

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ESTUDO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DE FRAÇÕES DE
ASPIDOSPERMA NITIDUM BENTH. EX MULL. ARG.

PAULO ANTONIO MACHADO DA SILVA LIMA, FAPEAM

MANAUS
2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

RELATÓRIO FINAL

PIB – B – 0049/2010

ESTUDO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DE FRAÇÕES DE
ASPIDOSPERMA NITIDUM BENTH. EX MULL. ARG.

Bolsista: Paulo Antonio Machado Da Silva Lima, FAPEAM
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cinthya Iamille Frithz Brandão de Oliveira

MANAUS
2011

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 – Escores para avaliação de mucosa gástrica em modelo ulceração induzida por indometacina	11
Figura 1 – Variação do pH no modelo de ligadura de piloro, em ratos, com fração etanólica de <i>A. nitidum</i>	14
Figura 2 – Variação da acidez total (mEq[H ⁺]/mL/4h) no modelo de ligadura de piloro, em ratos, com fração etanólica de <i>A. nitidum</i>	14
Figura 3 – Efeito gastroprotetor da fração etanólica das cascas de <i>A. nitidum</i> em modelo de lesão gástrica induzida por etanol, em camundongos	15
Figura 4 – Efeito gastroprotetor da fração etanólica das cascas de <i>A. nitidum</i> em modelo de lesão gástrica induzida por etanol acidificado, em camundongos ..	16
Figura 5 – Avaliação do efeito gastroprotetor do extrato etanólico de <i>A. nitidum</i> no modelo de úlcera induzida por indometacina, em camundongos	17

SUMÁRIO

1 RESUMO	5
2 INTRODUÇÃO	6
3 OBJETIVOS	8
4 MATERIAIS E MÉTODOS	9
4.1 Animais e considerações de ética	9
4.2 Atividade Gastroprotetora	9
4.3 Efeito sobre a secreção gástrica em modelo de ligação do piloro.....	10
4.4 Efeito no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol.....	10
4.5 Efeito no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol acidificado	11
4.6 Efeito sobre as úlceras gástricas induzida por indometacina.....	11
4.7 Análise estatística	12
4.8 Itens	12
4.9 Cronograma	13
5 RESULTADOS	14
5.1 Efeito sobre a secreção gástrica em modelo de ligação do piloro	14
5.2 Efeito no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol.....	15
5.3 Efeito no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol acidificado	15
5.4 Efeito sobre as úlceras gástricas induzida por indometacina.....	17
6 DISCUSSÃO	18
7 CONCLUSÃO	20
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS	21

1. RESUMO

O vegetal *Aspidosperma nitidum* Benth Ex. Mull Arg. é uma espécie com diversas propriedades farmacológicas e amplo uso na medicina popular. Esta pesquisa pretende avaliar a possível atividade gastroprotetora, ainda pouco estudada, desta espécie. Foram utilizados quatro modelos clássicos: úlcera induzida por etanol, por etanol acidificado e por AINES e ligadura de piloro. Os resultados demonstraram que as diferentes concentrações da fração etanólica de *A. nitidum* não alteram pH e volume de secreção gástricos. Por outro lado, em todos os modelos ulcerogênicos (incluindo por AINES) ela reduziu os níveis de ulceração significativamente. Portanto, conclui-se que as frações etanólicas de *A. nitidum* têm efeito gastroprotetor e, provavelmente, atuam sobre a via de produção de prostaglandinas. Todavia outros mecanismos de ação não podem ser descartados devido à elevada presença de alcalóides indólicos com propriedades farmacológicas no gênero *Aspidosperma*.

Palavras-chave: *Aspidosperma nitidum*, gastroproteção, úlcera, medicina popular.

2. INTRODUÇÃO

A medicina tradicional, através do conhecimento acumulado e repassado oralmente por séculos, apresenta uma ampla gama de plantas com propriedades terapêuticas. Tais plantas medicinais são utilizadas diversas enfermidades, desde as parasitárias àquelas relacionadas de distúrbios hormonais (LAPA *ET AL*, 2002). Os vegetais da família *Apocymaceae* – na qual se localiza a *Aspidosperma nitidum*, a espécie alvo do presente estudo – são apontadas como de extenso uso na medicina popular e já tiveram suas propriedades farmacológicas descritas em diversos estudos. A *A. nitidum* especificamente apresenta extenso uso na medicina popular sendo que diversos estudos comprovaram suas propriedades farmacológicas tais como: antinoceção, antiinflamatório, anti-malárico, anticoncepcional e gastroprotetor. Este vegetal já foi catalogada a mais de um século como planta medicinal, porém a gastroproteção não teve estudos tão apurados quanto às demais propriedades (OLIVEIRA *ET AL*, 2009).

