

**Estudo da toxicidade aguda e da atividade gastroprotetora da  
*Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl.**

**Study of acute toxicity and gastroprotective activity of *Wissadula  
periplocifolia* (L.) C. Presl.**

DOI:10.34117/bjdv7n4-556

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 01/03/2021

**Monique Emanuela Frutuoso Xavier Barros**

Especialista em Saúde Hospitalar com Ênfase em Paciente Crítico.

Secretaria Municipal de Saúde de João Pessoa.

Av. Júlia Freire, s/n, Torre, João Pessoa-PB.

E-mail: monique.fxb@gmail.com

**Matheus Marley Bezerra Pessoa**

Especialista em Farmácia Clínica.

Hospital Regional Deoclécio Marques Lucena - RN.

Rua Alice Almeida, 94, Cabo Branco - 58045320.

E-mail: mmarleybp@gmail.com

**Yanna Carolina Ferreira Teles**

Doutora em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos (Associação  
UFRN/UFC/UFRPE/UFPB).

Universidade Federal da Paraíba.

Universidade Federal da Paraíba - Campus I, Castelo Branco, 58051900 - João Pessoa,  
PB - Brasil.

E-mail: yanna@cca.ufpb.br

**Maria de Fátima Vanderlei de Souza**

Doutora em Ciências, área de concentração em Química Orgânica, pela Universidade de  
São Paulo.

Universidade Federal da Paraíba.

Universidade Federal da Paraíba - Campus I, Castelo Branco, 58051900 - João Pessoa,  
PB - Brasil.

E-mail: mfvanderlei@lft.ufpb.br

**Leônia Maria Batista**

Doutora em Biologia Funcional e Molecular pela Universidade Estadual de Campinas.

Universidade Federal da Paraíba.

Universidade Federal da Paraíba - Campus I, Castelo Branco, 58051900 - João Pessoa,  
PB - Brasil.

E-mail: leoniab@uol.com.br

## RESUMO

As úlceras pépticas são afecções do trato gastrointestinal provenientes de um desequilíbrio entre os fatores agressivos e protetores da mucosa gástrica, sendo a mesma considerada um problema de saúde que acomete milhares de pessoas no mundo todo. A terapêutica vigente dessa doença tem apresentado efeitos adversos, alto custo e prevalência da recidiva fazendo com que seja necessária a busca de novos medicamentos que possibilitem o desenvolvimento e aprimoramento de novos agentes terapêuticos para o tratamento desta doença. É neste contexto que extratos de plantas medicinais encontram-se entre as mais prósperas fontes de novas terapias para esta enfermidade. Nesta perspectiva, utilizou-se o critério quimiotaxonômico e etnofarmacológico para selecionar a espécie vegetal *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl rica em terpenos, ácidos graxos e flavonoides, e por ser usada pela população no tratamento da úlcera gástrica. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a toxicidade e a atividade gastroprotetora do extrato etanólico bruto da *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl por meio de modelos experimentais. Para isso foram utilizados os modelos de toxicidade aguda, bem como a indução aguda de úlceras gástricas por agente lesivo (etanol acidificado). De acordo com os dados analisados os resultados sugerem baixa toxicidade, com uma Dose Letal 50% maior que 2.000 mg/kg e não houve alterações comportamentais, nem alterações no consumo de água e ração e nos pesos dos órgãos animais (rins, coração, baço), exceto no peso do fígado dos animais machos tratados com o EEtOH-*Wp* em relação ao respectivo grupo controle, sendo este um dado isolado, não inferindo sinais de toxicidade. Foi observada alterações na evolução ponderal das fêmeas, no entanto, esses dados não permitem inferir toxicidade considerando que o peso do grupo controle no início do experimento já estava superior ( $p < 0,001$ ) quando comparado com o grupo tratado inicial. Além disso, o extrato apresentou atividade gastroprotetora nas doses orais de 62,5, 125, 250 e 500 mg/kg no modelo experimental avaliado.

**Palavra-chave:** *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl, toxicidade aguda, efeito gastroprotetor.

## ABSTRACT

Peptic ulcers are disorders of the gastrointestinal tract resulting from an imbalance between aggressive and protective factors of the gastric mucosa, which is considered a health problem that affects thousands of people worldwide. The current therapy for this disease has shown adverse effects, high cost and prevalence of recurrence, making it necessary to search for new drugs that enable the development and improvement of new therapeutic agents for the treatment of this disease. It is in this context that extracts of medicinal plants are among the most prosperous sources of new therapies for this disease. In this perspective, the chemotaxonomic and ethnopharmacological criteria were used to select the plant species *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl rich in terpenes, fatty acids and flavonoids, and because it is used by the population in the treatment of gastric ulcers. Thus, the objective of this work was to evaluate the toxicity and gastroprotective activity of the crude ethanolic extract of *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl using experimental models. For that, the models of acute toxicity were used, as well as the acute induction of gastric ulcers by harmful agent (acidified ethanol). According to the data analyzed, the results suggest low toxicity, with a Lethal Dose 50% greater than 2,000 mg / kg and there were no behavioral changes, nor changes in the consumption of water and feed and in the weights of Organs animal organs (kidneys, heart, spleen ), except for the liver weight of

male animals treated with EEtOH-Wp in relation to the respective control group, this being an isolated data, not inferring signs of toxicity. Changes in the weight evolution of the females were observed, however, these data do not allow inferring toxicity considering that the weight of the control group at the beginning of the experiment was already higher ( $p < 0.001$ ) when compared to the initial treated group. In addition, the extract showed gastroprotective activity at oral doses of 62.5, 125, 250 and 500 mg / kg in the experimental model evaluated.

**Keywords:** *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl, acute toxicity, gastroprotective effect.

## 1 INTRODUÇÃO

Os produtos naturais de uma forma geral e em especial às plantas medicinais revelam-se como um recurso ainda não muito explorado, que se destacam por sua capacidade de interagir com os sistemas biológicos proporcionando assim maiores oportunidades para descobrir moléculas ativas úteis na terapêutica de várias afecções (SCHMITT et al., 2011).

As plantas medicinais, durante muito tempo, foram amplamente utilizadas para aliviar e tratar as diversas afecções humanas, mas, suas aplicações com o advento da medicina moderna diminuíram. No entanto, nos dias atuais seu uso vem sendo retomado em todo o mundo, e isso pode ser atribuído à facilidade de acesso ao uso, ao contexto cultural no qual as plantas encontram-se inseridas e aos muitos estudos de validação de espécies vegetais (CINDRIĆ et al., 2013). Além disso, o fomento à pesquisa, produção e comercialização de espécies vegetais brasileiras geram trabalho, renda, desenvolvimento e integração regional, além de se constituírem em possibilidades econômicas significativas ao crescimento do país, visando à sustentabilidade e inovação terapêutica para diversas afecções que representam agravo à saúde (BRASIL, 2010).

Entre as doenças que representam agravos à saúde, as afecções que acometem o trato gastrintestinal (TGI), a exemplo da úlcera péptica e suas complicações, apresentam elevada morbidade e mortalidade, além de altos custos provenientes do seu tratamento (NIETO, 2012).

A úlcera péptica é uma doença caracterizada por lesões profundas na mucosa do esôfago, estômago ou duodeno (GIBSON; ODZE, 2011). De acordo com a descrição histopatológica, engloba um dano epitelial, que se estende por meio da camada muscular

da mucosa em direção à submucosa, podendo atingir os tecidos musculares do trato gastrointestinal (LEONG, 2009).

Esta afecção surge devido a um desequilíbrio entre os fatores lesivos a mucosa como o aumento do ácido gástrico, pepsina, infecção pela *Helicobacter pylori*, condições de estresse, uso contínuo de AINEs, ingestão abusiva de álcool e fatores defensores da mucosa tais como; prostaglandinas, muco, bicarbonato, fluxo sanguíneo adequado, entre outros (BESERRA et al., 2011; GARG et al., 2014).

Existe uma diversidade de espécies vegetais que possuem excelente potencial para tratar a úlcera péptica e outros distúrbios gastrintestinais, muitas delas, oriundas da medicina tradicional (BANSAL et al., 2009). No entanto, o uso popular de plantas medicinais não é suficiente para a sua validação (RABELO et al., 2013).

