



**Universidade Estadual da Paraíba**  
**Centro de Ciências Biológicas e da Saúde**  
**Curso de Graduação Farmácia Generalista**

**ALEXANDRE MEDEIROS DANTAS**

**Avaliação da Toxicidade e Atividade Antiulcerogênica das  
Folhas de *Spondias purpurea* L.**

CAMPINA GRANDE – PB

2012

**ALEXANDRE MEDEIROS DANTAS**

**Avaliação da Toxicidade e Atividade Antiulcerogênica das  
Folhas de *Spondias purpurea* L.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação  
Farmácia da Universidade Estadual da  
Paraíba, em cumprimento à exigência  
para obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia.

Orientadora: Prof(a). Dr(a). Vanda Lucia  
dos Santos

CAMPINA GRANDE – PB

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

D167a Dantas, Alexandre Medeiros.

Avaliação da Toxicidade e Atividade Antiulcerogênica das Folhas de *Spondias purpurea* L [manuscrito] / Alexandre Medeiros Dantas. – 2012.

22 f : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2012.

“Orientação: Profa. Dra.Vanda Lucia dos Santos, Departamento de Farmácia”.

1. *Spondias purpurea*. 2 Toxicidade aguda. 3. Atividade Antiulcerogênica. I. Título.

21. ed. CDD 615.32

ALEXANDRE MEDEIROS DANTAS

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE E ATIVIDADE ANTIULCEROGÊNICA DAS  
FOLHAS DE *Spondias purpurea* L.

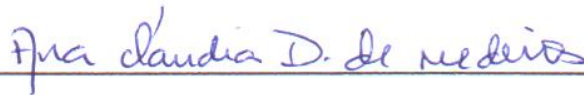
Trabalho de Conclusão de Curso – TCC  
apresentado em forma de artigo científico  
ao curso de Graduação de Farmácia da  
Universidade Estadual da Paraíba em  
cumprimento a exigência para obtenção  
do grau em Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 07/ MAIO / 2012




Profª Drª. Vanda Lucia dos Santos/ UEPB

Orientadora



Profª Drª Ana Claudia Dantas de Medeiros/ UEPB

Examinadora



Profª Drª Mônica Simões/ UEPB

Examinadora

# Avaliação da Toxicidade e Atividade Antiulcerogênica das Folhas de *Spondias purpurea* L.

DANTAS, Alexandre Medeiros<sup>1\*</sup>; SANTOS, Vanda Lucia<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Farmácia Generalista, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Avenida das Baraúnas 351, Bairro Universitário, CEP: 58429-500, Campina Grande-PB / Brasil

\*Bolsista CNPq. email: alexandremedeiros6@yahoo.com.br

**RESUMO:** O objetivo foi avaliar a toxicidade aguda e atividade antiulcerogênica do extrato etanólico (EEtOH) de *Spondias purpurea* em modelos animais. Para determinação da toxicidade aguda foram utilizados camundongos Swiss nos quais foram administrado o EEtOH (2000mg/Kg) e veículo (10mL/Kg). Os animais foram observados durante 15', 30', 1h, 2h, 4h, 8h após administração, e a partir de então, diariamente até o 14º dia. No teste em *A. salina*, 0,3g de ovos foram colocadas em água salina sintética para eclosão. Após 36 horas 10 larvas foram colocadas em tubos de ensaio (triplicata), contendo concentrações diferentes do extrato. As larvas mortas foram contadas em 24 e 48 horas e determinado a CL<sub>50</sub>. Na atividade antiulcerogênica foi utilizado o modelo de etanol absoluto em ratos. O EEtOH de *S. purpurea* foi administrado por via oral nas doses de 250, 500 ou 750mg/kg e o Lansoprazol (controle positivo) na dose de 30mg/kg. O EEtOH apresentou sinais de baixa toxicidade aguda. Frente a *A. salina* a CL<sub>50</sub> foi de 1000 e 823,1 ug/mL, para 24 e 48 horas, respectivamente. O EEtOH de *S. purpurea* reduziu as ulcerações em todas as concentração administradas e não promoveu alteração do volume nem do pH gástrico. Os resultados indicam que o EEtOH de *S. purpurea* pode constituir alvo potencial para uso em terapia antiulcerogênica.

**Palavras-chave:** *Spondias purpurea*, Toxicidade aguda, Atividade Antiulcerogênica.

## 1 INTRODUÇÃO

Na família Anacardiaceae são encontrados setenta gêneros, com aproximadamente 875 espécies, distribuídas em regiões tropicais, subtropicais e poucas em regiões de clima temperado. Esta família é bem conhecida pela presença de fenóis e ácidos fenólicos. Nos países de clima temperado o gênero *Spondias* é o segundo gênero mais importante. No Brasil muitas espécies estão espalhadas por todo o território, algumas com ampla ocorrência na região Nordeste. Muitas dessas espécies são usadas como medicinais (Di Stasi & Hiruma-Lima, 2002).

