos estudos anti-úlceras.

No modelo de úlcera por etanol, o extrato de *Vatairea macrocarpa* previniu as ulcerações, reduzindo significativamente as lesões nas doses de 20, 100 e 500mg/kg, de maneira não dose-dependente.

A ulceração gástrica pelo etanol é decorrente da interação de múltiplos fatores, destacando-se uma grande produção de radicais livres na mucosa gástrica, diminuição do muco protetor, decréscimo na motilidade gástrica e diminuição da produção endógena de

compostos sulfidrilas, modulação pelo sistema de óxido nítrico e outros fatores como a participação de aferentes nervosos sensíveis a capsaicina (Sobue et al., 2003; Konturek et al., 2003). Recentemente têm-se postulado a gastroproteção exercida pelo peptídeo grelina, cujas evidências apontam para um efeito gastroprotetivo mediado pela liberação endógena de NO vasodilatador a partir dos nervos sensoriais sensíveis a capsaicina (Sibilia et al. 2003; Brzozowski et al., 2004).

O extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* também demonstrou efeito preventivo, reduzindo as das ulcerações nos modelos de isquemia-reperfusão e etanol acidificado. Estes modelos estão relacionados à intensa produção de radicais livres, capazes de provocar dano tecidual. Segundo Wada (1996 e 1997), as maiores fontes de espécies reativas de oxigênio na mucosa gástrica, em especial do radical superóxido, são a atividade da xantina oxidase e os leucócitos polimorfonucleares ativados.

Os radicais livres são considerados iniciadores da peroxidação lipídica e capazes de provocar desestruturação das membranas celulares, bem como a formação de complexos com proteínas intracelulares, assim como dano irreversível no DNA e morte celular, (Yu et al., 2005).

Buscando avaliar a atividade antioxidante do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa*, realizou-se a determinação da capacidade de varredura de radicais livres utilizando o 1,1-difenilpicrilhidrazina (DPPH) bem como a determinação dos níveis de compostos sulfidrilas não protéicos da mucosa gástrica.

O extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* exibiu propriedade de varredura de radicais livres, sendo a  $EC_{50}$  de 465  $\mu\text{g/mL}$ , obtida da reta de regressão referente à descoloração do DPPH ( $r=0,96$ ), portanto, parte do efeito antiúlcera observado pode estar relacionado a esta atividade.

O extrato de *Vatairea macrocarpa* não produziu alterações significativas nos níveis de compostos sulfidrilas na mucosa gástrica indicando incapacidade do extrato de promover ação citoprotetora direta sobre a mucosa gástrica. No entanto, para a determinação do exato mecanismo antioxidante de *Vatairea macrocarpa* são necessários estudos posteriores que visem verificar sua influência na ação de enzimas antioxidantes assim como seu papel na peroxidação lipídica e na produção de óxido nítrico.

A ação antiulcerogênica de *Vatairea macrocarpa* foi avaliada no modelo de úlcera crônica por ácido acético. Este modelo está relacionado com mecanismos de reparo tecidual e a inibição das lesões é promovida por agentes terapêuticos que estimulam a epitelização ou granulação do tecido estomacal (Takagi et al., 1969). Neste modelo, o extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* agravou o quadro ulceroso na maior dose, podendo estar relacionado à atividade pró inflamatória do EMVm.

Dentre os fatores endógenos considerados agressivos para a mucosa gástrica destacam-se o ácido clorídrico, pepsina, enzimas pancreáticas e bile, presentes no suco digestivo (Allen et al., 1988).

Para avaliar a influência do extrato de *Vatairea macrocarpa* na produção do ácido clorídrico estomacal realizou-se a determinação secreção basal aumentada por ligadura pilórica e por betanecol.

O extrato de *Vatairea macrocarpa* promoveu redução apenas do volume de secreção basal, sem alterar os demais parâmetros secretórios, indicando que o efeito antiúlcera demonstrado independe de sua ação anti-secretória ácida. Na secreção induzida por betanecol, o extrato não alterou os parâmetros secretórios, podendo-se afirmar que o efeito antiúlcera do extrato independe de ação anti-muscarínica.

Existem diversos mecanismos envolvidos na proteção da mucosa gástrica e duodenal das agressões produzidas por diversos fatores lesivos da mucosa gástrica. Para essa

proteção, a produção de muco e bicarbonato, assim como a participação das prostaglandinas e do fluxo sanguíneo local desempenham papéis preponderantes.

O muco constitui uma barreira protetora da mucosa gastrointestinal contra as agressões exercidas pelo HCl e pepsina (Wallace, 1989) formando um fino revestimento sobre as células superficiais da mucosa protegendo as células subjacentes das forças mecânicas da digestão e impedindo a difusão de íons  $H^+$  da luz para a membrana apical das células epiteliais (Robert et al., 1984; Allen et al., 1988), podendo também auxiliar na remoção de radicais livres potencialmente lesivos (Hiruma-Lima et al., 2006).

O extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* promoveu elevação significativa nos níveis de muco da parede gástrica, podendo ser um dos mecanismos de gastroproteção evidenciado neste estudo.

Visando avaliar influências farmacocinéticas do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa*, realizou-se a determinação do trânsito intestinal. O extrato não afetou a motilidade gastrointestinal, mesmo na maior dose. Esta informação se confirma pelo ensaio de toxicidade aguda quando, mesmo na dose de 5.000mg/kg não foram observadas alterações na motilidade, pois os animais não apresentaram diarreia. Pode-se, portanto inferir que, em função da não influência no trânsito gastrointestinal, o extrato não promoverá alterações na fisiologia deste sistema no que se refere aos processos absorptivos.

