

PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DA ÚLCERA GÁSTRICA: UMA REVISÃO

Izabel Costa Barros¹
Hélio de Barros Fernandes²

RESUMO

A úlcera péptica é uma doença conhecida desde tempos antigos, atualmente bem relacionada com uso de AINEs e infecção pela *Helicobacter pylori*. Seu tratamento vem perdendo a eficácia por conta da resistência aos antibióticos e do uso excessivo de AINEs por parte da população, dessa forma a busca de um novo tratamento ainda permanece nos dias atuais, sendo as plantas medicinais uma potencial fonte para esse novo fármaco. Dessa forma, esta revisão integrativa buscou conhecer as pesquisas mais recentes feitas com plantas medicinais para o tratamento da úlcera péptica; para isso realizou-se uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS usando-se os descritores: “*peptic ulcer, plants medicinal, therapeutics*”, separados pelo operador booleano “AND”. Um total de 8 artigos foram encontrados, sendo que 2 foram excluídos por não abordarem o assunto desejado, restando 6 para serem lidos na íntegra. Os artigos relatavam testes feitos com extratos de diferentes partes das plantas, como folhas e raiz, além de substâncias isoladas e formulações feitas a partir do extrato, como comprimidos. Os modelos de lesão utilizados foram principalmente etanol absoluto e AINEs, sendo que a maioria dos artigos abordou apenas a capacidade preventiva da substância em estudo, apenas um investigou a capacidade curativa. As plantas utilizadas nos artigos apresentaram bons resultados, principalmente de prevenção, algumas hipóteses de mecanismos de ação foram levantadas, no entanto ainda são necessárias mais pesquisas para confirmação.

Palavras-chave: Úlcera péptica, Plantas medicinais, Farmacologia.

INTRODUÇÃO

A úlcera péptica é uma doença que possui registros de ocorrência desde tempos antigos, sendo responsável por diminuir a qualidade de vida de seus portadores (OLIVEIRA et al., 2015) e sendo considerada a maior causa de morbidade e mortalidade por mais de um século (POSSENTI et al., 2012). Caracterizada como uma lesão da mucosa de profundidade suficiente para atingir a submucosa, presente mais comumente no estômago e esôfago, pode levar a complicações, como hemorragia gastrointestinal e perfurações, e se não tratada a tempo, à morte (HERNANDES, 2010; NARVÁEZ et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2015; ORIÁ & BRITO, 2016). A história da úlcera péptica mostra como evolui o conhecimento científico; no início tinha-se convicção que sua etiologia era a hipercloridria, hoje sabe-se que os principais fatores de risco são a bactéria *Helicobacter pylori* e o uso de AINEs

¹ Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí - UFPI, izzabarrus@gmail.com;

² Professor Orientador, Docente do Departamento de Biofísica e Farmacologia, da Universidade Federal do Piauí – UFPI, barrosf_helio@yahoo.com.br;

(HERNANDES, 2010; NARVÁEZ et al., 2016; ORIÁ; BRITO, 2016; TONETO, OLIVEIRA, LOPES, 2011).

O tratamento da úlcera péptica e a Gastreenterologia evoluíram conjuntamente, prova disso são os prêmios Nobel ganhos por Ivan Pavlov, Sir James Whyte Black, Barry Marshall e John Robin Warren em 1904, 1988 e 2005 respectivamente (BLACK et al, 1972; TONETO, OLIVEIRA & LOPES, 2011; WARREN, MARSHALL, 1983). Mas apesar das evoluções, o tratamento que hoje consiste na associação de antibióticos e inibição da secreção ácida em casos positivos para *Helicobacter pylori*, e em inibição da secreção ácida para úlceras causadas somente por AINEs, não é considerado ideal, devido, entre outros fatores, ao aumento da resistência à *Helicobacter pylori* (MAZZOLENI & MAZZOLENI, 2010) e ao uso crescente de AINEs pela população mundial (CARVALHO, CARVALHO, PORTELA, 2018), dessa forma a busca por novos tratamentos se torna necessária.