A *Spondias purpurea* L. também conhecida como Ciriguela, Serigüela, Ameixa-da-espanha, Cajá vermelho, Ciroela, Jacote, Ciruela Mexicana, é uma fruteira tropical pertencente à família Anacardiaceae (Martins & Melo, 2008). com

grande potencial econômico. É originária do México ou da América Central, tendo se adaptado satisfatoriamente às condições edafoclimáticas de alguns países da América do Sul, como o Brasil (Silva & Lima, 2009). Devido sua excelente qualidade organoléptica, a Ciriguela é muito apreciada no Nordeste brasileiro, refletido pelo contínuo aumento do consumo do fruto *in natura* ou processado na forma de diversos produtos, normalmente disponibilizados no mercado, o que tem proporcionado crescente interesse para seu cultivo comercial (Martins *et al.*, 2003).

A úlcera péptica é uma área de lesão na mucosa gástrica ou intestinal, causada principalmente pela ação digestiva do suco gástrico ou das secreções no intestino delgado superior. Atualmente, medicamentos sintéticos são empregados no tratamento da úlcera péptica, mas ainda não foi encontrado um fármaco capaz de proporcionar uma cicatrização qualitativa das lesões gástricas, havendo deste modo o retorno da doença, além de constante aparecimento de reações adversas (Toma *et al.*, 2005). Apesar disso, estimativas globais sugerem que cerca de 3/4 da população mundial ainda não tem acesso às terapias sintéticas para as mais diversas patologias, inclusive a úlcera gástrica. Deste modo, essa população depende do uso da medicina tradicional, em especial das plantas medicinais. Sendo assim, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimula o desenvolvimento da fitoterapia objetivando o surgimento de programas de saúde à população de baixa renda (Silva *et al.*, 2010).

O trabalho teve como objetivo avaliar a toxicidade e investigar a possível atividade antiulcerogênica do Extrato Etanólico (EEtOH) das folhas de *Spondias purpurea* em modelo de úlcera induzido em animais, contribuindo para estudos futuros que visem a utilização racional desta planta em pacientes com úlcera gástrica, consolidando o uso popular com o científico.

## **2 REFERÊNCIAL TEÓRICO**

A úlcera péptica é desordem do trato gastrintestinal que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, e têm sido uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade sendo citada, por alguns autores, como “a nova praga do século 21 (Donatini *et al.*, 2009).

Sua etiologia ainda não está bem elucidada, mas sabe-se que ocorre um desequilíbrio entre os fatores agressivos (secreção de ácido e pepsina) e os fatores protetores da mucosa gástrica (secreção de bicarbonato, secreção de muco e produção de prostaglandinas), e que infecção por *Helicobacter pylori*, uso crônico de antiinflamatórios não-esteróides, consumo de cigarros e bebidas alcoólicas contribuem para a sua formação (Donatini *et al.*, 2009).

As úlceras pépticas causam desconforto epigástrico, queimação ou dor contínua que tende a piorar à noite e, durante o dia, geralmente ocorre entre uma e três horas após as refeições. Uma minoria significativa se manifesta com complicações como anemia, hemorragia fraca ou perfuração. Outras manifestações são náuseas, vômitos, inchaço, eructação e perda significativa de peso.

O tratamento e a cura desta patologia são ainda discutíveis. Sabe-se que pode haver cicatrização completa da lesão e regeneração do epitélio e assim permanecendo por períodos variáveis (Machado & Barbosa, 2007).

Os medicamentos utilizados atualmente no tratamento de úlceras gástricas são os antiácidos, os inibidores da bomba de prótons e os antagonistas de receptor H<sub>2</sub>. Embora o tratamento seja frequentemente conduzido para a redução dos fatores agressivos, pode também ser dirigido para o fortalecimento das defesas da mucosa do estômago e duodeno (Jain *et al.*, 2007). Estes fármacos podem ocasionar reações adversas graves, como trombocitopenia, nefrite intersticial aguda, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, reações anafiláticas, ginecomastia e impotência (Donatini *et al.*, 2009).

Além do inconveniente das reações adversas, o tratamento de úlceras gástricas é bastante oneroso, não sendo acessível a grande parte da população (Hiruma-Lima *et al.*, 2006), constituindo assim um grande desafio a pesquisa e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos mais eficazes, menos tóxicos e de baixo custo, a exemplo da pesquisa com plantas com atividade antiulcerogênica.