A análise fitoquímica preliminar detectou a presença de flavonóis, flavonas, taninos, esteróides, quinonas e resinas. Há relatos na literatura apontando que taninos e flavonóides são metabólitos com comprovada ação antiulcerogênica (Repetto & Llesuy, 2002; Borrelli & Izzo, 2000; Chatopadhyay et al.; 2006). Também há relatos demonstrando atividade antiulcerogênica de esteróides, quinonas e resinas (Kanter et al, 2006; Schmeda-Hirschmamm et al., 2005 ; Oliveira et al. 2004, Lima et al., 2006; )



Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que o efeito antiulcerogênico do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* é mediado pela atividade de varredura de radicais livres e do aumento da produção de muco. Além disso, que o efeito antiúlcera do EMVm não está relacionado à atividade antissecretória ácida, assim como não está relacionada com a produção de compostos sulfidrilas não protéicos da mucosa gástrica.

## 7. CONCLUSÃO

A partir do estudo realizado com os extratos das plantas selecionadas e o extrato bruto metanólico de *Vatairea macrocarpa*, podemos concluir que:

❖ O levantamento etnobotânico identificou cinco plantas medicinais mais utilizadas no tratamento das afecções gástricas e antiinflamatórias pela população do distrito de Pirizal - MT, sendo elas *Hyptis suaveolens*, *Waltheria indica*, *Strychnos pseudoquina*, *Hyptis crenata* e *Vatairea macrocarpa*;

❖ O extrato bruto metanólico de *Vatairea macrocarpa* foi selecionado na triagem farmacológica por apresentar melhor perfil farmacológico dentre todas as plantas estudadas;

❖ O extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* não exibe potencial tóxico para camundongos mesmo em altas concentrações (toxicidade aguda - 14 dias), tendo em vista não ter sido possível estabelecer a DL<sub>50</sub>;

❖ O extrato metanólico *Vatairea macrocarpa* demonstrou atividade antiúlcera em modelos de lesão gástrica aguda (etanol, etanol acidificado e isquemia-reperfusão), entretanto agravou as lesões no modelo de úlcera crônica (ácido acético);

❖ O extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* promoveu redução apenas do volume de secreção basal sem alterar os demais parâmetros secretórios, indicando que o efeito antiulcerogênico do extrato independe de sua ação sobre a acidez gástrica;

❖ Por não alterar os parâmetros de secreção gástrica induzida por betanecol, pode-se afirmar que o efeito antiúlcera do EMVm independe de ação antimuscarínica;

❖ O extrato metanólico *Vatairea macrocarpa* promoveu elevação nos níveis de muco da parede gástrica e atividade de varredura de radicais livres, entretanto não alterou os níveis de compostos sulfidrilas não protéicos na mucosa.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abboud, C.F.; Wayland, H.; Paulsen, G. & Guth, P.H. 1988. Microcirculatory stasis precedes tissue necrosis in ethanol induced gastric mucosal injury in the rat. *Digestive diseases and sciences* 33(7): 872- 877.
- Abdel Salam, O.M.; Czimmer, J.; Debreceni, A.; Szolcsanyi, J.& Mozsik, G. 2001. Gastric mucosal integrity: gastric mucosal blood flow and microcirculation. An overview. *The Journal of Physiology. Paris* 95: 105-127.
- Alencar N.M.; Assreuy, A.M.; Havt, A.; Benevides, R.G.; de Moura, T.R.; de Sousa, R.B.; Ribeiro, R.A.; Cunha, F.Q. & Cavada, B.S. 2007. *Vatairea macrocarpa* (Leguminosae) lectin activates cultured macrophages to release chemotactic mediators. *Naunyn-Schmiedeberg's. Archives of Pharmacology* 374(4): 275-82.
- Alencar, N.M.; Assreuy, A.M.; Criddle, D.N.; Souza, E.P.; Soares, P.M; Havt, A.; Aragao, K. S.; Bezerra, D.P.; Ribeiro, R.A. & Cavada, B.S. 2004. *Vatairea macrocarpa* lectin induces paw edema with leukocyte infiltration. *Protein and Peptide Letters* 11(2): 195-200.
- Alencar, M.N.; Assreuy, A.M.; Alencar, V.B.; Melo, S.C.; Ramos, M.V.; Cavada, B.S.; Cunha, F.Q. & Ribeiro, R.A. 2003. The galactose- binding lectin from *Vatairea macrocarpa* seeds induces in vivo neutrophil migration by indirect mechanism. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 35(12): 1674-1681.
- Alexiades, M.N. & Sheldon, J.W. 1996. *Ethnobotanical Research: A. Field manual*. Bronx, New Yor, The New York Botanical Garden.
- Allen, A.; Leonard, A.J. & sellers, L.A. 1988. The mucus barrier. *The Journal of Clinical Gastroenterology* 10(1): 593-598.
- Amorozo, M.C. M. 1996. A abordagem etnobotânica na pesquisa de plantas medicinais. In di Stasi, L.C. (Org) *Plantas medicinais Arte e ciência - um guia de estudo interdisciplinar*. São Paulo. Editora da Universidade Estadual Paulista. Cap 5, p.47-68.
- Andreo, M.A., Ballesteros, K.V.R., Hiruma-Lima, C.A., Rocha, L.R.M., Souza Brito, A.R.M. & Vilegas, W. 2006. Effect of mouriri pusa extracts on experimentally induced gastric lesions in rodents: Role of endogenous sulfhydryls compounds and nitric oxide in gastroprotection. *Journal of ethnopharmacology* 107: 431-441.