Dentre as possíveis fontes de novos tratamentos, o uso de produtos de origem natural tem chamado a atenção de pesquisadores de todas as áreas devido à utilização milenar bem-sucedida destes produtos pelas comunidades (GERALDES, 1981; NICOLETTI, 2010), e ao fato da ciência já tem provado do potencial da natureza há algum tempo. Alguns exemplos são o ácido acetilsalicílico, que teve o início de sua descoberta a partir do isolamento da salicilina da casca do salgueiro (LOPES, 2011), e a carbenoxolona, um derivado do ácidoglicirretínico, fármaco efetivo contra úlceras gástricas descoberto como resultado de pesquisas com o alcaçuz, comumente utilizada pelos povos indígenas (AKTAR; MUNIR 1989). Várias plantas já são utilizadas para transtornos gastrointestinais, entre eles, a úlcera péptica, portanto o estudo de produtos de origem vegetal no tratamento deste transtorno tem a contribuir para uso mais racional por parte da população.

Dessa forma, este trabalho buscou analisar os estudos mais recentes sobre o uso de plantas medicinais no tratamento e prevenção da úlcera péptica, através de uma revisão integrativa nas principais bases de dados, bem como conhecer os mecanismos de ação possivelmente envolvidos.

METODOLOGIA

A revisão integrativa foi norteada pela pergunta: “quais plantas medicinais têm sido estudadas para atividade gastroprotetora nos últimos cinco anos (2016-2021)?” Realizou-se a busca de artigos nas bases de dados PubMed – NCBI (National Center for Biotechnology

Information), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), usando-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): “*peptic ulcer, plants medicinal, therapeutics*”, separados pelo operador booleano “AND”. Foram incluídos artigos de pesquisa que possuíam texto completo disponível nos idiomas português, inglês ou espanhol, publicados entre 2016 e 2021. Após a leitura do resumo dos artigos encontrados, foram excluídos os que não falavam sobre o assunto abordado na revisão. Os artigos restantes foram analisados para identificação das seguintes informações: nome popular/científico, parte da planta ou derivado utilizado, forma farmacêutica, modelo experimental de indução de lesões e possíveis mecanismos de ação envolvidos na atividade gastroprotetora.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca nas bases de dados 8 artigos foram encontrados e 2 foram excluídos por não abordarem a assunto desejado, resultando no total de 6 artigos que foram lidos na íntegra. Abaixo encontra-se tabela com o resumo dos principais resultados encontrados.

Tabela 1: Plantas medicinais estudadas para potencial gastroprotetor nos últimos cinco anos (2016-2021).

Nome científico	Parte da planta ou derivado utilizado	Forma farmacêutica	Modelo de lesão (Objetivo)	Autor-data
<i>Spondias mombin</i> L.	Folhas	Extrato nebulizado (SmNE)	Etanol absoluto e AINES (piroxicam) (Prevenção)	Araruna et al., 2021
<i>Byrsonima intermedia</i> A. Juss	Folhas	Fração acetato etílico (EtOAc) e aquosa do extrato metanólico (AcoAq)	Cisteamina, indometacina, etanol absoluto, isquemia/reperfusão (prevenção). Ácido acético e isquemia/reperfusão (I/R) (Cura).	Dos Santos et al., 2019
<i>Aframomum pruinosum</i>	Fruto	Extrato metanólico	Indometacina (Prevenção)	Mabeku et al., 2017
<i>Virola oleifera</i> A.C. Smith	Resina	Granulado	HCL/etanol e indometacina (Prevenção)	Pereira et al., 2017
<i>Ostericum</i>	Isoimperatorina	—	Etanol, indometacina	Raza et al.,

<i>koreanum</i> K.	isolada das raízes		e ligadura do piloro (Prevenção)	2017
<i>Memora nodosa</i> M.	Raízes	Extrato etanólico (EMN)	Etanol, indometacina, estresse por frio e restrição alimentar (Prevenção)	Silva et al., 2016

Fonte: Autor, 2021.