As plantas medicinais têm suas propriedades farmacológicas estudadas por centenas de pesquisadores e exploradas pela indústria farmacêutica. É estimado que 25% a 35% dos fármacos disponíveis no mercado atualmente sejam derivados de vegetais. Essa proporção justifica a quantidade elevada de estudos dedicados às plantas medicinais e a reconhecida eficácia de seus princípios ativos – tanto em potencial se comparado aos concorrentes sintéticos quanto à sua diversidade química. Portanto, a medicina popular apresenta grande potencial a ser explorado e compreendido em detrimento dos avanços das pesquisas para desenvolvimento de substâncias farmacológicas artificiais (CALIXTO *ET AL*, 2005).

Algumas pesquisas apontam que apenas uma fração reduzida, dentre todas as plantas medicinais conhecidas, foi submetida a estudo científico e teve suas propriedades farmacológicas aproveitadas científica ou economicamente.

Atualmente, as políticas de preservação têm uma forte influência sobre as pesquisas científicas tendo em vista a proteção de habitat naturais aliado à sua exploração de modo sustentável e viável à grande demanda da população mundial. Logo, as plantas medicinais assumem um importante papel ao aliar uma justificativa de preservação de determinados ecossistemas com rentabilidade econômica e científica a

partir de suas propriedades farmacológicas diversas. Isso é reforçado quando se considera o número crescente de doenças na população moderna, destacadamente àquelas crônicas, e a espoliação de recursos financeiros e humanos com estas despendidas. De tal modo, novas terapêuticas são exigidas aos setores ligados à farmacologia como um modo mais eficaz e viável em um período de visíveis mudanças na política ambiental e tudo o que se relaciona a esta (CALIXTO *ET AL*, 2005).

As propriedades gastroprotetoras podem ser entendidas como os fatores que impedem a lesão da mucosa gástrica pelo conteúdo do estômago devido ao seu caráter consideravelmente ácido, sejam atuando reduzindo a ação dos fatores de lesão seja aumentando a eficácia dos fatores de proteção. Dentre estes últimos fatores são incluídos a camada de muco protetor, bicarbonato secretado, microcirculação sanguínea local, a vitalidade de mucosa (e seu processo de reparação celular) e a produção de prostaglandinas (GUYTON *ET AL*, 2004; WALLACE, 2001).

As úlceras pépticas, em especial as gástricas e duodenais, têm elevada prevalência que juntamente à sua evolução crônica e complicações redundam em elevados gastos aos sistemas privados e estatais de saúde. Nesse contexto, as plantas medicinais aparecem como uma alternativa aos tratamentos já existentes seja na forma de fitoterápicos seja na elaboração de novos medicamentos a partir de princípios ativos isolados (HAMBURGER e HOSTETTMANN, 1991).

3. OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito de frações e isolados de *Aspidosperma nitidum* Benth. Ex Mull. Arg. nas funções fisiológicas e patológicas do trato gastrointestinal. Especificamente, a eficácia destas frações foi investigada nos modelos de úlcera por etanol, por etanol acidificado e, finalmente, por AINES, estudando os possíveis mecanismos anti-secretórios e de produção de muco (ROBERT *ET AL*, 1979; SZABO *ET AL*, 1985). Além disso, possíveis efeito sobre o pH e volume de secreção gástricos foram avaliados em modelo de ligadura de piloro conforme modelo proposto por Reitman *et al* (1970). Finalizando os objetivos específicos, a realização desse estudo pretendia contribuir para desenvolvimento regional, propriedade intelectual local e formação de pessoal qualificado em farmacologia.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Amostras da espécie de *A. nitidum*, foram coletadas na cidade de Manaus, em local conhecido como “Igarapé do Inferno”, no bairro da Colônia Antônio Aleixo e identificadas pelo Herbário da UFAM.

Os extratos e frações das cascas de *A. nitidum* a partir da amostras coletadas foram preparados por maceração a temperatura ambiente, em etanol, após secagem e trituração das cascas. No material macerado, separaram-se as frações solúveis em solventes com polaridade diferentes a fim de arrastar em cada fase, diferentes substratos, os quais foram submetidos aos modelos biológicos propostos. Estes experimentos fitoquímicos foram realizados pelo grupo do Prof. Dr. Edilberto Silveira (CENAUREM/UFC).

Devido ao tipo de rendimento obtido na marcha fitoquímica, optou-se pela fração etanólica para a realização da pesquisa.

