



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

BRUNA DAMASIO DA SILVA

**Efeito Gastroprotetor do Óleo Essencial das Folhas de *Piper marginatum*
Jacq.: Um medicamento natural e sustentável**

Recife
2023

BRUNA DAMASIO DA SILVA

**Efeito Gastroprotetor do Óleo Essencial das Folhas de *Piper marginatum*
Jacq.: Um medicamento natural e sustentável**

Trabalho de conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Oliveira de Veras

Recife
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Bruna Damasio.

Efeito Gastroprotetor do Óleo Essencial das Folhas de *Piper marginatum* Jacq.: Um medicamento natural e sustentável / Bruna Damasio Silva. - Recife, 2023.

67 p. : il., tab.

Orientador(a): Bruno Oliveira Veras

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Ciências Biológicas - Bacharelado, 2023.

1. Úlcera. 2. Pimenta-do-mato. 3. Estômago. 4. Lesão. I. Veras, Bruno Oliveira . (Orientação). II. Título.

570 CDD (22.ed.)

BRUNA DAMASIO DA SILVA

**Efeito Gastroprotetor do Óleo Essencial das Folhas de *Piper marginatum*
Jacq.: Um medicamento natural e sustentável**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Aprovado em: 31/08/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Bruno Oliveira de Veras

Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Jaciana dos Santos Aguiar

Universidade Federal de Pernambuco

M.a. Amanda Vieira de Barros

Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Este estudo é fruto do esforço e compromisso. Devo a minha gratidão às pessoas que estiveram presentes ao meu lado, e que de alguma forma me ajudaram a construir este sonho. Gostaria de expressar aqui meus sinceros agradecimentos!

Agradeço primeiramente aos meus pais, que sempre estiveram comigo e que me deram a oportunidade de estar aqui. Ser orgulho deles sempre será uma meta na minha vida!

Ao meu tio Daniel Damasio, primeiro graduado da família, a qual uso sua trajetória no magistério como exemplo e que me deu coragem para não desistir, mesmo quando nada dava certo. E aos demais membros da minha família, que acreditaram na minha trajetória e que confiaram em mim.

Ao meu orientador Prof. Dr. Bruno Oliveira de Veras, que usou de toda sua paciência para me orientar. Agradeço a todo apoio e disponibilidade, serei eternamente grata por ter acreditado em mim. E a Rayane, bolsista de Iniciação Científica e colega de laboratório, que participou em partes na elaboração deste estudo. Sou grata pelo seu apoio.

Por fim, quero agradecer aos meus amigos que estiveram comigo ao longo de toda a minha graduação. Vocês também fazem parte da minha jornada!

RESUMO

A espécie *Piper margintum* apresenta ampla dispersão ao longo da América Central, América do Sul e Antilhas. No Brasil, é possível encontrá-la no Amazonas, no Ceará, no Pará, na Paraíba e em Pernambuco. É popularmente denominada como “capeba”, “malvarisco”, “pimenta-do-mato” e “capeba-cheiro”, sendo utilizada no tratamento de problemas gastrointestinais e no alívio da dor de modo geral. Seu óleo essencial vem sendo descrito em literatura, por apresentar diversas atividades, tais como: ação antibacteriana, anti-inflamatória, larvicida e antioxidante. Sendo assim, esse estudo teve por objetivo obter a composição química do óleo essencial, investigar a toxicidade aguda pré-clínica e o efeito gastroprotetor, com possíveis mecanismos farmacológicos de ação. O óleo essencial foi extraído por meio de hidrodestilação, resultando no rendimento de 0,37%. A caracterização do óleo essencial resultou na identificação de 29 compostos, correspondendo a 92,42% da amostra, e dentre os componentes principais foram encontrados: β -pinene ($12.41 \pm 0.67\%$), (Z)-asarone ($11.28 \pm 0.60\%$), α -pinene ($9.77 \pm 0.53\%$), exalatacin ($8.35 \pm 0.29\%$), bicyclogermacrene ($7.63 \pm 0.02\%$) e α -phellandrene ($7.08 \pm 0.14\%$). A toxicidade aguda foi feita com base no protocolo OECD 423/2002, e resultou na manifestação da piloereção nos animais que receberam as doses de 550mg/kg e 2.000mg/kg. A atividade gastroprotetora foi avaliada por meio dos modelos de indução por etanol Absoluto e etanol/HCl, e em ambos os modelos foi constatada a atividade gastroprotetora do óleo essencial. A administração do etanol Absoluto nos animais tratados com o OPEM resultou na formação de lesões em apenas 31,14% (20mg/kg), 15,41% (40mg/kg) e 5,57% (80mg/kg) de toda região glandular. Enquanto, durante a administração do etanol/HCl a dimensão foi de 28,65% (20mg/kg), 16,41% (40mg/kg) e 6,86% (80mg/kg). O OE apresenta atividade dose dependente e no teste da barreira física o OEPm ele demonstrou que atua de forma local e apresenta ação sistêmica, pois seu potencial gastroprotetor se manteve diante de ambas as vias de administração. Os possíveis mecanismos anti-ulcerativos do OEPm foram avaliados, e foi demonstrado que ele atuava nas vias dos -SH e do NO, e que também com os receptores Alfa-2 adrenérgico. Desta forma é possível concluir que o OE apresenta ação citoprotetora e que pode atuar sobre a secreção de muco, o controle a microcirculação e secreção de ACh.

Palavras-chave: Úlcera, Pimenta-do-mato, Estômago, Lesão.

ABSTRACT

The species *Piper marginatum* is widely dispersed throughout Central America, South America, and the Antilles. In Brazil, it is possible to find it in Amazonas, Ceará, Pará, Paraíba and Pernambuco. It is popularly known as “capeba”, “malvarisco”, “pimenta-do-mato” and “capeba-cheiro”, being used to treat gastrointestinal problems and to relieve pain in general. Its essential oil is being described in the literature, as it has several activities, such as: antibacterial, anti-inflammatory, larvicidal and antioxidant action. Therefore, this study aimed to obtain the chemical composition of the essential oil, investigate the acute pre-clinical toxicity and the gastroprotective effect, with possible pharmacological mechanisms of action. The essential oil was extracted through hydrodistillation, resulting in a yield of 0.37%. The characterization of the essential oil discovered the identification of 29 compounds, corresponding to 92.42% of the sample, and among the main components were found: β -pinene ($12.41 \pm 0.67\%$), (Z)-asarone ($11.28 \pm 0.60\%$), α -pinene ($9.77 \pm 0.53\%$), exalatacin ($8.35 \pm 0.29\%$), bicyclogermacrene ($7.63 \pm 0.02\%$) and α -phellandrene ($7.08 \pm 0.14\%$). Acute toxicity was carried out based on the OECD 423/2002 protocol and resulted in the manifestation of piloerection in animals that received doses of 550mg/kg and 2,000mg/kg. The gastroprotective activity was evaluated using the Absolute Ethanol and Ethanol/HCl induction models, and in both models the gastroprotective activity of the essential oil was verified. The administration of Absolute Ethanol in animals treated with OPEM resulted in the formation of lesions in only 31.14% (20mg/kg), 15.41% (40mg/kg) and 5.57% (80mg/kg) of the entire region. glandular. Meanwhile, during the administration of Ethanol/HCl the dimension was 28.65% (20mg/kg), 16.41% (40mg/kg) and 6.86% (80mg/kg). OE presents dose-dependent activity and in the physical barrier test, OEPm is shown to act locally and has systemic action, as its gastroprotective potential is maintained in both routes of administration. The possible anti-ulcerative mechanisms of OEPm were evaluated, and it was demonstrated that it acted on the -SH and NO pathways, and with Alpha-2 adrenergic receptors. In this way, it is possible to conclude that EO has a cytoprotective action and can act on mucus function, control microcirculation and ACh assembly.

Keywords: Ulcer, Hot pepper, Stomach, Injury.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Esquema: Histologia da parede do estômago.....	16
Figura 2 –	Controle fisiológico da secreção de ácido gástrico.....	17
Figura 3 –	Ativação do Pepsinogênio em Pepsina.....	18
Figura 4 –	Mecanismos de proteção gástrica.....	19
Figura 5 –	Mecanismos de lesão gástrica e proteção.....	24
Figura 6 –	Esquema representativo e estômago de ratos, com regiões e subdivisões.....	26
Figura 7 –	Folhas de <i>P. marginatum</i> . Registro da coleta, na cidade de Jaboaão dos Guararapes-PE.....	32
Figura 8 –	Efeitos do EOPm e do pantoprazol em lesões gástricas induzidas por etanol Absoluto.....	45
Figura 9 –	Efeitos do EOPm e do pantoprazol em lesões gástricas induzidas por etanol Acidificado.....	46
Figura 10 –	Teste de barreira física elitizando OEPm, via oral e intraperitoneal, em lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos.....	47

LISTA DE TABELAS

- Quadro 1** – Aplicações de *P. marginatum* na medicina tradicional pelas comunidades locais Brasileiras..... 33
- Tabela 1** – Componentes Químicos encontrados no OEPm. (Composto^a) constituintes listados em ordem de eluição em uma coluna DB-5 não polar; (%) Teor percentual; (S.D.) Desvio padrão; (IR) Índices de retenção calculados a partir dos tempos de retenção em relação aos de uma série de n-alcanos em uma coluna capilar DB-5 de 30 m..... 42
- Quadro 2** – Efeito do óleo essencial de *P. marginatum* (EOPm) no teste de toxicidade aguda. Sem alteração: nenhum sintoma de toxicidade observado durante o período de observação..... 43
- Tabela 2** – Avaliação dos mecanismos de ação do OEPm contra lesão gástrica induzida por etanol. K^+_{ATP} :Canais de potássio dependentes de ATP. –SH:Compostos sulfidríla. NO: Óxido Nítrico. L-NAME: Cloridrato de éster metílico de N ω -nitro-L-arginina. NEM: N-etilmaleimida. PGE2: Prostaglandina E2..... 48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	-	Porcentagem;
ACh	-	Acetilcolina;
AINES	-	Antiinflamatórios não esteroidais;
ANOVA	-	Análise de variância;
ATP	-	Adenosina trifosfato;
CCK2	-	Colecistocinina-2;
CO₂	-	Gás carbônico;
COX	-	Ciclooxygenase;
COX-1	-	Cicloxigenase – 1;
COX-2	-	Cicloxigenase – 2;
DNA	-	Ácido desoxirribonucleico;
E2	-	E2 prostaglandina;
ECL	-	Células tipo-enterocromafin;
EGF	-	Fator de crescimento epidérmico;
ERO	-	Espécies reativa de oxigênio;
g	-	Gramas;
GRP	-	Peptídeo liberador de gástrica;
GRPR	-	Receptor do peptídeo liberador de gastrina;
GSH	-	Glutationa;
GSSH	-	Glutationa oxidase;
H⁺	-	Hidrogênio;
HCl	-	Ácido clorídrico;
HCO₃⁻	-	Bicarbonato;
i.p	-	Via intraperitoneal;
IBP	-	Inibidores da bomba de prótons;
IR	-	Índices de retenção;
K⁺	-	Potássio;
KG	-	Quilograma;
LABENZ	-	Laboratório de Enzimologia;
LIKA	-	O Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami;
NO	-	Óxido nítrico;

O2	-	Dioxigênio;
OE	-	Óleo essencial;
OEPm	-	Óleo essencial de <i>Piper marginatum</i> ;
OH-	-	Hidroxila;
PGI2	-	Prostaglandinas I2;
PGs	-	Prostaglandinas;
pH	-	Potencial hidrogeniônico;
RNA	-	Ácido ribonucleico;
S.D	-	Desvio padrão;
SHs	-	Grupos sulfidrílicos não-protéicos;
TGi	-	Trato gastrointestinal;
TRPV1	-	Receptor transitório potencial vanilóide 1;
UFPE	-	Universidade Federal de Pernambuco;
UG	-	Úlcera gástrica;
ZE	-	Síndrome de Zollinger-Ellison;

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	13
2.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1.	ANATOMIA FUNCIONAL DO ESTÔMAGO.....	15
2.2.	SECREÇÃO GÁSTRICA.....	16
2.3.	MECANISMO DE PROTEÇÃO DA MUCOSA GÁSTRICA.....	18
2.3.1.	Barreira de muco e HCO₃⁻.....	19
2.3.2.	Microcirculação.....	20
2.3.3.	Prostaglandinas.....	20
2.3.4.	Óxido nítrico.....	20
2.3.5.	Somatostatina.....	21
2.3.6.	Renovação celular do epitélio gástrico.....	21
2.3.7.	Sistema Antioxidante.....	22
2.3.8.	Neurônios sensoriais aferentes.....	22
2.4.	ÚLCERAS GÁSTRICAS (UGs).....	23
2.4.1.	Fisiopatologia.....	24
2.4.2.	Modelos indução aguda de UGs.....	26
2.4.3.	Farmacoterapia das UG.....	28
2.4.3.1.	Fármacos moduladores da acidez gástrica.....	28
2.4.3.2.	Fármacos protetores da mucosa gástrica.....	29
2.5.	PRODUTOS NATURAIS NA PROTEÇÃO GÁSTRICA.....	30
2.6.	ASPECTOS GERAIS E APLICAÇÕES DE <i>Piper marginatum</i>	31
3.	OBJETIVOS.....	35
3.1.	OBJETIVO GERAL.....	35
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	36
4.1.	MATERIAL VEGETAL E EXTRAÇÃO DE ÓLEO ESSENCIAL.....	36
4.2.	CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO ÓLEO ESSENCIAL.....	36
4.3.	MODELO EXPERIMENTAL IN VIVO.....	36
4.3.1.	Avaliação da Toxicidade Aguda.....	37
4.4.	AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI ULCERATIVO GÁSTRICO.....	37

4.4.1.	Úlcera gástrica induzida por etanol.....	37
4.4.2.	Úlcera gástrica induzida por etanol / HCL.....	38
4.4.3.	Teste de barreira física.....	38
4.5.	INVESTIGAÇÃO DOS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA GASTROPROTEÇÃO.....	39
4.5.1.	2 Canais K + dependentes de ATP (K + - ATP).....	39
4.5.2.	Óxido nítrico (NO).....	39
4.5.3.	Compostos sulfidrílicos (-SH).....	39
4.5.4.	4.5.4. Síntese de PGE2.....	40
4.5.4.	Receptores α 2- adrenérgicos.....	40
4.6.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
5.	RESULTADOS	42
5.1.	RENDIMENTO E COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO ÓLEO ESSENCIAL DE <i>P. marginatum</i> (OEPm).....	42
5.2.	TOXICIDADE AGUDA.....	43
5.3.	ATIVIDADE GASTROPROTETORA.....	44
5.3.1.	Lesão gástrica por etanol absoluto.....	44
5.3.2.	Lesão gástrica induzidas por etanol acidificado.....	45
5.3.3.	Teste de Barreira física.....	46
5.4.	MECANISMOS ENVOLVIDOS NA GASTROPROTEÇÃO.....	47
6.	DISCUSSÃO	50
7.	CONCLUSÃO	55
8.	REFERÊNCIAS	56

1.INTRODUÇÃO

A úlcera gástrica (UG) é uma das doenças dos sistemas digestivos mais comuns, com uma alta morbidade de cerca de 5 a 10%, sendo um grande fardo na saúde pública no século atual (Zhou *et al.*, 2020). É caracterizada por lesões, que além de causar danos superficiais nos tecidos, penetra na submucosa subjacente e, às vezes, atinge a camada muscular externa (Manjegowda; Rajagopal; Dharmesh, 2017).

Práticas cotidianas como hábitos alimentares, estresse, ingestão de álcool, uso de drogas, tabagismo (Manjegowda; Rajagopal; Dharmesh, 2017), bem como a doença de Crohn, vasculite, radioterapia abdominal superior e síndrome de Zollinger Ellison são agentes etiológicos conhecidos. Além disso, a infecção por *Helicobacter pylori* e o amplo uso de Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são fatores de risco para a ocorrência de úlcera, dependendo da sensibilidade individual à virulência bacteriana e natureza dos medicamentos (Lanas; Chan, 2017).

A etiologia e patogênese da UG permanece controversa, apesar dos inúmeros estudos revelarem que é causada pelo desequilíbrio crítico entre fatores invasivos da mucosa, como o consumo prolongado de AINES, e os fatores protetores das substâncias gástricas mucosa (especialmente nível de prostaglandinas e atividade de enzimas antioxidantes), resultando em rompimento da barreira defensiva da mucosa gástrica levando a UG (Franke *et al.*, 2005).

Os sintomas da úlcera são inespecíficos, podendo os pacientes apresentarem dor abdominal pós-prandial, náusea, vômito e perda de peso (Lanas; Chan, 2017). Complicações da úlcera, como sangramento com dor intensa, podem implicar risco de vida. Os avanços nas terapias endoscópicas e farmacológicas não reduziram substancialmente a mortalidade associada a esse sangramento, que pode chegar a 20%. Além do mais, a geração de radicais livres e inflamação são outras complicações que parecem agravar o processo ulcerativo (Manjegowda; Rajagopal; Dharmesh, 2017).

