

Atividade antiulcerogênica do extrato etanólico de *Licania macrophylla* Benth

Priscila Faimann Sales*
Patrícia de Almeida Nóbrega*
Alessandra Azevedo do Nascimento*
Felipe Ricardo Ferreira Brito Corrêa**
Giovanna Nascimento de Veiga Cabral**
Egina Gonçalves da Silva***

824



O Mundo da Saúde, São Paulo - 2019;43(4): 814-833
Atividade antiulcerogênica do extrato etanólico...

Resumo

A espécie *Licania macrophylla* Benth, conhecida popularmente como “anauerá”, “anuera”, “anoerá”, “ana-wyra” e “wayãpi” amplamente encontrada na Amazônia, onde comunidades ribeirinhas utilizam diferentes partes da planta para como o tratamento de amebíase, distúrbios disentéricos, ação cicatrizante e anti-inflamatória. O presente estudo tem como objetivo investigar a atividade gastroprotetora do extrato etanólico da casca do caule de *L. macrophylla* em animais experimentais. Para tanto, foram realizados modelos experimentais distintos para a indução da úlcera gástrica como o etanol absoluto (99,5%), etanol acidificado (60%/0, 3M de HCl), e o modelo de drogas anti-inflamatórias não esteroidais (indometacina). Neste estudo para os modelos experimentais etanol absoluto e acidificado foram utilizados Camundongos Swiss fêmeas 25-30g para o modelo de drogas anti-inflamatórias não esteroidais foram utilizados ratos Wistar fêmeas 200-300g. Cada modelo experimental foi dividido em grupos de cinco (5) animais para cada doses testadas do extrato de *L. macrophylla* (100, 250 e 625 mg/kg), bem como para o grupo controle negativo (veículo) e positivo (carbenoxolona), todas as administrações foram realizadas via oral, obedecendo a uma relação de volume de no máximo 10 ml/kg de peso corporal para camundongos e de 100ml/kg para ratos. Após cada experimento, os estômagos foram avaliados para determinação dos seguintes parâmetros: área total da lesão, percentagem de úlcera, índice de lesões ulcerativas; percentagem de cura. A análise estatística foi realizada pelo teste ANOVA one-way seguido do pós-teste de Dunnett, considerando os valores significativos quando $p < 0,05$. O extrato etanólico de *L. macrophylla* apresentou efeito gastroprotetor contra as lesões gástricas induzidas pelo etanol absoluto, reduzindo significativamente nas doses (250 e 625 mg/kg) os parâmetros estabelecidos, promovendo uma porcentagem de cura de (53,76%±5,71 e 84,15%±1,89). Para o protocolo experimental realizado com o etanol acidificado os resultados mostraram que os animais tratados com o extrato etanólico de *L. macrophylla* nas doses de (250 e 625mg/kg) diminuiu significativamente ao analisar os parâmetros estabelecidos, obtendo como porcentagem de cura de (52,34%±4,83 e 83,86%±2,46). O extrato etanólico de *L. macrophylla* no modelo de indução de lesão gástrica por anti-inflamatório não esteroide, foi capaz de reduzir significativamente para todas as doses testadas (100, 250 e 625 mg/kg) os parâmetros estabelecidos, com porcentagem de cura (%) de (84,46%±1,33; 75,00%±3,71 e 72,27%±2,06). Em conclusão, o extrato de *L. macrophylla* apresenta ação antiulcerogênica nos modelos de indução por etanol absoluto e acidificado, bem como para o modelo de úlcera induzido por drogas anti-inflamatórias não esteroidais com expressiva atividade gastroprotetora.

Palavras-chave: Plantas medicinais. Extrato bruto. Anauerá. Úlcera gástrica.

INTRODUÇÃO

As úlceras gástricas são lesões que ocorrem na parede do estômago tendo como características sangramentos e perfurações¹, são distúrbios progressivos que possuem grande impacto sobre a qualidade de vida do

paciente².

O surgimento das úlceras gástricas é considerado um processo multifatorial que decorre do desequilíbrio entre os fatores agressores e os protetores da mucosa. Em

DOI: 10.15343/0104-7809.20194304814833

*Universidade Federal do Amapá - PPGCS/UNIFAP. Macapá/AP, Brasil.