Diante disto, o presente trabalho visa contribuir para o uso seguro de plantas medicinais a fim de alcançar novas alternativas terapêuticas com atividade gastroprotetora.

## PRODUTOS NATURAIS

Os produtos naturais representaram a principal fonte de diversidade de matérias-primas utilizadas nas descobertas farmacêuticas do século passado, porém foram sendo substituídos por compostos sintéticos, em razão das novas técnicas químicas (MISHRA; TIWARI, 2011). No entanto, em consequência do avanço na descoberta de novos compostos químicos nos últimos anos, a pesquisa em produtos naturais, em especial as plantas medicinais, vem ganhando novo impulso. Nesse contexto, dois fatos contribuem para sua imensurável importância, a diversidade de compostos químicos e sua capacidade de na sua maioria possuírem atividades biológicas muito específicas e seletivas (MISHRA; TIWARI, 2011; CRAGG; NEWMAN, 2013; CORDELL; COLVARD, 2012).

As plantas medicinais vêm sendo utilizadas tradicionalmente para o tratamento de várias doenças, por fazerem parte de um contexto cultural, apresentarem um grande potencial terapêutico pela riqueza de constituintes ativos, por serem de fácil acesso e baixo custo na produção e comercialização, além de apresentarem poucos efeitos colaterais quando utilizados dentro de um esquema terapêutico (BARBOSA; OLIVEIRA; SILVA, 2010).

Os medicamentos à base de plantas medicinais, nos países em desenvolvimento ainda são o principal recurso terapêutico a ser utilizado no sistema de saúde. Estima-se que cerca de 80% da população desses países são dependentes de medicamentos tradicionais (OMS, 2002; MAHMOOD et al., 2013) devido à falta de recursos e o difícil acesso à medicina moderna (CALIXTO, 2005; GURIB FAKIM, 2006).

Levando em consideração a diversidade da flora brasileira, ainda existem poucas espécies com atividade biológica comprovada cientificamente, sendo usadas principalmente pela população local de forma empírica, apresentando um potencial terapêutico ainda a ser descoberto (EDRIS, 2007 apud RABELO et al., 2013). Existe, portanto, um grande acervo natural de vegetais nos ambientes aquáticos e terrestres; um potencial químico adormecido, de valor inteiramente desproporcional ao esforço relativamente pequeno, das pesquisas desenvolvidas para seu conhecimento e utilização (BRAZ-FILHO, 2010). Além do mais, as plantas medicinais são consideradas uma importante estratégia para a consolidação da agricultura familiar, geração de emprego e renda, uso sustentável da biodiversidade, avanço tecnológico e para a melhoria da atenção à saúde da população brasileira (BRASIL, 2006). Com isso é possível inferir que o Brasil é detentor de um grande potencial de produção de novos fármacos a partir da extração de princípios ativos de plantas (RIBEIRO; GUIMARÃES, 2013).

Diante do exposto, faz-se necessário a investigação de possíveis atividades biológicas das plantas medicinais, principalmente os já utilizados pela população, com o intuito de validação dos efeitos, além de se investigar novas moléculas a partir de espécies vegetais existentes na flora brasileira.

## FISIOLOGIA DA SECREÇÃO ÁCIDA GÁSTRICA

A secreção gástrica é regulada por três diferentes fases: a cefálica que por meio de estímulos olfativos, gustativos e visuais medeia à secreção gástrica a partir do nervo vago, estimulando diretamente a acetilcolina e indiretamente a gastrina; a gástrica a qual é estimulada pela ativação de receptores de estiramento e quimiorreceptores mediados pela presença de alimento no estômago; e a intestinal desencadeada por estímulos químicos no duodeno, que inibem a secreção ácida pelo estômago (FEHER, 2012).

As células parietais que compõem as glândulas gástricas encontram-se no corpo e antro do estômago e exercem a importante função de produzir e secretar ácido gástrico

(BITZIOU; PATEL, 2012). Essa secreção ácida é controlada mediante a interação dos secretagogos acetilcolina (ACh), histamina e gastrina com os receptores específicos localizados na membrana basolateral da célula parietal (SCHUBERT, 2011; BRUNTON, 2012.). A secreção ácida é composta por pepsinogênio, bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), muco livre, eletrólitos, fator intrínseco e o ácido clorídrico (HCl) (FRY, 2009; RAMSAY; CARR, 2011).

A regulação da secreção gástrica se faz imprescindível, a fim de evitar uma produção ácido-péptica demasiada que possa vir a sobrepujar os mecanismos de defesa de que a mucosa gástrica possui, tendo como consequência, danos aos tecidos (SCHUBERT; PEURA, 2008). Além disso, é de fundamental importância para a digestão péptica dos alimentos e tem um papel crucial na regulação do esvaziamento gástrico e na distribuição de nutrientes para o intestino delgado (GOETZE et al., 2009). O ácido gástrico viabiliza a digestão de proteínas por meio da conversão do pepsinogênio em pepsina (enzima proteolítica ativa) (CHU; SCHUBERT, 2013). Ademais, o ácido gástrico é essencial na absorção do ferro, cálcio, vitamina B12, e certos medicamentos (por exemplo, tiroxina e cetoconazol), além de impedir o crescimento excessivo de bactérias (CHOI et al., 2011; PALI-SCHOLL; JENSEN-JAROLIM, 2011).

As células parietais secretam ácido clorídrico a uma concentração de aproximadamente 160 mMol ou pH 0,8, sendo o pH diário médio de aproximadamente 1.4 no estômago humano (DI MARIO; GONI, 2014).

Os principais estimulantes da secreção de ácido na mucosa gástrica são a histamina, gastrina, e acetilcolina. A histamina é liberada a partir das células semelhantes às entetocromafins (ECL), estimula a célula parietal diretamente por meio de receptores  $\text{H}_2$ . A gastrina é secretada a partir das células G e estimula a célula parietal tanto diretamente como indiretamente ao interagir com receptores colecistoquinina-2 (CCK-2) presentes nas células ECL, induzindo a liberação de histamina. A acetilcolina, liberada dos neurônios pós-ganglionares, estimula a célula parietal diretamente via receptores  $\text{M}_3$  e indiretamente via receptores  $\text{M}_2$  e  $\text{M}_4$  acoplados à inibição da secreção de somatostatina. (SCHUBERT, 2010).

A histamina estimula diretamente as células parietais, a partir de sua ligação com os receptores  $\text{H}_2$  que estão acoplados a adenilil ciclase (AC), essa enzima por sua vez ao ser ativada gera 3' 5' monofosfato-cíclico ( $\text{AMP}_c$ ), permitindo a ativação da proteína

cinase dependente de AMP<sub>C</sub> (PKA), essa enzima então inicia uma cascata de reações fosforilativas que resulta na ativação de outros efetores e no maior recrutamento da bomba H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase para a porção apical das células parietais, e consequente aumento da secreção ácida (KOPIK, GEIBEL, 2013). A histamina também estimula a secreção de ácido, indiretamente, pela interação aos receptores H<sub>3</sub> ligados à inibição da somatostatina e, desta maneira, à estimulação da secreção de histamina e de ácido (CHU; SCHUBERT, 2013).

A gastrina é liberada na corrente sanguínea pelas células G, localizadas no antro gástrico e em menor grau na mucosa do duodeno, e por sua vez interage com os receptores CCK<sub>2</sub> presentes nas células ECL e parietais, levando ao aumento do AMP<sub>C</sub> e consequentemente aumento de Ca<sup>2+</sup>, o que proporciona nas células ECL o aumento na liberação de histamina e nas células parietais maior recrutamento da bomba H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase para a porção apical, intensificando assim a secreção gástrica (RAMSAY; CARR, 2011).

A acetilcolina, liberada por fibras pós-ganglionares na mucosa fúndica, estimula de forma indireta a liberação de histamina por células ECL e gastrina pelas células G, além disto ativa diretamente as células parietais ao interagir com receptor muscarínico do subtipo M<sub>3</sub>, que acoplado a proteína trimérica G<sub>q/11</sub>, induz a liberação de cálcio. A acetilcolina também ativa receptores M<sub>5</sub>, que encontram-se no plexo submucoso, provocando a liberação de neuropeptídeos e neurotransmissores, os quais estimulam a liberação de histamina das células ECL (SCHUBERT, 2009).