No estudo de Araruna e colaboradores (2021) com o SmNE de *Spondias mombin* L. os resultados obtidos no modelo de indução com etanol, conhecido agente causador de estresse oxidativo da mucosa gástrica, demonstraram que o SmNE, em doses de 250 e 500 mg/kg, inibiu a formação de úlceras em 42% e 60%, enquanto o controle positivo lansoprazol (30 mg/kg) ofereceu 57% de redução das lesões, quando comparada com o controle negativo. No modelo de úlcera induzida por AINEs, observou-se que a SmNE e a cimetidina reduziram significativamente o índice de lesão ulcerativa (ILU), em 75 e 63%, respectivamente, quando comparados ao controle negativo.

Nesse estudo também realizou-se o desenvolvimento de uma formulação com o extrato. Os comprimidos obtidos foram utilizados em um protocolo de indução de lesão por etanol, para avaliar se o processamento da forma farmacêutica interferiu nas propriedades farmacológicas do extrato. Os resultados obtidos mostram que a formulação (800 mg/kg) e lansoprazol (30 mg/kg) inibiram lesões gástricas inibidas pelo etanol em 54 e 60%, respectivamente, quando comparadas ao controle negativo. Os excipientes sozinhos não inibiram ulcerações em comparação com a solução salina, indicando que o processamento não interferiu nas propriedades do extrato puro.

Quanto aos mecanismos de ação, SmNE possui uma atividade gastroprotetora que está relacionada a mecanismos citoprotetores, como a participação de prostaglandinas endógenas e canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}). Além disso, o SmNE tem um efeito anti-secretor com ação sistêmica.

No estudo de Dos Santos e colaboradores (2019) com *Byrsonima intermedia* foram realizados testes para úlceras gástricas e duodenais, além de análise da ação preventiva e curativa das partições. No modelo de etanol absoluto, o pré-tratamento oral com EtOAc ou AcoAq em doses de 100 e 200 mg/kg diminuiu as lesões gástricas em 37,2% e 64,4% ou 62,5% e 64,9% dos animais, respectivamente, em comparação com o grupo controle. O efeito gastroprotetor contra AINEs foi encontrado apenas no grupo pré-tratado com AcoAq (57%) em comparação com os grupos tratados com veículo. Este efeito protetor do AcoAq no tecido

gástrico foi seguido por uma diminuição significativa da atividade de MPO (54%) em comparação com o veículo, enquanto o EtOAc além de não proteger contra lesões relacionadas aos AINEs, também não alterou o nível de GSH ou atividade de MPO.

Nas úlceras induzidas por isquemia e reperfusão, o pré-tratamento oral com EtOAc ou AcoAq diminuiu significativamente a extensão das lesões gástricas em 79% e 73%, respectivamente, em comparação com o grupo tratado com veículos. O pré-tratamento com partições também diminuiu a atividade de MPO, mas apenas o pré-tratamento com EtOAc aumentou significativamente o teor de GSH em comparação com o grupo tratado com veículos.

Nas úlceras duodenais, o pré-tratamento com AcoAq melhorou significativamente as lesões duodenais causadas por cisteamina, diminuindo a área da lesão (76%) e o nível de MPO (55%) em relação ao grupo tratado com soro fisiológico.

Na avaliação do potencial curativo, ambas as partições foram eficazes na cicatrização da úlcera gástrica induzida por ácido acético em relação ao grupo controle tratado com soro fisiológico (redução de 73,3% e 35,5% por EtOAc e AcoAq, respectivamente) após 14 dias de tratamento, assim como o controle positivo lansoprazol (63%), entretanto, apenas as partições aumentaram os níveis de GSH após 14 dias de tratamento, ficando estes semelhantes aos resultados obtidos para o grupo não tratado sem lesões gástricas.

Em relação à cura das úlceras duodenais, EtOAc e AcoAq curaram dentro de 7 (66% e 65%, respectivamente) e 14 (72% e 49%, respectivamente) dias consecutivos de tratamento. O EtOAc também aumentou os níveis de GSH na mucosa duodenal após 7 e 14 dias de tratamento.

Nas úlceras gástricas induzidas por I/R, tratar os ratos com EtOAc (100 mg/kg) por 6 dias consecutivos curou a mucosa gástrica (56%) melhor que o tratamento de lansoprazol (49%). Essa partição diminuiu a infiltração de neutrófilos reduzindo os níveis de MPO (45%) e inibiu citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa e IL-1 β na mucosa gástrica. Além disso, o efeito curativo do EtOAc foi seguido por um aumento de 2 vezes nos níveis de GSH e um aumento nos níveis de IL-10 na mucosa gástrica em comparação com o grupo de animais não submetidos à I/R.