**Universidade Federal do Amapá/UNIFAP. Macapá- AP, Brasil.

***Faculdade Estácio de Macapá. Macapá- AP, Brasil.

E-mail: pfaimann@gmail.com





meio aos fatores agressores há a secreção de ácido, pepsina e radicais livres que se originam a partir de estímulos relacionados a condições de vida como o estresse, fumo, álcool, uso contínuo de drogas anti-inflamatórias não esteroidais - DAINEs, ingestão de determinados alimentos e presença da *Helicobacter pylori*. Dentre os fatores protetores temos a barreira de muco, bicarbonato, óxido nítrico (NO), fluxo sanguíneo, prostaglandinas e defesa antioxidante^{2,3}.

O tratamento das úlceras baseia-se no restabelecimento do equilíbrio dos fatores protetores e agressores visando a eliminação da dor, promovendo a cicatrização e prevenindo o aparecimento de úlceras recorrentes. Com o avanço do entendimento da patogênese das úlceras pépticas surgiram várias classes de medicamentos como os inibidores da bomba de prótons (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) antagonistas do receptor H₂ (cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina), antibióticos nos casos de infecção por *H. pylori* (amoxicilina). Outros fármacos surgiram para atuar na proteção da mucosa como agentes citoprotetores (carbenoxolona, sucralfato, bismuto coloidal) e o (misoprostol) análogo das prostaglandinas^{4,5}.

A terapia medicamentosa para o tratamento da úlcera gástrica confirma alto índice de reincidências da patologia, além de apresentar significativos efeitos colaterais⁶. Contudo, a procura por novas substâncias derivadas de produtos naturais tem sido uma das principais fontes de descoberta de novos fármacos com potencial efeito terapêutico mais eficaz e seguro. As plantas medicinais são fontes de compostos bioativos, como flavonoides, alcaloides, terpenos, taninos, carotenoides e compostos fenólicos. Tais compostos contêm diversas atividades biológicas, destacando-se especialmente compostos como flavonoides, terpenóides e taninos, aos quais é atribuída a atividade antiulcerogênica⁷.

A espécie *Licania macrophylla* Benth, pertencente à família *Chrysobalanaceae*, conhecida popularmente como “anauerá”, “anuera”, “anoerá”, “ana-wyra” e “wayãpi”, é uma árvore de grande porte que pode atingir até 30 m de altura. Na Amazônia é utilizada popularmente para várias finalidades, como

potente antidiarreico, na ação cicatrizante de ferimentos, para tratamento de amebíase e na atividade anti-inflamatória. Segundo a literatura não foram reportados relatos de sua atividade antiulcerogênica^{8,9,10,11}.

A espécie *L. macrophylla* apresenta em sua composição química compostos como flavanóides, chalconas e auronas, quinonas, esteróides livres e taninos^{8,9,12}. Em estudo realizado com o extrato metanólico das cascas do caule e folhas de *L. macrophylla* apresentou atividade contra cepas bacterianas testadas com *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*⁹. Devido o possível potencial terapêutico desta espécie, este estudo levanta o seguinte problema: o extrato etanólico da espécie possui atividade gastroprotetora?

MATERIAIS E MÉTODOS

As cascas do caule da espécie *L. macrophylla* foram coletadas em um terreno de várzea na comunidade do Maracá, localizada no rio Urubuzinho, nas seguintes coordenadas (Lat. 0°24'46.83 S Long. 51°27'5.36 O), 32km de distância partindo do Município de Mazagão Velho-AP via fluvial. O material para estudo foi encaminhado para o Laboratório de Experimentação Animal (LEA), da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). Foi preparada exsiccata para a identificação da espécie e depositada no Herbário Amapaense (HAMAB) do Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá (IEPA), Macapá-AP.

Para a obtenção do extrato etanólico de *L. macrophylla* as cascas do caule sofreram secagem em estufa a 40° C, por 72h. O material foi fragmentado e triturado em moinho de facas e transformado em pó, o qual passou por um processo de maceração a frio utilizando como solvente etanol na proporção 1 kg de pó para cada 5L de etanol (1:5, peso/volume) com agitação a cada 24h, durante 7 dias. A solução extrativa obtida foi filtrada e concentrada em rota evaporador a uma temperatura próxima a 50° C, obtendo-se um extrato viscoso que foi armazenado em recipiente para a evaporação



residual do solvente até a obtenção do extrato seco/bruto de *L. macrophylla* (EELM). O extrato obteve um rendimento de 10,6%. Para a realização do experimento o extrato foi pesado e solubilizado em uma solução de (DMSO 5%) para a obtenção de diferentes concentrações.