Após a ocorrência de suficiente secreção ácida gástrica, um sistema de retroalimentação é ativado. A diminuição no pH intragástrico estimula a liberação de somatostatina pelas células D, que ao interagir com receptores de somatostatina (SSTR<sub>2</sub>), inibe a liberação de gastrina das células G, assim como inibe o efeito da gastrina nos receptores CCK<sub>2</sub> localizados nas células parietais e células ECL. Além disso, a acidificação no duodeno também ocasiona a liberação do hormônio secretina, que atua inibindo a secreção ácida gástrica (AIHARA et al., 2003; ZHAO et al., 2008). Sendo assim, por uma ação direta nas células parietais, somatostatina ativando receptores SST<sub>2</sub> e prostaglandinas (ligam a receptores EP<sub>3</sub>), ambos acoplados à proteína Gi. Assim, ocorre uma inibição da ciclase de adenilil, culminando na diminuição nos níveis de AMP<sub>c</sub>, comprometendo a ativação da PKA e por sua vez, da H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase. Todos esses

mecanismos são responsáveis pela modulação da secreção ácida gástrica (SCHUBERT; PEURA, 2008).

## ÚLCERAS PÉPTICAS

A úlcera péptica constitui-se em lesões na mucosa gastrintestinal que podem se estender além da camada muscular da mucosa (NIETO, 2012), e pode acometer a mucosa do esôfago, estômago e/ou duodeno (PAGUIGAN; CASTILLO; CHICHIOCO-HERNANDEZ, 2014). O desenvolvimento da úlcera péptica especificamente é um processo complexo e multifatorial, que acontece por um desbalanço entre os fatores agressivos e defensivos da mucosa gástrica (AWAAD; EL-MELIGY; SOLIMAN, 2012).

Entre os fatores agressores têm-se o aumento da secreção de ácido e pepsina, a infecção por *H. pylori*, a má alimentação, a ingestão de álcool e o uso contínuo de anti-inflamatórias não-esteroidais (AINEs). Entre os elementos que possibilitam a defesa da mucosa gástrica tem-se a secreção de muco e bicarbonato, o fluxo sanguíneo, as prostaglandinas, óxido nítrico (NO), fatores de crescimento e regeneração celular e o sistema antioxidante (ZHENG et. al, 2014).

A úlcera péptica é uma das afecções do trato gastrintestinal mais prevalente do mundo podendo acometer cerca de 10% da população mundial em algum momento de suas vidas (ZAPATA-COLINDRES, 2010), se caracterizando em um importante problema de saúde pública, uma vez que trata-se de uma doença incapacitante e de elevado custo financeiro (CHALYA et al., 2011). A úlceras gástricas, assim como as duodenais, estão mais associadas a homens que mulheres em uma proporção de 3,5:1 e 4:1, respectivamente, sendo os jovens mais acometidos pela úlcera duodenal, enquanto a úlcera gástrica é mais prevalente em idosos (JAIN et al., 2007; GROENEM et al., 2009).

A dor epigástrica, geralmente é o primeiro sintoma entre 80-90% dos pacientes com úlcera gástrica, a mesma é localizada e acontece quando o estômago está vazio (2-5 horas após as refeições ou durante a noite), ocorrendo o alívio com ingestão de alimentos, antiácidos ou agentes anti-secretores (NAJM, 2011). Além disso, o indivíduo com essa patologia pode apresentar a sensação de plenitude, náuseas, vômitos, fezes sanguinolentas ou escuras, dor no peito, fadiga e perda de peso (AWAAD; EL-MELIGY; SOLIMAN, 2013).

Durante muito tempo a terapêutica da úlcera péptica foi centrada no controle da secreção ácida mediante a neutralização do ácido pelos antiácidos (hidróxido de alumínio, trissilicato de magnésio). Posteriormente, passou-se a utilizar também os antissecretores: anti-muscarínicos  $M_1$  (pirenzepina); os antagonistas do receptor histamina  $H_2$  (cimetidina, ranitidina); e os inibidores da bomba de  $H^+/K^+$ -ATPase (omeprazol, lansoprazol); os citoprotetores (sucralfato e misoprostol); e associação entre antimicrobianos e antissecretores quando o agente etiológico é a *H. pylori* (AWAAD; EL-MELIGY; SOLIMAN, 2013).

Esses medicamentos proporcionam efeitos gastroprotetores não apenas por inibirem a secreção ácida gástrica, mas também por produzirem aumento na secreção de bicarbonato, aumento na expressão do fator de crescimento endotelial vascular e da proliferação celular (SCHUBERT, 2011).

Entretanto, os medicamentos atuais com propriedades terapêuticas, utilizados para o tratamento de úlceras gástricas não são completamente eficazes e podem provocar diversos efeitos adversos, tais como, hipersensibilidade, arritmia e alterações hematopoiéticas (LAU et al., 2011). Além disso, o uso de tais medicamentos em longo prazo ocasiona gastos excessivos para o tratamento das úlceras pépticas do tipo crônicas (MALFERTHEINER et al., 2009; THORSEN et al., 2013). Ademais, a elevada taxa de recidiva da doença, demonstram uma ineficiência desses fármacos, sendo fundamental a busca por agentes antiulcerogênicos que sejam menos tóxicos e mais eficazes (ORLANDO; LENARD; ORLANDO, 2007; MASSIGNANI et al., 2009).

Portanto, a busca por um medicamento antiulcerogênico ideal ainda persiste, e tem sido desenvolvida a partir das plantas medicinais, devido a fatores como facilidade de acesso, melhores resultados que as drogas convencionais e menores efeitos adversos (BANSAL; GOEL, 2012). Para isso são utilizados modelos animais para mimetizar a úlcera no homem a exemplo do modelo de úlcera gástrica induzida por etanol acidificado (MIZUI; DOUTEUCHI, 1983), anti-inflamatórios não esteroidais (PUSCAS et al., 1997) e estresse (SHAY, 1945).

Entretanto, para se avaliar a atividade gastroprotetora e antiulcerogênica, se faz necessária a avaliação da segurança da substância utilizada. Para obtenção da segurança terapêutica, estudos de cunho toxicológico, sejam eles *in vitro* ou *in vivo*, são realizados. Dentre os estudos toxicológicos pré-clínicos *in vivo* pode-se destacar os ensaios de

toxicidade aguda, por meio do qual são determinadas a dose letal média (DL<sub>50</sub>), tendo como finalidade avaliar as alterações comportamentais frente ao Sistema Nervoso Central (SNC) podendo essas ser estimulantes (tremores, agressividade, hiperatividade, convulsões, piloereção e movimentos das vibrissas), depressoras (sedação, ataxia, analgesia, catatonía, perda do reflexo corneal, hipnose, perda do reflexo auricular) e outros comportamentos (ambulação, escalar e vocalizar) e no Sistema Nervoso Autônomo (SNA) por meio da modulação simpática e parassimpática, sendo elas diarreia, constipação, micção, salivação, cianose, tônus muscular e defecação aumentada. Além disso, avalia-se o consumo de água e ração, alterações e peso dos órgãos alvos, bem como, as doses a serem utilizadas em estudos posteriores de avaliação da atividade farmacológica (ALMEIDA et al., 1999).

#### PLANTA SELECIONADA PARA ESTUDO: *WISSADULA PERIPLOCIFOLIA* (L.) C. PRESL

A *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl pertence à família Malvaceae a qual possui 243 gêneros e 4225 espécies distribuídas em todo mundo principalmente na América do Sul (STEVENS, 2013), sendo a ocorrência de 68 gêneros e 735 espécies no Brasil (GRINGS; BOLDRINI, 2011).

De acordo com Fryxell (1997), o gênero compõe-se de 26 espécies distribuídas do Texas à Argentina, estendendo-se também para a Europa. O gênero caracteriza-se principalmente pelos carpídios constrictos que frequentemente apresentam duas sementes na constrição superior e uma na inferior.

