

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRO-REITORIA DE PESQUISA E POS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

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

Bolsista: Aline Sampaio Jamel, CNPq

MANAUS

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRO-REITORIA DE PESQUISA E POS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

REALATÓRIO FINAL
PIB-B/0020/2011
ESTUDO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DE FRAÇÕES DE
ASPIDOSPERMA NITIDUM BENTH. EX MULL. ARG.

Bolsista: Aline Sampaio Jamel, CNPq
Orientadora: Profa. Dra. Cinthya Iamille Frithz Brandão de Oliveira

MANAUS

2012

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

Aline Sampaio Jamel^{1*}; Paulo Augusto Machado da Silva Lima²; Cinthya Iamille Frithz Brandão de Oliveira³

INTRODUÇÃO: Diversos estudos têm sido realizados a fim de relacionar os efeitos farmacológicos das plantas medicinais com o conhecimento empírico. *Aspidosperma nitidum*, espécie nativa da região amazônica, entre outras atividades, é amplamente utilizada como antiinflamatório e gastroprotetora. **OBJETIVOS:** O presente estudo propõe a investigação, por meio de ensaios farmacológicos *in vivo*, das possíveis ações gastroprotetoras de frações etanólicas de espécies de *Aspidosperma nitidum* (AN), bem como a investigação de seus possíveis mecanismos de ação. **MÉTODO:** Foram utilizados camundongos da linhagem Swiss (com a variação de n=6 de acordo com modelo experimental), pesando entre 20-30g. Foram avaliados o efeito gastroprotetor em modelo de úlcera induzida por etanol e induzida por indometacina e sua ação no trânsito intestinal, bem como seu mecanismo de ação. Receberam os seguintes tratamentos, oralmente: fração etanólica de AN: 10, 30, 100 mg/kg, etanol 0,2 mL; cimetidina (100 mg/kg); indometacina (40 mg/kg); veículo (3% de Tween 80 em salina 0,9%, 10 mL/kg); misoprostol (50 µg/kg); ácido acetilsalicílico (40 mg/kg); atropina (0,1 mL/kg), carvão ativado 10% (0,1 mL/10 kg). O programa *Grand Pad Prism* foi utilizado para análise dos resultados aplicação de testes estatísticos. **RESULTADOS:** A fração etanólica de AN nas doses de 10, 30 e 100 mg/kg sugeriu proteção gástrica com maior significância estatística para fração 30 mg/kg nas úlceras induzidas por etanol e indometacina. Quanto à resposta a avaliação do trânsito intestinal, não houve alteração da atividade peristáltica e nem na velocidade do trânsito intestinal, na fração testada. **CONCLUSÃO:** Os resultados obtidos através deste estudo mostraram que as frações etanólicas de *A. nitidum* têm ação gastroprotetora nos modelos pesquisados, e não possui efeitos inibitórios na atividade peristáltica. O provável mecanismo de ação é pela via das prostaglandinas. Todavia, não se pode excluir ação gastroprotetora através de outras vias.

Palavras Chaves: Gastroproteção, Carapanaúba, Lesão gástrica.

Apoio financeiro: UFAM; CNPq

¹ Acadêmica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, FCF/UFAM Manaus, AM. Brasil.

² Acadêmico, Faculdade de Medicina, FM/UFAM Manaus, AM. Brasil.

³ Docente, Instituto de Ciências Biológicas, ICB/UFAM. Manaus, AM. Brasil.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS.....	8
2.1. Objetivo Geral.....	8
2.2. Objetivos Específicos.....	8
3. METODOLOGIA	9
3.1. MATERIAL	9
3.1.1. Isolamento dos constituintes químicos das espécies de <i>Aspidosperma nitidum</i>	9
3.1.2. Animais e considerações de ética.....	9
3.2. MÉTODOS	10
3.2.1. ATIVIDADE GASTROPROTETORA	10
3.2.1.1. Avaliação do efeito gastroprotetor de AN na úlcera gástrica induzida por etanol: pesquisa do mecanismo de ação.....	10
3.2.1.2. Avaliação do efeito gastroprotetor de AN sobre a úlcera gástrica induzida por indometacina: avaliação do mecanismo de ação.....	11
3.2.1.3. Avaliação do efeito da fração etanólica de AN no modelo do Trânsito Intestinal de camundongos.....	11
3.3. Análise Estatística	12
4. RESULTADOS	13
4.1. Avaliação do efeito gastroprotetor de AN na úlcera gástrica induzida por etanol: pesquisa do mecanismo de ação.	13
4.2. Avaliação do efeito gastroprotetor de AN sobre a úlcera gástrica induzida por indometacina: avaliação do mecanismo de ação.	15
4.3. Avaliação do efeito da fração etanólica de AN no modelo do Trânsito Intestinal de camundongos.....	16
5. DISCUSSÃO.....	18
6. CONCLUSÃO.....	20
7. CRONOGRAMA	21
8. REFERÊNCIAS	22
ANEXOS.....	24
APÊNDICES	25