Drogas e Reagentes Utilizados

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

Animais

Foram utilizados ratos Wistar (*Rattus norvegicus*) fêmeas pesando entre 200-300 gramas (n=25) e Camundongos Swiss (*Mus musculus albinus*) fêmeas com 6-7 semanas de vida, pesando 25-30 gramas (n=50). Os animais foram provenientes do Centro Multidisciplinar para Investigações Biológicas na Área da ciência de Animais de Laboratório- CEMIB da Universidade de Campinas- UNICAMP. Os animais foram mantidos em caixas plásticas em uma sala experimental por um período de 7-10 dias, sob condições controladas de temperatura (23 ± 2 oC), umidade ($50 \pm 10\%$), 12 horas de ciclo claro-escuro, com acesso *ad libitum* a ração da marca Presence® e água filtrada, para a realização dos experimentos.

Para a eutanásia dos animais após os experimentos foi utilizado Ketamina e Xilasina 40 e 5 mg/kg respectivamente assim como para a anestesia, administrados via intraperitoneal, de acordo com o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal, Resolução Normativa Nº 13, de 20 de setembro de 2013. Os descartes das carcaças procederam conforme o item 1.6 do Manual de Cuidados e Procedimentos com Animais de Laboratório da FCF-IQ/USP de 2013.13

Delineamento Experimental

Na avaliação da atividade antiulcerogênica

do extrato foram realizados experimentos de indução de úlcera gástrica com base em fatores etiológicos da doença no homem como etanol absoluto, etanol acidificado, AINEs. Cada modelo experimental conteve seus respectivos grupos controles negativo/veículo (Dimetilsulfóxido-DMSO 5%), controle positivo (carbenoxolona 200 mg/kg) e grupos testes com três níveis de dose (100, 250, 625 mg/kg) do EELM. Os animais submetidos a jejum foram mantidos em gaiola especial com tela de arame ao fundo (para evitar coprofagia).

Ao fim de cada protocolo experimental os estômagos foram retirados, abertos através da grande curvatura, lavados em solução fisiológica (NaCl a 0,9%) e escaneados para a obtenção das imagens (escâner HP G4050). Após o escaneamento as imagens obtidas foram analisadas utilizando o software específico "EARP" para medir as áreas de lesões e determinar os seguintes parâmetros: (a) área total da lesão (ATL), (b) porcentagem de área de lesão em relação à área do estômago total, (c) índice de lesões ulcerativas (ILU); (d) porcentagem inibição ou cura¹⁴.

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

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

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

(c) Índice de Lesões Ulcerativas (ILU);

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

Nível 2: ulcerações de 1 a 3mm^2

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

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

(d) Porcentagem Inibição ou Cura;

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



Modelo de Indução de Úlcera por Etanol absoluto

Os animais foram divididos aleatoriamente em 5 grupos (n=5) de camundongos Swiss. Para seus respectivos tratamentos foi utilizado a carbenoxolona 200 mg/kg (controle positivo), veículo (controle negativo) e o extrato EELM nas doses de (100, 250 e 625 mg/kg - teste). Cada tratamento foi administrado por via oral obedecendo a uma relação de no máximo 10 ml/kg. Após 60 minutos do tratamento foi administrado 100 ml/kg do agente lesivo (etanol 99,5%) em todos os animais por via oral. Transcorrido 60 minutos da administração do agente lesivo, todos os animais foram eutanasiados e os estômagos abertos para a análises dos estômagos e determinação dos parâmetros¹⁵.

Modelo de Indução de Úlcera por Etanol acidificado

Após 24 horas de jejum os animais, camundongos Swiss, foram divididos em 5 grupos (n=5) um grupo de animais recebeu carbenoxolona 200 mg/kg (controle positivo), outro grupo recebeu veículo (controle negativo) e os demais o extrato EELM nas doses (100, 250 e 625 mg/kg - teste). Todos os tratamentos foram realizados por via oral. Após 50 minutos foi administrado etanol acidificado (etanol 60%/0,3M de HCl) 100 mL/kg de peso. Após 60 minutos da administração do agente lesivo, os animais foram eutanasiados para a retirados os estômagos e determinação dos parâmetros¹⁶.

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

Para realização do experimento, após 24 horas de jejum os animais foram divididos em 5 grupos (n=5) de ratos Wistar. Os tratamentos foram realizados respectivamente com carbenoxolona 200 mg/kg (controle positivo) e veículo (controle negativo) e o EELM nas doses de (100, 250 e 625 mg/kg - teste), por via oral. Após 1h e 30 minutos foi administrado o agente indutor indometacina (100 mg/kg), por via oral e 0,2 mL de cetoprofeno (intramuscular). Os animais foram eutanasiados 12 horas após o estímulo lesivo para a retirada dos estômagos e determinação dos parâmetros¹⁷.