Devido ao aumento da incidência de úlceras gástricas e aos efeitos colaterais associados a algumas das drogas sintéticas utilizadas no seu tratamento, é necessário encontrar soluções alternativas para esse problema global (Ofusori;

Moodley; Jonnalagadda, 2019). Nesse contexto, acredita-se que um melhor composto ideal com atividade antiulcerativa possui propriedades antioxidantes para conter o estresse oxidativo, capacidade de regeneração da mucosa (Manjegowda; Rajagopal; Dharmesh, 2017), atividade anti-apoptose e efeito anti-inflamatório (Shen *et al.*, 2017).

Os óleos essenciais vem sendo cada dia mais investigados, pelas suas propriedades curativas e pela grande eficácia como agentes antioxidantes e antimicrobianos. São largamente utilizados na indústria alimentícia e de cosméticos, sendo aplicados por conta de características como cheiro e gosto que estes compostos apresentem, assim como também usados com o fim de impedir a ação indesejada de microrganismo (Tainter; Grenis, 1993).

A espécie *P. marginatum* possui ampla distribuição no Brasil, sendo possível encontrá-la em várias formações florestais de diversos biomas. Foi descrita a primeira vez por um botânico alemão chamado Nikolaus Joseph von Jacquin durante uma expedição pela Centro-América e América do Sul em 1781 (Brú; Guzman, 2016).

Com base na necessidade de obtenção de novos compostos para tratamento de doenças relacionadas ao trato gastrointestinal, este estudo objetiva avaliar a composição química do óleo essencial obtido das folhas de *P. marginatum*, e avaliar o efeito gastrointestinal protetor em modelos de analgesia, anti-inflamatório e lesão gástrica com seus possíveis mecanismos de ação, sendo adicionalmente avaliado a segurança por meio da avaliação da toxicidade aguda em testes toxicológicos pré-clínicos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. ANATOMIA FUNCIONAL DO ESTÔMAGO

O estômago é um órgão que pertence ao aparelho digestivo, e que se dispõe entre o esôfago e o duodeno, ele está principalmente associado a atividades de armazenamento e processamento químico e mecânico de alimento, tornando-o um produto capaz de ser absorvido pelo corpo (Costa, 2008). Além disso, também está envolvido na secreção de hormônios peptídicos.

Anatomicamente, o estômago é dividido em cinco partes: a cárdia, o fundo, o corpo, o antro e o piloro. A cárdia é uma válvula muscular, por onde ocorre a passagem do alimento do esôfago para o interior do estômago e que impede que ele retorne, resultando em um refluxo gastresofágico. O corpo e o fundo são as regiões onde ocorre o armazenamento, processamento e fracionamento do alimento. Já o piloro, é a segunda válvula muscular que é responsável por limitar as dimensões das excretas que serão encaminhadas para o duodeno (Vanputte; Regan; Russo, 2016).

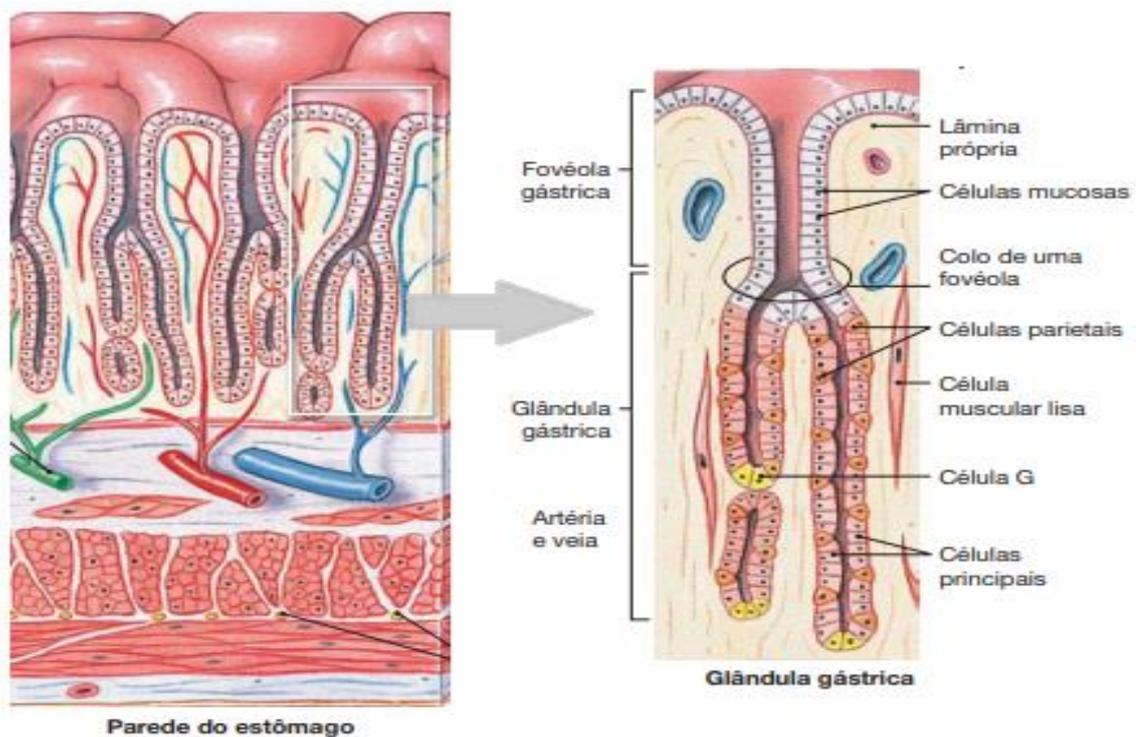
A parede do estômago é composta por quatro camadas: serosa, muscular, submucosa e a mucosa. A serosa compõe o revestimento externo do estômago, a muscular é a região composta por fibras musculares lisas, seguida pela submucosa que é composta por tecido conjuntivo denso, a mucosa é mais interna e reveste todo o interior do estômago (Martini; Timmons; Tallitsch, 2009).

A mucosa é um epitélio colunar simples, uma lâmina secretora de muco. Ao longo desta camada existem pequenas depressões, denominadas como fovéolas gástricas, dentro destas há um conjunto de células responsáveis pela produção de ácidos e de enzimas digestivas (Rafael, 2023).

Na base de cada fovéola existem as células mucosas, que se dividem ativamente para a formação do sistema de renovação contínua das células superficiais, essas estruturas e o conjunto de células que as compõem estão esquematizados na figura 1. As células secretoras dividem-se em três tipos: células parietais, células principais e as células G. As células parietais são responsáveis por secretar cerca de 2 litros de suco gástrico por dia, além de também secretar fator intrínseco, as células principais são responsáveis pela secreção de pepsinogênio e as

células G pela secreção do hormônio gastrina (Martini; Timmons; Tallitsch, 2009). Em conjunto, estas estruturas expressam os compostos responsáveis pela atividade deste órgão, desde os envolvidos na regulação da secreção ácida quanto a seus mecanismos de proteção.

Figura 1 – Esquema: Histologia da parede do estômago



Fonte: Martini; Timmons; Tallitsch (2009).

2.2. SECREÇÃO GÁSTRICA

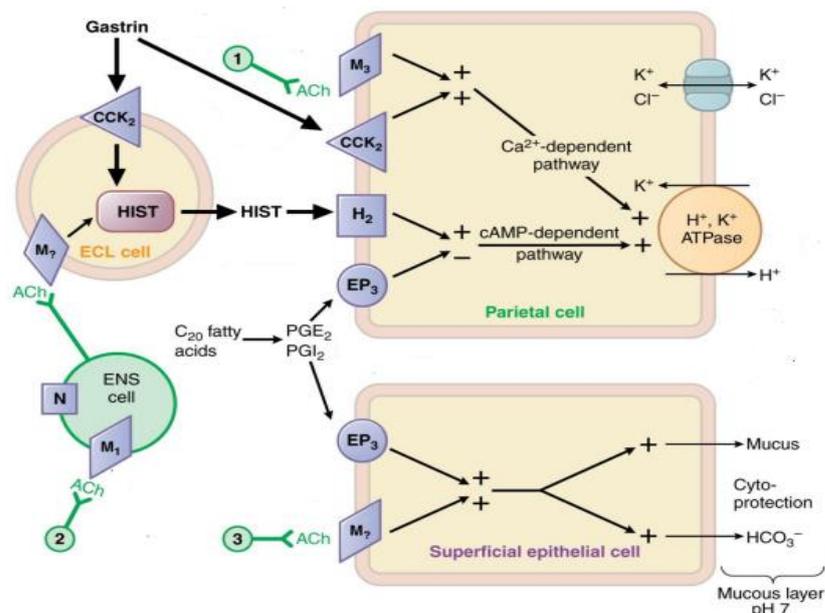
A secreção gástrica se inicia a partir de incentivos sensoriais, como o odor ou a visualização do alimento. Tais estímulos são capazes de incitar o nervo vago, núcleo da região bulbar que tem influência sobre as funções gastrointestinais. Esses estímulos serão encaminhados aos neurônios do plexo mioentérico e submucoso da parede estomacal, ambos relacionados a atividades musculares e secretoras. Essa interação resulta na liberação de Acetilcolina (ACh) e do Peptídeo liberador de gastrina (GRP). O GRP por sua vez se liga às células G, por meio do receptor do peptídeo liberador de gastrina (GRPR), também chamado de BB2, que ativará a secreção de Gastrina na corrente sanguínea. A Gastrina liberada pelas células G vai de encontro às células tipo-enterocromafins (ECL), onde irá interagir com o receptor

de colecistocinina 2 (CCK2), essa junção tem como consequência a liberação de Histamina (Braga *et al.*, 2016; Brunton *et al.*, 2006).

Em seguida, esses três agonistas passaram a interagir com as células parentais, que por sua vez iniciam a secreção de ácido para a cavidade estomacal. A Gastrina, a Histamina e a ACh iram atuar, respectivamente, nos receptores CCK2, H2 E M3 (receptores muscarínicos), presentes na membrana basolateral da célula parietal (Braga *et al.*, 2016).

Essa interação fará com que a célula tome sua forma ativa, e sua atividade terá como produto de seu metabolismo o HCl. A secreção gástrica se dará partir do H^+ e OH^- , derivados da água contida no meio intracelular das células parietais. O H^+ será bombeado para a cavidade estomacal por meio de uma bomba de prótons H^+/K^+ ATPase, que em contrapartida trata K^+ para o meio intracelular. O OH^- irá se associar a CO_2 , também presentes na célula, e irá formar HCO_3^- , esse será transportado para a corrente sanguínea por meio de uma proteína antitransportadora, que também trará Cl^- para o meio intracelular. Por fim uma proteína cotransportadora será responsável pela secreção de K^+ e Cl^- para a cavidade estomacal, assim o Cl^- e o H^+ irão dar origem ao HCL (Brunton *et al.*, 2006). Todo este percurso está esquematizado na figura 2.

Figura 2 – Controle fisiológico da secreção de ácido gástrico.

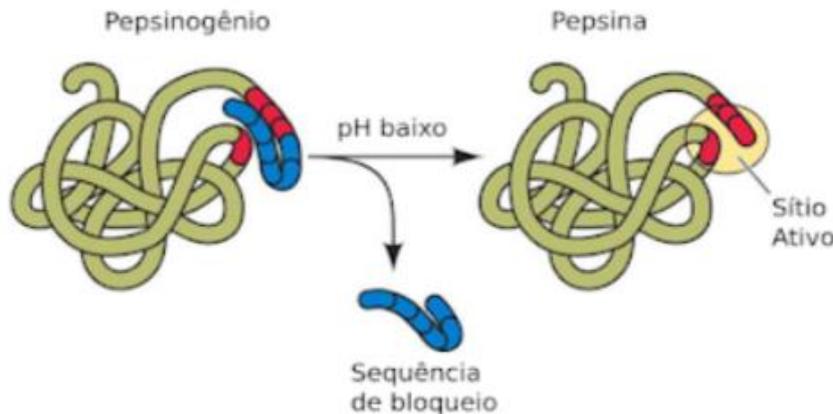


Fonte: Wallace; Sharkey (2012).

Em paralelo, as células principais interagem com os secretagogos ACh, GRP e Secretina, e passarão a secretar o Pepsinogênio por exocitose. O mesmo, ao entrar

em contato com o meio ácido toma sua forma ativa (a Pepsina). Como é mostrado na figura 3, isso se dará devido à clivagem de seu segmento N-terminal que ocasiona a exposição de seu centro ativo (Azevedo *et al.*, 2010).

Figura 3 – Ativação do Pepsinogênio em Pepsina.



Fonte: Purves *et al.*, (2004).

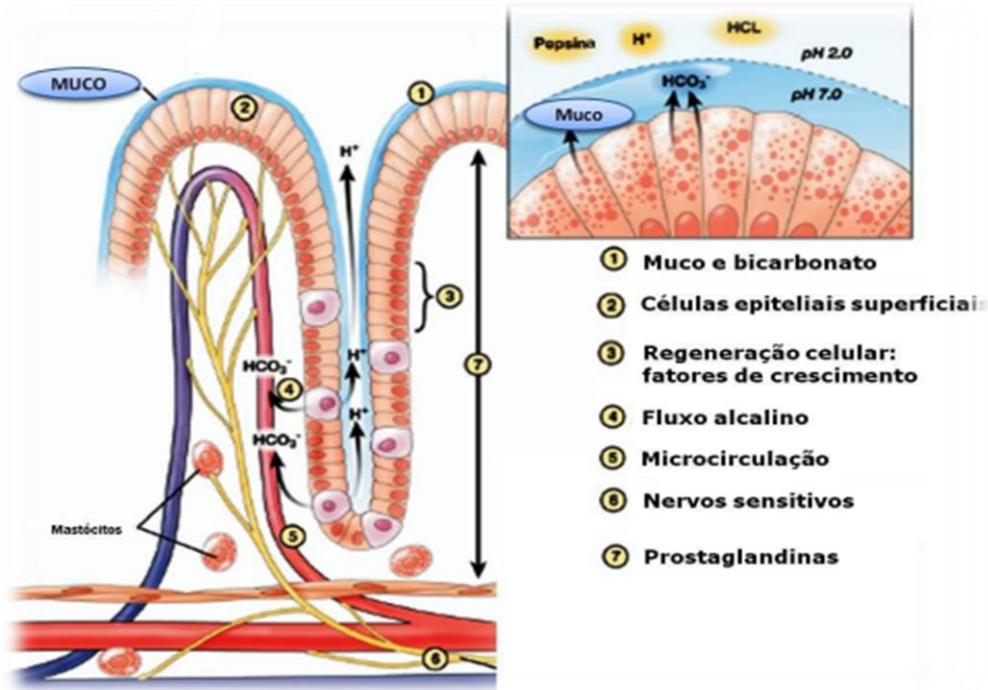
Por fim, a inibição natural da secreção gástrica se dará perante a contínua secreção de HCl diante ao esvaziamento gástrico, o que resulta na acentuada diminuição do pH deste meio. Como resposta a este evento, ocorre a liberação do Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP), que está envolvido no controle da secreção gástrica. Ele irá interagir com as células D, que será estimulada e liberar Somatostatina, que em momentos em que a necessidade da secreção ácida tem sua liberação inibida por ação da interação da ACh e da Histamina com as células D. Por sua vez, a Somatostatina irá interromper a secreção gástrica por meio de sua associação com as células G e ECL, que conseqüentemente irão diminuir a liberação da Gastrina e Histamina, resultando na diminuição das atividades das células parietais (Rodrigues *et al.*, 2005).

2.3. MECANISMOS DE PROTEÇÃO DA MUCOSA GÁSTRICA

A mucosa gástrica é constantemente exposta a substâncias nocivas que podem interferir com a sua integridade, como o HCl e a Pepsina. A fim de evitar as conseqüências do contato com os agentes agressores, a mucosa dispõe de um conjunto de mecanismos gastroprotetor que envolvem a formação de uma barreira protetora, agentes sinalizadores, uma microcirculação, um sistema de renovação

celular, um conjunto de nervos sensitivos e um sistema antioxidante (Braga *et al.*, 2016; Hernandez, 2015). Estes mecanismos de gastroproteção estão esquematizados na figura 4.

Figura 4 - Mecanismos de proteção gástrica.



Fonte: Laine *et al.*, (2008).

2.3.1. Barreira de muco e HCO_3^-

Em resposta a tais agentes, a mucosa gástrica irá dispor de um conjunto de mecanismos que irão auxiliar na manutenção da sua integridade, sendo a primeira linha de defesa representada por uma barreira muco e HCO_3^- . O muco é produzido e secretado pelas células mucosas superficiais e é composto por mucinas, estas são glicoproteínas que tem a função de constituir uma camada de gel sobre a mucosa. Este revestimento oferece uma proteção perante as forças lesivas da digestão, as agressões mecânicas ou biológicas, as possíveis variações de pH e sobre mecanismos de inflamação, sendo também importante para a recuperação da mucosa gástrica em caso de lesões (Marques; Reis; Nogueira, 2006). Já o HCO_3^- , é secretado pelas células do colo e fica retido no muco, gerando uma barreira protetora que mantém a superfície da mucosa com um pH entre 6 e 7. Logo, o muco seria uma barreira física onde o bicarbonato se ancora, gerando uma proteção química para a mucosa.