- Aspinall, G. O.; Capek, P.; Carpenter, R. C. Gowda, D. C.; Szafranek, J. 1991. A novel 1-fuco-4-O-methyl-D-glucurono-D-xylan from *Hyptis suaveolens*. Carbohydrate Research 214 (1): 107-113.
- Ayada, K.; Oguri, S.; Yamaguchi, K.; Kumagai, K. & Endo, Y. 2003. Elevation of histidine decarboxylase activity in the stomach of mice by ulcerogenic drugs. 2003. European journal of pharmacology 460: 63-69.
- Azevedo, N.R.; Campos, I.F.; Ferreira, H.D.; Portes, T.A .; Santos, S.C.; Seraphin, J.C.; Paula, J.R.; Ferri, P.H. 2001. Chemical variability in the essential oil of *Hyptis suaveolens*. Phytochemistry 57 (5): 733-736.
- Balestieri, F.M.P. 2006. Imunologia. Monole, 799p
- Baltrons, M.A.; Pedraza, C.; Sárdon, T.; Navarra, M. & Garcia, A. 2003. Regulation os NO dependent cyclic GMP formation by inflammatory agents in neural cells. Toxicology letters 139: 191-198.
- Borrelli, F. & Izzo, A.A. 2000. The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. Phytoterapy research 14: 581-591.
- Brasil. 2006. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política Nacional de Plantas medicinais e fitoterápicos.-BRASÍLIA: Ministério da Saúde.
- Brzozowski, T.; Konturek, P.C.; Konturek, S.J.; Kwiecien, S.; Drozdowicz, D.; Bielanski, W.; Pjado, R.; Ptak, A.; Nikiforuk, A.; Pawlik, W.W. & Hahn, E.G. 2004. Exogenous and endogenous ghrelin in gastroprotection agaist stress induced gastric damage. Regulatory peptides 20(1-3): 39-51.
- Caballero, J. 1979. La etnobotânica. In: A. Barrera (ed). La etnobotânica: três pontos de vista y una perspectiva. Xalapa, INREB. p 27-30.
- Calvete, J.J.; Santos, C.F.; Mann, K.; Grangeiro, T.B.; Nimtz, M.; Urbanke, C. & Cavada, B.S. 1998. Amino acid sequence, glycan structure, and proteolytic processing of the lectin of *Vatairea macrocarpa* seeds. FEBS Letters 425(2): 286-92.
- Camargo, M.T.L.A. 1985. A Medicina popular - aspectos metodológicos para pesquisa: garrafadas, objeto de pesquisa, componentes vegetais de origem vegetal, animal e mineral. São Paulo, ALMED.
- Carvalho, J.C.T. 2004. Fitoterápicos anti-inflamatórios: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas. Tecmedd. Ribeirão Preto-SP.

- Castañeda, A.; Vilela, R.; Chang, L. & Mercer, D.W. 2000. Effects of intestinal ischemia/reperfusion injury on gastric acid secretion. *Journal of Surgical Research* 50(1): 88-93.
- Cavada, B.S.; Santos, C.F.; Grangeiro, T.B.; Nunes, E.P.; Sales, P.V.; Ramos, R.L; de Sousa, F.A.; Crisostomo, C.V. & Calvete, J.J. 1998. Purification and characterization of a lectin from seeds of *Vatairea macrocarpa* Duke. *Phytochemistry* 49(3): 675-80.
- Chattopadhyay, I.; Bandyopadhyay, U.; Biswas, K.; Maity, P.; Banerjee, R.K. 2006. Indomethacin inactivates gastric peroxidase to induced reactive oxygen mediated gastric mucosal injury and curcumin protects it by preventing peroxidase inactivation and scavenging reactive oxygen. *Free radical biology & medicine* 40: 1397- 1408.
- Chukwujekwu, J.C.; Smith, P.; Coombes, P.H.; Mulholland, D.A.; Vanstaden, J. Antiplasmodial diterpenoid from the leaves of *Hyptis suaveolens*. 2005. *Journal of ethnopharmacology* 102 (2): 295-297.
- Corne, S.J.; Morrissey, S.M. & Woods, R.J. 1974. A method for the quantitative estimation of gastric barrier mucus. *The Journal of Physiology* 242: 116-117.
- Di Stasi, L.C. (Org) 1996. *Plantas medicinais Arte e ciência-um guia de estudo interdisciplinar*. São Paulo Editora da Universidade Estadual Paulista.p.47-68.
- Djahanguiri, B. 1969. The production of acute gastric ulceration by indomethacin in the rat. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 4: 265- 267.
- Fauconneau, B.; Waffo-Teguo, P.; Huguet, F.; Barrier, L.; Decendit, A. & Merillon, J.M. 1997. Comparative study of radical scavenger and antioxidant properties of phenolic compounds from *Vitis vinifera* cell cultures using in vitro tests. *Life sciences* 61(21) 2103-2110.
- Ferreira, J.C.V. 2001. *Mato Grosso e seus municípios*. Secretaria de Estado da Educação. 660 p.
- Filaretova, L.; Tanaka. A.; Miyazawa, T.; Kato, S. & Takeuchi, K. 2002. Mechanisms by which endogenous glucocorticoid protects against indomethacin-induced gastric injury in rats. *American Journal Physiological gastrointestinal liver* 283:G1082-G1089.
- Gharzouli, K.; Gharzouli, A.; Amira, S. & Khennoouf, S. 1999. Prevention of ethanol induced gastric lesions in rats by natural honey and glucose- fructose- sucrose- maltose mixture. *Pharmacological research* 39(2) 151-156.
- Giliani, .H. & Rahman, A.U. 2005. Trends in pharmacology. *Journal of ethnopharmacology* 100: 43-49.