Análise Estatística

Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m, o teste de normalidade e homogeneidade foram realizados, a distribuição dos dados foi normal para a utilização do teste paramétrico de Análise de Variância uma via (ANOVA one-way) seguida pelo pós-testes de Dunnett para comparações múltiplas. Os valores foram considerados significativos quando $p < 0,05$. O programa utilizado para estas análises foi GraphPad Prism versão 5.01.

Considerações Éticas

Os protocolos de tratamentos a serem realizados neste estudo foram submetidos à Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Amapá CEUA/UNIFAP, aprovado sob parecer 0019/2017.

RESULTADOS

Úlceras Gástricas Induzidas por Etanol Absoluto

Os resultados obtidos apresentaram uma redução significativa nas doses do EELM de (250 e 625 mg/kg) nos parâmetros avaliados como a Área Total Lesionada (ATL), o Índice de Lesão Ulcerativa (ILU) e Percentagem de Úlcera (%), frente aos tratados com veículo. Ao calcular a Percentagem de Cura (%) obteve-se especialmente (53,76 %) para a

dose de 250 mg/kg e (84,15%) para a dose de 625 mg/kg, conforme pode ser observado na Figura 1, Gráfico 1 e Tabela 1.

Úlceras Gástricas Induzidas por Etanol Acidificado

Os animais tratados com EELM nas doses de (250 e 625mg/kg) tiveram uma redução significativa da Área Total Lesionada (ATL), Índice de Lesão Ulcerativa (ILU) e Percentagem

de Úlceras (%) ao comparar com o grupo de animais tratados com o veículo. Para a Percentagem de Cura (%) obteve-se (20,27%) para a dose de 100mg/kg, (54,34%) para a dose de 250 mg/kg e (83,86%) para a dose de 625 mg/kg, conforme pode ser observado na Figura 2, Gráfico 2 e Tabela 2.

Úlceras Gástricas Induzidas por Anti-inflamatórios não Esteroidais (AINES)

Quanto ao modelo de indução de úlceras gástricas com o agente lesivo anti-inflamatório não esteroidal (indometacina

100mg/kg + cetoprofeno 0,2mL), ao avaliar a Área Total lesionada, Índice de Lesão Ulcerativa (ILU), Percentagem de Úlceras (%) o extrato etanólico de *L. macrophylla* (EELM) reduziu de forma significativa todas as doses testadas respectivamente (100, 250, 625 mg/kg) quando comparado ao controle negativo. Para a Porcentagem de Cura (%) foi possível aferir para a dose de 100 mg/kg com (84,45%), para a dose de 250 mg/kg com (75,00%) e para a dose de 625 mg/kg foi de (72,26%) conforme a Figura 3, Gráfico 3 e Tabela 3.

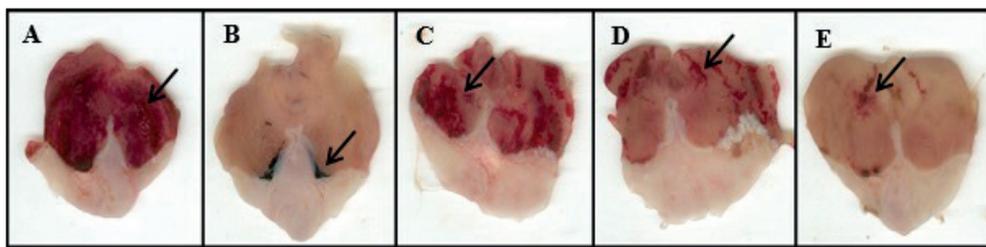
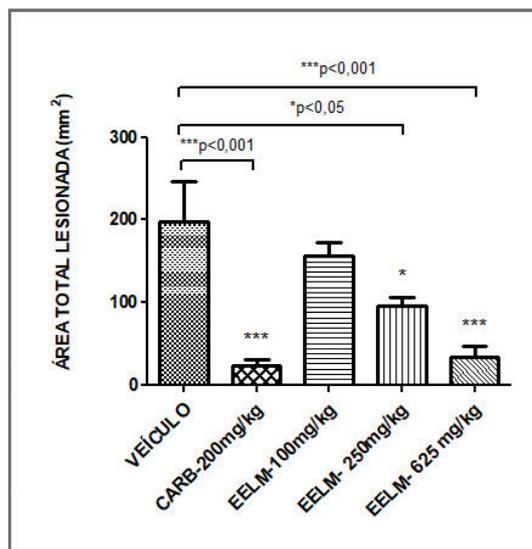


Figura 1 – Imagens dos estômagos após indução de úlcera por etanol absoluto, (A) controle negativo; (B) controle positivo; (C) EELM 100 mg/kg; (D) EELM 250 mg/kg; (E) EELM 625 mg/kg.