A descrição botânica da espécie *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl. consiste em erva perene, de base lenhosa, caules eretos estreitos e pouco ramosos; possui folhas módicas, pecíolo de muitas lâminas, sempre ligeiramente arredondado, sua lâmina oblonga-oval ou oval-lanceolada ou triangular-oblonga, longamente pontiaguda ou subcaudata, pontiaguda-obtusa com base truncada ou mais manifestamente conforme, ou obsoleta, possui nervura herbácea descolorida, a parte superior sem pêlo, de tecido mole; as primeiras flores provêm das axilas foliares, crescem abundantemente e em pouco tempo, logo multifloram, surgem longos e graciosos ramos acessórios, pedúnculos filiformes foliares protegem partes sem pêlos; cálice companulado dificilmente em meio aos lobos ovalar-triangular agudos; as pétalas em cálice duplo; com androceu no cálice;

tubo estamíneo breve com filamentos livres sem pêlos, ovário subgloboso; lobo peludo, hastes no androceu; cápsula turbinada; as sementes são cordiformes com longas vilosidades inferiores e pubérulos superiores (FLORA BRASILIENSIS, 1891).

Figura 1: *W. periplocifolia* (L.) C. Presl. (Foto:Yanna Teles, 2009)



Assim esta espécie foi selecionada para estudo a partir de critérios quimiotaxonômico visto que, as plantas dessa família possuem terpenos, ácidos graxos e flavonoides (GOMES, et al., 2005; GOMES, et al., 2007; VENKATESH et al., 1999; CHAVES et al, 2013; OLIVEIRA et al, 2012) e etnofarmacológico uma vez que tem indicação popular no tratamento da úlcera gástrica.

De acordo com os estudos farmacológicos existentes esta espécie apresenta atividades antimicrobiana, antitumoral (MARASCIULO et al., 1999; PARK et al., 2005), espasmolítica (GOMES, et al. 2005), antioxidante (COSTA et al., 2007), anti-inflamatória (SARTORI et al., 2003) o que nos motivou a avaliar a atividade gastroprotetora.

## 2 OBJETIVOS

### GERAIS

A presente pesquisa teve como objetivo avaliar a toxicidade aguda e atividade gastroprotetora do extrato etanólico bruto obtido das folhas de *Wissadula periplocifolia*

(L.) C. Presl (EEtOH-*Wp*) em modelos animais na perspectiva de contribuir com o desenvolvimento de novos produtos terapêuticos com efeitos gastroprotetores e que apresentem eficácia e segurança.

## ESPECÍFICOS

- Avaliar a toxicidade aguda (efeito comportamental e a DL50) do extrato etanólico bruto (EEtOH-*Wp*) da *Wissadula periplocifolia*;
- Avaliar o efeito gastroprotetor do EEtOH-*Wp* em modelo de indução aguda de úlcera pelo agente lesivo etanol acidificado (HCl/etanol);
- Divulgar os resultados dos experimentos por meio de congressos nacionais e internacionais.

## 3 MATERIAL E METODOLOGIAS

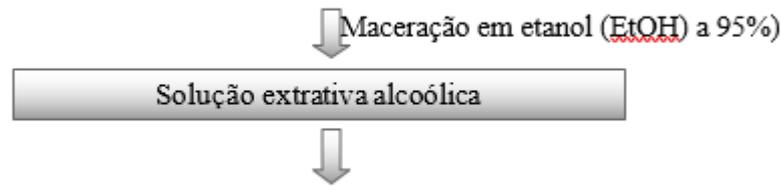
### MATERIAL BOTÂNICO

A identificação botânica e descrição morfológica da *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl foi realizada pela Profa. Dra. Maria de Fátima Agra do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal da Paraíba. A exsicata desta espécie encontra-se depositada no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier (CCEN/UFPB) sob a numeração 6498.

As partes aéreas de *W. periplocifolia* (L.) C. Presl foram coletadas na Pedra da Boca, localizado no município de Araruna no estado da Paraíba e suas folhas foram utilizadas para obtenção do EEtOH-*Wp* pela equipe da Profa. Dra. Maria de Fátima V. Souza.

O material botânico fresco (3 Kg) foi desidratado em estufa à temperatura média de 40 °C durante 96 horas, sendo em seguida submetido a um processo de pulverização em moinho mecânico para obtenção do pó. O material moído (1000 g) foi macerado em etanol (EtOH) a 95 % por 72 horas, sendo tal processo repetido até total extração dos constituintes químicos. A solução etanólica foi concentrada em rotaevaporador a 50 °C, fornecendo 80 g do extrato etanólico bruto (EEtOH-*Wp*). O esquema abaixo ilustra o processo de obtenção do extrato.

Fluxograma 1 - Marcha fitoquímica para obtenção do EEtOH-Wp



Partes aéreas de *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl (seco e pulverizado) (1000 g)  
(Concentrada em rotaevaporador)

EEtOH-Wp (80 g)

## ANIMAIS

Foram utilizados camundongos Swiss (*Mus musculus*) albinos machos e fêmeas (25-35 g), provenientes do Biotério Prof. Thomas George do IPeFarm/UFPB, submetidos a um ciclo claro-escuro 12/12 horas e temperatura de 23°C, alimentados com água e ração à vontade. Os estudos foram conduzidos de acordo com as normas internacionais para o uso de animais de laboratório. Os protocolos experimentais foram aprovados, previamente, pelo Comitê Institucional de Ética em Uso Animal - UFPB sob número 0105/2014.

## LOCAL DA PESQUISA

Esses experimentos foram realizados no Laboratório de Farmacologia do Trato Gastrointestinal vinculado ao programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da UFPB.

## ESTUDO DE TOXICIDADE AGUDA - TRIAGEM COMPORTAMENTAL E DETERMINAÇÃO DA DOSE LETAL 50% (DL<sub>50</sub>)

O extrato etanólico bruto de *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl foi submetido ao ensaio toxicológico no intuito de avaliar as alterações comportamentais frente ao SNC e SNA, presença ou não de morte, conforme modelo descrito por Almeida et al. (1999), consumo de água e ração, alterações e índice dos órgãos alvo. Nesta perspectiva foram utilizados camundongos albinos machos e fêmeas da linhagem Swiss pesando entre 25-35g. Os animais foram divididos em 4 grupos, 2 grupos de animais machos e 2 grupos de

animais fêmeas e posteriormente, submetidos a um jejum de 12 horas. Cada grupo recebeu o veículo, solução salina 0,9% (10 mL/kg) que foi considerado controle negativo ou EEtOH da *W. periplocifolia* (L.) C. Presl na dose de 2000 mg/kg, por via oral (gavagem).

Após a administração, os animais foram observados nos primeiros 30 minutos, 1, 2, 3 e 4 horas, uma vez ao dia, até completar 72 horas e comparado ao controle negativo. Esses animais foram diariamente observados durante 14 dias para verificar a ocorrência de mortes, e este parâmetro utilizado para determinar a DL<sub>50</sub>.

Ao final do período de observação os animais foram eutanasiados, seus órgãos (fígado, coração, baço e rins) foram removidos, pesados e examinados macroscopicamente.

#### TRIAGEM FARMACOLÓGICA - ÚLCERAS GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ETANOL ACIDIFICADO (TRIAGEM FARMACOLÓGICA)

A triagem farmacológica visando a atividade gastroprotetora do EEtOH-*Wp* foi realizada pelo modelo de indução aguda de úlcera utilizando como agente lesivo o etanol acidificado, segundo modelo proposto por Mizui; Doteuchi (1983) com modificações.