INTRODUÇÃO

Os efeitos farmacológicos associados às plantas medicinais tem sido alvo de relevante estudo. As plantas medicinais têm sido utilizadas tradicionalmente para o tratamento de várias enfermidades. Sua aplicação é vasta e abrange desde o combate ao câncer até aos microrganismos patogênicos (CALIXTO 2001). As plantas, além de seu uso na medicina popular com finalidades terapêuticas, têm contribuído, ao longo dos anos, para a obtenção de vários fármacos, até hoje amplamente utilizados na clínica, como a emetina, a vincristina, a colchicina e a rutina. Relatos da medicina popular de várias partes do mundo, como exemplo, os povos indígenas do Leste do Mediterrâneo, apresentam espécimes como *Echinops*, *Anthemis*, *Calêndula*, *Sálvia*, e *Centaurea*, usados, pelos médicos "populares", como anti-inflamatórios, se sobressaem. Normalmente, a medicação prescrita envolve o uso de extratos de plantas em água ou decoctos. Os estudos preliminares de Talhouk *et al.* (2007), mostraram que pelo menos cinco gêneros têm sido indicados seu uso com extração em água destas plantas com propriedades anti-inflamatórias.

A biodiversidade brasileira vem sendo explorada há séculos, primeiramente como fonte de commodities, como por exemplo: o pau-brasil (*Caesalpinia echinata* Lam., Leguminosae), utilizado no século XVI pelos colonizadores portugueses para extração de corantes, e *Hevea brasiliensis* Müll. Arg., Euphorbiaceae, utilizada como principal fonte da borracha nos séculos XVIII e XIX. Atualmente o óleo essencial de pau-rosa (*Aniba rosaeodora* var. *amazonica* Ducke, Lauraceae) é utilizado na indústria de essências sendo o principal ingrediente do perfume Channel N°5. A biodiversidade brasileira também tem sido fonte de novas drogas. Uma das principais moléculas utilizadas para o tratamento do glaucoma, a pilorcapina, é extraída das folhas de diversas espécies de *Pilocarpus*, principalmente *Pilocarpus jaborandi* Holmes (Rutaceae). A partir da *Chondrodendron tomentosum* Ruiz et Pav. (Menispermaceae), planta utilizada pelos índios de diversas tribos da bacia Amazônia para preparação de um poderoso veneno de flecha ("curare"), foi descoberta a D-tubocurarina. A D-tubocurarina é um antagonista específico do receptor nicotínico, utilizado para paralisar os músculos de pacientes sob anestesia. Atualmente, a D-tubocurarina tem sido substituída por outros relaxantes musculares. A maioria dos novos

compostos como Atracurium® foram inspirados na estrutura do composto isolado das plantas utilizadas há séculos pelos índios da Amazônia. O alcalóide com propriedades eméticas, chamado emetina foi isolado a partir das raízes de *Psychotria ipecacuanha* (Brot. Stokes) ou *Cephaelis ipecacuanha*, Rubiaceae. Emetina é utilizada para induzir o vômito e tem diversas aplicações terapêuticas. QUEIROZ *et al.* (2009).

No Brasil, especialmente na Região Norte, o uso de plantas medicinais e preparações caseiras assumem importância fundamental no tratamento das patologias que afetam as populações de baixa renda, tendo em vista a deficiência da assistência médica, a dificuldade de acesso aos centros urbanos, às diferenças culturais, sociais e econômicas das populações ribeirinhas, a influência da transmissão oral dos hábitos culturais, em especial o indígena, e a disponibilidade da flora. Estudos já relataram a necessidade de ser feita uma atualização no uso de produtos naturais e propõem novos desafios e perspectivas quanto à popularização de uso seguro. PINTO *et al.* (2002).

E este, é o grande ponto de partida para nossa pesquisa: a justificativa do uso desta medicina alternativa aliada ao conhecimento popular e sua comprovação científica, retornando à comunidade amazônica informações quanto ao uso desta substância com possível potencial fitoterápico.

A família *Apocynaceae* pode ser considerada uma das mais importantes fontes vegetais de constituintes químicos de utilidade na medicina moderna. Várias substâncias têm sido isoladas a partir de espécies dessa família (por exemplo, alcalóides) e muitas dessas espécies representam modelos de classes farmacológicas distintas de drogas e fazem parte da história da Farmacologia e da Terapêutica. Várias espécies desta família têm sido ultimamente fonte de estudos de novas drogas, destacando-se entre elas as do gênero *Aspidosperma* (STASI 2002).

Aspidosperma nitidum, espécie nativa da região amazônica, amplamente distribuída, sendo uma árvore grande porte, presente em terra firme. (figura 01) Entre outras atividades, é amplamente utilizada como antiinflamatório. Também é atribuída à mesma as ações anticoncepcional, hepatoprotetora, anti-úlceras, adstringente, anti-malária, febrífuga, cicatrizante, além de ser usada no tratamento do diabetes e de várias afecções pulmonares, como a asma e bronquite (CID 1978).



Fig. 01. Espécie adulto de *Aspidosperma nitidum*. Foto: Cinthya Iamile, Floresta do Campus Universitário da UFAM, Manaus/AM.