- Glavin, G.B. & Szabo, S. 1992. Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. *The faseb Journal*. 6:825-831.
- Gonçalves, M. I. A. & Martins, D. T. O. 1998. Plantas medicinais usadas pela população do município de Santo Antônio de Leverger, Mato Grosso, Brasil. *Revista Brasileira de Farmácia* 79 (3/4): 56-61.
- Gracioso, J.S.; Vilegas, W.; Hiruma-Lima, C.A. & Souza Brito, A.R.M. 2002. Effects of tea from *Turnera ulmifolia* L. on mouse gastric mucosal support the Turneraceae as a new source of antiulcerogenic drugs. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 25: 487-491.
- Grassi, P.; Urias-Reyes, T. S.; Sosa, S.; Tubaro, A., Hofer, O.; ZitterL-Eglseer, K. 2006. Anti-inflammatory activity of two diterpenes of *Hyptis suaveolens* from El Salvador. *Zeitschrift Für. Naturforschung* 61(3-4): 165-70.
- Guarim Neto, G. 1987. Plantas utilizadas na medicina popular do Estado de Mato-Grosso. Brasília. CNPq. Assessoria editorial, 58p.
- Guerrero, C.P; Martin, M.J. & Marhuenda, E. 1994. Prevention by rutin of gastric lesions induced by etanol in rats: role of endogenous prostaglandins. *General pharmacology* 25(3): 575- 580.
- Hiruma-Lima, C.A.; Santos, L.C.; Pellizzon, C.H.; Silveira, G.G.; Vasconcelos, P.C.P.; Vilegas, W. & Souza Brito, A.R.M. 2006. *Qualea grandiflora*, a brasilian cerrado medicinal plant presentes an important antiulcer activity. *Journal of Ethnopharmacology* 104: 207-214.
- Jainu, M. & Devi, C.S.S. 2006. Gastroprotective action of *Cissus quadrangularis* extract against NSAID induced gastric ulcer: role of proinflammatory cytokines and oxidative damage. *Chemico-biological interactions*. 161: 262-270.
- Jorge, S.S.A, & Morais, R.G. 2003. Etnobotânica de plantas medicinais. In: Coelho, M.F.B., Costa Junior, P.; Dombroski, J.L.D. In: Diversos olhares em etnobiologia, etnoecologia e plantas medicinais. Cuiabá:unicen.
- Kanter, M.; Coskun, O. & Ulsal, H. 2006. The antioxidative and antihistaminic effect of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on ethanol-induced gastric mucosal damage. *Archives of Toxicology* 80(4): 217-224.
- Khattab, M.M.; Gad, M.Z. & Abdalhah, D. 2001. Protective role of nitric oxide in indomethacin induced gastric ulceration by a mechanism independent of gastric acid secretion. *Pharmacological research* 43:463-467.

- Kim, H. & Kim, K.H. 2001. Role of nitric oxide and muçus in isquemia/reperfusion induced gastric mucosal injury in rats. *Pharmacology* 62: 200-207.
- Komori, M.; Tsuji, S.; Sun, W.; Tsujii, M.; Kawai, N.; Yasumaru, M.; Kakiuchi, Y.; Kimura, A.; Sasaki, Y.; Higashiyama, S.; Kawano, S. & Hiri, M. 2002. Gastrin enhances gastric mucosal integrity through cyclooxygenase 2 upregulation in rats. *American journal physiological gastrointestinal liver* 283: G1368-G1378.
- Konturek, P.C.; Brzozowski, T.; Kania, J.; Konturek, S.J. & Hahn, E.G. 2003. Nitric oxide releasing aspirin protects gastric mucosal against ethanol damage in rats with funcional ablation of sensory nerves. *Inflammation research* 52: 359-365.
- Konturek, P.C.; Brzozowski, T.; Walter, B.; Burnat, G.; Hess, T.; Hahn, E. G. & Konturek, S.J. 2006. Gherlin induced gastroprotective agaist ischemia reperfusion injury involves an activation of sensory afferent nerves and hyperemia mediated by nitric oxide. *European journal of pharmacology* 536 (1-2): 171-181.
- Kruskal, W.H. & Wallis, W.A. 1952. Use of ranks in one criterion variance analysis. *J. Amer. Statis. Ass.* 47 : 583- 621.
- Kwieciente, S.; Brzozowski, T. & Konturek, S. J. 2002. Effect of reactive oxygen species action on gastric mucosa in various models of mucosal injury. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 53(4): 761-773.
- Lajoie, S.; Sirois, J. & Doré, M. 2002. Induction of ciclo-oxygenase 2 expression in naturally occurring gastric ulcer. *Journal of histochemistry & cytochemistry* 50(7): 923-933.
- Lévi-Strauss, C. 1989. *O pensamento selvagem*. Campinas: Papirus Editora.
- Lima, Z.P.; Severi, J.A.; Pellizzon, C.H.; Brito, A.R.M.S.; Solis, P.N.; Cáceres, A.; Girón, L.M.; Vilegas, W. & Hiruma-Lima, C.A. 2006. Can the aqueous decoction of mango flowers be used as an antiulcer agent? *Journal of Ethnopharmacology* 106(1): 29-37.
- Lorenzi, H. 2002. *Árvores brasileiras - Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas do Brasil*. Vol.2.2. Nova Odessa, SP:
- Lo, T.N.; Almeida, A.P. & Beaven, M.A. 1982. Dextran and carrageenan evoke different inflammatory responses in rat with respect to composition of infiltrates and effect of indomethacin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 221: 261-267.
- Macedo, M.; Pinto, A.S. & Somavilla, N. 1998. *Guia do Herbário Central da UFMT*. Cuiabá: UFMT.
- Maciel, M.A.M.; Pinto, A.C. & Veiga Júnior, V.F. 2002. Plantas medicinais: A necessidade de estudos multidisciplinares. *Química Nova* 25(3): 429-438.