Os camundongos machos (n=6-7) foram submetidos a um jejum de 24 horas, com livre acesso a água até uma hora antes do experimento, divididos em grupos, em seguida pré-tratados oralmente com lansoprazol 30 mg/kg, inibidor da bomba de próton (controle positivo), Tween 80 a 8% - 10 mL/kg (controle negativo) e EEtOH obtido das folhas de *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl nas doses 62,5, 125, 250 e 500 mg/kg. Após 50 min foi administrada a solução do agente lesivo 0,3M HCl/Etanol 60% - 0,2 mL, por via oral e uma hora após, os camundongos foram eutanasiados por deslocamento cervical, os estômagos retirados e abertos ao longo da grande curvatura para determinação do índice de lesão ulcerativo (ILU) (SZELENYI; THIEMER, 1978), em que foram considerados:

Nível 1: pontos hemorrágicos e ulcerações até 1mm;

Nível 2: ulcerações com 2 mm;

Nível 3: ulcerações profundas a partir de 3 mm.

$$\text{ILU} = (\text{lesões nível 1} \times 1) + (\text{lesões nível 2} \times 2) + (\text{lesões nível 3} \times 3)$$

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para os resultados obtidos a partir dos ensaios de toxicidade foi realizado o teste “t” de Student e Mann-Whitney. Já para os resultados farmacológicos obtidos em ensaios de indução de úlcera gástrica foi utilizada a análise de variância de uma via (ANOVA), seguido por pós-teste (Dunnett e/ou Tukey). Todos os resultados foram analisados com o software, GraphPad Prisma 5.0, San Diego, CA, EUA, expressos como média  $\pm$  desvio padrão (d.p.) da média e o nível de significância considerado foi de  $p < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

### TOXICIDADE AGUDA

Foi verificado de acordo com os parâmetros citados por Almeida et al. (1999), que no ensaio de toxicidade aguda em camundongos o EEtOH-*Wp* administrado na dose única de 2000 mg/kg, v.o. não induziu mudanças comportamentais quando comparado aos animais do respectivo grupo controle (Tween 80 8%), nem causou mortes nos animais durante os 14 dias de observação após a administração EEtOH-*Wp*, impossibilitando a determinação da DL50.

Com relação a avaliação do consumo de água e ração, não foi observada nenhuma alteração significativa no consumo de água pelos animais machos e fêmeas tratados com o extrato em comparação com o grupo que recebeu solução Tween 80 8% (controle negativo) (Tab. 1).

Além disso, nos animais que receberam o EEtOH-*Wp* não foi observada nenhuma alteração significativa no peso dos órgãos avaliados, exceto no peso do fígado dos animais machos tratados com EEtOH-*Wp* em relação ao respectivo grupo controle, sendo este um dado isolado, não sendo possível inferir sinais de toxicidade. Os dados estão expressos na Tab. 1.

Ainda que tenha sido observadas alterações na evolução ponderal das fêmeas esses dados não permitem inferir toxicidade considerando que, o peso do controle no início do experimento já estava superior ( $p < 0,001$ ) quando comparado com o grupo tratado inicial. Observou-se ainda que durante o período do experimento ocorreu ganho de peso tanto para o grupo controle quanto para o grupo tratado(fêmeas) com o extrato.

Tabela 1. Efeito da administração oral de EEtOH obtido das folhas de *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl na evolução ponderal, índice dos órgãos, consumo de água e ração em camundongos fêmeas e machos, durante 14 dias

Parâmetros	Sexo	Tratamentos	
		Controle Tween 80 8%	EEtOH- <i>Wp</i> (2.000 mg/kg)
<b>Evolução ponderal (g)</b>			
Inicial	Fêmeas	28,73 ± 1,74	24,64 ± 1,68***
		Final	35,10 ± 1,81
Inicial	Machos	35,54 ± 2,92	32,75 ± 3,26
		Final	40,56 ± 2,00
<b>Índice dos órgãos (g)</b>			
Fígado	Fêmeas	61,27 ± 6,60	66,44 ± 7,96
Coração		4,27 ± 0,74	3,87 ± 0,56
Rins		11,40 ± 0,81	10,82 ± 2,31
Baço		5,52 ± 0,83	5,16 ± 1,03
Fígado	Machos	58,84 ± 5,97	51,42 ± 2,64**
Coração		4,71 ± 0,75	4,24 ± 0,45
Rins		12,18 ± 1,31	13,16 ± 0,98
Baço		5,54 ± 0,94	4,80 ± 0,37
<b>Consumo de água (mL)</b>			
	Fêmeas	8,32 ± 0,91	7,90 ± 0,94
	Machos	10,49 ± 0,82	11,26 ± 1,30
<b>Consumo de ração (g)</b>			
	Fêmeas	7,52 ± 1,22	6,72 ± 0,84
	Machos	6,97 ± 1,34	7,79 ± 0,74

Os resultados estão expressos como média ± d.p. (n=8-9). Teste “t” de Student não pareado: p<0,05 (\*) comparado à solução Tween 80 8%.

### TRIAGEM FARMACOLÓGICA (ÚLCERAS INDUZIDAS POR HCL/ETANOL)

O próximo passo desse trabalho foi a avaliação da atividade gastroprotetora do extrato etanólico bruto da *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl e para isso foi realizado a triagem farmacológica utilizando como agente lesivo da mucosa gástrica o etanol acidificado (v.o) em camundongos, nas doses de 62.5, 125, 250 e 500 mg/kg. Os resultados demonstraram que o tratamento com o extrato etanólico diminuiu as injúrias gástricas, com redução significativa do índice de lesão ulcerativa em todas as doses quando comparado ao grupo controle negativo (Tween 80 8%) o que demonstra um efeito gastroprotetor, conforme expressos na tab. 2 e no gráfico 1.

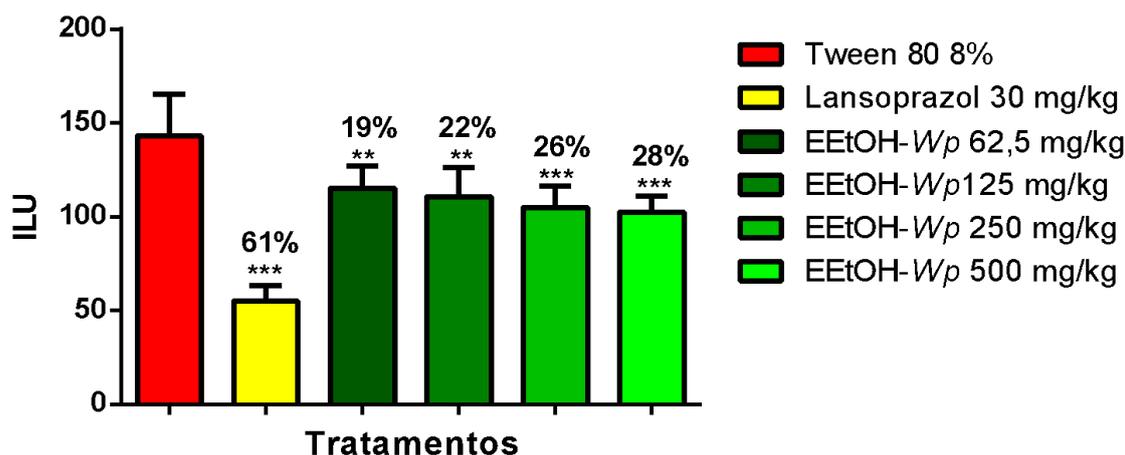
A partir da análise desses parâmetros pode-se inferir que, nas condições avaliadas, o EEtOH-*Wp* (2000 mg/kg, v.o.) apresenta baixa toxicidade aguda.

Tabela 2. Efeito da administração oral do EEtOH obtido das folhas de *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl e do Lansoprazol nas lesões gástricas induzidas por etanol

Tratamento	N	I.L.U (mm)	Inibição (%)
Tween 80 8%	6	143 ± 22,27	-
Lansoprazol 30 mg/kg	6	55 ± 8,13***	61
EEtOH-Wp 62,5 mg/kg	6	115 ± 11,86**	19
EEtOH-Wp 125 mg/kg	6	111 ± 15,91**	22
EEtOH-Wp 250 mg/kg	6	105 ± 11,47***	26
EEtOH-Wp 500 mg/kg	6	102 ± 8,69***	28

Os resultados estão expressos como média ± d.p. Análise de variância de uma via (ANOVA):  $F_{(5,30)} = 1,060$ ; Seguindo do teste de Dunett \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  comparado com o grupo controle negativo (Tween 80 8%) (n = 5-7).

Gráfico 1. Efeito da administração oral do EEtOH obtido das partes aéreas de *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl e do Lansoprazol nas lesões gástricas induzidas por HCl/etanol para avaliação da atividade gastroprotetora



## 5 DISCUSSÃO

A toxicidade aguda é um estudo pré-clínico inicial para investigar o potencial de letalidade ou presença de sinais tóxicos, produzido por determinada substância (MARIZE, 2006) ajudando na determinação das doses selecionadas para estudos farmacológicos posteriores. Assim, os testes de toxicidade em animais são realizados no intuito de identificar possíveis riscos à saúde antes dessas drogas serem utilizadas pelo homem (UKWUANI et al., 2012).