4.1 Animais e considerações de ética

Foram utilizados camundongos *Swiss*, machos (20 a 30g) e ratos *Wistar*, machos, (150 a 200g), oriundos do biotério da Universidade Federal do Amazonas. Os animais serão acondicionados em gaiolas de polietileno e mantidos sob temperatura média de 22° C, em ciclos claro/escuro de 12/12 horas, recebendo ração padrão e água à vontade. Todos os protocolos seguiram estritamente as normas internacionais de cuidados com animais de laboratório. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal (CEPA).

4.2 Atividade Gastroprotetora

Os modelos utilizados neste estudo (lesões gástricas induzidas por etanol, etanol acidificado, secreção ácida gástrica por piloro ligado e lesões gástricas induzidas por indometacina) são modelos clássicos de avaliação de drogas com atividade citoprotetoras e antiulcerogênicas. Para os testes a seguir, foram utilizados, em média, os seguintes grupos:

- Grupo veículo ou controle negativo (apenas o veículo de diluição dos extratos)
- Grupos testes (administração da fração etanólica de *A. nitidum*, em concentrações variadas a fim de se determinar a dose eficaz para cada modelo)
- Grupo controle positivo (administração de droga gastroprotetora padrão)

4.3 Efeito sobre a secreção gástrica em modelo de ligação do piloro

Foram utilizados ratos *norvegicus*, linhagem *wistar* machos, pesando entre 150 e 180 gramas. Foram submetidos a jejum de sólidos de 24 horas e água *ad libitum*. Os animais, em grupos de n igual a seis, foram anestesiados e realizada a ligadura do piloro, com fio cirúrgico. Logo em seguida, os grupos foram tratados com veículo (3% de *Tween 80* em salina 0,9% a 10 mL/kg), frações etanólicas de *A. nitidum* (30, 100 e 300 mg/kg) e cimetidina (100 mg/kg), injetados na cavidade gástrica (2,5 mL/kg). Após quatro horas, os animais foram sacrificados e seu conteúdo gástrico coletado, centrifugado (a 1500 rpm por 30 minutos), o sobrenadante recolhido e, logo depois, seu volume medido. O pH e a acidez total foram avaliados por pHmetria e titulação com NaOH 0,1M, utilizando fenolftaleína 2% como indicador ácido-base, respectivamente (REITMAN *ET AL*, 1970).

4.4 Efeito no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol

Foram utilizados camundongos *swiss*, machos, com peso entre 25 e 30 gramas. Os animais foram submetidos a jejum de sólidos de 24 horas e água *ad libitum*. Inicialmente, os grupos experimentais (n= 6) foram tratados por via oral com: veículo (3% de *Tween 80* em salina 0,9%, 10 mL/kg), cimetidina (100mg/Kg) e frações de 10, 30 e 100 mg/kg de extrato etanólico de *A. nitidum*. Após uma hora, a lesão foi induzida pelo tratamento, via oral, com 0,2mL de etanol 96% e, 30 minutos depois, foram sacrificados conforme orientação do comitê de ética em pesquisa animal da UFAM. Então, tiveram os estômagos removidos e submetidos à planimetria para análise da mucosa gástrica. Os dados obtidos na planimetria foram expressos em termos de percentagem conforme Robert *et al* (1979).

4.5 Efeito no módulo úlcera gástrica induzida por etanol acidificado

Camundongos *swiss*, machos, entre 25 a 30 g, divididos em grupos de 8 cada, em jejum de sólidos de 18h, tratados por via oral com veículo (3% de *Tween 80* em salina 0,9%, 10 mL/kg), substância teste ou cimetidina (10 mg/kg, via oral). Uma hora após os tratamentos os animais receberão 0,2 mL de uma solução de 0,3M de HCl em etanol 60% e após 1 hora foram sacrificados, os estômagos retirados e a área de lesão gástrica glandular determinada por planimetria. Os dados obtidos a partir desta última foram expressos em porcentagem (ROBERT *ET AL*, 1979).