- Malone, M.H. Pharmacological approaches to natural product and evaluating. In: Wasner, H. & Walf, F.L.P. 1977. Natural products and plant drugs with pharmacological, biological or terapeutical activity. Spring Verlag, Berlin, p.23-56.
- Martin, G.J. 1995. Ethnobotany: A methods manual. London, Ed. Chapman & Hall.
- Martin, S.W.; Stevens, A.J.; Brennan, B.S.; Davies, D.; Rowland, M. & Houston, J.B. 1994. The six old rat air pouch model of inflammation: carактерization of the inflammatory response to carrageenan. *Journal of Pharmaceutical and Toxicology Methods* 32: 139-147.
- Martins, A.C.M; Monteiro, A.M.O.; Havt, A.; Barbosa, P.S.F.; Soares, T.F.; Evangelista, J.S.A.M.; de Menezes, D.B.; Fonteles, M.C.; Teixeira, E.H.; Pinto, V.P.T.; Nascimento, K.S.; Alencar, N.M.N.; Cavada, B.S. & Monteiro, H.S.A. 2005. Renal effects induced by the lectin from *Vatairea macrocarpa* seeds. *Journal of pharmacy and pharmacology* 57 (10). 1329-1334.
- Martins D.T.O.; Lima, J.C.S.; Rao, V.S.N. 2002. The acetone soluble fraction from bark extract of *Stryphnodendron adstringes* (Mart.) Coville inhibits gastric acid secretion and experimental gastric ulceration in rats. *Phytoterapy research* 16: 427-431.
- Matos, F.J.A.; Aguiar, L. M. B. A. & Silva, M. G. V. 1988. Constituintes químicos e atividade antimicrobiana de *Vatairea macrocarpa* Duke. *Acta Amazonica* 18 (1-2): 351-352.
- Matos, F.J.A. 1988. Introdução a fitoquímica experimental. Imprensa Universitária da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 128p.
- Matos, F. J. A. 1989. Plantas medicinais. Guia de seleção e emprego de plantas medicinais do nordeste do Brasil. Vol.1. IOCE-Fortaleza-CE.
- Medeiros, M.F.T.; Fonseca, V. S.; Andreato, R.H.P. 2004. Plantas medicinais e seus usos pelos sitiantes da reserva de Rio das Pedras, Mangaratiba, RJ, Brasil. *Acta Botanica Brasilica* 18 (2): 391-399.
- Michiels, C. 2003. Endothelial cell functions. *Journal of cellular physiology* 196: 130-143.
- Mizui, T. & Doteuchi, M. 1983. Effect of poliamines on acidified etanol induced gastric lesions in rats. *Japanese journal of pharmacology* 33: 939-945.
- Morais, R.G.; Jorge, S.S.A. & Guarim Neto, G. 2003. Pesquisas regionais com informações sobre plantas medicinais. IN: Coelho, M.F.B.; Costa Junior, P. ; Dombroski, J.L.D. In: Diversos olhares em etnobiologia, etnoecologia e plantas medicinais. Cuiabá: unicen.
- Napolitano, D.R.; Mineo, J.R.; de Souza, M.A.; de Paula, J.E.; Espindola, L.S. & Espindola, F.S. 2005. Down modulation of nitric oxide production in murine macrophages treated

- with crude plants extracts from the brazilian cerrado. Journal of ethnopharmacology 99: 37-41.
- Nergard, C.S.; Diallo, D.; Inngjerdindgen, K.; Michaelsen, T.E.; Matsumoto, T.; Kijohara, H.; Yamada, H. & Paulsen, B.S. 2005. Medicinal use of *Cochlospermum tinctorium* in Mali anti ulcer, radical scavenging and immunomodulating activities of polymers in the aqueous extract of the roots. Journal of ethnopharmacology 96: 255-269.
- Nicoletti, M.; Goulart, M.O.; de Lima, R.A.; Goulart, A.E.; Delle Monache, F.; Marini Bettolo, G. B. 1984. Flavonoids and alkaloids from *Strychnos pseudoquina*. Journal of Natural Products 47(6): 953-957.
- Oates, P.J. & Hakkiman, J.P. 1988. Studies on the mechanism of ethanol induced gastric ulcer damage in rats. Gastroenterology 94: 10-21.
- Odabasoglu, F.; Cakir, A., Suleyman, H.; Aslan, A.; Bayr, Y. ; Halici, M. & Kaza, C. 2006. Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. Journal of ethnopharmacology 103 (1): 59-65.
- Oga, S. 2003. Fundamentos de toxicologia. 2 ed. São Paulo: Atheneu.
- Oliveira, H.C. 2005. Atividade antidiabética do extrato bruto etanólico da *Vatairea macrocarpa* em ratos. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Mato Grosso.
- Oliveira, F. A.; Vieira Júnior, G.M.; Chaves, M.H.; Almeida, F.R.C.; Florêncio, M.G.; Lima Jr, R.C.P.; Silva, R.M.; Santos, F.A.; Rao, V.S.N. 2004. Gastroprotective and anti-inflammatory effects of resin from *Protium heptaphyllum* in mice and rats. Pharmacological research 49: 105-111.
- Paiva, L.A.F.; Gurgel, L.A.; Campos, A.R.; Silveira, E.R. & Rao, V.S.N. 2004. Attenuation of ischemia/reperfusion induced intestinal injury by oleo resin from *Copaifera langsdorffii* in rats. Life sciences 75: 1979-1987.
- Parente, L. & Parretti, M. 2003. Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the spotlight. Biochemical pharmacology. 65: 153-159.
- Pasa, M.C.; Soares, J.J. & Guarim Neto, G. 2005. Estudo etnobotânico da comunidade de Conceição-Açu (alto da bacia do rio Aricá Açu, MT, Brasil) Acta Botânica Brasílica. 19 (2): 195-207.
- Pawlik, M.; Ptak, A.; Pajdo, R.; Konturek, P.C.; Brzozowski, T. & Konturek, S.J. 2001. Sensory nerves and calcitonin gene related peptide in the effectt of ischemic preconditioning on acute and chronic gastric lesions induced by ischemia- reperfusion. 2001. Journal of physiology and pharmacology 52 (4). 569-581.

