

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DAS ESPÉCIES *Spondias tuberosa* e *Spondias purpurea*

Ingrid Laiz de Oliveira Cabral; Hilton César Pereira de Albuquerque; Raiff dos Santos Dantas; Vanda Lúcia dos Santos.

Universidade Estadual da Paraíba, ingridocabral@hotmail.com

Resumo: Úlcera gástrica é uma afecção crônica que afeta milhões de pessoas no mundo. Pode ser definida como uma lesão na mucosa do trato digestivo, que se estende através da camada muscular da mucosa até a submucosa, ou ainda mais profundamente. A conduta terapêutica atual é adequada, porém não há no mercado farmacêutico nenhum produto que seja 100% eficaz, sendo as plantas fontes de constituintes terapêuticos potencialmente ativos que constitui uma grande estratégia para a descoberta de novos fármacos antiulcerogênicos. No Brasil há uma grande diversidade vegetal e experiências atreladas ao conhecimento popular e científico. *Spondias tuberosa* Arruda conhecida popularmente como umbu, é encontrado na região Nordeste do semiárido brasileiro e é endêmica da caatinga. *Spondias purpurea* L. é uma fruta nativa da América Central, dispersas no México, na Guatemala e no Caribe, e em alguns países da América do Sul, principalmente na região nordeste do Brasil região do semiárido. Assim, nesta pesquisa avaliou-se a atividade gastroprotetora de *S. tuberosa* e *S. purpurea*. Para atingir esse objetivo, foi feito utilizando o modelo de indução de úlcera por etanol em ratos. Os resultados obtidos mostraram que os dois extratos nas doses de 125, 250 e 500mg/kg foram capazes de inibir de forma significativa as lesões gástricas induzidas por etanol em rato, com inibição de 14, 39 e 70% para *S. tuberosa* e de 26, 56 e 53% para *S. purpurea*, quando comparado ao grupo controle. Contudo, é importante que outros modelos experimentais sejam testados, para evidenciar a participação destas plantas como gastroprotetoras.

Palavras-chave: Úlcera, *Spondias tuberosa*, *Spondias purpurea*, Atividade Gastroprotetora.

Introdução:

As úlceras pépticas (UP) abrangem as úlceras gástricas, duodenais e esofágicas. Baseiam-se no desequilíbrio entre os fatores agressivos - secreção gástrica, pepsina, infecção pelo *Helicobacter pylori* e os fatores citoprotetores da mucosa gástrica - secreção de muco e de bicarbonato, produção de prostaglandinas (VOMERO; COLPO, 2014; SILVA, 2010; BANSAL *et al.*,

2009).

A úlcera gástrica é uma afecção crônica que afeta milhões de pessoas no mundo e seu surgimento está associado ao estilo de vida contemporâneo, estresse, exposição excessiva aos antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e ao álcool, dentre outros fatores, como as infecções bacterianas (KLEIN-JUNIOR *et al.*, 2010).

Pode ser definida como uma lesão na mucosa do trato digestivo, que se estende através da camada muscular da mucosa até

a submucosa, ou ainda mais profundamente (VOMERO; COLPO, 2014; CONTRAN *et al.*, 1996).

A UP é comum e está sendo causa de frequentes consultas médicas em todo o mundo, desencadeando o tratamento de mais de três milhões de pessoas, 190.000 hospitalizações e em torno de 5.000 mortes nos Estados Unidos a cada ano (KUMAR *et al.*, 2013).

O grande alvo dos pesquisadores na atualidade é a busca por drogas antiulcerogênicas eficazes e que apresentem menos efeitos colaterais e índices de recidivas que as existentes no mercado, sendo os produtos naturais os principais alvos. Assim, extratos e princípios ativos originários de plantas podem levar ao desenvolvimento de novas drogas, sendo importante avaliá-los como alternativa às terapêuticas consagradas (RODRÍGUEZ *et al.*, 2010).

No Brasil há uma grande diversidade vegetal e experiências atreladas ao conhecimento popular e científico. As plantas tem sido de grande importância na área farmacêutica, pois é a partir destas que são descobertas substâncias ativas isoladas capazes de desenvolver novos fármacos, obter adjuvantes, e ainda elaborar medicamentos fitoterápicos (SANTOS *et al.*, 2009).

Spondias tuberosa

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

O umbuzeiro ou imbuzeiro (*Spondias tuberosa* Arruda) possui cerca de 6 metros de altura e seu nome em tupi-guarani é "y-mb-u", que significava "árvore que dá de beber", sendo conhecido, também como umbu, imbu, ambu e ombu. Pela importância de suas raízes foi chamada "árvore sagrada do Sertão" (BARRETO, 2010; ALMEIDA *et al.*, 2011).