As pesquisas envolvendo plantas medicinais estão relacionadas à etnobotânica, ciência que estuda a relação das plantas com as comunidades através do conhecimento popular. Esta ciência tem sido o meio mais concreto de se descobrir produtos naturais com atividade farmacológica e que resultaram em medicamentos, a exemplo da vincristina, o quinino, a pilocarpina (Oliveira, 2007).

Estudos envolvendo plantas medicinais aumentam mundialmente devido a fatores como: a exigência da população por um modelo de vida mais saudável e

natural, além da diminuição dos efeitos adversos, característico de medicamentos sintéticos (Negri, 2007). Isto reflete no crescimento gradual do consumo de medicamentos fitoterápicos que atinge a marca de 20% ao ano (Biesk, 2006), pois de acordo com a Organização Mundial de Saúde, 80% da população mundial faz uso de plantas medicinais, sendo a maioria de países em desenvolvimento (Gurib-Fakim, 2006).

Apesar do crescente aumento de pesquisas com produtos naturais, estudos nessa área revelam que apenas 15 a 17% das plantas foram estudadas quanto ao seu potencial medicinal. Mas o conhecimento tradicional sobre as mesmas já se tornou parte integrante da prática médica popular, sendo utilizadas por até 90% da população economicamente carente, para a cura de seus problemas de saúde (Allemand, 2009).

Entre 2001 e 2002 quase um quarto dos fármacos mais vendidos no mundo eram obtidos diretamente ou derivados de fontes naturais. Trinta por cento das novas substâncias químicas descobertas entre 1981 e 2002 são produtos naturais ou derivados desses. Outros 20% dessas novas moléculas são produtos sintetizados mimetizando estruturas encontradas na natureza (Balunas & Kinghorn, 2005).

As plantas possuem constituintes formados a partir do metabolismo secundário. Estes compostos possuem estrutura química complexa, e estão envolvido na defesa contra agressores externos (insetos e microorganismos), atração de animais polinizadores, além de, promover atividade biológicas/terapêutica em outros organismos. Assim, alguns metabólitos secundários passaram a ser utilizados na elaboração de medicamentos, perfumaria e até pesticidas (Vido, 2009).

Dentre estes metabólitos, os flavonóides, taninos e terpenóides, têm apresentado atividade antiúlcera bastante significativa, demonstrando o grande potencial das plantas medicinais como fontes alternativas para o tratamento de úlceras gástricas (Donatini *et al.*, 2009). Nessa classe de compostos citadas, observam-se substâncias de importância terapêutica particular que podem apresentar tanto atividade antiinflamatória quanto antiúlcera, uma vantagem em relação aos antiinflamatórios tradicionais que, em sua maioria, são ulcerogênicos.



Muitos estudos têm sido realizados para explorar novos agentes antiúlcera de fontes naturais, e a atividade antiúlcera de diversos compostos químicos isolados de vegetais tem sido determinada (Oliveira, 2011). No Brasil, diversos extratos vegetais são utilizados na medicina popular para o tratamento de desordens digestivas, incluindo úlceras gástricas (Mota et al., 2008).

Também estão descritos na literatura várias plantas muito conhecidos e com atividade antiulcerogênica, a exemplo do gengibre (*Zingiber officinale*) (Machado & Barbosa, 2007), a gabirola (*Campomanesia xanthocarpa*) (Markman et al., 2004), o “bom nome” (*Maytenus rígida*) e a mais pesquisada de todas, a espinheira santa (*Maytenus ilicifolia*) (Jorge et al., 2004).

A espécie a ser estudada *Spondias purpurea* L. (Ciriguela), é uma das principais espécies do gênero *Spondias* que ocorrem no Nordeste brasileiro. A crescente demanda pelos frutos e produtos processados vem aumentando a importância sócio-econômica. Além disso, o extrato das folhas e dos ramos da planta possui compostos com propriedades medicinais para o controle de bactérias gram-negativas e gram-positivas (Sousa et al., 1999), diarreia, diabetes e colesterol (Nascimento & Conceição, 2011), inflamação e gastrite (Franco & Barros, 2006). As pesquisas com as espécies de *Spondias* ainda são escassas, existindo questionamentos a serem respondidos, com grandes perspectivas de exploração pela indústria farmacêutica.

Nesse contexto surgiu a idéia de realizar o estudo da atividade antiulcerogênica e a toxicidade de *Spondias purpuria*, já que esta espécie tem o uso para essa finalidade relatada pela população.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Material Vegetal e Preparação do extrato**

Folhas de *Spondias purpurea* L. foram coletadas no sertão paraibano, no município de Pombal, Paraíba, Brasil em Agosto de 2010. Uma exsicata se encontra depositada no Herbário da Universidade Estadual da Paraíba, sob número 128.