- Pinho, C. de F. 2000. Interações ambientais, cotidianos e educação da comunidade do Pirizal-Pantanal de Mato Grosso. Cuiabá. Dissertação (mestrado)-Universidade Federal de Mato Grosso.
- Pinho, J.P. 2005. Riqueza de espécies, padrões de migração e biologia reprodutiva de aves em quatro ambientes florestais do Pantanal de Poconé, MT. Tese de doutorado.UFMG/Belo Horizonte.
- Polhill, R. M. 1981. Papilionoideae. Royal Botanic Gardens.Kew.192-208. *In* Oliveira, D. M. T. 2001. Morfologia comparada de plântulas e plantas jovens de leguminosas arbóreas nativas: espécies Phaseoleae, Sophorae, Swartzieae e Tephrosieae. Revista Brasileira de Botânica. 24(1): 85-97.
- Pott, V.J. & Pott, A. 1994. Plantas do Pantanal. EMBRAPA-CPAP, Brasília, 320 p.
- Rao, C.V.; Ojha, S.K.; Radhakrishnan, K.; Govindarajan, R.; Rastogi, S.; Mehrotra, S. & Pushpangadan, P. 2004. Antiulcer activity of *Ulteria salicifolia* rhizome extract. Journal of ethnopharmacology 91: 243-249.
- Rao, Y .K.; Fang, S. H.; Tzene, Y. M. 2005. Inhibitory effects of the flavonoids isoleted from *Waltheria indica* on the production of NO, TNF $\alpha$  and IL-2 in activated macrofages. Biological & Pharmaceutical Bulletin 28(5): 912-915.
- Repetto, M.G. & Llessuy, S.F. 2002. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcer. Brazilia Journal of Medical and Biological Research 35 (5) 523-534.
- Robert, A.; Nezamis, J.E.; Lancaster, C. & Hauchar, A.J. 1979. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Gastroenterology 77: 433-443.
- Robert, A.; Bottcher, W.; Golanska, E. & Kauffman, G.L. 1984. Lack of correlation between mucus gel thickness and gastric cytoprotection in rats. Gastroenterology 86: 670-674.
- Sachs, G.; Munson, K.; Hall, K.; Hersey, S.J. 1990. Gastric H+K+ atpase as a therapeutic target in peptic ulcer disease. Digestive Disease and Sciences. 35: 1537-1544.
- Sairam, K.; Priyambada, S.; Aryya, N.C.; Goel, R.K. 2003. Gastroduodenal ulcer protective activity of *Asparatus racemosus*: an experimental, biochemical and histological study. Journal of ethnopharmacology 83: 1-10.
- Sartori, N.T.; Canepelle, D.; Souza Jr, P.T. & Martins, D.T.O. 1999. Gastroproctetive effect from *Calophyllum brasiliense* Camb. Bark on experimental gastric lesions in rats and mice. Journal of ethnopharmacology 67: 149-156.
- Sedlak, J. & Lindsay, R.H. 1968. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. Analytical Biochemical 25:192-205.

- Secretaria de Estado de Planejamento de Mato Grosso. 2005. Anuário Estatístico de Mato Grosso-2004. Vol.26. Cuiabá. Seplan-MT.
- Sibilia, V.; Rindi, G.; Pagani, F.; Rapetti, D.; Torsello, A.; Campanini, N.; Deghenghi, R. & Netti, C. 2003. Ghrelin protect against ethanol induced gastric ulcer in rats: studies on mechanisms of action. *Endocrinology* 144: 353-359.
- Silva, M.A.; Rafacho, B.P.; Hiruma-Lima, C.A.; Rocha, L.R.M.; Santos, L.C.; Sinnomiya, M.; Souza-Brito, A.R.M.; Vilegas, W. 2005. Evaluation of *Strychnos pseudoquina* St. Hil. Leaves extract on gastrointestinal activity in mice. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 53(8): 881-885.
- Sistema de Informações da Atenção Básica em Saúde (SIAB). 2005.
- Shay, H.; Komarov, S.A.; Fels, S.S.; Meranze, D.; Gruenstein, M. & Siplet, H. 1945. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* 5: 43-61.
- Schmeda-Hirschmann, G.; Astudillo, L.; Rodríguez, J.; Theoduloz, C. & Yáñez, T. 2005. Gastroprotective effect of the Mapuche crude drug *Araucaria araucana* resin and its mais constituents. *Journal of Ethnopharmacology* 101(1-3) : 271-276.
- Shirwaikar, A.; Shenoy, R.; Udupa, A.L.; Udupa, S.L.; Shetty, S. 2003. Wound healing property of ethanolic extract of leaves of *Hyptis suaveolens* with supportive role of antioxidant enzymes. *Indian Journal Experimental Biology* 41(3): 238-241.
- Sobue, M.; Joh, T.; Oshima, T.; Suzuki, H.; Seno, K.; Kasugai, K.; Nomura, T.; Ohara, H.; Yokoyama, Y. & Itoh, M. 2003. Contribution of capsaicin sensitive afferent nerves of rapid recovery from ethanol induced gastric epithelial damage in rats. *Journal of gastroenterology and hepatology* 18: 1188-1195.
- Stickney, J.C. & Northup, D.W.; 1959. Effect of gastric emptying upon propulsive motility of small intestine in rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 101: 582.
- Stucki, J.C. & Thompson, C.R. 1958. A screening procedure for substances which inhibit dextran edema in the rat. *American Journal of Physiology* 193 (2) 275-282.
- Szelenyi, I. & Brune, K. 1988. Possible role of oxygen free radicals in ethanol induced gastric mucosal damage in rats. *Digestive disease and sciences* 33 (7): 865-877.
- Tanaka, A.; Mizoguchi, H. Hase, S.; Miyazawa, T. & Takeuchi, K. 2001. Intestinal protection by lafutidine, a histamine H2 receptor antagonist, against indomethacin-induced damage in rats- role of endogenous nitric oxide. *Med.Sci.Monit.* 7 (5):869-877.