2.3.2. Microcirculação

O aumento do fluxo sanguíneo é um mecanismo essencial para a proteção e restauração da mucosa, ademais auxilia na atuação de outros aparatos de defesa. A exposição a quaisquer agentes irritantes, que ultrapassem a barreira de muco e HCO_3^- , rapidamente resulta no aumento do fluxo, que é relevante para difundir os ácido ou toxinas que venham a acumular na camada epitelial (Laine *et al.*, 2008). Ademais, ela fornece um aporte adequado de nutrientes e hormônios e oxigênio, relevante para a manutenção das células do epitélio gástrico. A elevação do fluxo também ajuda a prover o aumento da secreção de HCO_3^- . As células que revestem os microvasos da mucosa liberar NO e PGI₂, vasodilatadores que inibem o surgimento de lesões, mantêm a viabilidade das células endoteliais e impedem a adesão leucocitária no revestimento interno dos vasos sanguíneos desta região (Stephen *et al.*, 2007).

2.3.3. Prostaglandinas (PGs)

As PGs são mediadores lipídicos (eicosanoide) que fornecem uma citoproteção da mucosa gástrica por meio da sua atuação sobre a secreção ácida, o fluxo sanguíneo superficial e na síntese de muco e bicarbonato, além de também atuam sobre a motilidade e na reparação da mucosa (Ferraz, 1996). Operam na mucosa as PGs I₂ e E₂, ambas sintetizadas pelas ciclooxigenase-1 (COX-1). A ação das PGs se dá por meio dos receptores prostanóides (EPs), localizados na superfície celular e acoplados à proteína G, estes apresentam quatro subtipos, deste modo EP1, EP2, EP3 e EP4, agindo na mucosa gástrica os receptores EP1 relacionados a secreção de HCO_3^- , EP2 e EP3 a secreção ácida e EP4 a secreção de muco (Araki *et al.*, 2000).

2.3.4. Óxido nítrico (NO)

O Óxido Nítrico (NO) é mediador gasoso, que é sintetizado pela NO-sintase (NOS) a partir de Oxigênio e L-arginina, e que exerce várias funções fisiológicas importantes no sistema digestivo, este influencia na manutenção da proteção da mucosa gástrica e na secreção gástrica, podendo estar ligado tanto a processos fisiológicos quanto a fisiopatológicos, o NO é importante para a prevenção de injúrias, pois está associado a processos como: a regulação da secreção de muco por meio da sua interação com as células epiteliais, estimula o aumento do fluxo sanguíneo da mucosa diante da presença de uma agente irritante e por modular o reparo da mucosa

gástrica estimulando a deposição de colágeno pelos fibroblastos e estimular a angiogênese (Schäffer *et al.*, 1996; Holzer e Sametz, 1986; Wallace e Miller, 2000). Bem como, inibe a secreção gástrica pelas células parietais, aumentando a liberação de Somatostatina pelas células D, que interagem com as células ECL e células G e cessam a produção de Histamina e Gastrina (Berg *et al.*, 2005).

Quando é produzido em pequenas quantidades o NO exerce efeitos benéficos para trato gastrointestinal, porém em grandes quantidades pode agir em favor a processos fisiopatológicos, causando redução da função da barreira de muco afetando sua permeabilidade e capacidade de proteção (Schäffer *et al.*, 1996).

2.3.5. Somatostatina

A Somatostatina é um peptídeo inibitório liberado pelas células D da mucosa gástrica. Seu efeito gastroprotetor origina-se de sua capacidade de promover a inibição da secreção gástrica por meio de dois mecanismos distintos, a qual pode agir diretamente nas células parentais, ou pode inibir a secreção gástrica de forma indireta inibindo a secreção de Histamina e de Gastrina, ao interagir das células ECL e células G de maneira recíproca (Komasaka *et al.*, 2002).

2.3.6. Renovação celular do epitélio gástrico

Além dos componentes físicos que auxiliam na sua proteção, a mucosa gástrica dispõe de um sistema de renovação células que funciona de forma constante. Este mecanismo trabalha de forma ativa, garantindo a substituição de células danificadas ou envelhecidas, levando cerca de uma semana para substituição completa de todo epitélio. Nas invaginações do epitélio superficial um conjunto de células sofre divisões dando origem a uma linhagem reserva de células progenitoras, que após o surgimento de uma lesão, migram e reparam a área danificada, a substituindo por células saudáveis (Laine; Takeuchi; Tarnawsk, 2008).

A proliferação destas células depende do fator de crescimento epidérmico (EGF) que é ativado pela PGE2 e pela gastrina, o EGF não está presente na mucosa gástrica normal, porém é encontrado no lúmen gástrico derivado das glândulas salivares e esofágicas (Tarnawski *et al.*, 1992).

2.3.7. Sistema Antioxidante

As defesas antioxidantes têm o objetivo de complementar a proteção da mucosa gástrica, principalmente ao impedir as consequências da existência de níveis altos de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs). As EROs são derivadas de vias metabólicas que envolvem o uso de O₂ em reações de hidroxilação e oxigenação, quando presentes em quantidade moderada são de grande importância para a manutenção do equilíbrio metabólico celular e podem agir na defesa imunológica contra agentes infecciosos (Baynes e Dominiczak, 2011). São energeticamente mais reativas que o oxigênio molecular, e com maior facilidade podem reagir com outras substâncias podendo gerar uma cascata de reações, e podendo provocar injúria tecidual (Almondes *et al.*, 2010). Em altas concentrações podem estar relacionados ao desenvolvimento de patologias, pois devido a sua alta reatividade podem promover danos ao DNA e ao RNA, causar a perda da atividade de enzimas através da interação com aminoácidos e levar morte celular por conta oxidação de lipídios de membranas (Barreiros *et al.*, 2006).

Desta forma, para limitar o efeito deletérios das EROs, expressar-se um sistema de defesa antioxidante que é composto por substância que se apresentam em concentrações menores que o agente oxidante e que são capazes de inibi-los, podendo agir diretamente ou indiretamente, participando de uns sistemas enzimáticos (Barbosa *et al.*, 2010). Os Grupos sulfidrílicos não-protéicos (SHs) são essenciais para evitar o aumento do nível de espécies EROs (Barbosa *et al.*, 2010). Como a Glutathione, que é um composto sulfídrico não-protéico mais presente nas células animais e que é essencial para a manutenção da integridade da mucosa gástrica, é um defensor celular contra o estresse oxidativo e age contra agentes como as EROs, ela pode se apresentar em estado reduzido (GSH) ou oxidado (GSSH), e atua inibindo possíveis danos gástricos que poderiam ser induzidos pelas EROs e pelos produtos de peroxidação lipídica (Baynes e Dominiczak, 2019).

2.3.7. Neurônios sensoriais aferentes

O sistema nervoso entérico prolonga-se por todo trato gastrointestinal (TGI), e está envolvido no controle de atividades como a motilidade e o controle de secreções de todo TGI, esta rede nervosa é composta por dois plexos: o plexo mioentérico, que é responsável pelo controle motor; e o plexo submucoso, que regula a secreção, fluxo

vascular e o transporte de líquidos (Frauches *et al.*, 2016). As fibras nervosas aferentes da mucosa gástrica e os vasos da submucosa encontram-se associadas aos neurônios sensoriais aferentes primários, essa rede é capaz de perceber e conduzir informação de dor para o sistema nervoso central, e estão ligados a capacidade de defesa da mucosa gástrica (Holzer e Sametz, 1986).

A percepção do estímulo nocivo é feita pelo receptor transitório potencial vanilóide 1 (TRPV1), presentes nos neurônios sensoriais aferentes primários, esses receptores podem ser incitados por fatores como: baixo pH, temperatura e por substâncias pró-inflamatória (Peng *et al.*, 2010). O TRPV1 é estimulado ao haver o rompimento da barreira de muco e exposição das células da mucosa ao ácido, assim ele estimula a liberação de NO, que resulta no aumento da circulação e no estímulo de outros mecanismos de defesa como secreção de HCO_3^- e inibição da secreção de ácido gástrico (Medeiros, 2009).

2.4. ÚLCERAS GÁSTRICAS (UGs)

A UG é um distúrbio inflamatório que se caracteriza pela formação de obstruções na parede do estômago. Ela pode ter como fatores etiológicos: o tabagismo, o consumo excessivo de álcool, dietas ricas gordura, estresse, o uso de anti-inflamatórios não esteroides e a infecção por *H. pylori*, tal condição apresenta anualmente cerca 8,09 milhões de casos em todo o mundo, sendo a maioria destes provenientes de indivíduos do sexo masculino que apresentam entre 20 e 50 anos (Xie *et al.*, 2022).

A princípio, a maioria dos casos de UGs são reversíveis, porém diante da ausência de tratamento e da mudança de hábitos, pode haver a incidência de complicações e risco à vida. O agravamento pode se dar pela presença de pontos hemorrágicos nas regiões lesionadas que são indolores e notados apenas pela presença de sangue no vômito e nas fezes, pela formação de perfurações na parede do estômago, pelo inchaço do tecido inflamados ou pelo desenvolvimento de um câncer na região (Vakil, 2023).

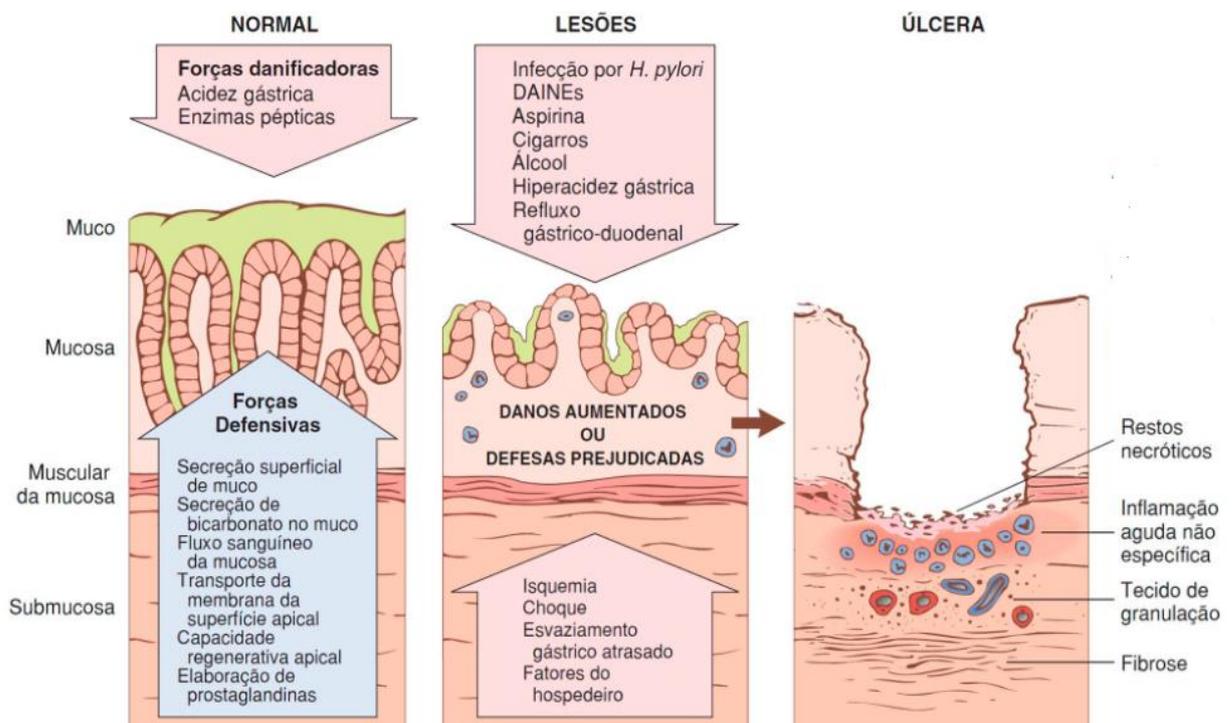
Seu diagnóstico definitivo é feito por meio da endoscopia digestiva alta, indicada após identificação dos sintomas habitualmente apresentados por portadores

da UGs, neste exame é possível visualizar todo interior do estômago além de possibilitar a coleta de uma amostra de tecido.

2.4.1 Fisiopatologia

De forma geral, a fisiopatologia das UGs se dá pelo desequilíbrio entre fatores agressivos e defensivos da mucosa gástrica, ou seja, quando a sobrecarga de agressões e desajuste ou insuficiência na resposta defensiva, esse fenômeno pode ser visto na figura 5. A eventual ocorrência desta desordem pode derivar da influência de fatores endógenos, como o caso de portadores de síndrome de Zollinger-Ellison (Almedo *et al.*, 2011). Ou por elementos relacionados ao estilo de vida, como o álcool, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e o cigarro, ademais pela ação de agentes infecciosos como é o caso da *H. pylori* (Carvalho, 2013). Sendo um reflexo da intervenção de um conjunto de fatores, que podem envolver o aumento da secreção de ácido, a produção de EROs, degradação da matriz extracelular e a interferência da resposta defensiva. Evidências têm demonstrado a importância das EROs na danificação do tecido, estas ao serem geradas dão início a uma reação em cadeia que resulta na peroxidação lipídica e na morte celular (Bandyopadhyay *et al.*, 2002).

Figura 5 - Mecanismos de lesão gástrica e proteção.



Fonte: Robbins (2013).

A infecção por *H. pylori*, é o fator etiológico mais comum em portadores de UGs, este agente acomete cerca de metade da população mundial e é responsável por 80% dos casos UGs (Fernandes, 2016). A inflamação causada pela presença de *H. pylori* deriva de diferentes mecanismos, mas em destaque estão os efeitos causados pelo gene *vacA*, que codifica a citotoxina vacuolizante, este é o fator adaptativo que possibilita que a bactéria sobreviva a acidez gástrica e consiga atravessar o lúmen do estômago, e é responsável pela degeneração superficial do epitélio gástrico (Bodger e Crabtree, 1998). A citotoxina vacuolizante induz a formação de vacúolos no citoplasma das células epiteliais e induzir a morte celular por apoptose, também capaz de estimular uma resposta inflamatória por meio do aumento da expressão de COX-2 (Braga *et al.*, 2016).

O consumo de bebidas alcoólicas é capaz de provocar grande estímulo na secreção ácida gástrica e na liberação de gastrina, assim como também aumenta a produção de radicais livres, estes agentes afetam a liberação de hormônios e a regulação das funções nervosas envolvidas na secreção ácida, além de que a longo prazo são capazes de induzir a formação de distúrbios na microcirculação da mucosa (Singer; Teysen; Eysselein, 1991).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em uso prolongado também são capazes de induzir o surgimento de lesões, seu consumo está principalmente associado à inibição das prostaglandinas que são responsáveis por regular funções protetoras na mucosa gástrica (Castel-Branco *et al.*, 2013)

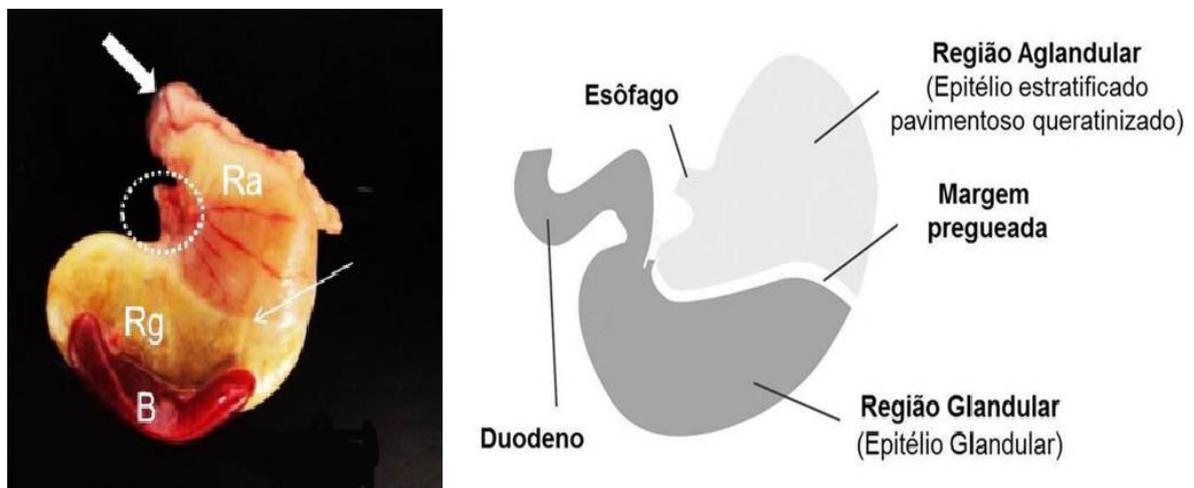
A síndrome de Zollinger-Ellison, também denominada como Gastrinoma ou ZE, é uma condição que se caracteriza pelo surgimento de tumores no sistema digestivo, e que tem como efeito secundário o surgimento de úlceras. Os gastrinomas resultam da secreção exacerbada de Gastrina, que por consequência resultam no estímulo contínuo da secreção ácida, o que possibilita que o pH deste meio se mantenha mais baixo que o habitual (Hung *et al.*, 2003). Este e outros fatores podem resultar no aumento da secreção, porém por si só o ácido não é o capaz de conduzir a formação de uma úlcera gástrica, mas diante do enfraquecimento da resposta defensiva ele consegue causar um processo ulcerativo (Gustafson e Welling, 2010).

2.4.2. Modelos indução aguda de UGs

O uso de modelos experimentais é de grande importância no campo das ciências médicas, pois por meio destes é possível modelar condições similares às humanas e assim tornar viável o entendimento da fisiologia e da etiopatogenia de doenças e da ação de fármacos, respeitando o limiar da barreira ética (Ferreira; Hochman; Barbos, 2005). Os camundongos são os mais aplicados na área da experimentação envolvendo distúrbios gastrointestinais. Isso se dá principalmente por possuírem características fisiológicas e anatômicas homólogas ao serem humanos, serem de fácil manipulação, apresentarem ninhadas volumosas e período de gestação curto (Chorilli; Michelin; Salgado, 2007).