Gráfico 1 – Resultado do parâmetro área total lesionada (mm²) no modelo de úlceras gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos.



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

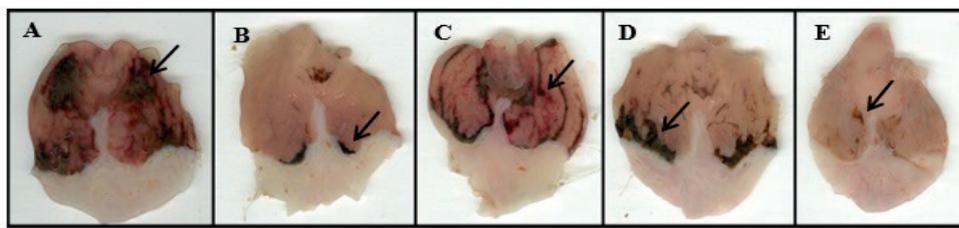
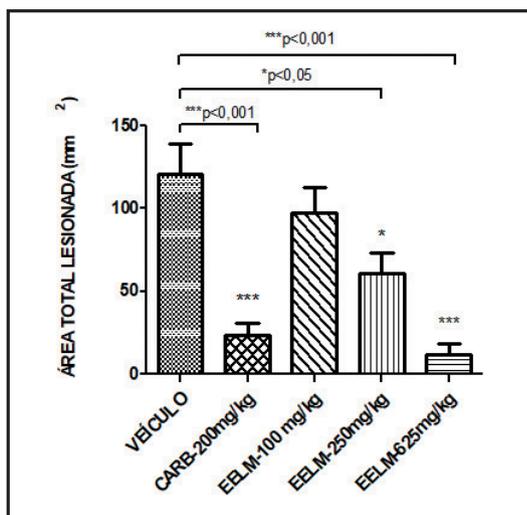


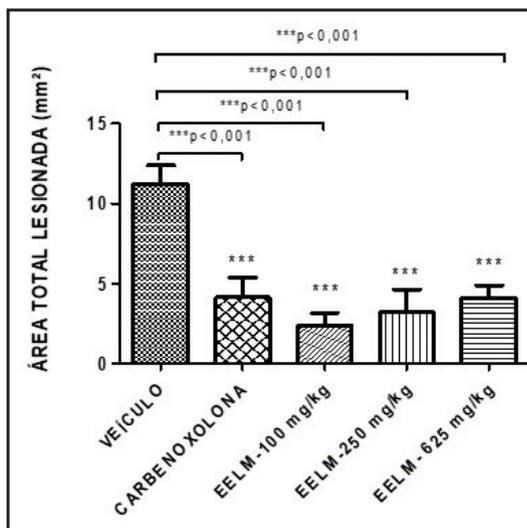
Figura 2 – Imagens dos estômagos após indução de úlcera por etanol acidificado, (A) controle negativo;(B) controle positivo; (C) EELM 100 mg/kg; (D) EELM 250 mg/kg; (E) EELM 625 mg/kg.

Gráfico 2 – Efeito do modelo de úlceras gástricas induzida por etanol acidificado em camundongos, sobre o parâmetro área total lesionada (mm²).



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

Gráfico 3 – Parâmetro área total lesionada (mm²) no modelo de úlceras gástricas induzida por AINE's em ratos.



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

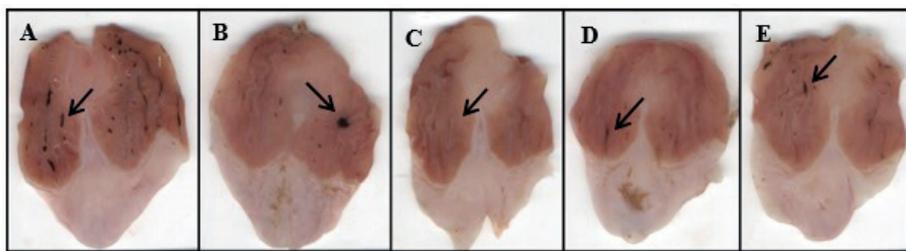


Figura 3 – Imagens dos estômagos após indução de úlcera por (indometacina + cetoprofeno), (A) controle negativo; (B) controle positivo (C) EELM 100 mg/kg; (D) EELM 250 mg/kg; (E) EELM 625 mg/kg.

Tabela 1 – Modelo de úlceras gástricas induzida por etanol absoluto em camundongos, sobre os parâmetros ILU, % de Úlceras e % de Cura.