- Takagi, K.; Okabe, S.; Saziki, R. 1969. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Japanese Journal of Pharmacology* 19: 418-426.
- Teixeira, E.H.; Napimoga, M.H.; Carneiro, V.A.; de Oliveira, T.M.; Cunha, R.M.; Havt A.; Martins, J.L.; Pinto, V.P.; Goncalves, R.B. & Cavada, B.S. 2006. In vitro inhibition of Streptococci binding to enamel acquired pellicle by plant lectins. *Journal of Applied Microbiology* 101(1): 111-116.
- Takeuchi, K.; Araki, H.; Umeda, M.; Komoike, Y. & Suzuki, K. 2001. Adaptative gastric protection is mediated by prostaglandin EP1 receptors: A study using rats and knockout mice. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 292 (3): 1160-1165.
- Tukey, J.W. 1953. *The problem of multiple comparison*. Princeton University, New Jersey.
- Uchida, M., Matsueda, K.; Shoda, R.; Muraoka, A. & Yamato S. 2001. Nitric oxide donating compounds inhibit HCl –induced gastric mucosal lesions mainly via prostaglandin. *Japanese Journal of Pharmacology* 85:133-138.
- Uno, H.; Arakawa, T.; Fukuda, T.; Yu, H.; Fujiwara, Y.; Higuchi, K. Inoue, M. & Kobayashi, K. 1997. Nitric oxide stimulates prostaglandin synthesis in cultured rabbit gastric cells. *Prostaglandins* 53:153-162.
- Ustün, O.; Ozçelik, B.; Akyön, Y.; Abbasoglu, U.; Yesilada, E. 2006. Flavonoids with anti *Helicobacter pylori* activity from *Cistus laurifolius* leaves. *Journal of ethnopharmacology* 108(3): 457-461.
- Vinegar, R; Truax, J. F.; Selph, J. L.; Johnston, P. R.; Venable, A. L. & Mackenzie, K. K. 1987. Pathway to carrageenan-induced inflammation in hind limb of the rat. *Federation Proceedings* 46:118-126.
- Wada, K.; Kamisaki, Y.; Kitano, M.; Kishimoto, Y.; Nakamoto, K. & Itoh, T. 1996. A new gastric model induced by ischaemia-reperfusion in the rat: role of leukocytes on ulceration in rat stomach. *Life Science* 59: 295-301.
- Wada, K.; Kamisaki, Y.; Kentaro, N.; Kishimoto, Y.; Ashida, K. & Itoh, T. 1997. Effect of plaunotol on gastric injury induced by ischaemia-reperfusion in rats. *Journal of pharmacy and pharmacology* 49: 903-907.
- Wallace, J.L. 1989. Gastric resistance to acid: is the mucus- bicarbonate barrier functionally redundant? *The American Journal of Physiology* 256: G31-8.
- Warner, T.D. & Mitchell, J.A. 2004. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *The FASEB Journal* 18: 790-804.

- West, S.D.; Helmer, K.S.; Chang, L.K.; Cui, Y.; Greeley, G.H.; Mercer, D. W. 2003. Cholecystokinin secretagogue-induced gastroprotection: role of nitric oxide and blood flow. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and liver Physiology* 294 : 399-410.
- Winter, C.A.; Risley, E.A.; Nuss, G.W. 1962. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an for antiinflammatory drugs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 3: 544-547.
- Yu, Y.M.; Chang, W.C.; Wu, C.H.; Chiang, S.Y. 2005. Reaction of oxidative stress and apoptosis in hiperlipdemic rabbits by ellagic acid. *Journal of Nutritional Biochemistry* 16: 675-681.
- Zapata-Colindres, J.C.; Zepeda-Gomez, S.; Montano-Loza, A.; Vazquez-Ballesteros, E.; Jesus-Villalobos, J.; Valdovinos-Andraca, F. 2006. The association of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease. *Canadian Journal of gastroenterology* 20(4): 277-280.

# **ANEXOS**

# QUESTIONÁRIO

## ROTEIRO DE PERGUNTAS DO LEVANTAMENTO ETNOBOTÂNICO

Nº \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### ENTREVISTADOR:

#### 1- Dados pessoais

Nome:

Idade: (anos) Data de nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sexo: ( ) masculino Feminino ( )

Naturalidade: \_\_\_\_\_ ( ) área rural ( ) área urbana

#### 2- Dados sobre o uso das plantas

### ANTI-ÚLCERA

(úlceras- gastrite-estomacal- dor no estômago- azia- queimação- sangramento gástrico)  
(urça- lanção-empachão- digestão)

Nome popular da (s) planta (s) mais utilizada (s): \_\_\_\_\_

Parte utilizada: ( ) .casca do caule ( ) .casca da raiz ( ) .Raiz ( ) .Folha  
( ) .Flor ( ) .Semente ( ) .Planta inteira ( ) .outras

Quem mais usa: ( ) .Criança ( ) .Homens ( ) .Mulheres

### Modo de preparo

Planta coletada na água : ( ) . Fria ( ) .Quente Planta fervida em água ( ) .Sim ( ) . Não

Planta colocada: ( ) . vinho ( ) .aguardente ( ) . álcool ( ) .Sumo

### Via de administração

Bebe- se : ( ) . Frio ( ) .Quente



.Faz-se banho  .Assento  . Outras partes  . Todo corpo

Põe- se no local afetado  .Sim  . Não  .Inala-se o vapor  . Cheira-se

### **Onde se consegue as plantas**

. Horta caseira  . Arredores  . Comércio

.Cultivada  Com parentes ou amigos  .Nativa

### **ANTI-INFLAMATÓRIA**

( – inflamação -dores- reumatismo sinusite-)

( infecção por dentro-machucadura- ferida-dor no pé-inchaço )

Nome popular da (s) planta (s) mais utilizada (s): \_\_\_\_\_

Parte utilizada:  .casca do caule  .casca da raiz  .Raiz  . Folha

.Flor  .Semente  . Planta inteira  . outras

Quem mais usa:  .Criança  . Homens  .Mulheres

### **Modo de preparo**

Planta coletada na água :  . Fria  .Quente Planta fervida em água  .Sim  . Não

Planta colocada:  . vinho  .aguardente  . álcool  .Sumo

### **Via de administração**

Bebe- se :  . Frio  .Quente

.Faz-se banho  .Assento  . Outras partes  . Todo corpo

Põe- se no local afetado  .Sim  . Não  .Inala-se o vapor  . Cheira-se

### **Onde se consegue as plantas**

. Horta caseira  . Arredores  . Comércio

.Cultivada  Com parentes ou amigos  .Nativa

**Tabela 9.** Efeito do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* no modelo de úlcera gástrica induzida por isquemia-reperusão em ratos.