A determinação do consumo de água e ração é importante no estudo de segurança de um produto com finalidade terapêutica, pois a ingestão adequada de água e nutrientes são essenciais para a manutenção do estado fisiológico dos animais e para se ter uma

resposta adequada à droga teste (STEVENS; MYLECRAINE, 1994; IVERSEN; NICOLAYSEN, 2003; FÉRES et al., 2006).

Estudos realizados com a *Sterculia striata* (SOUSA, 2009) também pertencente à família Malvaceae, e que possui ácidos graxos, flavonóides, alcaloides, corroboram aos resultados de baixa toxicidade apresentados pela *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl.

As úlceras gástricas induzidas por etanol têm sido amplamente utilizadas na avaliação da atividade gastroprotetora devido a sua reprodutibilidade e a estreita relação entre o consumo de álcool e as doenças gastrintestinais (ALQASOUMI et al., 2009; ROZZA et al., 2013). Sua administração oral é prejudicial para o estômago, uma vez que afeta a mucosa gástrica topicamente por perturbar a sua barreira, provocando alterações microvasculares dentro de alguns minutos após a sua aplicação (MOLEIRO et al., 2009).

O etanol provoca lesões necróticas da mucosa gástrica de diversas formas. Esse agente pode atingir a mucosa gástrica pelo rompimento da barreira de muco e bicarbonato causando uma ruptura celular nos vasos sanguíneos. Estes efeitos são provavelmente devido a ações diretas como a liberação de endotelina, degranulação de mastócitos, inibição da produção de prostaglandinas e muco (PARK et al., 2004) e indireta, por meio da peroxidação lipídica, produção de radicais livres e citocinas (ABDEL-SALAM et al., 2001; ALQASOUMI et al., 2009) e pelo estresse oxidativo intracelular, despolarização da membrana mitocondrial antes da morte celular (SANNOMIYA et al., 2005; KHAZAEI; SALEHI, 2006;), distúrbios da microcirculação induzindo hipóxia, e, portanto, uma superprodução de espécies reativas de oxigênio (ROS) (SUZUKI, et al., 2012).

O tratamento convencional das úlceras gástricas é atualmente baseado na utilização de medicamentos que apresentam efeitos adversos, além do alto custo e ocorrência de recidivas. Ao mesmo tempo, constata-se que o tratamento de sintomatologias relacionadas às úlceras gástricas, utilizando plantas medicinais, é prática comum na medicina tradicional do mundo inteiro. Por essas razões, a pesquisa por novas drogas torna-se relevante e os produtos naturais e as plantas medicinais desempenham um papel chave nesses estudos, visto que muitos extratos e compostos isolados têm demonstrado resultados promissores no tratamento e prevenção das úlceras gástricas (LEMOS et al., 2011).

Desta forma, resultados semelhantes foram obtidos por Sousa (2009) quando investigada a atividade gastroprotetora de *Sterculia striata* (pertencente à família Malvaceae) utilizando o modelo de úlcera gástrica induzida por etanol acidificado em camundongos.

## 6 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados expostos, é possível inferir que o extrato etanólico bruto obtido das partes aéreas da *W. periplocifolia* (L.) C. Presl (EEtOH-Wp) apresenta baixa toxicidade nas condições e parâmetros avaliados e possui atividade gastroprotetora no modelo de indução aguda de úlcera de etanol acidificado.

Desta forma, pode-se considerar que a *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl se apresenta como uma espécie vegetal promissora para posteriores estudos que compreendem a temática gastroprotetora e antiulcerogênica frente a outros modelos de lesões ulcerativas, bem como a subsequente avaliação da influência da sua atuação na motilidade gastrointestinal seguida da elucidação dos seus respectivos mecanismos de ação.

## REFERÊNCIAS

ABDEL-SALAM, O. M.; CZIMMER, J.; DEBRECENI, A.; SZOLCSANYI, J.; MOZSIK, G. Gastric mucosal integrity: gastric mucosal blood flow and microcirculation. Na overview, **Journal of Physiology**. Paris, v. 95, p. 105-127, 2001.

AIHARA, T.; NAKAMURA, E.; AMAGASE, K.; TOMITA, K.; FUJISHITA, T.; FURUTANI, K.; OKABE, S. Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future. **Pharmacological Therapy**, v. 98, n.1, p. 109-127, 2003.

ALMEIDA, R.N.; FALCÃO, A.C.G.M.; DINIZ, R.S.T.; QUINTANAS-JÚNIOR, L.J.; POLARI, R.M.; BARBOSA-FILHO, J.M.; AGRA, M. de F.; DUARTE, J. C.; FERREIRA, C.D.; ANTONIOLLI, A.R.; ARAÚJO, C.C. Metodologia para avaliação de plantas com atividade no Sistema Nervoso Central e alguns dados experimentais. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 80, p. 72-76, 1999.

ALQASOUMI, S.; AL-SOHAIBANI, M.; AL-HOWIRINY, T.; AL-YAHYA, M.; RAFATULLAH, S. Rocket "*Eruca sativa*": a salad herb with potential gastric anti-ulcer activity. **World J. Gastroenterol.**, v. 15, p. 1958-1965, 2009.

AWAAD, A. S.; EL-MELIGY, R. M.; SOLIMAN, G. A. Natural products in treatment of ulcerative colitis and peptic ulcer, **Journal os saudi chemical society**, v. 17, p. 101-124, 2013.

BANSAL, V. K.; GOEL, R. K. Gastroprotective effect of *Acacia nilotica* young seedless pod extract: Role of polyphenolic constituents. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, p. 523-528, 2012.

BANSAL, V. K.; GOYAL, S. K.; GOSWAMI, D.S.; SINGLA, S.; RAHAR, S.; KUMAR, S. Herbal approach to peptic ulcer disease-review. **Journal of Bioscience and Technology**, v. 1 (1), p. 52-58, 2009.

BARBOSA, K. D. N.; OLIVEIRA, C. G.; SILVA, R. C. avaliação da qualidade de plantas Mediciniais Comercializadas na Cidade de Anápolis-GO. **Anuário da Produção de Iniciação Científica Discente**, v. 13, p. 47-56, 2010.

BESERRA, A. M. S. S.; CALEGARI, P. I.; SOUZA, M. C.; SANTOS, R. A. N.; LIMA, J. C. S.; SILVA, R. M.; BALOGUN, S. O.; MARTINS, D. T. O. Gastroprotective and Ulcer-Healing Mechanisms of Ellagic Acid in Experimental Rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, p. 6957-6965, 2011.

BITZIOU, E.; PATEL, B.A. Simultaneous detection of gastric acid and histamine release to unravel the regulation of acid secretion from the guinea pig stomach. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 303, p. 396-403, 2012.

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.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. **Nota técnica do comitê nacional de plantas medicinais e fitoterápicos a respeito do que foi veiculado sobre plantas medicinais e fitoterápicos na imprensa televisiva e escrita no último mês.** 2010. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d37e2180474580a88c98dc3fbc4c6735/Nota+tecnica+n%C2%BA+1+do+CNPMF\\_06+10+2010.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d37e2180474580a88c98dc3fbc4c6735/Nota+tecnica+n%C2%BA+1+do+CNPMF_06+10+2010.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0)> Acesso em: 15 dez. 2012.

BRAZ-FILHO, R. Contribuição da fitoquímica para o desenvolvimento de um país emergente. **Química Nova**, v. 33, n. 1, p. 229-239, 2010.

BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12ª Edição. United States of America: Mc Graw-Hill Companies, Inc., 2012.

CALIXTO, J. B. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America. A personal view. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, p. 131-134, 2005.

CHALYA, P.; MABULA, J.; KOY, M.; MCHEMBE, M.; JAKA, H.; KABANGILA, R.; CHANDIKA, A.; GILYOMA, J. Clinical profile and outcome of surgical treatment of perforated peptic ulcers in Northwestern Tanzania: a tertiary hospital experience. **World Journal of Emergency Surgery**, v. 6, p. 31, 2011.