Spondias purpurea

Seriguela (*Spondias purpurea* L.) é uma fruta nativa da América Central, dispersas no México, na Guatemala e no Caribe, e em alguns países da América do Sul, principalmente na região nordeste do Brasil região do semiárido. Dependendo da região geográfica pode ser conhecida como vermelho mombin, roxo mombin, ciruela, siriguela, seriguela, ameixa espanhola, ameixa, ameixa mexicana, ceriguela, ciriguela, couve-flor, couve-flor da coroa, jobillo, cajá ou jacote (AUGUSTO *et al.*, 2012).

O objetivo do trabalho foi avaliar a atividade gastroprotetora do extrato etanólico de *Spondias tuberosa* Arruda e *Spondias purpurea* L. em modelos animais.

Metodologia:

O estudo de investigação da atividade gastroprotetora de ambas as espécies foi realizado no Laboratório de Ensaios Farmacológicos, localizado na Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

Material Botânico: O material botânico utilizado para os experimentos foram folhas obtidas da espécie *Spondias tuberosa* Arruda e *Spondias purpurea* L., coletado na área destinada a Reserva Particular do Patrimônio Natural Fazenda Ligeiro, da Fundação Universitária de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão (FURNE), localizada em Campina Grande-Paraíba.

Preparo do extrato: Os extratos etanólicos bruto de *S. tuberosa* (EEtOH-St) e *S. purpurea* (EEtOH-Sp) foram obtidos no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio em Medicamentos (LABDEM), da UEPB.

Após coleta, as folhas foram secas em estufa de circulação de ar a 40°C. Em seguida, foi realizada a pulverização em moinho de facas. O pó obtido foi submetido à percolação com etanol e a extração foi realizada por esgotamento. Obtendo-se a solução extrativa etanólica, esta foi concentrada no evaporador rotativo obtendo Extrato Etanólico Bruto (EEtOH).

Animais Experimentais: Os animais utilizados foram Ratos albinos, linhagem Wistar pesando entre 180-200g. Todos os animais foram provenientes do laboratório de ensaios farmacológicos da UEPB e mantidos na temperatura $23 \pm 2^\circ$ C e ciclos claro-escuro controlado de 12 horas.

Úlcera Gástrica Induzida por Etanol.

Investigação da Atividade
Gas

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

tropotetora de *Spondias tuberosa* Arruda: Os ratos foram submetidos a um jejum inicial de 12 horas, posteriormente, pré-tratados por via oral com Lansoprazol 30 mg/Kg, inibidor da bomba de próton (controle positivo), veículo 10ml/kg (controle negativo) e com EEtOH-St nas doses 125, 250 e 500mg/Kg, para cada grupo foram utilizados 06 animais. Após 1 hora, foi administrado 4 ml/Kg de etanol absoluto (agente lesivo) por via oral e 1 hora após a administração, estes foram eutanasiados por excesso de anestesia com cloridrato de quetamina 5% (150 mg/kg) e cloridrato de xilazina 2% (20 mg/kg). Em seguida os estômagos foram retirados e abertos ao longo da grande curvatura e as ulcerações quantificadas, de forma que o índice de lesão ulcerativo (ILU) fosse determinado (MORIMOTO *et al.*, 1991, com adaptações). O conteúdo estomacal foi coletado para a determinação do volume (utilizando uma proveta), e o pH (utilizando um pHmetro digital).

Os protocolos experimentais foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA/CESED – PB sob registro n° 0020/16102012 e 0045/22052014.

Análise Estatística: Os resultados foram analisados com o software, *GraphPad Prism* 5.0, San Diego, CA, EUA, utilizando a análise de variância de uma via (ANOVA), seguido do pós-teste

Dunnett e/ou Tukey. Os resultados foram expressos como média±desvio padrão (d.p.) da média e o nível de significância mínimo foi de $p<0,05$.

Resultados e Discussão:

Segundo Falcão (2007), o efeito gastroprotetor de espécies vegetais poderá está envolvido na diminuição da peroxidação lipídica, estimulação dos sistemas antioxidantes endógenos, aumento na produção de NO (óxido nítrico), restabelecimento do fluxo sanguíneo local, aumento na produção de PGs constitutivas e aumento da produção de muco e bicarbonato.

De acordo com Vidigal *et al.* (2011) as folhas das *Spondias tuberosa* tem um alto teor de tanino e polifenóis. Reforçam Monteiro *et al.* (2005), que os taninos

participam em processos de cicatrização, queimaduras e inflamações, formando uma camada protetora (complexo tanino-proteína e/ou polissacarídeo) sobre tecidos epiteliais lesionados, permitindo que, logo abaixo dessa camada, o processo de reparação tecidual ocorra naturalmente. Em doenças estomacais, o mecanismo de ação é bem semelhante, com a formação de uma camada de tanino-proteína complexados que envolvem a mucosa estomacal.