GRUPOS	DOSE (mg/kg)	Índice de úlcera gástrica (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )
Controle (veículo)	---	22,7(17;35) ***
<i>V. macrocarpa</i>	20	3,5(0;8,5)
	100	8,5(6;16,2)
	500	11(6,2;14)
Cimetidina	100	5,5(0;20)*

Os resultados são expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M) para 8 animais. \*\*\*p<0,001 \*p<0,05 vs controle normal (ANOVA e Teste de Dunnett).

**Tabela 10.** Efeito do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* no modelo de úlcera gástrica induzida por ácido acético em ratos.

GRUPOS	DOSE (mg/kg)	Área de lesão gástrica (mm <sup>2</sup> )
Controle normal	---	32,3 ± 4,4
<i>V. macrocarpa</i>	20	12,9 ± 3,8
	100	16,5 ± 4,4
	500	62,5 ± 9,3**
Cimetidina	100	5,5 ± 2,5*

Os resultados são expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) para 8 animais. \*\*p<0,01 \*p<0,05 vs controle normal (ANOVA e Teste de Tukey Kramer).

**Tabela 11.** Efeito do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol acidificado (0,15M HCl/50% etanol) em camundongos.

GRUPOS	DOSE (mg/kg)	Área de lesão gástrica (mm <sup>2</sup> )
Controle normal	---	18,1 ± 2,9
<i>V. macrocarpa</i>	20	14,5 ± 1,7
	100	9,7 ± 1,3*
	500	12,6 ± 1,3
Ranitidina bismutada	50	10,4 ± 1,4*

Os resultados são expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.) para 8 animais. \*p<0,05 vs controle normal (ANOVA e Teste de Dunnett).

**Tabela 12.** Efeito do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* e cimetidina sobre o volume secretório, acidez e pH gástrico em ratos com piloro ligado.

<b>GRUPOS</b>	<b>DOSE (mg/kg)</b>	<b>Volume Secretório (mL)</b>	<b>Acidez Total (mEq/4h)</b>	<b>pH</b>
Controle	---	3,4 ± 0,4	3,0 ± 0,5	1,6 ± 0,1
<i>V. macrocarpa</i>	20	3,0 ± 0,4	2,7 ± 0,3	1,7 ± 0,1
	100	2,6 ± 0,3	3,1 ± 0,3	1,6 ± 0,2
	500	1,8 ± 0,3*	3,1 ± 0,3	2,3 ± 0,4
Cimetidina	100	1,7 ± 0,4*	1,0 ± 0,7*	2,0 ± 0,1

Os resultados são expressos como média ± erro padrão da Média (E.P.M) para 8 animais.. \*p<0,05 vs controle normal (ANOVA e Teste de Dunnett).

**Tabela 13.** Efeito do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* e cimetidina sobre o volume secretório, acidez e pH gástrico em ratos induzida por betanecol.

<b>GRUPOS</b>	<b>DOSE (mg/kg)</b>	<b>Volume Secretório (mL)</b>	<b>Acidez Total (mEq/4h)</b>	<b>pH</b>
Controle	---	6,0 ± 0,3	2,3 ± 0,1	1,3 ± 0,02
<i>V. macrocarpa</i>	20	5,1 ± 0,6	2,0 ± 0,4	1,2 ± 0,4
	100	5,0 ± 0,6	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,3
	500	3,8 ± 0,4	2,2 ± 0,3	1,7 ± 0,3
Cimetidina	100	4,3 ± 0,7	0,7 ± 0,2**	1,7 ± 0,1

Os resultados são expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) para 8 animais.\*\*p<0,01 vs controle normal (ANOVA e Teste de Dunnett).

**Tabela 14.** Efeito do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* e meperidina no trânsito gastrointestinal em camundongos.

<b>GRUPOS</b>	<b>DOSE (mg/kg)</b>	<b>Trânsito Gastrintestinal (%)</b>
Controle normal	---	59,0 ± 3,7
<i>V. macrocarpa</i>	20	60,9 ± 2,7
	100	55,0 ± 2,2
	500	70,0 ± 4,3
Meperidina	25	25,8 ± 2,7***

Os resultados são expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) para 8 animais. \*\*\*p<0,001 vs controle normal (ANOVA e Teste de Tukey Kramer).

**Tabela 15.** Efeito do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* sobre os níveis de grupos sulfidrilas não protéicos (NP-SH) no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol em camundongos.

<b>GRUPOS</b>	<b>DOSE (mg/kg)</b>	<b>NP-SH (µg/g tecido)</b>
Controle (veículo)	---	373 ± 17,1
Controle (etanol)	---	281 ± 27,7
<i>V. macrocarpa</i>	20	195 ± 24,1
	100	288 ± 39
	500	244 ± 25,1
NAC	750	551 ± 64,8***

Os resultados são expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) para os níveis gástricos de glutathiona (NP-SH) de 8 animais. \*\*\*p<0,001 vs controle normal (ANOVA e Teste deTukey Kramer).



**Tabela 16.** Efeito do extrato metanólico de *Vatairea macrocarpa* sobre o muco da parede gástrica.

<b>GRUPOS</b>	<b>DOSE (mg/kg)</b>	<b>NP-SH (µg/g tecido)</b>
Controle (veículo)	---	404 ± 26,1
Controle (etanol)	---	127 ± 16,8***
<i>V. macrocarpa</i>	20	253 ± 10,7**
	100	261 ± 25,2**
	500	230 ± 12,4*
NAC	750	231 ± 23,1*

Os resultados são expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M) para os níveis do muco gástrico de 8 animais. \*\*\*p<0,001\*\*p<0,01 \*p<0,05 vs controle normal (ANOVA e Teste deTukey Kramer ).

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)