Vale ressaltar que estes animais apresentam questões adaptativas relacionadas ao seu hábito alimentar, assim como em outros mamíferos. Como é mostrado na figura 6, seus estômagos apresentam uma porção isenta de glândulas e semelhante a uma dilatação do esôfago, denominada como porção ou região aglandular, que é um local destinado a digestão fermentativa (Bertassoli *et al.*, 2013)

Figura 6 - Esquema representativo e estômago de ratos, com regiões e subdivisões.



Fonte: Bertassoli *et al.*, (2013).

A fim de compreender os diferentes mecanismos por trás da formação das UGs, foram desenvolvidos métodos de indução em modelos animais, fazendo uso de modelos como: o etanol Absoluto, o etanol Acidificado, e por anti-inflamatórias não-esteroidais (AINEs).

O modelo experimental do etanol Absoluto é densamente usado para compreensão das UGs, além de ser frequentemente aplicado para avaliar compostos que possam apresentar atividade anti-ulcerativa. A formação de UGs pela ação do etanol é complexa e depende de vários fatores, que envolvem uma atuação tópica e sistêmica. Este agente necrosante é capaz de solubilizar a barreira de muco, assim destruindo a primeira linha de defesa da mucosa, e a expor ao HCl e a Pepsina, causando danos às suas células (Rahman; Dwivedi; Jena, 2020). Ademais, atua sobre a microcirculação do estômago, podendo causar redução do fluxo sanguíneo por conta da vasoconstrição dos capilares e pontos de hiperemia, que resultam na ruptura de vasos sanguíneos e na formação de edemas, desta forma reduzindo a capacidade de eliminação de radicais livres e toxinas por esta via (Oates e Hakkinen, 1988). Promove a peroxidação lipídica, devido ao acúmulo de radicais livres derivados das lesões da circulação e gerados pelo e processo de oxidação do etanol, assim como também por causa da redução nos níveis de GSH (Mizui e Doteuchi, 1986). Além destes, a administração de etanol também pode estar associada ao desequilíbrio da secreção gástrica, sendo esta questão dependente da concentração a qual for administrado e resultante da sua relação com promoção do aumento da secreção de Gastrina e Histamina (Matsuno; Sasaki; Okabe, 2000).

O etanol Acidificado tem a capacidade de agravar e acelerar o processo ulcerativo, promovendo o surgimento de lesões hemorrágicas e necróticas, sendo aplicado em modelos crônicos de UGs. A presença de HCl junto ao etanol mostra que tais componentes são mais prejudiciais quando estão juntos de que quando atuam individualmente, pois o aumento da disponibilidade de HCl junto a presença do etanol possibilita que o ácido flua pelo tecido desprotegido, adentrando nas membranas das células expostas (Barreto *et al.*, 1993).

Indometacina é um exemplo de AINEs, este fármaco é referência neste modelo de indução pois é o que apresenta melhor potencial ulcerativo perante os demais da mesma classe (Sales *et al.*, 2019). O mecanismo por trás da formação de lesões deste modelo envolve a inibição de determinados fatores defensivos da mucosa gástrica. O desenvolvimento das úlceras se dá por meio da inibição das enzimas COX-1 e COX-2, e assim inibe a biossíntese das prostaglandinas que atua na proteção da mucosa gastrointestinal (Sandoval *et al.*, 2017). Como resultado, acarretará a diminuição da

produção da barreira de muco e HCO_3^- , do controle da secreção gástrica e no fluxo sanguíneo (Wallace, 2001).

2.4.3. Farmacoterapia das UG

Na maior parte dos casos, o tratamento para UG envolve o desenvolvimento de bons hábitos de vida além da utilização de fármacos, que podem agir regulando as funções e reduzindo a acidez do estômago, sendo a intervenção cirúrgica destinada apenas em casos avançados (Vakil, 2023). De forma geral, no tratamento das UGs são usados fármacos que atuam no controle da acidez gástrica como: Antiácidos, Inibidor de Bomba de Prótons (IBP) e os Antagonistas dos receptores H2 da histamina; Ou Fármacos protetores, como: Sais de bismuto e Sucralfato.

Quando esta patologia tem como agente etiológico a *H. pylori*, o tratamento aplicado faz uso do esquema do tríplice convencional, onde são administrados dois antibióticos de forma conjunta a um IBP (Teixeira *et al.*, 2016).

2.4.3.1. Fármacos moduladores da acidez gástrica

Os Antiácido são os fármacos mais tradicional e são usados em casos iniciais de inflamação e evitar o surgimento de lesões. Eles agem neutralizando o conteúdo gástrico que já foi secretado e causam o aumento do pH gástrico, tendo como consequência a inibição da atividade da pepsina. Exemplos de antiácidos são: o Carbonato de Cálcio, o Bicarbonato de Sódio e os sais de Magnésio e de Alumínio. Este fármaco tem ação rápida e eficaz contra a pirose, porém seu uso prolongado está relacionado a efeitos adversos, seu uso pode interferir na absorção e na atividade de outros fármacos e de nutrientes (Santos, 2016).

Os Antagonistas dos receptores H2 da Histamina foram introduzidos no mercado farmacêutico nos anos 70, são os pioneiros quando se refere ao tratamento de UGs por meio da supressão da acidez gástrica. Seu surgimento, e dos IBP, são responsáveis pela redução significativa nos agravamentos das UGs, causando uma diminuição de 85% na incidência de casos cirúrgicos (Saul *et al.*, 2007). Esta droga irá competir seletivamente com a Histamina pelos receptores H2, que estão presentes nas células parentais, e irão reduzir a secreção gástrica. São exemplares a Cimetidina, Ranitidina, Famotidina e Nizatidina, e raramente são ligados a efeitos

adversos, porém em alguns casos podem ser relatados quadros de diarreia, dores musculares, alopecia, hipergastrinemia e ginecomastia em homens, ademais podem potencializar a ação de alguns fármacos como anticoagulantes e antidepressivos (Breggia *et al.*, 2000).

Os IBPs surgiram no final dos anos 80, tendo o omeprazol como primeiro representante (Saul *et al.*, 2007). Este tipo de fármaco atua controlando a secreção gástrica por meio da inibição da enzima $H^+/K^+-ATPase$, presente nas células parietais. Os IBPs assumem sua forma ativa em meio ácido, por isso devem ser administrados minutos antes de uma refeição, pois é o período em que a o estímulo da secreção gástrica. Já ativo, ele se ligará a $H^+/K^+-ATPase$ de forma irreversível, ocasionando a supressão desta e impedindo a troca de H^+ e K^+ , evitando a etapa final da produção de HCl (Wannmacher, 2004). Também são exemplos de IBPs o Lansoprazol, Pantoprazol, Rebeprazol, Esomeprazol e o Dexlansoprazol. São usados no tratamento de diversas patologias relacionadas à secreção ácida gástrica, mas podem ocasionar efeitos adversos graves. São muitas vezes prescritos de forma inadequada e por longos períodos, também estão ligados a automedicação indiscriminada, e isso se dá principalmente pela falta de controle da venda em farmácias comunitárias (Rodrigues *et al.*, 2015). Em dose habitual os efeitos mais comuns são náuseas, dor abdominal, prisão de ventre, flatulências e diarreia, seu uso contínuo pode interferir na capacidade digestiva do estômago e comprometer a absorção de cálcio e ferro, podendo ser base para o desenvolvimento de um quadro de Anemia Ferropriva e Osteoporose, além de afetar toda a microbiota do trato gastrointestinal (Yu *et al.*, 2017). A ingestão prolongada de doses superior a 20 a 40mg/dia pode estimular uma hiperplasia, pois os IBPs podem atuar diretamente estimulando e acelerar proliferação celular e o crescimento do tecido, também estão ligados desenvolvimento de casos de hipergastrinemia e de tumores carcinóides do estômago e cólon (De Lima; Anjos, 2013).

2.4.3.2. Fármacos Protetores da mucosa gástrica

Os Sais de bismuto surgiram na metade do século XIX, onde eram usados no tratamento da dor abdominal associada a indigestão e gases (Zaterka, 2000). Este medicamento age diante da acidez gástrica, formando uma camada protetora e insolúvel que se deposita sobre a local lesionado e ao seu redor, formando uma

camada protetora insolúvel e assim reforçando a barreira de muco e impedindo o ataque de agentes agressivos (Santos *et al.*, 2016). Desta forma, o mesmo impossibilita que a lesão avance e torna possível a cicatrização completa da área afetada.

O Sucralfato é um complexo constituído por sulfato de sacarose e hidróxido de alumínio, seu mecanismo farmacológico consiste em atuar como um “curativo químico” que se adere à mucosa lesiona e a tornar mais resistente a danos, além de auxilia na restauração de sua integridade (Tighe *et al.*, 2009). Diante da acidez do estômago este complexo é desassociado, adquire carga negativa e toma forma de um gel, que se adere as regiões lesionadas por meio da ligação com as proteínas de carga oposta presentes na mucosa, e que são abundantes em áreas lesionadas, juntamente também estimulam a liberação de prostaglandinas, a produção de muco e a angiogênese (Nagashima, 1981).

2.5. PRODUTOS NATURAIS NA PROTEÇÃO GÁSTRICA

No Brasil o uso e manejo de plantas é um traço cultural forte, e que mesmo diante do passar do tempo não se perde, principalmente quanto ao seu uso aplicado em necessidades básicas de saúde. Possivelmente isso se dá pela diversidade e ao baixo custo que é fornecido por esta terapêutica, além de ser um hábito comumente transmitido verticalmente entre gerações, desta forma, devido ao seu custo, sua relação com a população e por ser um meio de suprir déficit de medicamento, o Sistema Único de Saúde (SUS) incorporou os fitoterápicos como uma opção terapêutica para seus usuários (Ibiapina *et al.*, 2014).

É evidente que cada vez mais a população Brasileira vem aumentando a busca por fitoterápicos para suprir necessidades que não se limitem apenas às básicas. Entre 2013 e 2015 houve um aumento de 161% em buscas por este tipo de insumo em farmácia de atenção básica (Maciel, 2016). Possivelmente, esta alta pode derivar da conscientização que a população vem adquirindo sobre as consequências relacionadas ao consumo exacerbado e irracional de medicamentos, pelo constante reajustes em seus valores e pelos aumentos da produção e divulgação de conteúdo científicos abrangendo produtos naturais.

Um exemplo a ser pontuado, seria o tratamento para lesões gástricas, um dos focos envolvendo o campo da experimentação de fármacos naturais. Este tipo de patologia apresenta uma alta taxa de incidência e uma terapêutica custosa, devido a isso, possivelmente, o sistema público não consiga arcar completamente esta demanda. O tratamento das UGs pode envolver três tipos de abordagens, envolvendo fármacos com capacidades citoprotetora, de controlar a acidez ou a secreção gástrica, além de poder estar associado ao uso de antibióticos (Teixeira *et al.*, 2017). A classe de agentes terapêuticos mais aplicadas em seu tratamento são os IBPs, que apesar de serem um dos agentes por trás da redução da ocorrência de casos, geralmente estão envolvidos em problemáticas que podem resultar em complicações médicas, comumente: são indicados de forma precipitadas, são usados de forma contínua, são vendidos de forma irregular e são tomados sem a indicação e orientação médica (Silva, 2021).

Devido a este fato, a busca por produtos naturais gastroprotetores tem aumentado. Este investimento tem como foco encontrar um agente natural capaz de substituir os fármacos comerciais e disponibilizar um que leve à remissão completa das UGs, algo que ainda não encontrado no mercado farmacêutico. Pesquisas recentes têm demonstrado uma variedade de plantas com propriedades terapêuticas, e que apresentam uma variedade de compostos químicos que apresentaram atividade antiulcerativa e contra distúrbios do TGI.

2.6. ASPECTOS GERAIS E APLICAÇÕES DE *Piper marginatum*

A família *Piperaceae* é de grande relevância para o campo da Etnobotânica, pois além serem um dos maiores gêneros de angiospermas basais, tendo 12 gêneros e 1.400 espécies, elas estão frequentemente ligadas a culturas tradicionais e envolvidas em atividades medicinais, ritualísticas ou ornamentais (Souza; Lorenzi, 2008). Dentro desta família se destaca o gênero *Piper*, que devido às suas características morfológicas e fisiológicas elas tornam-se fontes aptas para o fornecimento de produtos alimentícios, decorativos e terapêuticos, este gênero apresenta uma grande variedade de espécies com ação farmacológica e fitoquímica, como por exemplos: *Piper chaba* (Taufiq *et al.*, 2005); *Piper mollicomum* (Potrich *et al.*, 2014) e *Piper tuberculatum* Jacq. (Pereira *et al.*, 2020).

Dentre essas *P. marginatum*, exibida abaixo na Figura 7, uma das mais citadas quando se refere ao uso medicinal tradicional (Pereira *et al.*, 2020). Esta espécie tem sua distribuição geográfica na América Central, América do Sul e Antilhas. Sendo o Brasil, Suriname e Guiana Francesa os centros onde há os maiores índices de sua incidência. No Brasil, a mesma pode ser encontrada nos estados do Amazonas, Ceará, Pará, Paraíba e Pernambuco (Cavalcante, 2013). Em território brasileiro, *P. marginatum* é popularmente denominada como Capeba, Malvarisco, Pimenta-domato, Capebacheirosa e Nhandi, e em comunidades locais têm seu uso destinado à medicina e à culinária tradicional.

Figura 7 – Folhas de *P. marginatum*. Registro da coleta, na cidade de Jaboatão dos Guararapes-PE.



Fonte: A autora (2023).

Estudos Etnofarmacológicos apontam que esta planta é comumente utilizada como fitoterápico, tal como tendo suas folhas e raízes destinadas em decocções ou

macerados e aplicadas no tratamento reumatismo, dor de dente, dor abdominal, doenças hepáticas e vesiculares, asma, coceira e picadas de cobras e insetos (Pereira *et al.*, 2011). A raiz desta planta pode ser utilizada de maneiras variadas de acordo com o objetivo do uso, como através de chá, emplastro, banho e compressa para o tratamento de dor, sendo efetiva também como antisséptica e cicatrizante (Pereira *et al.*, 2007). O quadro a 1 apresenta maiores informações a respeito da aplicação popular da *P. marginatum*.

Quadro 1 – Aplicações de *P. marginatum* na medicina tradicional pelas comunidades locais Brasileiras.

Parte da planta	Propriedades medicinais, ou aflições tratadas	Modo de aplicação	Referências
Folhas	Reumatismo, pele sangrando Feridas, dor de dente e tumores	Decocção	Corrêa e Pena (1984), D'Angelo <i>et al.</i> , (1997)
Folhas	Feridas, dor de dente, tumores e para reduzir inchaços.	Esfregado com gordura e como cataplasma	Branch e Silva (1983), Duke e Vasquez (1994)
Raízes	Para aliviar inchaço causado por picadas de insetos e também como analgésicos.	Maceração	Pereira <i>et al.</i> , (2011)
Folhas e frutos	Como antiespasmódico, para tratar Tosse e afecções do baço, fígado e intestino.	Usado topicamente	Pereira <i>et al.</i> , (2011)
Caule, folhas e raízes	Hipertensão arterial, asma, erisipela, problemas com sistema urinário e como diurético.	Infusão	Albuquerque <i>et al.</i> , (2007)

Fonte: Jenifer *et al.*, (2016).

É relatado que seu óleo essencial pode apresentar amostras com divergências em seu perfil químico a depender da origem regional de onde foi coletada, isso se dá

devido a fatores como: método de cultivo, a forma de manuseio e armazenagem, estado fenológico e condições geo-botânicas do ambiente (Sanchez *et al.*, 2011).

Diversas atividades biológicas já foram remetidas ao óleo essencial das folhas de *P. marginatum*, em literatura seu óleo essencial, obtido a partir de suas folhas já apresentou atividades como: antifúngica e antibacteriana (Sánchez *et al.*, 2011), leishmanicida (Macêdo *et al.*, 2020) e larvicida (Autran *et al.*, 2009).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

- ✓ Investigar a toxicidade e possíveis efeitos farmacológicos gastroprotetores do o óleo essencial *P. marginatum*.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Obter o óleo essencial *P. marginatum*;
- ✓ Obter a composição química do óleo essencial;
- ✓ Investigar a toxicidade aguda;
- ✓ Avaliar o efeito gastroprotetor;
- ✓ Investigar os mecanismos envolvidos na gastroproteção do óleo essencial.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. MATERIAL VEGETAL E EXTRAÇÃO DE ÓLEO ESSENCIAL

A coleta das e folhas de *P. marginatum* foi feita na região da rodovia BR - 408, nas imediações do bairro Curado, localizado na cidade de Jaboatão dos Guararapes-PE, no período de janeiro de 2023. Após a coleta, o material foi processado no Laboratório de Enzimologia (LABENZ), pertencente ao Departamento de Bioquímica da Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE. O material foi lavado, secado e pesado, e depois triturado em um processador junto a água destilada, em seguida, foi submetido ao processo de hidrodestilação, em um Clevenger por um período de 4 horas. O material utilizado neste estudo foi identificado e teve uma exsicata depositada no Herbário Semiárido do Brasil (HESBRA / UAST / UFRPE) sob o número 55819.