As propriedades gastroprotetoras da espécie *Byrsonima intermedia* combinam o desempenho de duas partições (AcoAq e EtOAc) que exercem a sua atividade através de grupos sulfidrílicos, participação NO, ação total de glutatona e ativação de células neuronais sensíveis à capsaicina. Os compostos presentes no AcoAq e no EtOAc contribuem efetivamente de forma diferente para a cura da mucosa gástrica e duodenal, estando essa

propriedade relacionada com um aumento dos níveis de glutathione reduzido e IL-10 e a reduções na atividade de MPO, TNF-alfa e IL-1 β . Estes resultados devem-se à ação dos flavonoides presentes na partição EtOAc e à presença das proantocianidinas oligoméricas na partição AcoAq assegurando a atividade curativa das folhas de *Byrsonima intermedia*.

No trabalho de Mabeku e colaboradores (2017) com *Aframomum pruinosum* o índice médio de úlceras induzido por indometacina caiu de $4,88 \pm 0,88$ (grupo controle negativo) para $1,71 \pm 0,44$ (*A. pruinosum* a 500 mg/kg). Já o percentual médio de área ulcerada diminuiu de $8,15 \pm 0,33\%$ (grupo controle negativo) para $1,71 \pm 0,44$ (*A. pruinosum* a 500 mg/kg). As lesões gástricas nos estômagos dos ratos foram dependentes de dose e significativamente inibidas de 57,91% a 75,57% por tratamento com *A. pruinosum* em doses variando de 125 a 500 mg/kg, enquanto misoprostol (0,1 mg/kg) e Maalox (50 mg/kg) apresentaram inibição respectiva de 65,26% e 51,91%. Os dados mostraram que o tratamento com a planta testada facilitou o processo de cura da úlcera, que está associado ao elevado nível de muco gástrico. Isso, por sua vez, encorajou a cicatrização rápida das feridas das áreas ulceradas e protegeu a membrana gástrica, revertendo assim a influência da indometacina nos ratos que tiveram ulceração.

O tratamento com extrato de metanol de *A. pruinosum* e medicamentos de referência reabasteceram significativamente o nível de NO gástrico de tal forma que seu nível era semelhante ao do animal normal, sugerindo a possível mobilização e envolvimento do NO no efeito antiúlcera de *A. pruinosum*, uma vez que o NO é conhecido por desempenhar um papel na manutenção da integridade gástrica, aumentando o fluxo sanguíneo e a secreção da mucosa, a citoproteção, bem como pelos seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes.

Pereira e colaboradores (2017) verificaram que o tratamento oral de 1, 10, 100 mg/kg de *Virola oleifera* reduziu significativamente o dano gástrico. Na úlcera induzida por indometacina os camundongos que receberam tratamento oral de 10 e 100 mg/kg de *V. oleifera* apresentaram mesma proteção mucosa gástrica enquanto o grupo lansoprazol não mostrou gastroproteção aguda. A análise histopatológica confirmou que o pré-tratamento com *V. oleifera* impediu os danos causados pelo etanol/HCL e pela indometacina nas camadas superficiais da mucosa gástrica.

Em relação aos mecanismos de ação, os autores propuseram três vias principais: o efeito antioxidante de taninos, ácidos fenólicos e flavonoides, a proteção mecânica principalmente pelo teor de tanino e outros mecanismos regulatórios. Os autores especularam que os polifenóis podem proteger contra a úlcera péptica por muitas vias como citoproteção, reepitelização e supressão de danos oxidativos. Uma proteção mecânica também pode ter

ocorrido devido ao alto teor de tanino, capaz de se complexar com proteínas ou glicoproteínas e precipitando-se sobre a mucosa, formando uma camada impenetrável para agentes nocivos. A capacidade de complexação destas substâncias pode também resultar na inativação de enzimas e na prevenção da difusão de ácidos e enzimas digestivas. Outras substâncias presentes em *V. oleifera* tais como ácido gálico e ferúlico, quercetina e catequina poderiam contribuir para a preservação do muco, mantendo a sua integridade.