Tratamento (v.o)	I.L.U	% de Úlceras	% de Cura
VEÍCULO	586,38±19,11	62,64±11,53	0,0±0,00
CARBENOXOLONA	62,72±3,90+++	8,90±2,83***	21,42%±8,45
EELM 100	460,76±4,47	46,87±3,95	21,42%±8,45
EELM 250	271,17±5,64+	31,84±3,92*	53,76%±5,71
EELM 625	92,92±5,82+++	10,79±1,88***	84,15%±1,89

Os resultados foram expressos como média ± e.p.m (n=5, por grupo). Foi utilizada a Análise de Variância de uma via (ANOVA), seguido do teste de Dunnett: +++p<0,001 comparação do controle negativo (Veículo) vs. (CARB 200mg/kg) controle positivo, ILU. +p<0,05 (EELM na dose 250mg/kg) vs. (Veículo), ILU. +++p<0,001 (EELM na dose 625mg/kg) vs. (Veículo). ***p<0,001 (Veículo) vs. (CARB 200mg/kg) % de Úlceras. *p<0,05(EELM nas doses de 250 mg/kg) vs. (Veículo) % de úlcera. ***p<0,001(EELM nas doses de 625 mg/kg) vs. (Veículo)% de úlcera.

Tabela 2 – Modelo de úlceras gástricas induzida por etanol acidificado em camundongos, sobre os parâmetros ILU, % de Úlceras e % de Cura.

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

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

Tabela 3 – Modelo de úlceras gástricas induzida por anti-inflamatório não esteroideal (AINE's) em ratos, sobre os parâmetros ILU, % de Úlceras e % de Cura.

Tratamento (v.o)	I.L.U	% de Úlceras	% de Cura
VEÍCULO	20,21±3,08	2,39±0,31	0,0±0,00
CARBENOXOLONA	5,49 ±1,74++	0,71±0,19***	72,85%±2,42
EELM 100	4,54 ±0,37++	0,40±0,14***	84,46%±1,33
EELM 250	5,05±3,26++	0,63±0,26***	75,00%±3,71
EELM 625	5,61±1,49++	0,68±0,14***	72,27%±2,06

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



DISCUSSÃO

Os estudos de plantas medicinais com possíveis atividades gastroprotetoras fundamentam-se em demonstrar a eficácia de novas alternativas terapêuticas no tratamento ou prevenção de lesões gástricas produzidas por diferentes agentes lesivos.

O modelo agudo de úlcera induzido por etanol é etapa primária na pesquisa de substâncias com potencial antiulcerogênico, pois indica a efetividade da droga teste possibilitando a investigação em outros modelos, bem como os mecanismos de ação envolvidos na atividade gastroprotetora¹⁸.

Os efeitos deletérios do etanol são causados pelo contato tóxico direto à mucosa gástrica comprometendo sua estrutura por vários mecanismos, como solubilizar a barreira de muco e bicarbonato, este agente ulcerogênico desencadeia também reação inflamatória promovendo a liberação de mediadores inflamatórios, os quais induzem a ativação de granulócitos formando proteases e radicais livres, diminuindo o fluxo sanguíneo provocando dessa forma isquemia, morte de células e danos a mucosa gástrica¹⁶.

O modelo por etanol acidificado atua através de um efeito local na mucosa gástrica, causando transtorno a sua integridade formando-se lesões necrosantes pela diminuição da proteção a camada de muco, ocasionado pela solubilização dos componentes desta barreira o que dá acesso ao ácido do lúmen estomacal. Sendo um protocolo apropriado para avaliar danos agudos^{19,20}.

Estudos desmontaram que compostos como os flavonoides são capazes de proteger a mucosa gástrica de substâncias necrotizantes, sendo eficazes no tratamento de úlceras gástricas agudas e crônicas. À medida que, possuem a capacidade de inibir enzimas específicas e estimular alguns hormônios e neurotransmissores, além de sequestrar radicais livre²¹.

Os resultados obtidos neste trabalho nos tratamentos realizados nos modelos de úlceras induzidas por etanol absoluto e etanol acidificado demonstraram que os grupos de animais com o EELM nas respectivas doses

de (100, 250 e 625mg/kg) ocasionou um efeito gastroprotetor considerável, sendo este efeito semelhante ao demonstrado pela carbenoxolona uma droga padrão. A resposta protetora apresentada por EELM nos protocolos experimentais etanol absoluto e etanol acidificado sugere que o extrato atue como agente antiulcerogênico, promovendo uma proteção expressiva da mucosa gástrica com uma tendência de resposta dose-dependente.