4.2. CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO ÓLEO ESSENCIAL

As identificações dos componentes do óleo essencial foram realizadas em Agilent 5975C (Series GC/MSD), equipado com coluna DB-5, seguindo as condições cromatográficas descritas por Silva *et al.*, (2020) e Veras *et al.*, (2020). As análises quantitativas foram feitas nas mesmas condições das descritas para o GC-MS em um equipamento Thermo TraceGC Ultra, equipado com uma coluna VB-5 e um detector tipo DIC a 250°C. As identificações feitas por CG-EM foram feitas comparando-se os espectros de massa obtidos pelo equipamento com os das bibliotecas do equipamento (MassFinder 4, Dr. Hochmuth scientific consulting, Hamburg, Germany); NIST08 Mass Spectral Library (ChemSW Inc. Fairfield, CA, USA); Wiley Registry™ of Mass Spectral Data 9th Edition (Wiley, Hoboken, NJ, USA). Comparou-se também com os espectros publicados por Adams, (2007) e seus 24 índices de retenção calculados por co-injeção da amostra dos óleos essenciais com solução de padrões de hidrocarboneto C9–C30, calculados pela equação de Van den Dool and Kratz (1963). As quantificações em CG foram feitas em triplicata para obtenção de desvio padrão

4.3. MODELO EXPERIMENTAL IN VIVO

Foram utilizados camundongos *Swiss albino* fêmeas com 10-12 semanas de idade, pesando entre 30 e 35 g, provenientes do biotério do Laboratório de

Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) da UFPE. Os animais foram mantidos no biotério de experimentação animal do Departamento de Bioquímica da UFPE, sob temperatura (22 ± 2 °C) e luminosidade controladas (12 horas de claro e 12 horas de escuro), com água e ração *ad libitum*. Após uma semana de adaptação os animais foram divididos ao acaso de acordo com as avaliações a serem realizadas em seus respectivos grupos.

Todos os procedimentos éticos foram realizados de acordo com as recomendações do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) e Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal/Brasil (CONCEA), aprovados previamente pelo CEUA da Universidade Federal de Pernambuco, sob o número 0060/2023 CEUA/UFPE.

4.3.1 Avaliação da Toxicidade Aguda

Para a avaliação da toxicidade aguda foi utilizado o protocolo da OECD 423/2001. Foram utilizados camundongos albinos da linhagem *Swiss*, fêmeas, pesando entre 30 e 35g. O Óleo Essencial de *P. marginatum* (OEPm) foi diluído em solução Salina (0,9%) e Tween 80. Os animais foram divididos em 8 grupos com 3 animais cada e separados quanto a dose de óleo a ser recebida: grupo (1) controle/salina, grupo (2) 1.75mg/kg, grupo (3) 5.5mg/kg, grupo (4) 17,5mg/kg, grupo (5) 55mg/kg, grupo (6) 175mg/kg, grupo (7) 550mg/kg e grupo (8) 2.000mg/kg. Os animais foram observados durante as primeiras 4 horas após a administração, e posteriormente a observação foi feita diariamente durante o período de 14 dias. Foram observados parâmetros como: alterações na pele, nos pêlos, nos olhos, mucosas, desconforto respiratório, alterações motoras do comportamento, tremores, convulsões, salivação, diarreia, letargia. Após o teste, os animais foram eutanasiados.

4.4. AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-ULCERATIVO GÁSTRICO

4.4.1. Úlcera gástrica induzida por etanol

O experimento foi realizado de acordo com o método descrito por Robert *et al.*, (1979) com modificações. Resumidamente, os animais ficaram em jejum por 24 horas com acesso livre à água contendo glicose a 5%, antes do experimento, foram

distribuídos aleatoriamente em sete grupos ($n = 6$), sendo: nativo (não receber nenhum tratamento), controle negativo (solução salina, 0,9%), controle positivo (Pantoprazol 30mg/kg; v.o.) do óleo essencial de *P. marginatum* em três diferentes doses (20mg/kg, 40mg/kg e 80mg/kg; v.o.), baseadas na administração convencional dos IBPs. Uma hora após administração dos compostos, os camundongos foram tratados com etanol Absoluto via oral (0.2mL/30g de animal), para indução das lesões gástricas. Uma hora após a aplicação do etanol, os camundongos foram eutanasiados, tendo os estômagos removidos, lavados com tampão PBS gelado (pH = 7,4) e abertos ao longo da maior curvatura, pressionados entre as placas de vidro, para melhor visualização e fotografados para análise das lesões. As extensões das lesões foram medidas em mm² e foram expressas em porcentagem (%) de ulceração em relação à área total do corpus usando o software ImageJ (Versão 1.45).

4.4.2. Úlcera gástrica induzida por etanol / HCL

O experimento foi realizado de acordo com o método descrito por Rahgozar *et al.*, (2001) com modificações. Resumidamente, os animais ficaram em jejum por 24 horas com acesso livre à água contendo glicose a 5%, antes do experimento, sendo distribuídos aleatoriamente em sete grupos ($n = 6$), sendo: nativo (não receberá nenhum tratamento), controle negativo (solução salina, 0,9%), controle positivo (Pantoprazol 30mg/kg; v.o.) do óleo essencial de *P. marginatum* em quatro diferentes doses (20mg/kg, 40mg/kg e 80mg/kg; v.o.). Uma hora após administração dos compostos, os camundongos foram tratados com etanol acidificado com 0,3M de HCl via oral (0.2mL/30 g de animal), para indução das lesões gástricas. Uma hora após a aplicação do etanol, os camundongos foram eutanasiados. Em seguida as extensões das lesões foram expressas em porcentagem (%), conforme detalhado no tópico 4.4.1.

4.4.3. Teste de barreira física

Para avaliar se o óleo essencial de *P. marginatum* atua como barreira física (mecânica) protegendo a camada de muco da ação do etanol, o teste de barreira física foi realizado de acordo com a metodologia de Vidal *et al.*, (2017). Os animais foram divididos em quatro grupos experimentais ($n = 6$), sendo: nativo (não receberá nenhum tratamento), controle negativo (solução salina, 0,9%), do óleo essencial de *P.*

marginatum via oral (80mg/kg; oral, v.o.) e do óleo essencial de *P. marginatum* via intraperitoneal (80 mg / kg; intraperitoneal, i.p.). Uma hora após o tratamento oral (v.o.), e 30 minutos via intraperitoneal (i.p.), os camundongos tratados receberam etanol Absoluto (0.2mL/30g de animal) administrado por via oral para induzir lesões gástricas, sendo eutanasiados após uma hora da administração do agente agressor. Os estômagos foram retirados, lavados e abertos ao longo da grande curvatura, prensados entre placas de vidro para melhor visualização, sendo fotografados para análise das lesões.

4.5. INVESTIGAÇÃO DOS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA GASTROPROTEÇÃO

4.5.1. Canais K + dependentes de ATP (K + - ATP)

A avaliação foi realizada de acordo com Rahgozar *et al.*, (2001). Dois grupos de animais (n = 6) foram tratados com 10mg/kg, i.p. glibenclamida (bloqueador seletivo dos canais de potássio) 30 minutos antes da administração do óleo essencial de *P. marginatum* 80mg/kg; v.o. ou solução salina 0,9%. Uma hora depois, todos os camundongos foram tratados com etanol Absoluto via oral (0.2mL/30 g de animal), para indução das lesões gástricas. Uma hora após a aplicação do etanol, os camundongos foram eutanasiados. Em seguida foi tomado o mesmo procedimento detalhado conforme detalhado no tópico 4.4.1.

4.5.2. Óxido nítrico (NO)

A avaliação foi realizada de acordo com protocolo descrito por Matsuda e Yoshikawa *et al.* (1999). Resumidamente, os animais (n = 6) foram tratados com 10mg/kg, i.p. Éster metílico de L-NG-nitro arginina (L-NAME) (inibidor inespecífico da enzima NO sintetase) 30 minutos antes da administração do óleo essencial de *P. marginatum* 80mg/kg; v.o. ou solução salina 0,9%. Uma hora depois, todos os camundongos foram tratados com etanol Absoluto via oral (0.2 mL /30 g de animal), para indução das lesões gástricas. Uma hora após a aplicação do etanol, os camundongos foram eutanasiados. Posteriormente, as extensões das lesões foram expressas em porcentagem (%), conforme o tópico 4.4.1.

4.5.3. Compostos sulfidrílicos (-SH)

A participação dos compostos sulfidríla associados ao efeito gastroprotetor foi observada de acordo com Matsuda e Yoshikawa *et al.* (1999). O composto N-etilmaleimida (NEM) 10mg/kg, i.p. (bloqueador de compostos sulfidríla) será administrado em dois grupos de animais (n = 6) 30 minutos antes da administração do óleo essencial de *P. marginatum* 80 mg / kg; v.o. ou solução salina 0,9%. Uma hora depois, todos os camundongos foram tratados com etanol Absoluto via oral (0.2 mL /30 g de animal), para indução das lesões gástricas. Uma hora após a aplicação do etanol, os camundongos foram eutanasiados. Prosseguindo conforme detalhado no tópico 4.4.1.

4.5.4. Síntese de PGE2

A avaliação foi realizada de acordo com Peskar, Ehrlich e Peskar (2002). Resumidamente, os animais (2 grupos / n = 6) foram tratados com 10mg/kg, i.p. indometacina (inibidor anti-inflamatório não esteróide da síntese PGE2) 30 minutos antes da administração do óleo essencial de *P. marginatum* 80mg/kg; v.o. ou solução salina 0,9%. Uma hora depois, todos os camundongos foram tratados com etanol Absoluto via oral (0.2mL/30 g de animal), para indução das lesões gástricas. Uma hora após a aplicação do etanol, os camundongos foram eutanasiados. Em seguida as extensões das lesões foram expressas em porcentagem (%), segundo detalhado no tópico 4.4.1.

4.5.5. Receptores α 2- adrenérgicos

A avaliação foi realizada de acordo com Vidal *et al.*, 2017. Resumidamente, os animais (2 grupos / n = 6) foram com 2mg/kg, i.p. de loimbina (inibidor de receptores α 2-noradrenergico) 30 minutos antes da administração do óleo essencial de *P. marginatum* 80mg/kg; v.o. ou solução salina 0,9%. Uma hora depois, todos os camundongos foram tratados com etanol Absoluto via oral (0.2 mL /30 g de animal), para indução das lesões gástricas. Uma hora após a aplicação do etanol, os camundongos foram eutanasiados. Em seguida as extensões das lesões foram expressas em porcentagem (%), conforme detalhado no tópico 4.4.1.

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Em caso de distribuição normal, foram submetidos ao teste de análise de variância

(ANOVA) com posterior aplicação do teste de Tukey. ANOVA e Kruskal-Wallis foram utilizados para identificar se há variabilidade entre os grupos, enquanto os testes de Tukey e Dunn foram utilizados para identificar quais grupos estão se diferenciando entre si. Todas as análises estatísticas foram considerado um nível de significância $p < 0,05$ e foram realizadas utilizando o *Graphpad Prism*, versão 5.0.

5. RESULTADOS

5.1. RENDIMENTO E COMPOSIÇÃO QUÍMICA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *P. marginatum* (OEPM).

A extração do óleo essencial foi feita por meio da hidrodestilação e resultou na obtenção de 6,0 mL de óleo extraídos a partir de 1600g de folha de *P. marginatum*. Desta forma, apresentando um rendimento total de 0,37%, calculado com base na massa das folhas e volume final de óleo.

Conforme é detalhado na tabela 1, a caracterização química dos componentes do OEPM resultou na identificação de 29 compostos, correspondendo a 92,42% da amostra. Dentre os componentes ao todo, os principais foram β -pineno ($12,41 \pm 0,67\%$), (Z)-asarona ($11,28 \pm 0,60\%$), α -pineno ($9,77 \pm 0,53\%$), exalatacina ($8,35 \pm 0,29\%$), biciclogermacreno ($7,63 \pm 0,02\%$) e α -felandreno ($7,08 \pm 0,14\%$).

Tabela 1 – Componentes Químicos encontrados no OEPM. (Composto^a) constituintes listados em ordem de eluição em uma coluna DB-5 não polar; (%) Teor percentual; (S.D.) Desvio padrão; (IR) Índices de retenção calculados a partir dos tempos de retenção em relação aos de uma série de n-alcenos em uma coluna capilar DB-5 de 30 m.

Pico	Composto ^a	Índices de retenção		%	S. D.
		Literatura	Calculado		
1	α -tujeno	924	925	0.08	0.01
2	α-pineno	932	930	9.77	0.53
3	Canfeno	946	945	0.30	0.02
4	Sabinense	969	971	0.29	0.02
5	β-pineno	974	973	12.41	0.67
6	mirceneno	988	991	1.56	0.07
7	α-felandreno	1002	1002	7.08	0.14
8	ρ -cimeno	1020	1024	0.16	0.01
9	limoneno	1024	1027	3.88	0.19
10	(E)- β -ocimeno	1044	1049	0.33	0.01
11	δ -elemeno	1335	1339	1.26	0.02
12	α -copaeno	1374	1377	0.73	0.05
13	β -elemeno	1389	1393	0.97	0.04
14	(E)-cariofileno	1417	1420	4.60	0.41

15	α -humuleno	1452	1454	1.36	0.06
16	shwarane	1465	1463	4.77	0.02
17	germacreno D	1480	1481	0.05	0.01
18	biciclogermacreno	1500	1496	7.63	0.02
19	germacreno A	1508	1504	0.86	0.05
20	7-epi- α -selineno	1520	1518	0.27	0.03
21	δ -cadineno	1522	1523	0.42	0.02
22	elemol	1548	1550	0.69	0.03
23	elemicina	1555	1559	0.69	0.03
24	(E)-nerolidol	1561	1565	6.82	0.09
25	espatulenol	1577	1580	0.44	0.05
26	(Z)-asarona	1616	1629	11.28	0.60
27	β -eudesmol	1649	1653	0.35	0.02
28	exalatacina	1655	1660	8.35	0.29
29	(E)-asarona	1675	1687	5.02	0.15
				92.42	

Fonte: A autora (2023).

5.2. TOXICIDADE AGUDA

Os grupos que receberam o óleo foram observados durante duas semanas, e dentro do período de observação não houve morte em quaisquer dos grupos, como também estavam isentos de desnutrição. O Quadro 2 mostra que os grupos que receberam as doses de 1.75mg/kg, 5.5mg/kg, 17.5mg/kg, 55mg/kg e 175mg/kg não manifestaram quaisquer sintomas clínicos de toxicidade, porém e os que receberam 550mg/kg e 2.000mg/kg a piloereção foi constatada.

Quadro 2 – Efeito do óleo essencial de *P. marginatum* (EOPm) no teste de toxicidade aguda. Sem mudança: nenhum sintoma de toxicidade observado durante o período de observação.

Tratamento	Dose (mg/kg)	Efeito no comportamento bruto	Nº de animas mortos	Mortalidade (%)
EOPm	1.75	sem mudança	0/3	0.00
	5.5	sem mudança	0/3	0.00
	17.5	sem mudança	0/3	0.00

	55	sem mudança	0/3	0.00
	175	sem mudança	0/3	0.00
	550	Piloereção	0/3	0.00
	2.000	Piloereção	0/3	0.00

Fonte: A autora (2023).

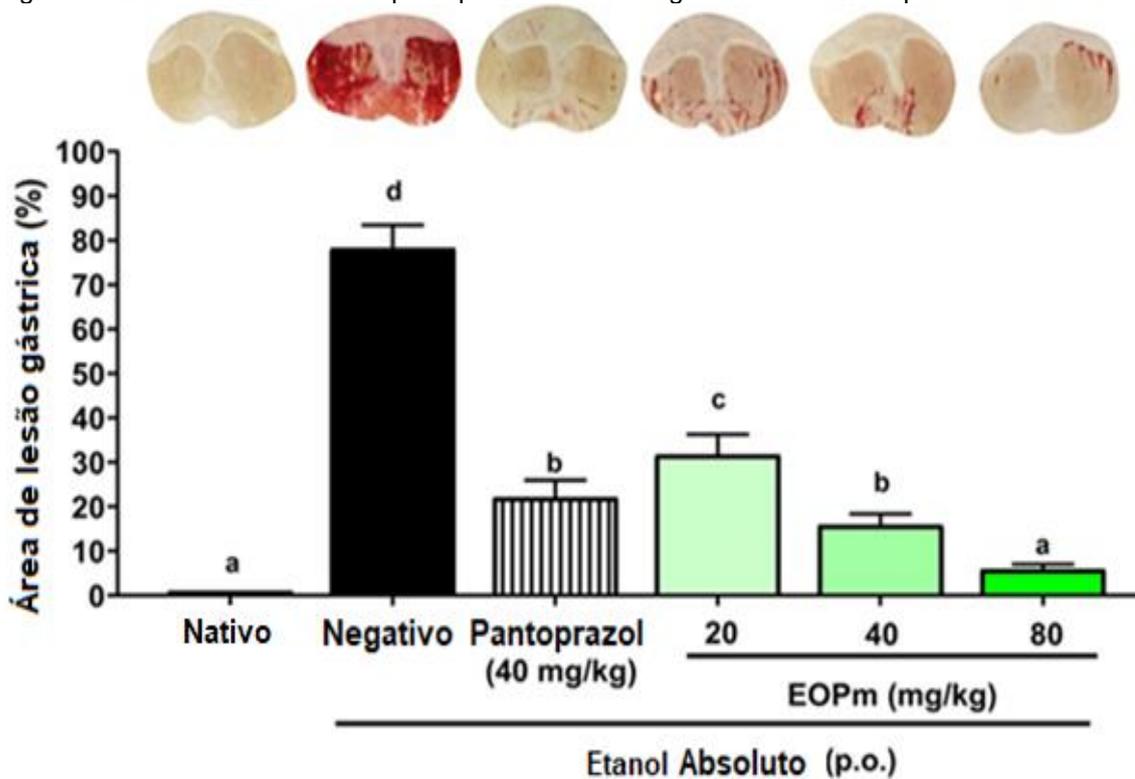
5.3. ATIVIDADE GASTROPROTETORA

5.3.1. Úlcera gástrica induzida por etanol Absoluto

Como demonstrado na figura 8 o grupo controle negativo, que ficou isento de tratamento, teve 78,03% de sua região glandular acometida por lesões. Quando comparado ao controle negativo, o grupo Pantoprazol 40mg/kg demonstrou que seu tratamento foi capaz de reduzir em 72,26% o surgimento das lesões, pois em seu caso a margem de dano se estendeu em apenas 21,64% da região glandular.