CHAVES, O. S.; GOMES, R. A.; TOMAZ, A. C. A.; FERNANDES, M. G.; JÚNIOR, L. G. M.; AGRA, A. F.; BRAGA, V. A.; SOUZA, M. F. V. Secondary Metabolites from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and the Vasorelaxant Activity of Cryptolepinone. **Molecules**, v. 18, 2769-2777, 2013.

CHOI E. J.; LEE, H. J.; KIM, K. O.; LEE, S. H.; EUN, J. R.; JANG, B. I.; KIM, T. N. Association between acid suppressive therapy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 46, p. 616-620, 2011.

CHU, S.; SCHUBERT, M. L. Gastric secretion, **Colorado Gastroenterology**, v. 28, n. 6, 2013.

CINDRIĆ, I. J.; ZEINER, M.; GLAMUZINA, E.; STINGEDER, G. Elemental characterisation of the medical herbs *Salvia officinalis* L. and *Teucrium montanum* L. grown in Croatia. **Microchemical Journal**, v. 107, p. 185-189, 2013.

CORDELL, G. A.; COLVARD, M. D. Natural products and traditional medicine: turning on a paradigm, **Journal natural products**, v. 75, p. 514-525, 2012.

COSTA, D. A.; SILVA, D. A.; CAVALCANTE, J. M. S.; MEDEIROS, M. A. N.; SILVA, J. T.; SILVA, B. A.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. V. Chemical constituents

from *Bakeridesia pickelli* (H. Monteiro) (Malvaceae) and the relaxant activity of kaempferol-3-O- $\beta$ -D-(6''-E-p-coumaroyl) glucopyranoside on guinea-pig ileum, **Química Nova**, v. 30, n. 4, p. 901-903, 2007.

CRAGG, G. M., NEWMAN, D. J. Natural products: a continuing source of novel drug leads, **Biochimica et biophysica acta**, v. 1830, p. 3670-3695, 2013.

DI MARIO, F.; GONI, E. Gastric acid secretion: Changes during a century. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 28, p. 953-965, 2014.

EDRIS, A. E. Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. **Phytotherapy Research.**, v. 21, p. 308-323, 2007.

FEHER, J. The stomach, **Quantitative human physiology**, p. 701-710, 2012.

FÉRES, C. A. O.; MADALOSSO, R. C.; ROCHA, O. A.; LEITE, J. P. V.; GUIMARÃES, T. M. D. P.; TOLEDO, V. P. P.; TAGLIATI, C. A. Acute and chronic toxicological studies of *Dimorphan dramollis* in experimental animals. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 108, p. 450-456, 2006.

FLORA BRASILIENSIS. Vol. XII, Part III, Fasc. 109 Prancha 77 Publicado em 15-Jul-1891.

FRY, C. Secretions of the salivary glands and stomach. **Basic Science**, v. 27, p. 503-506, 2009.

FRYXELL, P. A. The American genera of Malvaceae-II. *Brittonia* 49(2): 204-269, 1997.

GARG, T.; KUMAR, A.; RATH, G.; GOYAL, A. K. Gastroretentive Drug Delivery Systems for Therapeutic Management of Peptic Ulcer. **Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 31, p. 531-557, 2014.

GIBSON, J. A.; ODZE, R. D. Pathology of diseases that cause upper gastrointestinal tract bleeding. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, v. 21, p. 583-596, 2011.

GOETZE, O.; TREIER, R.; FOX, M. The effect of gastric secretion on gastric physiology and emptying in the fasted and fed state assessed by magnetic resonance imaging. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 21, p. 725-742, 2009.

GOMES, A. Y. S.; CORTES, S. F.; LEMOS, V. S.; SOUZA, M. F. V. Mechanism Involved in the Spasmolytic Effect of a Mixture of Two Triterpenes, Cycloartenol and Cycloeucalenol, Isolated from *Herissanthia tiubae* in the Guinea-Pig Ileum, **Planta Medica**, New York, v. 71, p.1025-1029, 2005.

GOMES, R. A. Abordagem fitoquímica e primeiros constituintes químicos de *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl (MALVACEAE). Dissertação (Mestrado em Química de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos), João Pessoa – PB, 2007.

GRINGS, M.; BOLDRINI, I. I. *Sphaeralcea bonariensis* (Cav.) Griseb. (Malvaceae): nova ocorrência para o Brasil. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 9, n. 3, p. 382-386, 2011.

GROENEM, M. J. M.; KUIPERS, E. J.; HANSEN, B. E.; OUWENDDIJK, T. J. T. Incidence of duodenal ulcers and gastric ulcers in a Western population: Back to where it started. **Canadian Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 9, p. 604-608, 2009.

GURIB-FAKIM, A. Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. **Molecular Aspects Medicine**, v. 27, p. 1-93, 2006.

<http://portal.crfsp.org.br/juridico-sp-42924454/legislacao/5496-resolucao-rdc-26-13-maio.html>.

IVERSEN, P. O.; NICOLAYSEN, G. Water-for life. **Tidsskrift for den Norske Laegeforening**, v. 123, p. 3402–3405, 2003.

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

KHAZAEI, M.; SALEHI, H. Protective effect of *Falcaria vulgaris* extract on ethanol induced gastric ulcer in rat. **Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics**, v. 5, p. 43-46, 2006.

KOPIC, S.; GEIBEL, J. Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health, **American physiological society**, v. 93, p. 189-268, 2013.

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

LEMONS, M.; SANTIN, J.R.; KLEIN, L.C.; NIERO, R.; ANDRADE, S.F. Gastroprotective activity of hidroalcoholic extract obtained from the leaves of *Brassica oleraceae* var. *Acephala* DC in different animal models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 138, p. 503-507, 2011.

LEONG, R.W. Differences in peptic ulcer between the east and the west. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, v. 38, p. 363-379, 2009.

LEVINE, R. J. A method for rapid production of stress ulcers in rats. In: C. J. PFEIFFER. Peptic Ulcer. **Munksgaard**, Copenhagen. p. 92-97, 1971.

MAHMOOD, A.; MAHMOOD., A.; MALIK, R. N.; SHINWARI, Z. K. Indigenous knowledge of medicinal plants from Gujranwala district, Pakistan. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 148, p. 714-723, 2013.

MALFERTHEINER, P.; CHAN, F. K. L; MCCOLL, K. E. L. Peptic ulcer disease. **Lancet**, v. 374, p. 1449-61, 2009.

MARASCIULO, C.; CAVINATTO, S.; STÜKER, C. Z.; MALDANER, G.; DALCOL, I.I.; MIZUI, T; DOUTEUCHI M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. **Japanese Journal of Pharmacology**. 33, 934-945, (1983).

MARIZE, C. V. Avaliação de toxicidade aguda: estratégias após a “era do teste DL50”. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, p. 93-98, 2006.

MOLEIRO, F. C.; ANDREO, M. A.; SANTOS, R. D. C.; MORAES, T. M.; RODRIGUES, C. M.; CARLI, C. B.; LOPES, F. C.; PELLIZZON, C. H.; CARLOS, I. Z.; BAUAB, T. M.; VILEGAS, W.; HIRUMA-LIMA, C. A. Mouriri elliptica: validation of gastroprotective, healing and anti-*Helicobacter pylori* effects. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 123, p. 359-368, 2009.

MOREL, A. F. Isolamento, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana de um flavonóide glicosilado de *Pavonia distinguenda* St.Hill&Naud. Sociedade Brasileira de Química, Anais 29<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 1999.

MASSIGNANI, J. J.; LEMOS, M.; MAISTRO, E. L.; SCHAPHAUSER, H. P.; JORGE, R. F.; SOUSA, J. P. B.; BASTOS, J. K.; DE ANDRADE, S. F. Antiulcerogenic activity of the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* on different experimental models in rats. **Phytotherapy Research**, v. 23, p. 1355–1360, 2009.

MISHRA, B. B., TIWARI, V. K. Natural products: na evolving role in future drug Discovery, **European jornal of medicinal chemistry**, v. 46, p. 4769-4807, 2011.

NAJM, W. I. Peptic ulcer disease, **Primary care the clinics**, v. 38, p. 383-394, 2011.

NIETO, Y. B. Úlcera péptica, **Medicine**, v. 11, n. 3, p. 137-41, 2012.