No modelo apresentado de indução de úlcera gástrica por AINEs, a droga indometacina é a primeira escolha pelo seu alto potencial ulcerogênico em comparação a outros fármacos da mesma classe de medicamentos²².

Aponta-se que os efeitos dos AINEs são mediados pela a inibição da isoforma do tipo 1 da enzima ciclogenase (COX-1) como da isoforma tipo 2 da enzima ciclogenase (COX-2) promovendo dessa forma a redução dos níveis de prostaglandinas E1 (PGE1) e E2 (PGE₂). Dessa maneira o uso prolongado desse fármaco está associado diretamente ao surgimento de lesões gástricas²³.

De acordo com a literatura, compostos como os taninos podem atuar na proteção gástrica, autores relatam que os taninos em extratos vegetais podem formar barreira física na mucosa gástrica ligando-se em proteínas do muco, podendo assim evitar a formação de úlceras e promover a cicatrização^{24,25}.

Outra classe de compostos que atuam na proteção da mucosa são os terpenos, como na atividade antiulcerogênica de triterpenos pentacíclicos relatada em estudos¹⁴. Os terpenos estão relacionados a atividade anti-inflamatória, uma vez que este efeito ocorre por vários mecanismos de ação como a síntese de prostaglandinas (PGs) responsáveis por controlar o fluxo sanguíneo, a produção de muco/bicarbonato e a secreção ácida entre outras vias²⁶.

Os resultados obtidos no modelo de úlceras induzidas por AINEs demonstraram que todas as doses testadas (100, 250, 625mg/kg) foram capazes de reduzir as lesões gástricas causadas pelos anti-inflamatórios não esteroidais, destacando-se a menor dose com expressiva





significância estatística quando comparada ao controle negativo. Neste modelo experimental não apresentou padrão de atividade dose dependente nas doses testadas.

Dessa forma, o extrato etanólico de *L. macrophylla* atua de maneira significativa frente

às lesões da mucosa, exercendo potencial gastroprotetor por diferentes modelos experimentais. Ressalta-se a necessidade de estudos complementares para a elucidação dos mecanismos envolvidos na ação gastroprotetora do extrato.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos evidenciaram que o extrato etanólico da *L. macrophylla* nas doses analisadas possui atividade gastroprotetora frente aos modelos de úlceras induzidos por etanol absoluto e etanol acidificado. Quanto ao efeito gastroprotetor do extrato etanólico de *L. macrophylla* frente ao modelo de úlcera induzido

por drogas anti-inflamatórias não esteroidais demonstrou atividade significativa em todas as doses, especialmente na menor dose testada contra as lesões induzidas. A espécie em estudo apresenta atividade gastroprotetora quanto surgimento de úlceras gástricas induzidas por diferentes modelos experimentais.