4.6 Efeito sobre as úlceras gástricas induzida por indometacina

Camundongos Swiss machos, com peso de 25 a 30 g, foram divididos em grupos de 8 animais e submetidos em jejum de sólidos de 18 h. Foram tratados, por via oral, com veículo (3% de *Tween 80* em salina 0,9% a 10 mL/kg), substância teste ou cimetidina (100 mg/kg, via oral). Decorrido uma hora, os animais foram tratados por via subcutânea com indometacina – a 10 mg/kg com 0,5% de carboximetilcelulose – e, 4 horas depois, sacrificados por deslocamento cervical. Seus estômagos foram removidos, instilados com formalina a 5% por 15 minutos, incisados ao longo da grande curvatura, lavados em salina e avaliados conforme a tabela de escores (SZABO *ET AL*, 1985) abaixo descrita, onde n corresponde ao número de úlceras encontradas:

Tabela 1. Escores para avaliação de mucosa gástrica em modelo ulceração induzida por indometacina

	Perda de pregas da mucosa	1 ponto
	Descoloração da mucosa	1 ponto
	Edema	1 ponto
	Hemorragias	1 ponto
Número de petéquias	até 10	2 pontos
	> 10	3 pontos
Intensidade da ulceração	Úlceras ou erosão de até 1mm	n x 2 pontos
	Úlceras ou erosão maiores que 1mm	n x 3 pontos
	Úlceras perfuradas	n x 4 pontos

4.7 Análise Estatística

Os resultados dos experimentos foram expressos em média \pm E.P.M. A comparação múltipla dos dados paramétricos foi utilizada análise de variância (ANOVA) uma via, seguida do teste de Student-Newman-Keul. Por outro lado, no caso dos dados não paramétricos será empregado o teste de Dunnet. Em todas as análises estatísticas, será considerado o nível crítico para rejeição da hipótese de nulidade menor que 0,05 ($p < 0,05$).

4.8 Itens utilizados

Os itens utilizados neste experimento foram:

- Agulha de gavagem
- Agulha comum
- Cabo de bisturi nº 3
- Fio cirúrgico mononylon 3.0
- ImageJ 1.42q (software)
- Lâmina de bisturi nº 15
- pHmetro
- Pinça dente-de-rato
- Prism 5.0 (software)
- Seringas (1, 5 e 10 ml)

5. RESULTADOS

5.1 Efeito sobre a secreção gástrica em modelo de ligação do piloro

Em relação ao pH das amostras coletadas, as frações etanólicas de 30, 100 e 300 mg/kg ($2,92\pm 0,15$; $3,42\pm 0,15$; $2,80\pm 0,37$, respectivamente) não apresentaram diferença estatística em relação ao grupo controle negativo ($3,60\pm 0,4$). Por outro lado, o grupo cimetidina teve relevante atuação em relação ao veículo ($5,2\pm 0,2$).

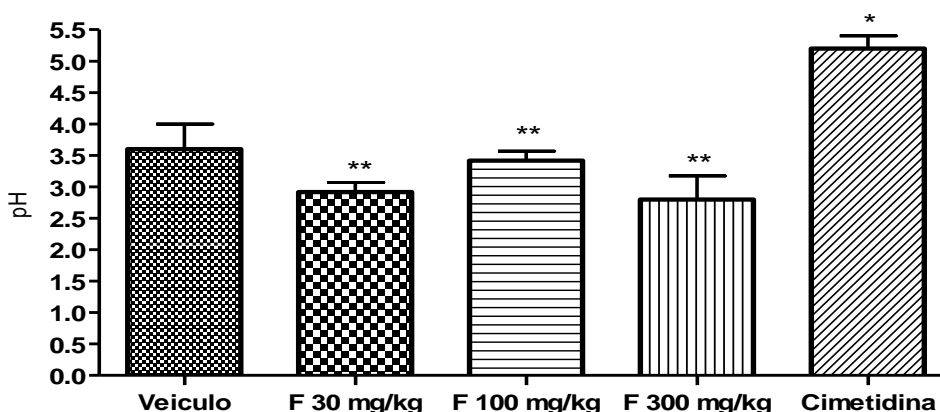


Figura 1. Variação do pH no modelo de ligadura de piloro, em ratos, com fração etanólica de *A. nitidum*. * $p < 0,01$ vs Salina; ** $p < 0,001$ vs Cimetidina.

Na avaliação da acidez total gástrica, o padrão observado anteriormente foi novamente constatado ao se verificar a ausência de diferença estatística das frações etanólicas de 30, 100 e 300 mg/kg ($2,87\pm 0,38$; $1,98\pm 0,38$; $2,9\pm 0,45$, respectivamente) e grupo veículo ($1,58\pm 0,26$). Igualmente, do grupo cimetidina ($6,93\pm 0,23$) apresentou valores estatisticamente distintos daqueles do veículo.