Pereira *et al* (2004), constataram efeitos antiinflamatórios do extrato aquoso do macerado das cascas de *A. nitidum*. O presente estudo propõe a investigação, por meio de ensaios farmacológicos *in vivo*, das possíveis ações antinociceptivas e/ou antiinflamatórias de frações e/ou compostos isolados de espécies de *Aspidosperma nitidum*, bem como a investigação de seus possíveis mecanismos de ação.

2. OBJETIVOS

2.1. *Objetivo Geral*

Avaliar o efeito da fração etanólica de *Aspidosperma nitidum* Benth. Ex Mull. Arg. nas funções fisiológicas e/ou patológicas do trato gastrointestinal.

2.2. *Objetivos Específicos*

- Investigar a eficácia gastroprotetora da fração etanólica da casca de *A. nitidum* no modelo úlcera induzida por etanol, etanol acidificado e AINEs, estudando os possíveis mecanismos anti-secretórios e de produção de muco;
- Investigar o efeito cicatrizante de frações e isolados de *A. nitidum* no modelo de úlcera crônica induzida por ácido acético;
- Avaliar a interferência da fração etanólica de *A. nitidum* no trânsito intestinal de camundongos;
- Contribuir para o desenvolvimento regional e a propriedade intelectual local e formação de pessoal qualificado em farmacologia;
- Melhorar a produção científica dos grupos envolvidos no projeto, pela publicação em revistas com maior fator de impacto.

3. METODOLOGIA

3.1. MATERIAL

3.1.1. Isolamento dos constituintes químicos das espécies de *Aspidosperma nitidum*

As cascas de *Aspidosperma nitidum* (AN) foram coletadas na cidade de Manaus, no local conhecido como “Igarapé do Inferno”, no bairro da Colônia Antônio Aleixo. A identificação botânica realizada pelo laboratório de botânica da UFAM.

Os extratos e frações das cascas de AN foram preparados por processo de maceração a temperatura ambiente, com etanol, após secagem e trituração das cascas. Deste macerado serão separadas as frações solúveis em solventes com polaridade diferentes a fim de arrastar em cada fase, diferentes substratos, para posterior identificação. Esta marcha fitoquímica foi realizada pelo grupo do Prof. Dr. Edilberto Silveira (CENAUREM/UFC).

3.1.2. Animais e considerações de ética

Foram utilizados, até o momento, camundongos Swiss, machos e fêmeas (20-30g) e, posteriormente serão utilizados ratos Wistar, machos e fêmeas, (150-200g), oriundos do biotério da Universidade Federal do Amazonas. Os animais ficam 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 seguirão estritamente as normas internacionais de cuidados com animais de laboratório. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da UFAM.



Fig. 02. Animais, camundongos Swiss, acondicionados em caixas de polietileno, marcados e preparados para protocolo experimental. Foto: William Litaiff, Lab. Farmacologia – DCF/ICB/UFAM, Manaus/AM.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. ATIVIDADE GASTROPROTETORA

Os modelos utilizados neste estudo (lesões gástricas induzidas por etanol e por AINEs - indometacina) são modelos clássicos de avaliação de drogas com atividade citoprotetoras e/ou antiulcerogênicas e apresentam respostas via diferentes mecanismos de ação.

3.2.1.1. Avaliação do efeito gastroprotetor de AN na úlcera gástrica induzida por etanol: pesquisa do mecanismo de ação.

Camundongos Swiss, machos, 25-30 g, divididos em grupos de 6 animais cada, em jejum de sólidos de 24 h, foram tratados, via oral, com veículo (3% de Tween 80 em salina 0,9%, 10 mL/kg), fração etanólica de AN, 10, 30 e 100 mg/kg, Cimetidina 100 mg/kg e Misoprostol 50 µg/kg. Uma hora após os tratamentos os animais receberam 0,2 mL de

etanol 96% e após 30 minutos foram sacrificados, os estômagos retirados e a área de lesão gástrica glandular determinada por planimetria e os dados expressos em termos de percentagem, ROBERT et al.(1979). Para a pesquisa da participação do mecanismo via prostaglandinas, utilizou-se Ácido acetil salicílico 40 mg/kg como antagonista de ciclooxigenase, e este foi administrado 15 minutos antes da administração de AN e Misoprostol.

3.2.1.2. Avaliação do efeito gastroprotetor de AN sobre a úlcera gástrica induzida por indometacina: avaliação do mecanismo de ação.

Camundongos Swiss, machos, com peso de 25-30 g, n= 8, em jejum de sólidos de 18 h, foram tratados, via oral, e divididos nos seguintes grupos: Veículo (3% de Tween 80 em salina 0,9%, 10 mL/kg), Fração etanólica de AN, 30 mg/kg, Cimetidina 100 mg/kg e Misoprostol 50 µg/kg e Misoprostol (tratado 15 minutos antes) + AN, este último para pesquisa da resposta na via das prostaglandinas. Após uma hora, os animais foram tratados por via oral com indometacina (20 mg/kg), preparada com 0,5 % de carboximetilcelulose e 8 horas depois, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical. Os estômagos retirados, instilados com formalina a 5 % por 15 minutos, abertos ao longo da grande curvatura, lavados em salina e inspecionados para atribuições de escores de acordo com SZABO et al. (1985) (Anexo) o número de úlceras encontradas.