As evidências mostraram que a OEPm apresentou atividade gastroprotetora significativa e que foi capaz de reduzir a incidência de lesões ocasionadas pela exposição ao etanol. Também demonstrou que sua atividade é dose dependente, e a gastroproteção fornecida por ele aumenta de forma proporcional a sua dose. Ao ser administrado a 20mg/kg o OEPm foi capaz de reduzir em 60,09% o surgimento das lesões, quando comparado ao controle negativo. Tendo em média, neste grupo, 31,14% da região glandular acometida por lesões. A área total das lesões nos animais que receberam a dose de 40mg/kg foi de 15,41%. Desta forma, essa dosagem foi capaz de reduzir em 80,25% a formação das lesões. O melhor resultado foi obtido na dose de 80mg/kg, onde as lesões se estenderam em apenas 5,57% da região glandular. Sendo assim, esta dosagem reduziu em 92,86% a incidência de lesões.

Figura 8 - Efeitos do EOPm e do pantoprazol em lesões gástricas induzidas por etanol Absoluto.

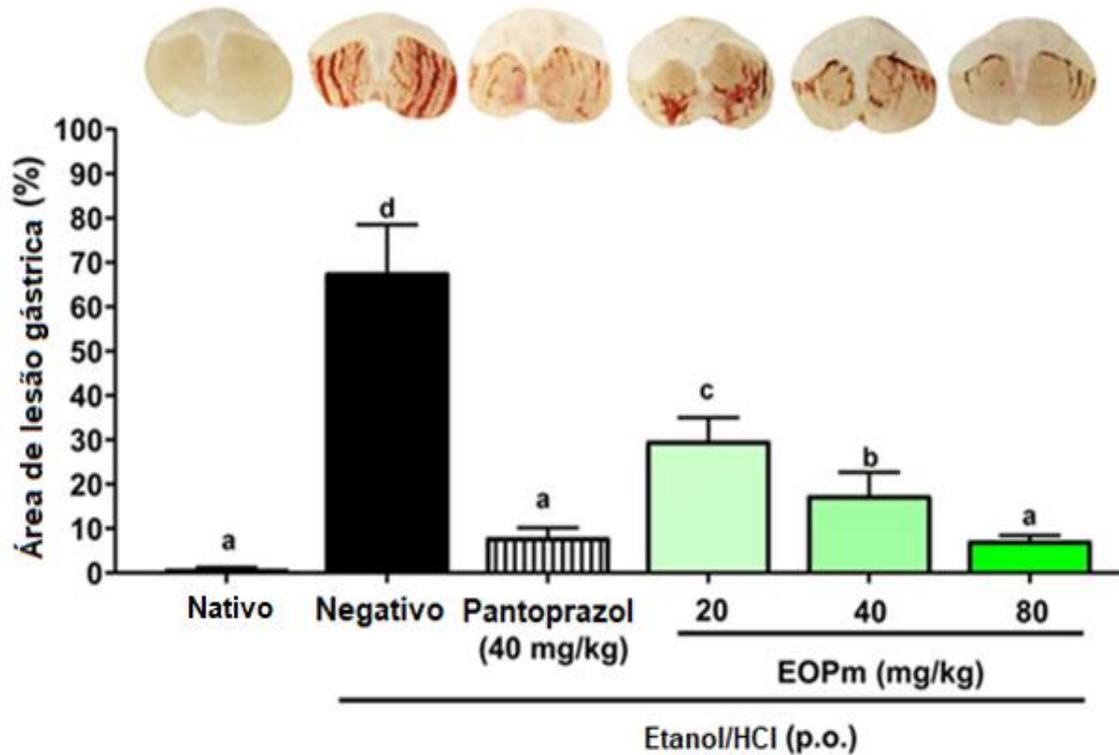


Fonte: A autora (2023).

5.3.2. Úlcera gástrica induzida por etanol acidificado

Estão representados na figura 9 os resultados obtidos por meio da indução utilizando etanol Acidificado. No grupo controle negativo o total da área lesionada foi de 67,76% de toda região glandular. A administração do Pantoprazol 40mg/kg, quando comparado ao grupo controle negativo, resultou na redução em 88,99% no índice de lesões. Tendo, os animais deste grupo, apenas 7,46% da região glandular danificada. A administração do OEPm também foi capaz de reduzir a área de lesão. Na dose 20mg/kg, o etanol Acidificado acometeu 28,65%. Este valor quando comparado ao controle negativo indica que esta dose foi capaz de reverter em 57,72% o surgimento de lesões. Em 40mg/kg a área da lesão foi ainda menor, sendo de 16,41%. Ou seja, foi capaz de reduzir em 75,78%. O resultado obtido com a dose de 80mg/kg foi estatisticamente semelhante ao Pantoprazol 40mg/kg, tendo o etanol Acidificado conseguido causar apenas 6,86% de dano na região glandular. Ou seja, o OEPm foi capaz de reduzir em 89,88%.

Figura 9 - Efeitos do EOPm e do pantoprazol em lesões gástricas induzidas por etanol Acidificado

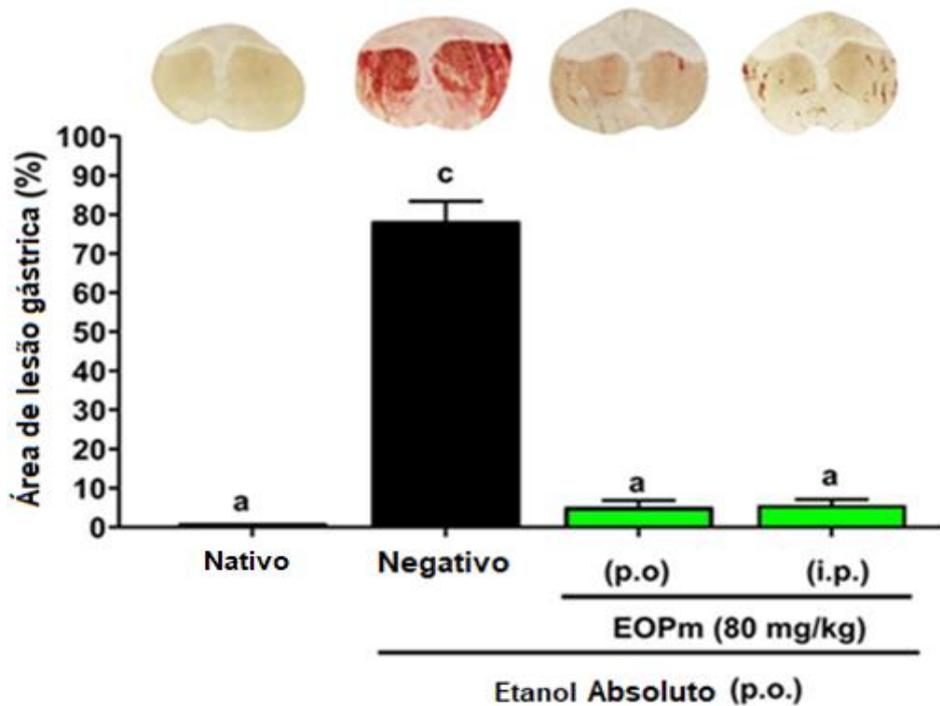


Fonte: A autora (2023).

5.3.3. Teste de Barreira física

No teste de barreira física do OEPm foi utilizado 80mg/kg, devido ao fato desta ser a dosagem a que obteve melhor desempenho em ambos os testes anteriores, demonstrados na figura 8 e 9. Na figura 10 é relatado o efeito da indução utilizando etanol Absoluto, onde isolado de tratamento ele foi capaz de apresentar uma área total lesionada cobrindo 78,10% da região glandular. Mesmo sendo administrado por diferentes vias, o óleo foi capaz de produzir resultados que não divergiram estatisticamente. O OPEm limitou a área de lesão a 4,99% (via oral) e 5,780% (via intraperitoneal) de toda região glandular.

Figura 10 - Teste de barreira física elitizando OEPm, via oral e intraperitoneal, em lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos



Fonte: A autora (2023).

5.4. MECANISMOS ENVOLVIDOS NA GASTROPROTEÇÃO

A dose selecionada foi a de 80mg/kg, pois esta apresentou os melhores resultados nos demais ensaios. Na tabela 2 é possível observar os mecanismos de atuação do OEPm.

Sua atividade gastroprotetora foi revertida parcialmente nos grupos pré-tratados com L-NAME (56,75%), loimbina (53,54%) e NEM (50,14%), quando comparada atividade apresentada pelo OE a 80mg/kg nos ensaios anteriores. Demonstrando que o OEPm apresenta uma via de atuação citoprotetora, que se dá principalmente pelos -SH e pelo NO, seu efeito gastroprotetor também envolve a ativação dos receptores Alfa-2 adrenérgicos. Pois o bloqueio dessas vias foi capaz de suprimir a ação protetora.

Os grupos Glibenclamida e Indometacina foram os que apresentaram menor índice de lesão, sendo respectivamente 12.35% e 20.72%, e mantiveram uma atividade gastroprotetora de 85.20% e 75.37%. Sendo assim, o OE não apresentou estímulo significativo na produção de prostaglandinas e sobre os canais K+ATP, pois

os bloqueadores dessas vias não conseguiram de forma acentuada inibir sua atividade gastroprotetora.

Tabela 2 - Avaliação dos mecanismos de ação do OEPm contra lesão gástrica induzida por etanol. K⁺_{ATP}: Canais de potássio dependentes de ATP. – SH: Compostos sulfidríla. NO: Óxido Nítrico. L-NAME: Cloridrato de éster metílico de N ω -nitro-L-arginina. NEM: N-etilmaleimida. PGE₂: Prostaglandina E2.

Mecanismo	pré-tratamento	Dose (mg/kg)	Tratamento	Dose (mg/kg)	Área lesionada (%)	Gastroproteção (%)
Controle	Salina	–	Salina	–	78.30±5.21	–
	Salina	–	EOPm	80	5.84±1.12	92.54
(K⁺_{ATP})	Glibenclamida	10	Salina	–	83.45±4.45	–
	Glibenclamida	10	EOPm	80	12.35±5.23	85.20
-SH	NEM	10	Salina	–	85.25±6.23	–
	NEM	10	EOPm	80	42.51±4.49	50.14
NO	L-NAME	10	Salina	–	86.42±4.56	–
	L-NAME	10	EOPm	80	37.37±6.23	56.75
PGE₂	Indometacina	10	Salina	–	84.12±5.39	–
	Indometacina	10	EOPm	80	20.72±4.26	75.37
Alfa-2 adrenérgico	loimbina	10	Salina	–	86.34±6.13	–
	loimbina	10	EOPm	80	40.12±5.68	53.54

Fonte: A autora (2023).

6. DISCUSSÃO

Existe um denso volume de pesquisas focadas na investigação dos OEs, em relação aos seus efeitos biológicos e suas aplicações. Uma diversidade de plantas já investigadas com este fim, sendo em sua maioria de importância cultural. Desta forma, existe uma relação íntima entre esta área de estudo e o conhecimento etnofarmacológico, onde ele serve como base para uma investigação promissora.

Um exemplo de bem cultural é o manejo de *P. marginatum*, uma espécie que pertence ao gênero *Piper* e que no Brasil se distribui ao longo do Amazonas, do Ceará, do Pará, da Paraíba e de Pernambuco. Esta planta é de grande relevância para comunidades tradicionais, pois está principalmente ligada ao uso medicinal, onde é densamente aplicada no tratamento de dor e distúrbios gastrointestinais (Pereira *et al.*, 2020; Souza; Lorenzi, 2008). Desta forma, a fim de investigar potencial farmacológico desta planta, foram coletadas amostras suas folhas e essas foram destinadas a este estudo, onde seu OE foi extraído e testado.

Considerando o volume final de óleo e a massa utilizada na hidrodestilação, o OEPm apresentou 0,37% de rendimento. Este valor quando comparado com a amostragem detalhada em literatura, onde o rendimento obtido foi de 0,24% (Oliveira, 2019) e 0,47% (Vasconcelos, 2019), usando a extração por hidrodestilação em ambos, Mostra que o valor obtido neste estudo é satisfatório e dentro das margens das referências, e que de fato este OE apresenta baixo rendimento.

Os componentes majoritários encontrados na amostra coletadas foram: Os Pinenos α e β , monoterpenos comuns em uma diversidade de OEs, principalmente em plantas que apresentam atividade farmacológica sobre distúrbios intestinais e respiratórios, no TGi ambos agem acelerando o esvaziamento gástrico, pois apresentam atividade miorrelaxante e atuam sobre musculatura lisa (Jucá, 2007). O α -felandreno, um monoterpeno cíclico que apresenta atividade anti-inflamatória, sendo capaz de inibir a resposta inflamatória por meio enfraquecimento do recrutamento de leucócitos (Machado, 2022); O Bicyclogermacreno, um sesquiterpenóide, que é comum em extratos associados a atividade antimicrobiana (Silva *et al.*, 2007) e (Z)-asarona um fenilpropanóides que vem sendo aplicado na

produção de bioinseticidas (Yao *et al.*, 2008). Tendo estes, o registro de suas atividades relatadas em literatura.

Diversos fatores bióticos e abióticos podem atuar sobre as plantas, estes fatores são capazes de influência no polimorfismo químico dos OEs (Duarte *et al.*, 2012). Desta forma, a composição da amostra analisada neste estudo é fruto das condições do meio à qual ela foi obtida. Como foi visto, além dos componentes majoritários também foram encontrados uma diversidade de compostos relacionados a questões adaptativas, com: o (E)-nerolidol e o (E)- β -ocimeno, ambos agentes de defesa contra herbívoros (Chen *et al.*, 2020; Gen *et al.*, 2004), e α -copaeno, ligado a atração de agentes polinizadores (Paul *et al.*, 2012). Isto demonstrando que a amostra coletada se estabeleceu em um ambiente aberto, competitivo e propenso a herbívora.

O Teste de toxicidade aguda é importante para a avaliação, de forma preliminar, de um composto de interesse farmacológico. Sendo uma via para a identificação de possíveis efeitos tóxicos e de sua dose terapêutica, e desta maneira ser aplicado de forma segura (Silva *et al.*, 2021). Sendo assim, o OEPm foi testado para avaliar sua aplicabilidade. Os resultados do teste de toxicidade deste estudo, mostraram que a administração deste OE nas doses de 1,75mg/kg, 5,5mg/kg, 17,5mg/kg, 55mg/kg e 175mg/kg são seguras e dentro da margem terapêutica, não apresentando sinais de toxicidade. Entretanto, a administração do OEPm em doses superiores a 550mg/kg, foram capazes de induzir a manifestação da piloereção.

A piloereção é uma reação do sistema nervoso autônomo simpático, e se caracteriza como sendo a contração involuntária dos músculos eretores dos pêlos, fazendo com que estes fiquem salientes e rígidos. Esta é uma resposta comum a situações de desconforto e dor, quando isolado, esse sintoma representa desconforto moderado e quando acompanhado de sinais de desidratação e desnutrição significam dor intensa (Sharp e Villano, 2012).

Sendo assim, neste estudo o OEPm apresentou toxicidade moderada nas doses 550 e 2.000mg/kg, esse resultado diverge com o que foi relatado anteriormente. Como foi demonstrado Vasconcelos (2019), o OEPm apresentou baixa toxicidade ao ser administrado em doses similares às que foram utilizadas neste estudo, sendo apenas capaz de induzir sonolência nas horas iniciais após a administração. Vale ressaltar que na amostra do estudo mencionado os componentes principais foram:

3,4- metilendioxiopropiofenona (15,29%), cariofileno (7,82%), γ -Elemeno (7,61%), α -Copaeno (6,19%), Linalol (5,81%) e Safrol (5,70%). Sendo assim, esta divergência demonstra a necessidade de estudos mais aprofundados para verificar as propriedades tóxicas do OEPm.