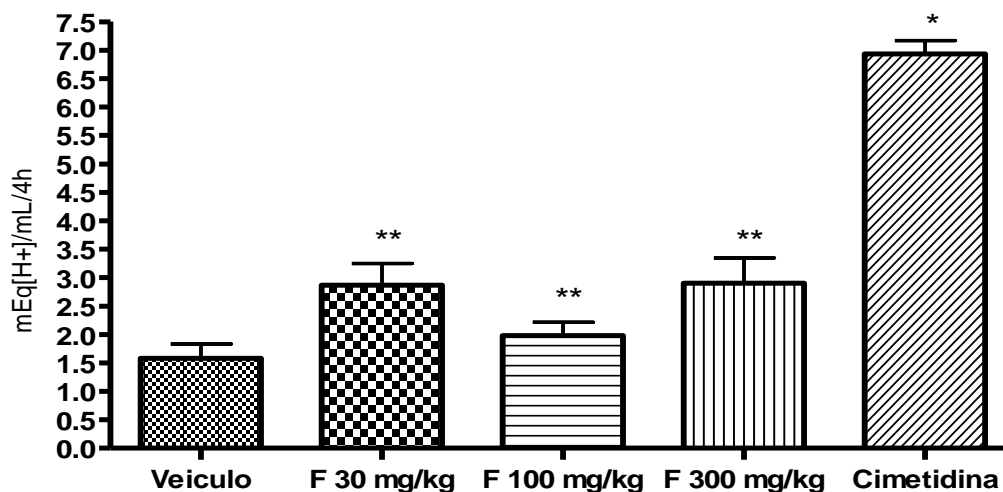


Fig. 2. Variação da acidez total (mEq[H⁺]/mL/4h) no modelo de ligadura de piloro, em

ratos, com fração etanólica de *A. nitidum*. * $p < 0,001$ vs Salina; ** $p < 0,001$ vs Cimetidina.

Os resultados obtidos neste experimento não apresentaram diferença estatística do pH ou da secreção gástrica coletada nas três dosagens do extrato de *A. nitidum* (30, 100 e 300 mg/kg) diferentemente do controle positivo, a cimetidina.

5.2 Efeito no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol

As frações de *A. nitidum* de 30, 30 e 100 mg/kg reduziram a área ulcerada de mucosa gástrica em 55,6% ($4,44 \pm 0,90$), 51,6% ($4,84 \pm 1,146$) e 62% ($3,80 \pm 1,42$), respectivamente, quando comparado ao grupo salina ($10,4 \pm 1,33$). No entanto, não apresentarem resposta dose-dependência. O grupo tratado com cimetidina, controle positivo do experimento, reduziu a área de lesão em 71,6% ($2,84 \pm 0,55$).

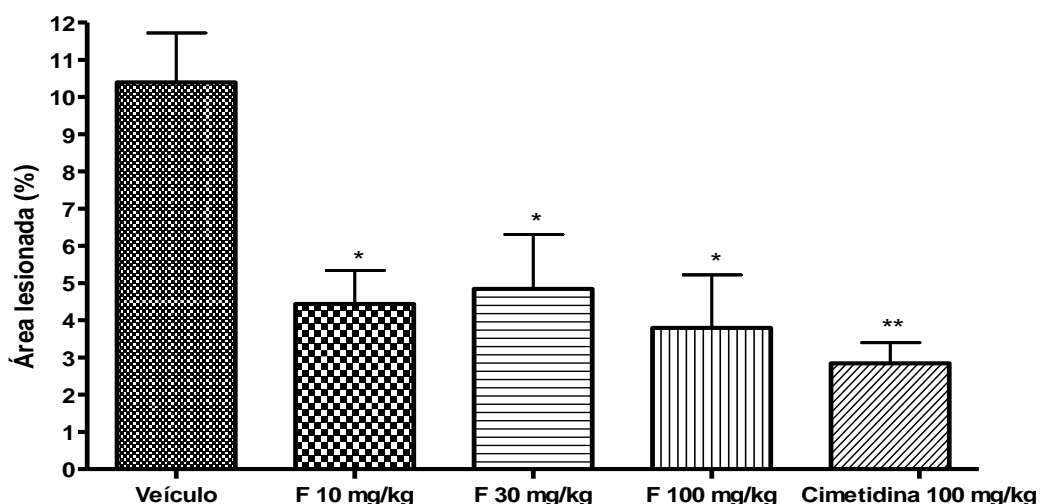


Fig. 3. Efeito gastroprotetor da fração etanólica das cascas de *A. nitidum* em modelo de lesão gástrica induzida por etanol, em camundongos. * $p < 0,01$ e ** $p < 0,001$ vs veículo. (ANOVA, uma via, seguido por Teste de Kruskal-Wallis).