3.2.1.3. Avaliação do efeito da fração etanólica de AN no modelo do Trânsito Intestinal de camundongos.

Camundongos Swiss, machos, 25-30 g, divididos em grupos de 6 animais cada, em jejum de sólidos de 16 h, foram tratados, via oral, com veículo (3% de Tween 80 em salina 0,9%, 10 mL/kg), Fração etanólica de AN, 30 mg/kg e Atropina (0,1 mg/ml). Uma hora após os tratamentos os animais receberam 0,1ml/10g de 10% carvão ativado e após 30 minutos foram sacrificados e retirados a porção compreendida entre o estômagos, intestino

e canal retal e realizado a medida do comprimento total do intestino (da região gastropilórica até a junção ileocecal) e a distância percorrida pelo carvão ativado do piloro à ultima porção do intestino que contivesse pelo menos 1 cm contínuo do carvão. Os resultados foram expressos em termos percentuais do percurso do marcador em função do comprimento intestinal representado em histograma. (Método de Stickney e Northup, 1959).

3.3. Análise Estatística

Todos os resultados foram expressos em: média±E.P.M. Para comparação múltipla dos dados paramétricos foi utilizada análise de variância (ANOVA) uma via, seguida do teste de Student-Newman-Keul. Para os dados não paramétricos foi empregado o teste de Dunn. Em todas as análises estatísticas, foi considerado nível crítico para rejeição da hipótese de nulidade menor que 0,05 ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

4.1. Avaliação do efeito gastroprotetor de AN na úlcera gástrica induzida por etanol: pesquisa do mecanismo de ação.

As frações de *A. nitidum* de 10, 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 apresentaram resposta dose-dependência. O grupo tratado com cimetidina, controle positivo do experimento, reduziu a área de lesão em 71,6% ($2,84 \pm 0,55$). (Figura 03)

Com referência ao efeito do extrato de *A. nitidum* na concentração de 30 mg/kg sobre as lesões gástricas induzidas por etanol houve redução da área ulcerada de mucosa gástrica quando comparado ao grupo veículo. O grupo tratado com misoprostol – análogo de prostaglandinas, controle positivo do experimento, reduziu a área de lesão em percentuais maiores em relação ao grupo controle. Na comparação múltipla dos grupos estudados pode-se observar que tanto *A. nitidum* na concentração de 30 mg/kg quanto o grupo controle positivo Misoprostol apresentou diferente significância estatística em relação ao veículo, porém não foram diferentes entre si. Com a presença do antagonista para prostaglandinas, o AAS, pode-se notar uma inclinação para a reversão desta gastroproteção, porém neste teste não apresentou diferença estatística, o que sugere que pode reverter, mas que neste momento não há como concluir esta ação sem repetição do modelo. Ressaltamos que não foi realizado um novo teste para comprovar esta teoria devido à falta de animais e a antecipação deste relatório. (Figura 04)