REFERÊNCIAS

1. Kangwan N, Park JM, Kim EH, Hahm KB. Quality of healing of gastric ulcers: natural products beyond acid suppression. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2014; V. 5, p. 40-47.
2. Amorim MM, Pereira JO, Monteiro KM, Ruiz AL, Carvalho JE, Pinheiro H, et al. Antiulcer and antiproliferative properties of spent brewer's yeast peptide extracts for incorporation into foods. *Food Funct.* 2016; v. 18 n.7 (5) p.2331-7.
3. Bansal VK, Goel RK. Gastroprotective effect of *Acacia nilotica* young seedless pod extract: role of polyphenolic constituents. *Asaian Pac. J. Trop. Med.* 2012; p 523-528.
4. Najim WI. Peptic ulcer disease. *Prim. Care Clin. Office Pract.* 2011; v. 38, p. 383-394.
5. Fox RK, Muniraj T. Pharmacologic therapies in gastrointestinal diseases. *Medical Clinics.* 2016; v. 100, n. 4, p. 827-850.
6. Boltin D, Niv Y. Pharmacological and alimentary alteration of the gastric barrier. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2014; v. 28, p. 981-994.
7. Donatini RS, Ishikawa T, Barros S, Bacchi EM. Atividades antiúlcera e antioxidante do extrato de folhas de *Syzygium jambos* (L.) Alston (Myrtaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia.* 2009; v. 19, n. 1a, p. 89-94.
8. Fernandes J, Castilho RO, Costa MR, Wagner-Souza K, Kaplan MAC, Gattass CR. Pentacyclic triterpenes from *Chrysobalanaceae* species: Cytotoxicity on Multidrug Resistant and Sensitive Leukemia Cell Lines. *Cancer Letters.* 2003; V. 190, n. 2, p. 165-169.
9. Medeiros, FA. Estudo Fotoquímico e Biológico de Espécies Amazônicas: *Pradosia huberi* (Ducke) (Sapotaceae) e *Licania macrophylla* Benth. (Chrysobalanaceae). Tese (Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde). João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2008.
10. Medeiros FAD, Medeiros AA, Tavares JF, Barbosa Filho JM, Lima EDO, Silva MSD. Licanol, a new flavanol, and other constituents from the *Licania macrophylla* Benth. *Química Nova.* 2012; v. 35, n. 6, p. 1179-1183.
11. Isacksson JGLA. Propágulos e plântulas de duas *Licania* spp. (Chrysobalanaceae) nativas da floresta de várzea estuarina. Monografia (curso de engenharia florestal). Amapá: Universidade do Estado do Amapá; 2015.
12. Braca A, Sortino C, Politi M, Morelli I, Mendez J. Antioxidant activity of flavonoids from *Licania licaniaeflora*. *Journal of Ethnopharmacology.* 2002; v.79, p.379-381.
13. Neves SMP, Mancini Filho J, Menezes EW. Manual de cuidados e procedimentos com animais de laboratório do Biotério de Produção e Experimentação da FCF-IQ/USP. São Paulo: FCF-IQ/USP, 2013.
14. Andrade SF, Comunello E, Noldin VF, Monache F, Cechinel Filho V, Niero R. Antiulcerogenic activity of fractions and 3, 15-Dioxo-21a-hydroxy friedelane isolated from *Maytenus robusta* (Celastraceae). *Archives of Pharmacol Research.* 2008; v. 1, n. 31, p. 41-46.
15. Morimoto Y, Shimohara K, Oshima S, Sukamoto K. Effects of the new antiulcer agente kb-5492 on experimental gastric mucosal lesions and gastric mucosal defensive factors, as compared to those of terpenone and cimetidine. *Japan J. Pharmacology.* 1991; 57, 495-505.
16. Mizui T, Doteuchi M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology.* 1983; v. 33, n. 5, p. 939-945.
17. Rainsford, K. D. Inhibition by leukotriene inhibitors, and calcium and platelet-activating factor antagonists, of acute gastric and intestinal damage in arthritic rats and in cholinomimetic-treated mice. *Journal of pharmacy and pharmacology.* 1999; v. 51, n. 3, p. 331-339.
18. Damasceno SRB, Rodrigues JC, Silva RO, Nicolau LA, Chaves LS, Freitas AL, et al. Role of the NO/KATP pathway in the protective effect of sulfated-polysaccharide fraction from the algae *Hypne musciformis* against ethanol-induced gastric damage in mice. *Revista Brasileira de Farmacognosia.* 2013; v.23, n. 2, p. 320-328.
19. Tuorkey M, Karolin K. Anti-ulcer activity of curcumin on experimental gastric ulcer in rats and its effect on oxidative stress/



antioxidante, IL-6 and anzyme activities. Biomedical and Environmental Sciences. 2009; v. 22, p. 488-485.

20. Li W, Huang H, Niu X, Fan T, Mu Q, Li H. Protective effect of tetrahydrocoptisine againt etanol-induced gastric ulcer in mice. Toxicology and Applied Pharmacology. 2013; v.272, p. 21-29.

21. Zayachkivska OS, Konturek SJ, Drozdowicz D, Konturek PC, Brzozowski T, Ghegotsky MR. Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts. Journal Physiology Pharmacology.2005; v.56, p. 219-231.

22. Suleyman H, Albayrak A, Bilici M, Cadirci E, Halici Z. Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers. Inflammation. 2010, v. 33, n. 4, p. 224-234.

23. Halter F, Tarnawski AS, Schamassman A, Peskar BM. Cyclooxygenase-2 implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversies and perspectives. Gut.2001; v. 49, n. 3, p. 443-453.

24. Da Silva LM. Mecanismos de ação envolvidos no efeito gastroprotetor do extrato etanólico de *Arctium lappa* L. em úlceras gástricas crônicas induzidas por ácido acético em ratos.Dissertação (Mestrado em farmacologia). Curitiba-PR: Universidade Federal do Paraná, 2010.

25. Vasconcelos PCP, Andreo MA, Vilegas W, Hiruma-Lima CA, Pellizzon CH. Effect of Mouriri pusa tannins and flavonoids on prevention and treatment against experimental gastric ulcer. Journal of ethnopharmacology.2010; v. 131, n. 1, p. 146-153.

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