Estes dados demostram que EEtOH-St (125, 250 e 500mg/kg) e lansoprazol (30mg/kg) por via oral diminuíram, de forma significativa o ILU (Índice de Lesão Ulcerativa) quando comparado com o veículo (controle negativo) contra a ação lesiva do etanol (Tabela 01).

Tabela 1 - Efeito da administração oral do veículo, lansoprazol e EEtOH-St 125, 250 e 500mg/kg em úlceras induzidas por etanol em ratos.

Tratamentos	Dose (mg/kg)	ILU	% de inibição	pH	Volume estomacal (ml)
Veículo	10	168±7,4	-	3,6±0,39	5,7±0,32
Lansoprazol	30	67±8,8***	60	6,5±0,50***	2,6±0,62***
EEtOH-St	125	145±11***	14	4,0±0,80	3,4±0,23***
EEtOH-St	250	103±5,4***	39	4,5±0,53	3,4±0,50***
EEtOH-St	500	51±2,7***	70	4,9±0,41**	1,7±0,55***

Os resultados estão expressos como média ± d.p. Análise de variância de uma via (ANOVA) seguido do teste de Dunnett comparado ao grupo veículo, ** = $p<0,01$; *** = $p<0,001$.

Ainda com relação à Tabela 1, também foram avaliados parâmetros do conteúdo estomacal dos ratos (pH e volume do suco gástrico). Quanto ao pH, o grupo que recebeu o controle positivo e o EEtOH-St 500 mg/kg, foi observado aumento. No que se refere ao volume do suco gástrico, houve uma diminuição nos resultados dos grupos de animais que receberam lansoprazol e os EEtOH-St, quando comparados com o grupo controle negativo, sugerindo que o mecanismo de proteção da amostra vegetal possa estar relacionado à atividade antissecretória.

Estes resultados podem ser explicados diante dos estudos realizados por Bezerra (2009) quando relata que o papel do etanol na mucosa gástrica consiste em solubilizar o muco protetor, deixando assim, a mucosa indefesa à ação

hidrolítica e proteolítica do ácido clorídrico e da pepsina, respectivamente. Ainda segundo o mesmo autor, esta substância pode induzir um aumento da secreção do ácido gástrico e através do contato direto, alterar a rede de vascularização local rompendo os vasos sanguíneos que irrigam a mucosa gástrica, desencadeando processos necrotizantes no tecido. Desta forma, sugere-se que o EEtOH-St possa estar envolvendo outras vias para a obtenção do efeito gastroprotetor que não seja a das prostaglandinas.

Investigação da Atividade Gastroprotetora de *Spondias purpurea* L.:

Para esta espécie, o extrato, bem como o padrão, também diminuíram de forma significativa o ILU em cerca de 26%**, 56%***, 53%*** e 71%***, respectivamente (Tabela 02).

Tabela 2 - Efeito da administração oral do EEtOH-Sp em úlceras induzidas por etanol em ratos

Tratamentos	Dose (ml/kg)	ILU	% de inibição	pH	Volume estomacal (ml)
Veículo	10	160,60 ± 29,42	-	4,32 ± 1,93	3,61 ± 0,82
Lansoprazol	30	47,20 ± 9,52***	71	8,17 ± 0,51***	2,10 ± 0,39**
EEtOH-St	125	118,80 ± 13,61**	26	5,47 ± 1,33	2,52 ± 0,20
EEtOH-St	250	70,00 ± 18,32***	56	4,05 ± 1,19	3,86 ± 0,99
EEtOH-St	500	76,20 ± 20,13***	53	4,50 ± 1,34	2,55 ± 0,79

Os resultados estão expressos como média \pm d.p. Análise de variância de uma via (ANOVA): $F_{(4,26)} = 28,54$ ($n=5-6$) para o EEtOH; seguido do teste de Dunnett, comparado ao controle negativo (solução salina 0,9 %), * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

O EEtOH-Sp não alterou nenhum dos parâmetros bioquímicos do suco gástrico avaliados (Tabela 02) diferente da do extrato de *S. purpurea*. Porém, no grupo controle positivo foi observado aumento do pH e uma diminuição do volume gástrico como esperado, sugerindo que o mecanismo de proteção da amostras vegetais não está diretamente relacionado à atividade antissecretória.

Estes dados sugerem que o extrato etanólico de *S. purpurea* também apresentou atividade gastroprotetora frente às lesões gástricas agudas. O pós-teste de Tukey demonstrou como dose mais efetiva para as amostras testadas 250 mg/kg, sendo esta a dose selecionada para os experimentos de mecanismos de ação.