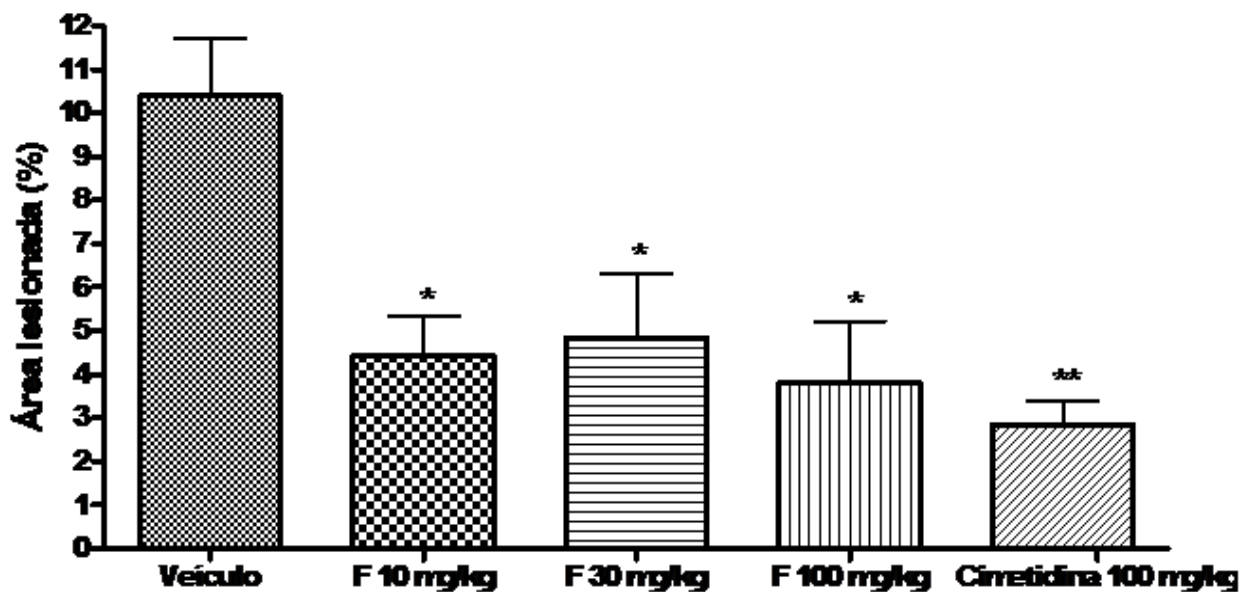


Fig. 03. Efeito gastroprotetor da fração etanólica das cascas de *A. Nitidum*, nas concentrações de 10, 30 e 100 mg/kg, no modelo de lesão gástrica induzida por etanol, em camundongos. * $p < 0,01$ e ** $p < 0,001$ vs veículo. (ANOVA, uma via, seguido por Teste de Kruskal-Wallis).

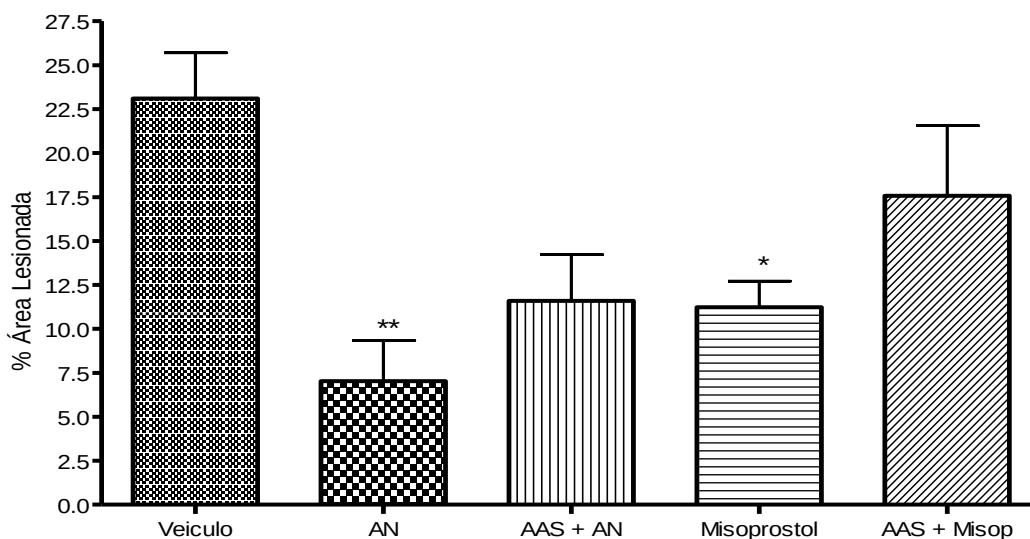


Fig. 04. Efeito do extrato aquoso de *A. nitidum*, na concentração de 30 mg/kg no modelo de lesão gástrica induzida por etanol, em camundongos. Misoprostol 50µg/kg; AAS 40 mg/kg. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ vs Veículo. (ANOVA, seguido do teste de multi comparação de Newman-Keuls). AN: *A. nitidum* na concentração de 30 mg/kg.

4.2. Avaliação do efeito gastroprotetor de AN sobre a úlcera gástrica induzida por indometacina: avaliação do mecanismo de ação.

Os resultados mostraram que as frações etanólicas reduziram, comparando ao grupo salina, o valor médio do resultado dos escores em 48,89% ($5,5 \pm 0,92$) para 10 mg/kg, 51,82% ($5,8 \pm 0,79$) para 30 mg/kg e 31,11% ($3,5 \pm 0,96$) para 100 mg/kg enquanto o controle positivo apresentou redução de 50,4% ($5,6 \pm 0,76$). A curva dose-reposta formada pelas frações etanólicas do extrato sugerem positivamente um comportamento dose-dependência. (Figura 05)

Os resultados mostraram que o modelo é eficaz na indução de úlceras nos animais tratados com indometacina ($5,4 \pm 0,51$), comparando ao grupo veículo ($3,5 \pm 0,29$). O extrato aquoso de *A. nitidum* na concentração de 30 mg/kg ($4,8 \pm 0,37$) reduziu o resultado dos escores com valor significativo, comparado ao grupo que associou a fração de *A. nitidum* e análogo a prostaglandinas ($6,8 \pm 0,73$). Não houve diferença estatística entre os grupos que receberam indometacina, a fração de *A. nitidum* e o misoprostol ($5,4 \pm 0,5$; $4,8 \pm 0,3$; $5,3 \pm 0,3$) (Figura 06); (Tabela 2)