Outros mecanismos relacionados com os compostos fenólicos podem estar relacionados, como maior formação de novos capilares e fibroblastos, proteção da mucosa, inibição da atividade da lipoxigenase, diminuindo a resposta inflamatória, além de estimular a biossíntese dos PGs e antagonismo de receptores H₂.

No estudo de Raza e colaboradores (2017) a isoimperatorina isolada de *Ostericum koreanum* mostrou atividade significativa contra a úlcera induzida pelo etanol (70,9% de proteção). Em ratos tratados com indometacina, a eficácia dos compostos isolados foi observada em 67,65%, indicando um possível envolvimento de prostaglandinas em sua atividade antiúlcera. A atividade antiúlcera da isoimperatorina também foi observada contra o modelo de úlcera induzida por ligadura pilórica em ratos (54,25% de proteção), onde a auto-digestão da mucosa por ácido gástrico resulta no desenvolvimento da úlcera. Após a comparação de todos os três modelos de úlcera, a isoimperatorina mostrou-se mais eficaz para proteger contra o desenvolvimento de úlceras induzidas pelo etanol, sugerindo que pode proteger a mucosa gástrica mediando níveis de NO endógeno.

Silva e colaboradores (2016) mostraram que as doses de 100, 300 e 1000 mg/kg de EMN de *Memora nodosa*, apresentaram gastroproteção semelhante, reduzindo o índice de lesão (IL) para $7,20 \pm 0,35$; $6,37 \pm 0,41$ e $5,71 \pm 0,47$, respectivamente. O grupo tratado com ranitidina diminuiu o IL para $6,11 \pm 0,69$. Tanto nos modelos de úlcera gástrica induzida por etanol quanto no estresse frio, a administração da EMN apresentou gastroproteção significativa em doses de 300 mg/kg. O tratamento de camundongos com etanol 75% provocou $18,45 \pm 5,50\%$ de área da lesão em camundongos do grupo controle, já no grupo tratado com extrato ocorreu redução das lesões gástricas para $5,65 \pm 2,17\%$. A carbenoxolona utilizada como controle positivo reduziu a área ulcerada para $1,95 \pm 0,85\%$. Na úlcera gástrica induzida pelo frio, o grupo controle mostrou IL de $9,10 \pm 1,05$, o pré-tratamento com EMN (300 mg/kg) atenuou as lesões (IL = $5,20 \pm 0,24$), assim como o tratamento com o controle positivo ranitidina ($5,11 \pm 0,35$).

No modelo de úlcera induzida por restrição alimentar o grupo tratado apenas com veículo (2% Tween 80) apresentou índice de lesão (IL) de $15,01 \pm 2,92$. No grupo tratado

com um conhecido agente anti-inflamatório, indometacina 10 mg/kg, ocorreram danos gástricos graves em comparação com o grupo controle ($25,71 \pm 3,16$). Já no grupo que recebeu tratamento crônico com EMN, não só não ocorreu aumento do índice de lesão como este reduziu significativamente em comparação com o grupo controle ($5,20 \pm 1,44$).

A administração do EMN intraduodenal não alterou os parâmetros de pH, volume e acidez total, demonstrando assim que a EMN não participa diretamente da modulação da secreção ácida, assim como não aumentou a concentração de GSH, mas demonstrou um aumento do muco gástrico aderido em comparação com o grupo controle com lesão, sugerindo que os níveis de muco podem ser um importante mecanismo de sua citoproteção gástrica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desta revisão integrativa foi possível acompanhar o desenvolvimento atual de pesquisas com plantas medicinais no tratamento e prevenção de úlcera péptica, identificando-se um potencial de descoberta de novos fármacos, mas é importante ressaltar que estas são pesquisas pré-clínicas que devem ser repetidas, além dos mecanismos de ação precisarem ser melhor investigados.