Conclusão:

De acordo com os resultados e discussão apresentados nesse trabalho, pode-se concluir que, diante dos efeitos benéficos promovidos pela *Spondias tuberosa*, assim como para *Spondias purpúrea*, quanto à atividade gastroprotetora, é importante investigar e elucidar os possíveis mecanismos de ação que são desencadeadas por suas folhas, espe

cialmente quando se busca novos avanços na compreensão da fisiopatologia e cura da úlcera péptica, e assim, desenvolver uma estratégia promissora que possa contribuir para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas.

Referências:

- ALMEIDA, A.L.S.; ALBUQUERQUE, U.P.; CASTRO, C.C. Reproductive biology of *Spondias tuberosa* Arruda (Anacardiaceae), an endemic fructiferous species of the caatinga (dry forest), under different management conditions in northeastern Brazil. *J. Arid Environ.*, Ceará, v.75, p. 2155–2159, 2011.
- ALMEIDA, C.L.F. Atividade gastroprotetora de *Spondias purpurea* L. (Anacardiaceae) em modelos animais. Campina Grande, PB. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado. Universidade Estadual da Paraíba, 2013.
- AUGUSTO, P.E.D.; CRISTIANINI, M.; IBARZ, A. Effect of temperature on dynamic and steady-state shear rheological properties of siriguela (*Spondias purpurea* L.) pulp. *Journal of Food Engineering*, v.108, p.283–289, 2012.

- BANSAL, V. K. et al. Herbal approach to peptic ulcer disease- REVIEW. J Biosci Tech., v. 1, n. 1, p. 52-58, 2009.
- BARRETO, L.S. Boas práticas de manejo para o extrativismo sustentável do umbu. Brasília: Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, 2010.
- BESERRA, A.M.S.S. Avaliação da atividade gastroprotetora do ácido elálgico em modelos animais. Cuiabá. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado. Universidade Federal de Mato Grosso, 2009.
- BEZERRA, S.B. Atividade gastroprotetora e antimicrobiana do extrato seco de *Matricaria recutita* (camomila) e do alfa-bisabolol: possíveis mecanismos de ação. Fortaleza. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado. Universidade Federal do Ceará, 2009.
- CONTRAN, R.S. et al. Patologia Estrutural e Funcional. 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1996.
- ENGELS, C. et al. Characterization of phenolic compounds in jocote (*Spondias purpurea* L.) peels by ultra high performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. Food Research International, v. 46, p. 557-562, 2012.
- FALCÃO, H.S. Avaliação da atividade antiulcerogênica do extrato etanólico bruto e fase clorofórmica obtidos das partes aéreas de *Praxelis clematidea* (Griseb.) R. M. King & H. Robinson em modelos animais. João Pessoa. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado. Universidade Federal da Paraíba, 2007.
- KLEIN-JR, L.C. et al. Antiulcerogenic activity of extract, fractions, and some compounds obtained from *Polygala cyparissias* St. Hillaire & Moquin (Polygalaceae). *Naunyn-Schmiedberg Archive of Pharmacology*, n. 381, p.121-126, 2010.
- KUMAR, V. et al. Patologia básica. Rio de Janeiro: Editora Elviesier, 2013.
- MONTEIRO, J.M.; ALBUQUERQUE, U.P.; ARAÚJO, E.L. Taninos: uma abordagem da química à ecologia. *Quim. Nova*, v. 28, n. 5, p. 892-896, 2005.
- MORIMOTO, Y. et al. Effects of the new antiulcer agent kb-5492 on experimental gastric mucosal lesions and gastric mucosal defensive factors, as compared to those of terpenone and cimetidine. *J. Pharmacology*, 1991.
- RODRÍGUEZ J.A. et al. Gastroprotective effect of barbatusin and 3-beta-hydroxy-3-deoxibarbatusin, quinonoid diterpenes isolated from *Plectranthus grandis*, in ethanol-induced gastric lesions in mice. *J. Ethnopharmacol*, 2010; 127:725-30.
- SANTOS, E.B. et al. Estudo etnobotânico de plantas medicinais para problemas bucais no município de João Pessoa,

Brasil. Rev. Bras. Farmacogn., v. 19, p. 321-324, 2009.

SILVA, P. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SZELENYI, I.; THIEMER, K. Distention ulcer as a model for testing of drugs for ulcerogenic side effects. Arch. Toxicol., v. 41, p. 99-105, 1978.

VIDIGAL, M.C.T.R. et al. Effect of a health claim on consumer acceptance of exotic Brazilian fruit juices: Açai (*Euterpe oleracea* Mart.), Camu-camu (*Myrciaria dubia*), Cajá (*Spondias lutea* L.) and Umbu (*Spondias tuberosa* Arruda). Food Res Int., 44, p. 1988–1996, 2011.

VOMERO, N.D; COLPO, E. Cuidados nutricionais na úlcera péptica. Arq. Bras. Cir. Dig. 27(4):298-302, 2014