As lesões gástricas derivam do desequilíbrio entre os fatores lesivos e os fatores defensivos da mucosa. A farmacoterapia desta patologia envolve principalmente o uso dos IBPs, que atuam inibindo as enzimas H^+/K^+ - ATPase e resultando na inibição da secreção gástrica. Esta linha de fármaco está relacionada a diversos efeitos negativos, como: câncer de estômago, hipergastrinemia e problemas de absorção de nutrientes (Wannmacher, 2004; Yu *et al.*, 2017). Além destas desvantagens, este medicamento não é capaz de reverter casos agudos, sendo ambos os motivos usados para justificar a necessidade de implantação de produtos naturais no tratamento desta patologia.

A avaliação da capacidade gastroprotetora de um composto é feita por meio da indução de lesões gástricas em modelos animais. Neste estudo a indução das UGs foi feita por meio dos modelos experimentais do etanol Absoluto e acidificado, e tendo os camundongos *Swiss* como modelo animal.

A atuação do etanol neste evento se dá de forma direta e sistêmica, onde o mesmo além de solubilizar a camada de muco e danificar diretamente as células da mucosa, também atua desequilibrando a resposta defensiva e estimulando a produção de radicais livres (Rahman, 2020; Oates; Hakkinen, 1988). Desta forma, a fim de avaliar a atividade gastroprotetora de potenciais fármacos, tem-se usado esse agente necrosante em modelos experimentais. Já o etanol Acidificado exibe um poder ulcerogênicos maior, sendo capaz de ocasionar lesões hemorrágicas e necróticas e promover uma maior penetrabilidade do HCL células da mucosa (Barreto *et al.*, 1993).

No teste envolvendo as lesões induzidas por etanol Absoluto o OEPm se mostrou promissor em todas as doses administradas, e foi capaz de reduzir o impacto da exposição ao agente necrosante. Sendo capaz de reduzir em até 92,86% o surgimento das lesões quando administrado em sua maior dose (80mg/kg), e quando administrado nas doses de 20mg/kg e 40mg/kg reduziu o surgimento das lesões em 60,09% e 80,25%, respectivamente. No modelo do etanol Acidificado, a administração do OE a 80mg/kg foi capaz de reverter em 89,88% o surgimento das lesões, e nas

demais doses o resultado obtido foi de 57,72% (20mg/kg) e 75,78% (40mg/kg). Além do mais, ele apresentou ação de dose dependente. Estudos anteriores que testaram as propriedades OEPm demonstram que o mesmo apresenta ação anti-inflamatórias e antioxidante, desta forma seu efeito gastroprotetor pode estar relacionado a estas características (Silva *et al.*, 2021; Bay *et al.*, 2016). Além de formar uma barreira física e preservar a barreira de muco, o OE pode atuar reduzindo o impacto das EROs.

O teste da Barreira física é um meio usado para testar a atividades de sistêmica de um composto, demonstrando que a proteção gástrica que derivada dele não se limita apenas a formação de uma barreira física. Falcão (2007) afirma que, um agente protetor com atividade sistêmica pode estar envolvido na diminuição da peroxidação lipídica e na modulação dos mecanismos de defesa, tais como: A produção NO, no fluxo sanguíneo da mucosa, da produção das PGs e na secreção da barreira de muco e bicarbonato.

Ao ser aplicado no teste da Barreira física, o OEPm não apresentou uma divergência estatisticamente significativa entre as vias de administração, tendo atividade gastroprotetora semelhante entre ambas. Onde foi capaz de restringir os surgimentos das lesões em 93,61%, por via oral, e 92,60%, por via intraperitoneal. Mostrando que o mesmo não se limita apenas a forma uma película protetora, mas também apresenta ação sistêmica.

A fim de avaliar os possíveis mecanismos anti ulcerativos do OEPm, em úlcera induzida por etanol foram utilizados os agentes loimbina, Glibenclamida Indometacina, L-NAME e NEM. L-NAME atua inibindo o NO, um agente associado a regulação da secreção de muco, do fluxo sanguíneo da mucosa e da secreção gástrica (Holzer e Sametz, 1986; Schäffer *et al.*, 1996). O NEM, é um bloqueador dos grupamentos sulfidrilas, estes agrupamentos atuam no sistema antioxidante da mucosa e agem neutralizando o estresse oxidativo, causado pela alta disponibilidade de EROs (Baynes e Dominiczak, 2019). A loimbina é um antagonista α 2-adrenérgico não seletivo, os α 2-adrenoceptores agem reduzindo a liberação de ACh que resulta na inibição da secreção ácida (Zádori *et al.*, 2011). A indometacina é um exemplo de AINE, este fármaco inibe a síntese de prostaglandinas, um agente citoprotetor que atua sobre secreção ácida, o fluxo sanguíneo, na síntese de muco e bicarbonato, na motilidade e no processo de renovação celular e reparação da mucosa (Araki *et al.*,

2000). A Glibenclamida inibe os canais de potássio sensível a ATP, que estão envolvidos em uma variedade de funções fisiológicas do estômago (Ferreira, 2002).

O resultado obtido por meio deste sugere que a OEPm possui atividade citoprotetora, pois o pré-tratamento com os agentes bloqueadores L-NAME, Ioimbina e NEM foram capazes de suprimir a ação protetora deste OE. Demonstrando que o mesmo atua nas vias -SH e NO, e também se envolve na ativação dos receptores Alfa-2 adrenérgicos.

7. CONCLUSÃO

A extração do óleo foi realizada, tendo rendimento de 0,37%. Em sua caracterização química foram identificados 29 compostos, sendo β -pinene, (Z)-asarone, α -pinene, Exalatacin, Bicyclogermacrene e α -phellandrene os mais abundantes. Foi demonstrado que o OEPm apresentou toxicidade moderada quando administrado em doses superiores a 550mg/kg, onde foi capaz de induzir dor branda. Porém, se manteve seguro quando administrado em doses inferiores.

A atividade gastroprotetora do OEPm foi comprovada nas doses de 20mg/kg e 40mg/kg e 80mg/kg. Tendo a dose 80mg/kg um efeito similar ao fármaco padrão. Em ambos os modelos de indução ele foi capaz de reduzir a formação das lesões causadas pela ação dos agentes agressores. Ademais, o OE apresenta ação local e sistêmica, e atua principalmente pelas vias do -SH, NO e dos receptores Alfa-2 adrenérgicos. Logo, a atuação dele pode envolver a secreção de muco, o controle a microcirculação, a modulação sistema antioxidante e a secreção de ACh.

Sendo assim, OEPm mostrou ser uma alternativa promissora para o tratamento de úlceras gástricas. E apesar de o OE apresentar baixo rendimento, por *P. marginatum* possuir ampla distribuição e alta frequência, a obtenção da matéria bruta não seria um impedimento para aplicação deste. Logo, é possível concluir que ele se apresenta como sendo uma alternativa financeiramente viável e eficaz quanto ao tratamento e prevenção de lesões gástricas.

7. REFERÊNCIAS

- ALMONDES, K. G. S. *et al*. papel das selenoproteínas no câncer. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, p. 484–488, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0104-42302010000400025>.
- ARAKI, H. *et al*. The roles of prostaglandin E receptor subtypes in the cytoprotective action of prostaglandin E₂ in rat stomach: EP RECEPTORS and GASTRIC CYTOPROTECTION. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 14, p. 116–124, fev. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.014s1116.x>.
- ARAÚJO, E. R. *et al*. Extratos de *Piper marginatum* e *Azadirachta indica* no controle de *Colletotrichum scovillei* em pimentão. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 49, n. 2, p. 88–94, fev. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-204x2014000200002>.
- AUTRAN, E. *et al*. Chemical composition, oviposition deterrent and larvicidal activities against *Aedes aegypti* of essential oils from *Piper marginatum* Jacq. (*Piperaceae*). **Bioresource Technology**, v. 100, n. 7, p. 2284–2288, abr. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2008.10.055>.
- AZEVEDO, R. D. *et al*. Título: Sistema Digestório: Estratégias Lúdicas no Ensino de Células Parietais. v.11, 2010.
- BANDYOPADHYAY, D. *et al*. Involvement of reactive oxygen species in gastric ulceration: Protection by melatonin. **Indian Journal of Experimental Biology**. v. 40, n. 6, 1 jun. 2002. Disponível em: <http://nopr.niscpr.res.in/handle/123456789/23512>. Acesso em: 8 mai. 2019.
- BARBOSA, K. B. F. *et al*. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629–643, ago. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1415-52732010000400013>.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113–123, fev. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-40422006000100021>.
- BARRETO, J. C.; SMITH, G. S.; RUSSELL, D. H.; MILLER, T. A. Gastric damage caused by acidified ethanol: role of molecular HCl. **American Journal of Physiology**.
- BAYNES, J.; DOMINICZAK, Marek H. Sistema antioxidante. **Bioquímica Médica**. 2019.
- BENAVIDES, T. M.C.; PINZÓN, T. A. Óxido nítrico: implicações fisiopatológicas. **Revista Colombiana de Anestesiologia**, v. 36, n.1, p 45-52, 2008.
- BERG, A. *et al*. Nitric oxide inhibits gastric acid secretion by increasing intraparietal cell levels of cGMP in isolated human gastric glands. **American Journal of Physiology-gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 289, n. 6, p. G1061–G1066, 1 dez. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00230.2005>.

BERTASSOLI, B M. *et al.* Análise morfológica do estômago de camundongos "distróficos" mdx". **REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria**, v. 14, n. 3, p. 1-9, 2013.

BIGHETTI, A. É., ANTÔNIO, M. A., & DE CARVALHO, J. E. Regulação e modulação da secreção gástrica. **Revista de Ciências Médicas**, v. 11, n.1, nov. 2002. Disponível em: <https://periodicos.puccampinas.edu.br/cienciasmedicas/article/view/1307>. Acesso em: 8 jan. 2023.

BODGER, K.; CRABTREE, J. E. Helicobacter pylori and gastric inflammation. **British Medical Bulletin**, v. 54, n. 1, p. 139–150, 1 jan. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a011664>.

BRAGA, L. L B. C.; ROCHA, G. A.; ROCHA, A. M. C.; QUEIROZ, D. M. M. Fundamentos da Fisiopatologia da Úlcera Péptica e do Câncer Gástrico. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. São Paulo: editora Edgard Blücher, p. 731–750, nov. 2016.

BREGGIA, M. E. *et al.* Fármacos usados para o controle da acidez gástrica e tratamento da úlcera péptica. **Lei Farmacêutica**. Editora Bonaer, v. 19, p. 133-142, 2000.

BRÚ, J.; GUZMAN, J. D. Folk medicine, phytochemistry and pharmacological application of *Piper marginatum*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, n. 6, p. 767–779, nov. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.03.014>.

CAMARGO, A.C. *et al.* Phenolic acids and flavonoids of peanut by-products: Antioxidant capacity and antimicrobial effects. **Food Chemistry**, v. 237, p. 538 – 544, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.05.046>.

CARACTERIZACIÓN Y USO DE "PIMIENTAS" EN UNA COMUNIDAD QUILOMBOLA DE LA AMAZONÍA ORIENTAL (BRASIL). *Journal of the Botanical Research Institute of Texas*, v. 5, n. 1, 5 ago 2011. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/41972515>. Acesso em: 1 junho 2023.

CARVALHO, M. M. C. M. **Úlcera péptica: etiopatogenia, diagnóstico, aspetos clínicos e tratamento**. 2013. 74 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - curso de Ciências Farmacêuticas. Universidade Fernando Pessoa, Portugal. Disponível em <http://hdl.handle.net/10284/4175>. Acesso em: 21 mai. 2022.

CASTEL-BRANCO, M. M. *et al.* As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 2, p. 19-27, 2013. Disponível em: <https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/3>. Acesso em: 12 mai. 2022.

CAVALCANTE, R. 2013. Fitodontia. Editora Rio Branco, Acre, n. 1, p. 269.

CHEN, S. *et al.* and others, (E)-Nerolidol is a volatile signal that induces defenses against insects and pathogens in tea plants. **Horticulture Research**, v. 7, p. 52, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41438-020-0275-7>

CHO, C. H. *et al.* Morphine as a drug for stress ulcer prevention and healing in the stomach. **European Journal of Pharmacology**, v. 460, n. 2-3, 24 p. 177–182, Jan. 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)02922-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02922-9).

CHRZANOWSKI, G. *et al.* Effect of phenolic acids from black currant, sour cherry and walnut on grain aphid (*Sitobion avenae* F.) development. **Crop Protection**, v. 35, p. 71-77, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2012.01.005>.

COSTA, Valéria Catelli Infantozzi. Anatomia Geral Humana. **Ribeirão Preto**, 2008

CONTINI, M.; BACCELLONI, S.; MASSANTINI, R.; ANELLI, G. Extraction of natural antioxidants from hazelnut (*Corylus avellana* L.) shell and skin wastes by long maceration at room temperature. **Food Chemistry**, v. 110, p. 659-669, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.02.060>

CHORILLI, M.; MICHELIN, D. C.; SALGADO, H. R. N. Animais de laboratório: o camundongo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 1, 2007. Disponível em: <http://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/531>.

DE LIMA, A. P. V.; ANJOS, M. Á. R. I. O. EFEITOS EM LONGO PRAZO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**. Editora Master Editora, 2013, v.5, n.3.

DING, M. *et al.* Distribution of prostaglandin E receptors in the rat gastrointestinal tract. **Prostaglandins**, v. 53, n. 3, p. 199–216, mar. 1997. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-6980\(97\)00015-4](https://doi.org/10.1016/s0090-6980(97)00015-4).

DUARTE, A. R. **Variabilidade química dos óleos essenciais e do teor de fenóis em folhas e frutos da jabuticabeira (*Myrciaria cauliflora*)**. 2012, 83 f. Tese (doutorado em química) - Universidade Federal de Goiás, Goiás, 2012. Disponível em: <http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/1024>. Acesso em: 8 julho 2023.

DUARTE, M. C. T. *et al.* Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos de espécies da coleção de plantas medicinais CPQBA/UNICAMP. **Revista Brasileira de Farmacognosia: Órgão Oficial Da Sociedade Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0102-695x2004000300003>.

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**. 2007, 46 f. Tese (doutorado em farmacologia) - Universidade Federal da Paraíba, Paraíba. Disponível em: http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetaileObraForm.do?select_action=&co_obra=149757. Acesso em: 2 junho 2023.

FERNANDA, D.; ASHMAWI, H. A.; PALMEIRA, C. C. A.; POSSO, I. P. Efeito analgésico de antagonistas do receptor da histamina H2 em modelo de dor provocada por formalina em ratos. **Revista Dor**, v. 12, n. 3, p. 240–244, set. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1806-00132011000300009>.

FERRAZ, J. G. P. Defesa da mucosa gástrica na hipertensão portal experimental papel do óxido nítrico, prostaglandinas e TNF-Alpha. 1996.

FERNANDES, M. J. B. ***Helicobacter Pylori-a Fisiopatologia da Doença***. 2016, 37 f. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) - Universidade do Porto, Portugal. disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/84059/2/135981.pdf>. Acesso em: 2 junho 2023

FERREIRA, L. M.; HOCHMAN, B.; BARBOSA, M. V. J.. Modelos experimentais em pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, p. 28-34, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-86502005000800008>

FERREIRA, B. M. A.; MOFFA, P. J. **Os efeitos da glibenclamida, agente bloqueador dos canais de potássio dependentes de ATP, no fenômeno do aquecimento**. 2002. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/001228906>. Acesso em: 2 junho 2023.

FRANKE, A.; TEYSSEN, S.; SINGER, M. V. Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach. **Digestive Diseases (Basel, Switzerland)**, v.23, n.3–4, p 204–213. DOI:<https://doi.org/10.1159/000090167>.

FRAUCHES, A. B. *et al* . O sistema nervoso entérico. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. São Paulo: Blucher. p 315 -334, 2016. ISBN: 9788580391893, DOI 10.5151/9788580391893-13

gastric damage in rats. *Gastroenterology*, 94(1), 10-21. *gastroenterology*, 6, 163-170. **GED gastroenterol. endosc. dig** ; 19(4): 154-162, jul.-ago. 2000.

Gastrointestinal and Liver Physiology, v. 265, n. 1, p. G133–G137, 1 jul. 1993. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1993.265.1.g133>.

GEN, I. A. *et al* . Herbivore-Induced Defense Response in a Model Legume. Two-Spotted Spider Mites Induce Emission of (E)- β -Ocimene and Transcript Accumulation of (E)- β -Ocimene Synthase in *Lotus japonicus* . **Plant Physiology**, v. 135, n. 4, p. 1976–1983, Ago. 2004. DOI: , <https://doi.org/10.1104/pp.104.042929>

GUAMÁN A. *et al* . **estudio de la actividad antimicrobiana del aceite esencial de la especie *Piper marginatum jacq. (Piperaceae)* de Ecuador frente a cepas de interés clínico**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba; ,2018. Disponível em : <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/4627>. Acesso em: 1 julho 2023.

GUIDOBONO, F. *et al* . Protection by amylin of gastric erosions induced by indomethacin or ethanol in rats. **British Journal of Pharmacology**, v. 120, p.581–586, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0700941>.

GUSTAFSON, J., & WELLING, D. “no acid, no ulcer”— 100 years later: A review of the history of peptic ulcer disease. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 210, n. 1, p. 110–116, Janeiro de 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.08.014>.

HERNANDES, L. S. **Farmacologia e fitoquímica de extratos e formulações de *Jacaranda decurrens* Cham., *Jacaranda caroba* (Vell.) DC. e *Piper umbellatum* L.** 2015. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9138/tde-04092015-161000/>. Acesso em: 1 junho 2023.