5.3 Efeito no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol acidificado

Os resultados obtidos demonstraram que fração de 10 mg/kg reduziu a área de mucosa lesionada em 80,27% ($1,17 \pm 0,19$), fração de 30 mg/kg em 68,98% ($1,84 \pm 0,49$) e de 100 mg/kg em 65,60% ($2,04 \pm 0,49$), sem no entanto, não apresentarem dose-

dependência nos resultados. O grupo controle positivo cimetidina reduziu em 83,14% ($1,00 \pm 0,27$) a área de lesão. Comparativamente, o grupo salina (utilizado como referencial de 100%) apresentou índices muito mais elevados que os demais grupos: $5,93 \pm 0,78$.

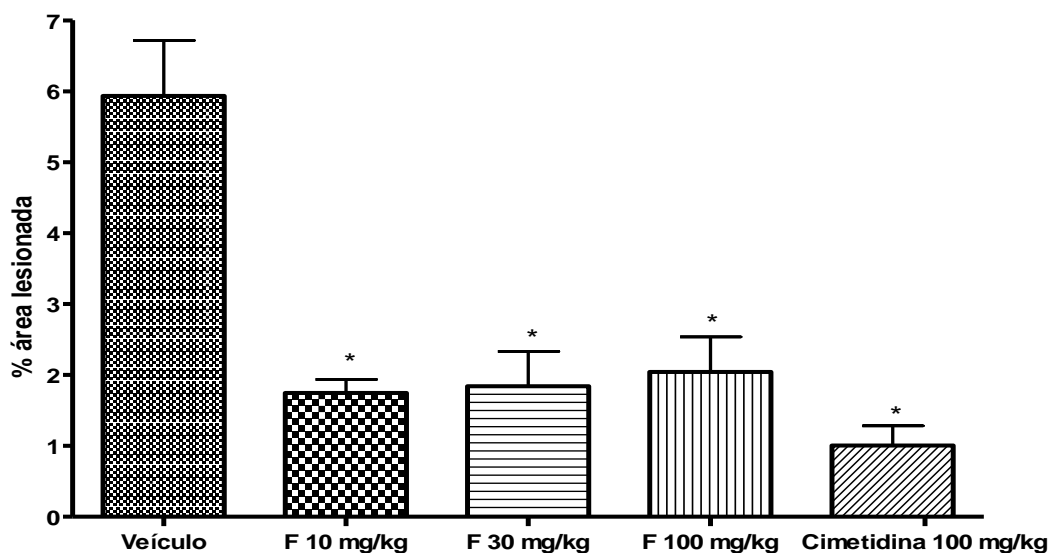


Fig. 4. Efeito gastroprotetor da fração etanólica das cascas de *A. nitidum* em modelo de lesão gástrica induzida por etanol acidificado, em camundongos. * $p < 0,001$ vs Veículo. (ANOVA, uma via, seguido por Teste de Kruskal-Wallis).

5.4 Efeito sobre as úlceras gástricas induzida por indometacina

Os resultados mostraram que as frações etanólicas reduziram, comparando ao grupo salina, o valor médio do resultado dos escores em 48,89% ($5,50 \pm 0,92$) para 10 mg/kg, 51,82% ($5,83 \pm 0,79$) para 30 mg/kg e 31,11% ($3,50 \pm 0,96$) para 100 mg/kg enquanto o controle positivo apresentou redução de 50,4% ($5,67 \pm 0,76$). A curva dose-reposta formada pelas frações etanólicas do extrato sugerem positivamente um comportamento dose-dependência, no entanto um experimento com maior número de dosagens seria necessário para confirmar este comportamento.