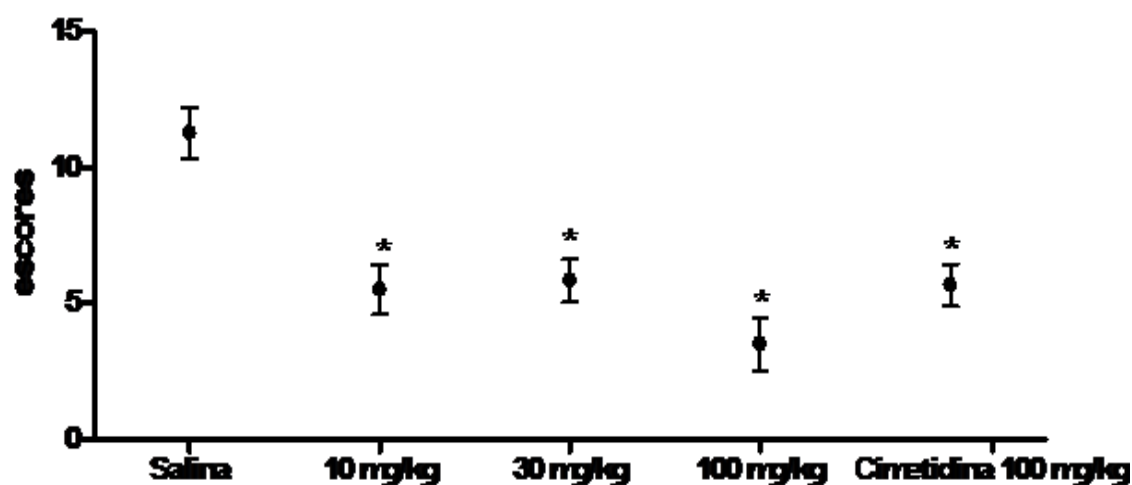


Fig. 05. Avaliação do efeito gastroprotetor do extrato etanólico de *A. Nitidum*, nas concentrações de 10, 30 e 100 mg/kg, no modelo experimental de úlcera induzida por indometacina, em camundongos. * $p < 0,01$ vs Salina. (ANOVA, seguida de teste de Dunnet).

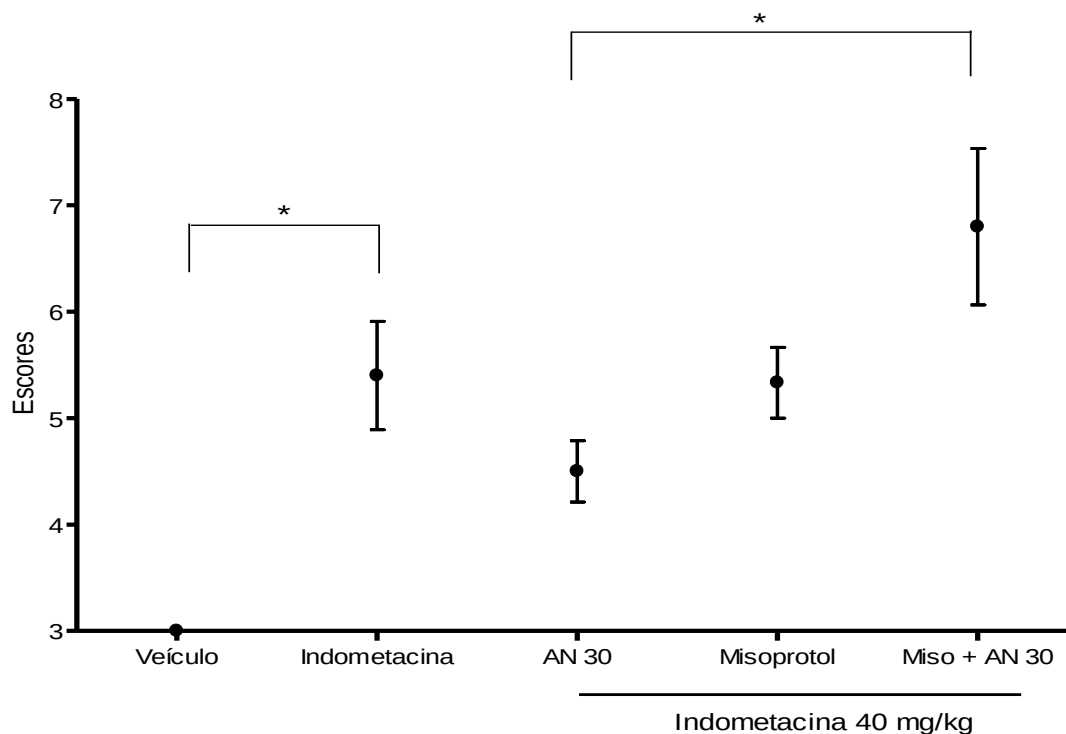


Fig. 06. Efeito do extrato aquoso de *A. nitidum*, na concentração de 30 mg/kg no modelo de úlcera induzida por indometacina: papel das prostaglandinas no mecanismo de ação da droga teste. * $p < 0,05$. (ANOVA, seguido do teste de multi comparação de Tukey). AN 30: *A. nitidum* na concentração de 30 mg/kg; Misoprostol 50 µg/kg.