HOLZER, P.; SAMETZ, W. Gastric mucosal protection against ulcerogenic factors in the rat mediated by capsaicin-sensitive afferent neurons. **Gastroenterology**, v. 91, n. 4, p. 975–981, out. 1986. DOI [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90702-x](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90702-x).

HUANG, G. *et al.* Inhibition of α -glucosidase activity and non-enzymatic glycation by tannic acid: Inhibitory activity and molecular mechanism. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 141, p. 358-368, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.09.010>.

IBIAPINA, W. V. *et al.* Inserção da fitoterapia na atenção primária aos usuários do SUS. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, v. 12, n.1, p. 60-70, 2014. Disponível em: <https://revista.facene.com.br/index.php/revistane/article/view/449>

JESUS, N. Z. T. *et al.* Tannins. Peptic Ulcers and Related Mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, p. 3203-3228, 2012. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms13033203>.

JUCÁ, D M. **Propriedades farmacológicas dos monoterpenos α -e β -pineno no músculo liso gastrintestinal de ratos: efeito miorrelaxante e pró-cinético.** Tese (Mestre) - Universidade Federal do Ceará, Ceará, 2007. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/2314>. Acesso em: 1 junho 2023.

KERIMI, A.; WILLIAMSON, G. The cardiovascular benefits of dark chocolate. **Vascular Pharmacology**, v.71, p.11–15, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.05.011>.

KOMASAKA, M.; HORIE, S.; WATANABE, K.; MURAYAMA, T. Antisecretory effect of somatostatin on gastric acid via inhibition of histamine release in isolated mouse stomach. **European Journal of Pharmacology**, v. 452, n. 2, p. 235–243, 4 out. 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)02309-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02309-9).

LAINE, L.; TAKEUCHI, K.; TARNAWSKI, A. Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside. **Gastroenterology**, v. 135, n. 1, p. 41–60, 1 jul. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.030>.

LANAS, A.; CHAN, F. K. L. Peptic ulcer disease. *The Lancet*, v. 390, p. 613-624, 2017.

MACÊDO, C. G. *et al.* Leishmanicidal activity of *Piper marginatum* Jacq. from Santarém-PA against *Leishmania amazonensis*. **Experimental Parasitology**, v. 210, p. 107847, 1 mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2020.107847>.

MACHADO, B. G. **Efeito do α -felandreno complexado e não complexado em hidroxipropil- β -ciclodextrina na nocicepção orofacial em roedores.** Tese (mestrado) - Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, 2022. Disponível em: <https://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/16820>. Acesso em: 1 junho 2023.

- MACIEL, V. **Uso de fitoterápicos e plantas medicinais cresce no SUS**. Unasus, 22 jun 2016. Disponível em : <https://www.unasus.gov.br/noticia/uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais-cresce-no-sus>. Acesso em: 29 mai 2023.
- MANJEGOWDA, S. B.; RAJAGOPAL, H. M.; DHARMESH, S. M. Polysaccharide of Black cumin (*Nigella sativa*) modulates molecular signaling cascade of gastric ulcer pathogenesis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 101, p. 823-836, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.093>.
- MARQUES, T.; REIS, C. A.; NOGUEIRA, A. M. M. F. The role of gastric mucins in *Helicobacter pylori* infection. **Rev. méd. Minas Gerais**. v. 16, n. 1, p. 38-42, 2006 mar.
- MARTINI, Frederic H.; TIMMONS, Michael J.; TALLITSCH, Robert B. **Anatomia Humana: Coleção Martini**. Editora Artmed, 2009.
- MATSUDA, H., LI, Y.; YOSHIKAWA, M. Roles of capsaicin-sensitive sensory nerves, endogenous nitric oxide, sulfhydryls, and prostaglandins in gastroprotection by momordin Ic an oleanolic acid oligoglycoside, on ethanol-induced gastric mucosal lesions in rats. **Life Sciences**, v.65,PL27–PL32, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00241-6).
- MATSUNO, K.; SASAKI, N.; OKABE, S. Gastric acid secretion in dogs in response to combinations of beer, ethanol and peptone meal - the role of endogenous gastrin: GASTRIC SECRETION STIMULATED BY PEPTONE-BEER. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 14, p. 109–115, fev. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.014s1109.x>.
- MIZUI, T.; DOTEUCHI, M. Lipid peroxidation: A possible role in gastric damage induced by ethanol in rats. **Life Sciences**, v. 38, n. 23, p. 2163–2167, jun. 1986 DOI: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(86\)90216-x](https://doi.org/10.1016/0024-3205(86)90216-x).
- MURARO, C. L. P. M.; CUNHA, H. A. DE V.; FREITAS JÚNIOR, C. E. DE. Síndrome de Zollinger-Ellison. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 27, n. 6, p. 427–429, dez. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-69912000000600013>.
- NAULT, J. C.; BIOULAC, S. P. A. U. L. E. T. T. E.; ZUCMAN R. J. E. S. S. I. C. A. Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. **Gastroenterology**, v. 144, p. 888-902, 2013.
- OATES, P. J., & HAKKINEN, J. P. Studies on the mechanism of ethanol-induced gastric damage in rats. **Gastroenterology**. v. 94, n. 1, p.10–21, 1988. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90604-x](https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90604-x).
- OFUSORI, A. E.; MOODLEY, R.; JONNALAGADDA, S. B. Antiulcerogenic effects of *Celosia trigyna* plant extracts on ethanolinduced gastric ulcer in adult Wistar rats. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.11.004>.

OLIVEIRA, M. R. D. Atividade tripanocida, rendimento e composição química do óleo essencial de *Piper marginatum*.

ORIÁ, R. B.; BRITO, G.A C. Sistema digestório: integração básico-clínica. **Editora Edgard Blucher Ltda**, 2016.

PAUL, E. K. *et al* . Improved lure for redbay ambrosia beetle developed by enrichment of α -copaene content. **Journal of Pest Science**, v. **89**, p. 427–438, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10340-015-0708-5>. Acesso em: 14 julho 2023.

PENG, J.; LI, Y.-J. The vanilloid receptor TRPV1: Role in cardiovascular and gastrointestinal protection. **European Journal of Pharmacology**, v. 627, n. 1-3, p. 1–7, fev. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.10.053>

PEREIRA, A. A. J. *et al* . O uso de inibidores da bomba de prótons (ibps) e o câncer de estômago. **Anais de iniciação científica**. V. 20, 2023.

PEREIRA, L. A. *Et al* . Valor de uso, indicações terapêuticas e perfil farmacológico e etnofarmacológico de duas espécies do gênero *Piper* l. Em uma comunidade quilombola na amazônia oriental brasileira. **Brazilian journal of development**, v. 6, n. 7, p. 52027–52039, 2020b.doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n7-739>

PESKAR B.M., EHRLICH K., PESKAR B.A. Role of ATP-sensitive potassium channels in prostaglandin-mediated gastroprotection in the rat. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.30 p.969–974, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.301.3.969>.

POTRICH, F. B. *Et al* . Ação de extratos de plantas medicinais sobre a motilidade do trato gastrointestinal. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, p. 750-754, 2014. DOI: https://doi.org/10.1590/1983-084x/10_155.

PURVES, D. *et al*. Chapter 1: Studying the Nervous Systems of Humans and Other Animals. *Purves, 2004* : 1-30.

RAHGOZAR,M.; PAZOKITOROUDI,H.; BAKHTIARIAN, A.; DJAHANGUIRI, B. Diazoxide, a KATP opener, accelerates restitution of ethanol or indomethacin-induced gastric ulceration in rats independent of polyamines. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, p.290–296, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02433.x>.

RAFAEL, V. M. Histologia do estômago. kenhub, 26 de Abril de 2023. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/histologia-do-estomago>.

RAHMAN, Z.; DWIVEDI, D. K.; JENA, G. B. Ethanol-induced gastric ulcer in rats and intervention of tert-butylhydroquinone: Involvement of Nrf2/HO-1 signalling pathway. **Human & Experimental Toxicology**, v. 39, n. 4, p. 547–562, 26 dez. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1177/0960327119895559>

RAYCHAUDHURI, S.; GHOSH, S.; ROY, A.; SWARNAKAR, S. Protective Role of Black Tea Flavonoids Against Ethanol-Induced Gastropathy via Matrix

Metalloproteinase Pathway. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 34, p. 379–394, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12291-018-0762-x>

RODRIGUES, D. D. P. *et al.* Utilização de inibidores da bomba de prótons em pacientes atendidos em uma farmácia comunitária. 2015. disponível em: <http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/mostracientificafarmacia/article/view/1092>. Acesso em : 3 junho 2023.

RODRIGUES, S. S.: FONSECA, C. C.: NEVES, M. T. D. Células endócrinas do sistema gastroenteropancreático: conceitos, distribuição, secreções, ação e controle. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 8, n. 2, 2005. Disponível em: <https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/veterinaria/article/view/56>. Acesso em: 1 junho 2023.

SALAGA, M. *et al.* Highly selective CB2 receptor agonist A836339 has gastroprotective effect on experimentally induced gastric ulcers in mice. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v.390, p.1015–27, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-017-1402-3>

SALES, P. F. *et al.* Atividade antiulcerogênica do extrato etanólico de *Licania macrophylla Benth.* **O Mundo da Saúde**, v. 43, n. 4, p. 814–833, 1 dez. 2019. DOI:10.15343/0104-7809.20194304814833.

SÁNCHEZ, Y. *ET AL.* Caracterización química y actividad antimicrobiana del aceite esencial de *Piper marginatum Jacq.* *Revista de Protección Vegetal*, v. 26, n. 3, p. 170–176, 1 dez. 2011. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1010-27522011000300006&script=sci_arttext&tIing=pt.

SANDOVAL, A. C., FERNANDES, D. R., SILVA, E. A. D., & TERRA JÚNIOR, A. T. O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). **Revista Científica FAEMA**, v. 8, n. 2, 2017. Disponível em: <https://revista.faema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/589>.

SANTOS, F. A; RAO, V. S. Fármacos para o Controle da Acidez Gástrica e Protetores da Mucosa", p. 645 -670. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. São Paulo: Blucher, 2016. DOI 10.5151/9788580391893-23.

SANTOS, G. J. S. Tratamento da gastrite com antiácido de alta potência. **Arq. bras. med**, v. 66, n.1, p. 73-8, fev 1992.

SAUL, C.; TEIXEIRA, C. R.; PEREIRA-LIMA, J. C.; TORRESINI, R. J. S. Redução da prevalência de úlcera duodenal: um estudo brasileiro (análise retrospectiva na última década: 1996-2005). **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 44, n. 4, p. 320–324, dez. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0004-28032007000400008>

SCHÄFFER, M. R. *et al.* (1996). Nitric oxide regulates wound healing. **The Journal of Surgical Research**, v. 63, n. 1, jun 1996, p. 237–240. DOI: <https://doi.org/10.1006/jsre.1996.0254>.

SCOPARO, C. T. *et al.* Chemical characterization of heteropolysaccharides from green and black teas (*Camellia sinensis*) and their anti-ulcer effect. **International**

Journal of Biological Macromolecules, v.86, p.772–781, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.02.017>.

SHAY, H. *et al*. Simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. **Gastroenterology**, 1945; 5: 43–61. DOI: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(73\)90344-5](https://doi.org/10.1016/0024-3205(73)90344-5).

SHEN, Y. *et al*. Mechanistic evaluation of gastroprotective effects of Kangfuxin on ethanol-induced gastric ulcer in mice. **Chemico-Biological Interactions**, v. 273, p. 115-124, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.06.007>.

SILVA, B. T. Omeprazol: riscos sobre automedicação e uso prolongado. **Anais do Salão de Iniciação Científica Tecnológica ISSN-2358-8446**.

SILVA, L. *et al*. Biciclogermacreno, resveratrol e atividade antifúngica em extratos de folhas de *Cissus verticillata* (L.) Nicolson & Jarvis (Vitaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, p. 361–367, 1 set. 2007. Disponível em: https://www.oasisbr.ibict.br/vufind/Record/SBFGNOSIA-1_db179d503bd0c77441ed1d2cd7c91c39. Acesso em: 1 junho 2023.

SILVA, M. G. *Et al*. A importância dos ensaios de toxicidade para o desenvolvimento e o registro de fitoterápicos no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e538101220137–e538101220137, 30 set. 2021b. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20137>.

SINGER, M. V., TEYSSEN, S., & EYSSELEIN, V. E. Action of beer and its ingredients on gastric acid secretion and release of gastrin in humans. **Gastroenterology**, v. 101, n. 4, p. 935–942, 1 out. 1991. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90718-z](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90718-z)

SIQUEIRA, J. S., LIMA, P. S., BARRETO, A. S.; QUINTANS, J. L. J. (2007). Aspectos Gerais nas Infecções por *Helicobacter pylori* Revisão. *Rev. bras. anal. clin.*, v. 39, n. 1, p. 9-13, mar 2007.

SOUZA, V. C.; LORENZI, H. **Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG IV**. Nova Odessa: Escola Superior de Agricultura Luiz de QUEIROZ. Universidade de São Paulo, 2019. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/003104900>. Acesso em: 1 junho 2023.

SUGIMOTO, Y., & NARUMIYA, S. Prostaglandin E receptors. **The Journal of Biological Chemistry**, 282(16), 11613–11617. v. 282, n. 16, p. 11613–11617, 28 Fev 2007. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.r600038200>.

TANI, S. Effect of phenolic acids and related compounds on gastric acid secretion in the rat. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 26, n. 1, p. 309-311, 1978. DOI: <https://doi.org/10.1248/cpb.26.309>.

TAINTER, D. R.; GREINIS, A. T. **Spices and seasonings: a food technology handbook**. John Wiley & Sons, 2001.

- TARNAWSKI, A. *et al.* Increased expression of epidermal growth factor receptor during gastric ulcer healing in rats. **Gastroenterology**, v. 102, n. 2, p. 695–698, fev. 1992. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90123-g](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90123-g)
- TAUFIQ U.R M.; AHMAD S.J.; AHMED, M.; FAIZ H. C.; Preliminary pharmacological studies on *Piper chaba* stem bark. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 99, . 2, p. 203–209, 1 Jun 2005, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.01.055>.
- Teixeira, T. F.; De Souza, I. K. F.; Rocha, R. D. R. *Helicobacter pylori*: infecção, diagnóstico laboratorial e tratamento. **Percursos Acadêmicos**, v. 6, n. 12, p. 481, 30 jun. 2017. DOI: <https://doi.org/10.5752/p.2236-0603.2016v6n12p481>.
- TIGHE, M. P.; AFZAL, N. A.; BEVAN, A.; BEATTIE, R. M. Current pharmacological management of Gastro-esophageal reflux in children: An evidence-based systematic review. **Pediatric Drugs**, v. 11, n. 3, p. 185–202, maio 2009. DOI: <https://doi.org/10.2165/00148581-200911030-00004>.
- VANPUTTE, C.; REGAN, J.; RUSSO, A. **Anatomia e Fisiologia de Seeley-10ª Edição**. McGraw Hill Brasil, 2016.
- VAKIL, N. Úlcera péptica. **MANUAL MSD Versão Saúde para a Família**. mar 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbiost-digestivos/gastrite-e-%C3%BAlcera-p%C3%A9ptica/%C3%BAlcera-p%C3%A9ptica>. Acesso em: 20 maio. 2022.
- VASCONCELOS, M. D. S. **Avaliação da atividade farmacológica in vivo do óleo essencial da *Piper marginatum* (Piperaceae)**. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Oeste do Pará, Pará. Disponível em: <https://repositorio.ufopa.edu.br>
- VIDAL, C.S. *et al.* Gastroprotective effect and mechanism of action of *Croton rhamnifolioides* essential oil in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 89(2017), pp. 47–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.005>.
- WALLACE, J. L. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. **The American Journal of Medicine**, v. 110, n. 1, p. S19–S23, jan. 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00631-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00631-8).
- WANNMACHER, L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. **Uso Racion Medicam Temas Selecionados**, v. 2, p. 1-6, 2004.
- XIE, X. *et al.* The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study. **BMC Gastroenterology**, v. 22, n. 1, 10 fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876 -022-02130-2>.
- YAO, Y. *et al.* Isolation and characterization of insecticidal activity of (Z)-asarone from *Acorus calamus* L. **Insect Science**, v. 15, n. 3, p. 229–236, 1 jun. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1744-7917.2008.00205.x>
- YU, L.-Y *et al.* A review of the novel application and potential adverse effects of proton pump inhibitors. **Advances in Therapy**, v. 34, n. 5, p. 1070–1086, 20 abr. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0532-9>

ZÁDORI, Z. S.; *et al* . Both α 2B- and α 2C-adrenoceptor subtypes are involved in the mediation of centrally induced gastroprotection in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 669, n. 1-3, p. 115–120, 1 nov. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.018>.

ZATERKA, S. Bismuth salts in gastroenterology: An ancient yet current medication. **GED - Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**. v. 19, p. 154-162, 2000.

ZENG, *et al* . Effect of gelatinization processing on the antioxidant, digestion, and physicochemical properties of wheat starch enhanced with tannic acid. **LWT - Food Science and Technology**, v. 125, p. 109228, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109228>.

ZHOU, D. *et al* .Gastroprotective effect of gallic acid against ethanol-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the Nrf2/HO-1 signaling and anti-apoptosis role. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 126, p. 110075, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110075>.