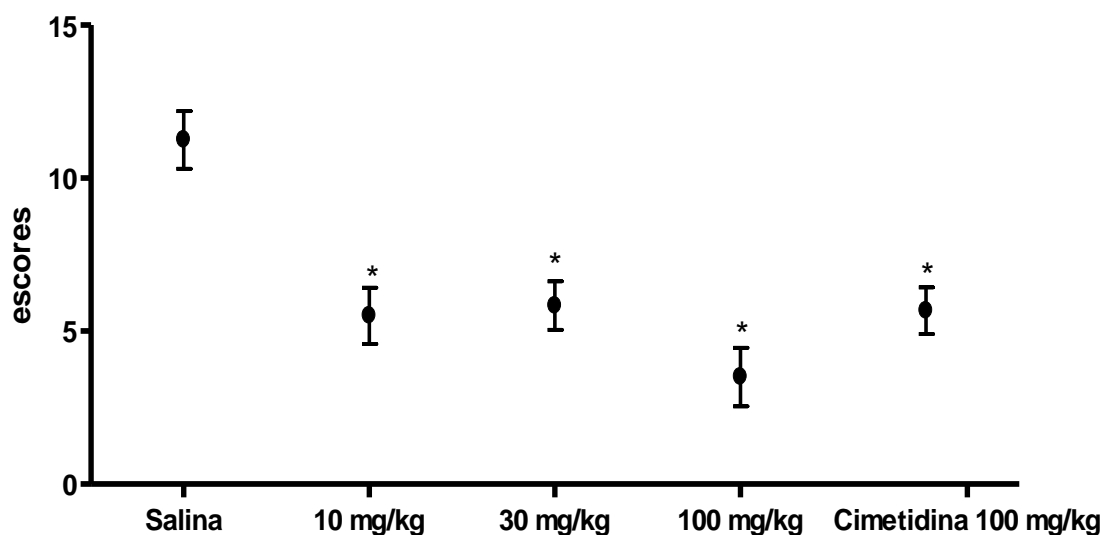


Fig 5. Avaliação do efeito gastroprotetor do extrato etanólico de *A. nitidum* no modelo experimental de úlcera induzida por indometacina, em camundongos. * $p < 0,01$ vs Salina. (ANOVA, seguida de teste de Dunnet).

6. DISCUSSÃO

Os resultados do experimento de ligadura de piloro (Figuras 1 e 2) demonstraram que nenhuma das frações de *A. nitidum* qualquer teve efeito relevante sobre a secreção ou pH gástricos. Diferentemente, a cimetidina – que atua em receptores H₂ – reduziu o volume de secreção e determinou aumento do pH gástrico (KINOSHITA *ET AL*, 1995; SILVÉRIO *ET AL*, 2008).

Todavia o efeito gastroprotetor do extrato, relatado em estudos anteriores, não pode ser descartado. Os demais experimentos da pesquisa (indução de úlcera por etanol, por etanol acidificado e indometacina), por sua vez, podem esclarecer tanto o potencial gastroprotetor quanto o mecanismo de ação – possivelmente relacionado às prostaglandinas.

Por outro lado, observou-se a ação estatisticamente relevante das frações etanólicas na indução de úlcera por etanol absoluto (Figura 3) indicando possível efeito gastroprotetor. O etanol induz lesão da mucosa gástrica por diversos mecanismos, consistindo basicamente na diminuição dos fatores de proteção: fluxo arterial, produção de muco, secreção de bicarbonato, glutathione e prostaglandinas – especialmente prostaglandina E₂ (WALLACE, 2001). Silvério *et al* (2008) ressaltam ainda os fatores de lesão de mucosa gástrica acentuados pelo etanol como possíveis vias de atuação a uma determinada substância em estudo, a saber: liberação de histamina, influxo de cálcio, produção de radicais livres e leucotrienos. A redução dos percentuais de ulceração nesse experimento não especifica uma via de ação em especial às frações.

No experimento de úlcera induzida por etanol acidificado, a administração de ácido clorídrico juntamente a etanol tende a lesionar a mucosa por dois mecanismos simultâneos. Kinoshita *et al* (1995) relata que tal experimento distingue substâncias que atuam sobre a secreção gástrica e aquelas que atuam na produção de prostaglandina E₂. Estas últimas seriam as únicas capazes de inibir eficazmente a ulceração da mucosa, pois o ácido clorídrico administrado compensaria a supressão da secreção gástrica. Deve-se observar que pode ou não haver uma atuação isolada sobre a via das prostaglandinas pela substância em estudo. Os dados obtidos (Figura 4) corroboram uma possível atuação na produção de prostaglandinas pelas frações de *A. nitidum*, uma vez que todas as frações reduziram significativamente o percentual de mucosa ulcerada.

O experimento de ulceração induzida por indometacina é realizado pela indução de lesões ulcerosas causadas por anti-inflamatórios não-esteroidais que inibem as enzimas COX-1 e, logo, da produção de prostaglandinas. As prostaglandinas são relacionadas à secreção de bicarbonato e de muco (WALLACE, 2001). Desse modo os resultados positivos das frações sugerem que *A. nitidum* atue na via das prostaglandinas.

Oliveira *et al* (2009), em revisão, afirma que o gênero *Aspidosperma* apresenta diversas espécie com compostos biologicamente ativos, incluindo desde aqueles com propriedades abortivas a anti-maláricos. Igualmente, estes compostos têm atuação em numerosos e distintos tipos de receptores. Pereira *et al* (2006) relata que a espécie *Aspidosperma nitidum* é portadora de alcalóides indólicos em grandes quantidades, as substâncias biologicamente ativas mais freqüentes observadas neste gênero. Portanto, o potencial farmacológico da espécie em estudo é bastante plausível tanto pelos dados deste trabalho quanto por pesquisas anteriores sobre o gênero *Aspidosperma*.