REFERÊNCIAS

- AKHTAR, M. S.; MUNIR, M. Evaluation of the gastric antiulcerogenic effects of *Solanum nigrum*, *Brassica oleracea* and *Ocimum basilicum* in rats. **Journal of Ethnopharmacology**.v.27. n.1, p. 163-176, 1989.
- ARARUNA, Maria Elaine et al. Tablet of *Spondias mombin* L. Developed from Nebulized Extract Prevents Gastric Ulcers in Mice via Cytoprotective and Antisecretory Effects. **Molecules**, v. 26, n. 6, p. 1581, 2021.
- BLACK, James W. et al. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. **Nature**, v. 236, n. 5347, p. 385-390, 1972.
- CARVALHO, C.S; CARVALHO, A.S; PORTELA, F.S. Uso Indiscriminado e Irracional de Anti-inflamatórios não Esteroidais (Aines) por Pacientes Idosos em uma Rede de Farmácias do Sudoeste da Bahia. **Rev. Mult. Psic.** V.12, N. 40. 2018.
- DOS SANTOS, Raquel de Cássia et al. *Byrsonima intermedia* A. Juss partitions promote gastroprotection against peptic ulcers and improve healing through antioxidant and anti-inflammatory activities. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 111, p. 1112-1123, 2019.
- GERALDES, Z. A. S.; LIM, T. A.; LEITE, M. M. J.; LEMMI, R. C. A.; FERNANDES, M.A. Medicamentos vegetais de origem popular e suas implicações na assistência e ensino de enfermagem. **Rev. Esc. Enf. USP**, São Paulo, v. 75, n. 3, p. 247-25, 1981.

HERNANDES, L.S. **Farmacologia e fitoquímica dos extratos de *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq., direcionadas à atividade antiúlcera.** Dissertação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, São Paulo, 2010.

KOUITCHEU MABEKU, Laure Brigitte et al. Anti-*Helicobacter pylori* and antiulcerogenic activity of *Aframomum pruinatum* seeds on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. **Pharmaceutical biology**, v. 55, n. 1, p. 929-936, 2017.

LOPES, R.C.M. **Aspirina: aspectos culturais, históricos e científicos.** Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) – Universidade de Brasília, Brasília, 2011.

MAZZOLENI, L. E.; MAZZOLENI, F. Tratamento e retratamento do *Helicobacter pylori*. **Rev Bras Med.**, São Paulo, v. 67, n. 5, p. 153-164, 2010.

NARVÁEZ et al. *Helicobacter pylori*, úlcera péptica y cáncer gástrico. **Rev. Fac. Med.** 2018 Vol. 66 No. 1: 103-6, 2016.

NICOLETTI, M.A et al. Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes. **Rev. Saúde.** V. 4, N. 1, 2010.

OLIVEIRA et al. Estimativa da prevalência e da mortalidade por complicações da úlcera péptica, Brasil, 2008: uma proposta metodológica. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 24, n.1, p. 145-154, jan-mar 2015.

ORÍÁ, R.B.; BRITO, G.A de C. (org.). **Sistema digestório: integração básico-clínica** [livro eletrônico]. São Paulo: Blucher, 2016.

PEREIRA, Ana Claudia Hertel et al. Gastroprotective activity of the resin from *Virola oleifera*. **Pharmaceutical biology**, v. 55, n. 1, p. 472-480, 2017.

POSSENTI, A. et al. Efeito de fermentado (utilizado como alimento funcional) sobre: a citoproteção gástrica, atividade anti-secretória e a motilidade intestinal em animais. **International Journal of Nutrology**, v.5, n.1, p. 35-41, jan./abr. 2012.

RAZA, Hussain et al. Isolation, characterization, and in silico, in vitro and in vivo antiulcer studies of isoimperatorin crystallized from *Ostericum koreanum*. **Pharmaceutical biology**, v. 55, n. 1, p. 218-226, 2017.

SILVA, Dayane M. et al. The gastroprotective effect of *Memora nodosa* roots against experimental gastric ulcer in mice. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 88, p. 1819-1828, 2016.

TONETO M.G.; OLIVEIRA F.J.M.; LOPES M.H.I. Evolução histórica da úlcera péptica: da etiologia ao tratamento. **Scientia Medica** (Porto Alegre) 2011; volume 21, número 1, p. 23- 30.

WARREN, J. Robin; MARSHALL, Barry. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **The lancet**, v. 321, n. 8336, p. 1273-1275, 1983.