4.3. Avaliação do efeito da fração etanólica de AN no modelo do Trânsito Intestinal de camundongos.

Na Figura 07, em relação ao trânsito intestinal, as frações de 10, 30 e 100 mg/kg ($21,3 \pm 2,0$; $26,3 \pm 1,9$; $25,6 \pm 1,7$, respectivamente) não alteraram a velocidade nem a resposta do trânsito intestinal quando comparados ao grupo veículo ($19,4 \pm 2,7$). O grupo positivo – atropina, que é inibidor da resposta do trânsito intestinal pela via simpática, reduziu significativamente a ação ($1,9 \pm 1,2$). (Tabela 3)

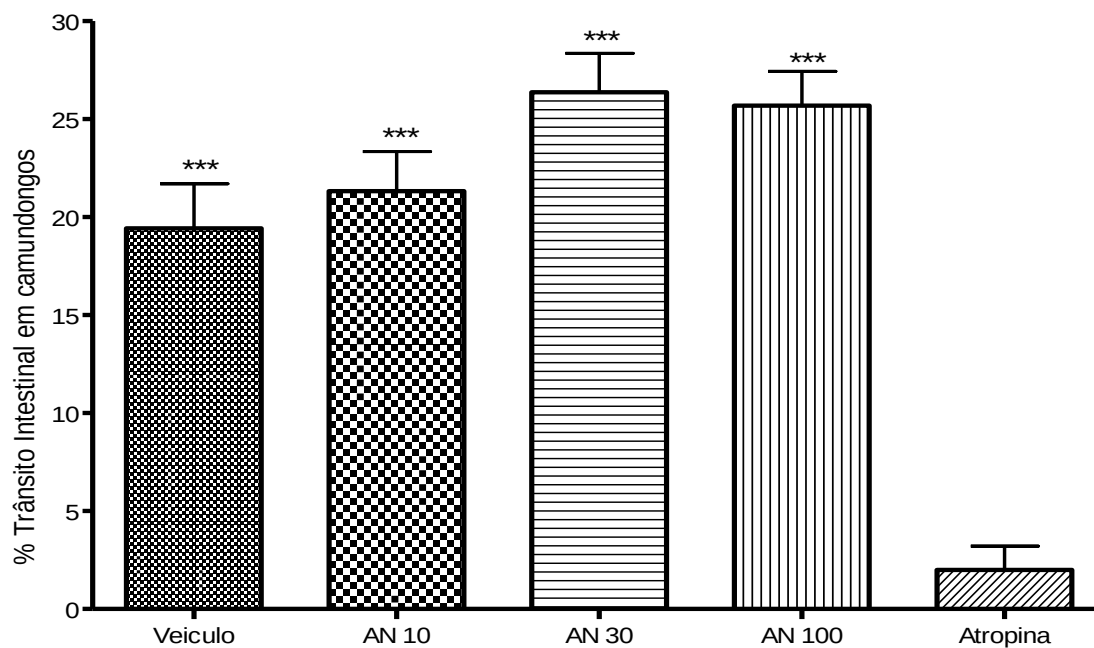


Fig. 07. Efeito do extrato aquoso de *A. nitidum*, nas concentrações de 10, 30 e 100 mg/kg no trânsito intestinal de camundongos no modelo do carvão ativado. *** $p < 0,001$ vs Atropina. (ANOVA, seguido do teste de multi comparação de Newman-Keuls). AN 10: *A. nitidum* na concentração de 10 mg/kg.

5. DISCUSSÃO

Na indução de úlcera por etanol absoluto, observou-se a valores estatisticamente relevantes das frações etanólicas, (Figura 03), indicando ação gastrotoprotetora. O etanol produz lesões necróticas na mucosa gástrica e a presença de ácido clorídrico acelera e agrava esse processo. As ulcerações induzidas por etanol não são inibidas por substâncias que interferem na secreção de ácido, como a cimetidina, mas são inibidas por agentes que aumentam os fatores de defesa da mucosa, como, por exemplo, as prostaglandinas. (Robert 1979). Conforme Wallace et al (2001), 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. A redução dos percentuais de ulceração nesse experimento e o modelo comparativo com o misoprostol, análogo de prostaglandinas, sugere que mecanismo de ação da fração de *A. nitidum* envolva a via das prostaglandinas, sem, no entanto, excluir a possibilidade de participação de outras vias que aumente os fatores de proteção, como, por exemplo, fluxo arterial. (Figura 04).

No modelo com o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais que causam lesões ulcerativas gástricas por inibição inespecífica das ciclooxigenases e, logo da síntese de prostaglandinas, onde, de acordo com Wallace et al (2001), as prostaglandinas estão relacionadas a secreção de bicarbonato e muco, o extrato etanólico de *A. nitidum* na concentração 30 mg/kg demonstrou ação preventiva diante de ulceração gástrica por indometacina e este efeito foi revertido com ação antagonista, possibilitando uma confirmação da tese de que sua resposta se dê mesmo pela via das prostaglandinas.

O efeito no trânsito intestinal é um fator que tem limitado o uso de diversos medicamentos e fitoterápicos. Lapa et al (2002) relata que a velocidade do trânsito intestinal permite pesquisar compostos inibitórios e estimulatórios da atividade peristáltica. Em nosso estudo, a fração de *A. nitidum* revelou não ter ação inibitória da atividade peristáltica e nem na velocidade do trânsito intestinal nos camundongos testados, em comparação com o efeito da atropina.