OLIVEIRA, A. M. F.; PINHEIRO, L.S.; PEREIRA, C.K.S.; MATIAS, W.N.; GOMES, R.A.; CHAVES, O.S.; SOUZA, M.F.V.; ALMEIDA, R.N.; ASSIS, T. S. Total Phenolic Content and Antioxidant Activity of Some Malvaceae Family Species. **Antioxidants**, v.1, p. 33-43, 2012.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. Genebra, 2002. 67 p.

ORLANDO, L. A.; LENARD, L.; ORLANDO, R. C. Chronic hypergastrinemia: causes and consequences. **Digestive Diseases Sciences**, v. 52, p. 2482–2489, 2007.

PAGUIGAN, N. D.; CASTILLO, D. H. B.; CHICHIOCO-HERNANDEZ, C. L. Anti-ulcer Activity of Leguminosae Plants. *Arquivos de Gastroenterologia*, vol. 51 nº 1, 2014.

PALI-SCHOLL, I.; JENSEN-JAROLIM, E. Anti-Acid Medication as a Risk Factor for Food Allergy. *Allergy*, 66, 469-477, 2011.

PARK, C. H.; CHANG, J. Y.; HAHM, E. R.; PARK, S.; KIM, H. K.; YANG, C. H. QUERCETIN, a potent inhibitor against  $\beta$ -catenin/ Tcf signaling in SW480 colon cancer cells, *Biochem Biophys Res Com.*, v. 328, p. 227-234, 2005.

PARK, S.; HAHM, K.; OH, T.; JIN, J.; CHOUE, R. Preventive effect of the flavonoid, Wogonin, against ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 49, p. 384-394, 2004.

PUSCAS, I.; PUSCAS, C.; COLTAU, M.; PASÇA, R.; TORRES, J.; MÁRQUEZ, M.; HERRERO, E.; FILLAT, O.; ORTIZ, J. A. Comparative study of the safety and efficacy of ebrotidine versus ranitidine and placebo in the prevention of piroxicam induced gastroduodenal lesions. *Arzneimittelforschung*, v. 47, p. 568-572, 1997.

RABELO, A. S.; OLIVEIRA, I. D.; GUIMARÃES, A. G.; QUINTANS, J. S. S.; PRATA, A. P. N.; GELAIN, D. P.; VENCESLAU, E. M.; SANTOS, J. P. A.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; BONJARDIM, L. R.; BARISON, A.; CAMPOS, F. R.; SANTOS, A. D. C.; NOGUEIRA, P. C. L.; COSTA, E. V.; MORAES, V. R. S.; ARAÚJO, A. A. S. Antinociceptive, anti-inflammatory and antioxidant activities of aqueous extract from *Remirea maritima* (Cyperaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, v. 145, p. 11-17, 2013.

RAMSAY, P. T.; CARR, A. Gastric acid and digestive physiology. *Surgical Clinics of North America*, v. 91, p. 977-982, 2011.

RIBEIRO, K. S.; GUIMARÃES, A. L. A. O uso de medicamentos à base de plantas medicinais por médicos do SUS no município de Teresópolis/RJ. *Revista Agrogeoambiental*, Pouso Alegre, Edição Especial n. 1, p. 61-65, 2013.

ROZZA, A. L.; HIRUMA-LIMA, C. A.; TAKAHIRA, R. K.; PADOVANI, C. R.; PELLIZZON, C. H. Effect of menthol in experimentally induced ulcers: Pathways of gastroprotection. *Chemico-Biological Interactions*, v. 206, p. 272-278, 2013.

SANNOMIYA, M.; FONSECA, V. B.; DA SILVA, M. A.; ROCHA, L. R.; DOS SANTOS, L. C.; HIRUMA-LIMA, C. A.; SOUZA BRITO, A. R.; VILEGAS, W. Flavonoids and antiulcerogenic activity from *Byrsonima crassa* leaves extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 97, p. 1-6, 2005.

SARTORI, L.R.; FERREIRA, M. S.; PERAZZO, F. F.; LIMA, L. M.; CARVALHO, J. C. T. Atividade antiinflamatória do granulado de *Calendula officinalis* L. e *Matricaria recutita*, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 13, n. 1, p. 17-19, 2003.

SCHMITT, E. K.; MOORE, C. M.; KRASTEL, P.; PETERSEN, F. Natural products as catalysts for innovation: a pharmaceutical industry perspective. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 15, p. 497-504, 2011.

SCHUBERT, M. L. Gastric exocrine and endocrine secretion, **Current opinion in gastroenterology**, v. 25, p. 529-536, 2009.

SCHUBERT, M. L. Gastric exocrine and endocrine secretion, **Current opinion in gastroenterology**, v. 25, p. 529-536, 2010.

SCHUBERT, M. L. Gastric secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 26, p. 598-603, 2011.

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

SHAY, H.; KOMAROV, S. A.; FELLS, S. S.; MERANZE, D.; GRUENSTEIN, M.; SIPILET, H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. **Gastroenterology**, v. 5, p. 43-61, 1945.

SOUSA, J. A. Avaliação da atividade farmacológica do extrato etanólico da casca de *Sterculia striata* A. St. Hil. & Naudin (Malvaceae) sobre o trato gastrintestinal de ratos e camundongos. 2009. 94 f. Tese (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Piauí, Teresina. 2009.

STEVENS, F. Angiosperm Phylogenic, website. Version 4, 2004 <http://www.mobot.mobot.org>> Visualizado em maio de 2014.

STEVENS, K. R.; MYLECRAINE, L. Issues in chronic toxicology. In: Hayes, A.W. (Ed.), Principles and Methods of Toxicology, 3rd ed. Raven Press, New York, p. 673, 1994.

SUZUKI, R. B.; COLA, R. F.; COLA, L. T. B.; FERRARI, C. G.; ELLINGER, F.; THEREZO, A. L.; SILVA, L. C.; Eterovic, A.; Sperança, M. A. Different risk factors influence peptic ulcer disease development in a Brazilian population. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, p. 5404-5411, 2012.

SZELENYI, I; THIEMER, K. Distention ulcer as a model for testing of drugs for ulcerogenic side effects. **Achieves and Toxicology**. 41, 99-105, (1978).

THORSEN, K.; SØREIDE, J. A.; KVALØY, J, T.; GLOMSAKER, T.; SØREIDE, K. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age-and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, p. 347-354, 2013.

UKWUANI, A. N.; ABUBAKAR, M. G.; HASSAN, S. W.; AGAIE, B. M. Toxicological studies of hydromethanolic leaves extract of *Grewia crenata*. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, v. 4, p. 245-249, 2012.

VEIGA-JÚNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, v. 28, p. 519-528, 2005.

VENDRUSCOLO, G. S.; RATES, S. M.; MENTZ, L. A. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15 (4), p. 361-372.

VENKATESH, S.; REDDY, S. R.; SURESH, B.; RESSY, B. M.; RAMESH, M. Antinociceptive and Anti-inflammatory Activity of *Sida rhomboidea* Leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, 67, 229-232, 1999.

ZAPATA-COLINDRES, J.C.; ZEPEDA-GOMEZ, S.; MONTANO-LOZA, A.; VAZQUEZ BALLESTEROS, E.; JESUS-VILLALOBOS, J.; VALDOVINOS-ANDRACA, F. The association of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease. **Canadian Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 4, p. 277-280, 2010.

ZHAO, C.M.; MARTINEZ, V.; PIQUERAS, L.; WANG, L.; TACHÉ, Y. CHEN, D. Control of gastric acid secretion in somatostatin receptor 2 deficient mice: shift from endocrine/paracrine to neurocrine pathways. **Endocrinology**, v.149, n. 2, p. 498-505, 2008.

ZHENG, Y-F.; XIE J-H.; XU Y-F.; LIANG, Y-Z.; MOA, Z-Z.; JIANG, W-W.; CHEN, XY.; LIU, Y-H.; YU, X-D.; HUANG, P.; SU, Z-R. Gastroprotective effect and mechanism of patchouli alcohol against ethanol, indomethacin and stress-induced ulcer in rats. **Chemico-Biological Interactions**, V. 222, P. 27-36, 2014.