7. CONCLUSÃO

Considerando os resultados obtidos através dos experimentos deste estudo (e a ratificação pelos dos dados da literatura), concluímos que as frações etanólicas de *A. nitidum* têm ação gastroprotetora. Nos modelos utilizados (ulceração induzida por etanol, etanol acidificado e antiinflamatório não esteroideal) apresentou significativo efeito protetor equiparável ao controle positivo (cimetidina). Os resultados do modelo de ligadura de piloro descartaram uma atuação relevante sobre a secreção gástrica ou mesmo efeito tamponante. Dessa forma, possivelmente, a atuação gastroprotetora destas frações se desenvolve na via das prostaglandinas. Todavia há uma grande variedade de compostos alcalóides indólicos presentes em quase todas as espécies do gênero *Aspidosperma* com as mais variadas propriedades biológicas. Portanto, outros mecanismos de ação para a propriedade gastroprotetora constatadas não pode ser descartadas. Por fim, a comprovação da gastroproteção da *A. nitidum* contribui para futuras pesquisas na farmacobotânica da Amazônia como modelo sustentável e rentável.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

GUYTON, A.; HALL, J. Tratado de Fisiologia Médica. 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

HAMBURGER, M.; HOSTETTMANN, K. Bioactivity in plants: the link between phytochemistry and medicine, v. 30, p. 3864-3874, 1991.

KINOSHITA M, N. T.; TAMAKI, H. Effect of a combination of ecabet sodium and cimetidine on experimentally induced gastric lesions and gastric mucosal resistance to ulcerogenic agents in rats. **Biol Pharm Bull**, v.18, pp.223, 1995.

LAPA, A. J.; SOUCCAR, C.; LIMA-LANDMAN, M. T. R.; LIMA, T. C. M. Métodos Farmacológicos para a Validação de Plantas Medicinais. São Paulo: CYTED/ CNPq, 2002.

OLIVEIRA, V.B.; FREITAS, M.S.M.; MATHIAS, L.; BRAZ-FILHO, R.; VIEIRA, I.J.C. Atividade biológica de alcalóides indólicos do gênero *Aspidosperma* (Apocynaceae): uma revisão. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Botucatu, v.11, n.1, p.92-99, 2009.

PEREIRA, Maria M. *et al.* NMR structural analysis of braznitidumine: a new indole alkaloid with 1,2,9-triazabicyclo[7.2.1] system, isolated from *Aspidosperma nitidum* (Apocynaceae). **J. Braz. Chem. Soc.**, São Paulo, v. 17, n.7, Dec. 2006.

PEREIRA, L. F.; OLIVEIRA, C.I. F. B. Estudo das atividades anti-inflamatória, analgésica e anticoncepcional dos extratos aquosos de *Aspidosperma carapanauba* (carapanaúba). Resumos do XIII Congresso de Iniciação Científica da Universidade Federal do Amazonas, 16 a 20 de agosto de 2004, Manaus-AM. PIB-B/019/2003, 49p. Manaus, PROPESP – UFAM, 2004.

REITMAN, S. Gastric secretion. In: FRANKEL, S.; REITMAN, S.; SONNENWORTH, A.C. (Ed.). *Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis*. London: Mosby, p. 1949- 1958, 1970.

ROBERT, A.; NEZAMIS, J.; LANCSATER, C.; HANCHAR, J. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. **Gastroenterology**, v. 77, p. 433-443, 1979.

SILVERIO, M. S. *et al.* Propriedades farmacológicas do extrato etanólico de *Eremanthus erythropappus* (DC.) McLeisch (Asteraceae). **Rev. bras. farmacogn.**, João Pessoa, v. 18, n. 3, Sept. 2008.

SZABO, S.; TRIER, J.S.; BROWN, A.; SCHNOOR, J. Early vascular injury and increase vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in rat. **Gastroenterology**, n. 88, p. 228, 1985.

TALHOUK, R. S.; KARAM, C.; FOSTOK, S.; EI- JOUNI, W.; BARBOUR, E. K. Anti-Inflammatory Bioactivities in Plant Extracts. **J. Med. Food**. 10 (1): 1–10. 2007.

WALLACE, J.L. Mechanisms of protection and healing: Current knowledge and future research. **American Journal of Medicine**, v.110, n.1A, pp. 195–235, 2001.