Pereira *et al* (2004) constataram efeitos anti-inflamatórios do extrato aquoso do macerado das cascas de *A. nitidum* . CID, 1978 afirma a ampla utilização da espécie com finalidades anti-inflamatórias na região amazônica. Sendo assim, o presente estudo corrobora com os estudos anteriores e embasa o conhecimento popular relacionado ao gênero *Aspidosperma* constatando seu potencial farmacológico gastroprotetor nas úlceras causadas por etanol e indometacina.

6. CONCLUSÃO

De acordo com os dados obtidos no presente estudo é possível concluir que na avaliação do efeito gastroprotetor, a fração etanólica de *A. Nitidum* na úlcera gástrica induzida por etanol exerce resposta efetiva, quando administrada pela via oral;

O modelo de avaliação do efeito gastroprotetor de *A Nitidum* sobre a úlcera gástrica induzida por AINEs comprovou também esta atividade gastroprotetora, em especial na proteção da mucosa gástrica;

Em relação à resposta do trânsito intestinal verificou-se que a fração testada não promove alteração da atividade peristáltica e nem na velocidade do trânsito intestinal;

Com base nos resultados da pesquisa do mecanismo de ação da fração etanólica de AN, é provável que tenha participação da via das prostaglandinas. Todavia, não se pode excluir ação gastroprotetora através de outras vias;

Por fim, os resultados tornam a planta de interesse objeto de estudo, visando à busca da determinação mais ampla de seu mecanismo de ação e da entidade química responsável pela respectiva função.

7. CRONOGRAMA

Atividades	Período											
	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ	JAN	FEV	MAR	ABRIL	MAIO	JUN	JUL
Pesquisa bibliográfica e treinamento da equipe	R	R										
Obtenção de drogas e animais		R	R	R								
Modelos de experimentação in vivo		R	R	R	R	R	R	R	R			
Análise de resultados				R	R	R	R	R	R	R	R	
Preparação de relatórios e artigos científicos						R				R	R	
Elaboração do Resumo e Relatório Final											R	
Preparação da Apresentação Final para o Congresso											X	X

8. REFERÊNCIAS

CALIXTO, J. B. SCHEIDT, C. OTUKI, M. SANTOS, A. R. 2001. Biological activity of plant extracts: novel analgesic drugs. [Expert. Opin. Emerg. Drugs](#). Oct: 6 (2): 61-79.

CID, Pablo. 1978. Plantas Medicinais e Ervas Feiticeiras da Amazônia. 1ed. São Paulo: Atlants Livros LTDA,

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

PEREIRA, L. F., OLIVEIRA, C.I. F. B. 2004. 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.

PINTO, A. C. SILVA, D. H. S. BOLZANI, V.S. LOPES, N. P. EPIFANIO, R.A. 2002. Produtos naturais: atualidades, desafios e perspectivas. **Química nova**. V: 25, p: 45-61, 2002.

QUEIROZ, E. F. FARO, R. R. de A. MELO, C. A. 2009. A biodiversidade brasileira como fonte de novas drogas: passado, presente e futuro. Revista de Fitoterapia. 9: (S1).

ROBERT, A.; NEZAMIS, J.; LANCSATER, C.; HANCHAR, J; 1979. 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,

STASI, L.C. 2002. Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica. 2.ed. São Paulo: UNESP, 2002.

SZABO, S.; TRIER, J.S.; BROWN, A.; SCHNOOR, J;1985. 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. EL- JOUNI, W. BARBOUR, E. K. 2007. Anti-Inflammatory Bioactivities in Plant Extracts. J. Med. Food. 10 (1): 1–10.

WALLACE JL. 2001.Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. Am J Med 110(Suppl 1):19S-23S.

ANEXOS

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

APÊNDICES

Tabela 2: Efeito gastroprotetor de *A nitidum* sobre a úlcera gástrica induzida por indometacina em camundongos.

Grupos	Concentração	Média ± E.P.M
Veículo	-	3,5 ± 0,2
Indometacina	40mg/kg	5,4 ± 0,5*
AN 30	30 mg/kg	4,8 ± 0,3**
Misoprostol	50µg/kg	5,3 ± 0,3**
Miso + AN	50µg/kg + 30 mg/kg	6,8 ± 0,7**

*Aplicação da ANOVA; **Comparação múltipla (teste de Tukey): $p < 0,05$ versus Veículo; ***Comparação múltipla (teste de Tukey): $p < 0,05$ versus Veículo.

Tabela 3: Efeito da fração etanólica de *A nitidum* no modelo do trânsito intestinal em camundongos.

Grupos	Concentração	Média ± E.P.M
Veículo	-	19,4 ± 2,7***
AN 10	10mg/kg	21,3 ± 2,0***
AN 30	30mg/kg	26,3 ± 1,9***
AN 100	100mg/kg	25,6 ± 1,7***
Atropina	0,01g/kg	1,9 ± 1,2

*** ANOVA, seguido do teste de multi comparação de Newman-Keuls : $p < 0,001$ versus Controle (atropina).