O material vegetal foi seco em estufa de circulação de ar, em temperatura controlada de  $40 \pm 1$  °C. Para obtenção do Extrato Etanólico (EEtOH), as folhas secas foram colocadas em um Percolador para o processo de extração exaustiva com

etanol. Para cada 100g de material foi adicionado um litro de álcool a 99,6%. O EEtOH de *S. purpurea* foi rotaevaporado a vácuo a temperatura controlada de 40-45°C. O extrato foi armazenado em recipiente hermeticamente fechado e sob refrigeração.

### **3.2 Animais**

Foram utilizados ratos Wistar adultos (machos e fêmeas), pesando entre 150 e 250 g e camundongos Swiss adultos (machos e fêmeas), pesando entre 25 e 35 g. Estes animais foram mantidos em grupos de seis (n=6) por gaiolas e levados ao laboratório para ambientação, submetidos a ciclo claro-escuro de 12 horas e mantidos à temperatura controlada, com livre acesso à água. Os animais foram submetidos a jejum de 12 ou 24 horas, antes da realização dos experimentos. Os experimentos foram aprovados pelo CEEA da UFPB.

### **3.3 Toxicidade Frente *Artemia salina* Leach**

A determinação da toxicidade do extrato de *S. purpurea* para náuplios de *Artemia salina* foi baseada na metodologia descrita Meyer *et al.* (1982), com pequenas modificações. Para tanto, 300mg de cistos de *Artemia salina* foram transferidos para solução de água do mar sintética (NaCl 6,3 g/l; KCl 0,75 g/l; CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O 1,47 g/l; MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O 5,10 g/l; NaHCO<sub>3</sub> 0,21 g/l; MgSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O 6,20 g/l; pH 8,0), mantidos em temperatura entre 25 e 28°C, com iluminação lateral constante, durante o período de eclosão (24 à 36h). Foram transferidos 10 náuplios vivos e ativos de *Artemia salina* para tubos de ensaio contendo extrato de *S. purpurea* nas concentrações de 1000, 750, 500, 250, 100, 25 µg/mL (solubilizados em água salina sintética). Após 24 e 48 horas verificou-se a quantidade de náuplios vivos com auxílio de lupa. Os ensaios foram realizados em triplicata. O controle negativo foi composto somente por náuplios em água do mar sintética.

### **3.4 Toxicidade aguda em camundongos Swiss**

Os camundongos foram divididos em dois grupos: controle (solução salina 0,9 % 10 mL/kg) e experimental (EEtOH de *S. purpurea* na dose de 2000mg/kg v.o.), seguindo a resolução 90/2004 da ANVISA. Parâmetros comportamentais foram avaliados no tempo de 15 min, 30 min, 1h, 2h, 4h e 8h após a administração e, a partir de então, diariamente, até o décimo quarto dia. Foram anotados possíveis sinais de toxicidade e morte, a época do seu aparecimento, a intensidade, a duração e a progressão dos mesmos. Os dados foram tabulados numa escala de 0 a 4 (ausente, raro, pouco, moderado, intenso). Foram observados e registrados diariamente dados fisiológicos (peso, consumo de água, consumo de ração, produção de fezes e produção de urina). No 14º dia os animais foram pesados, sacrificados e os órgãos vitais (Fígado, Rins, Coração, Pulmões e Baço) retirados e pesados para determinar seus pesos relativos (peso do órgão por 100g do peso corpóreo) e realizada a análise macroscópica.

### **3.5 Atividade Antiulcerogênica**

Na avaliação da atividade antiulcerogênica utilizou-se o modelo de indução aguda de úlcera gástrica pelo agente lesivo Etanol, que mimetiza úlcera no homem, seguiu a metodologia de Morimoto *et al.* (1991). Ratos foram divididos em 5 grupos (n=6): controle negativo (solução salina 0,9% 10mL/kg), controle positivo (Lansoprazol 30mg/kg) e experimentais (EEtOH 250, 500 ou 750mg/kg). Todos os tratamentos foram por via oral. Após 1 hora do tratamento, as lesões gástricas foram induzidas pela administração de Etanol absoluto (4mL/kg v.o.). Após 1 hora da administração do agente indutor, os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical, seus estômagos pinçados, retirado e recolhido o conteúdo para medir pH e volume gástrico. Em seguida os estômagos foram abertos ao longo da grande curvatura, lavado e colocado sobre placa para quantificação macroscópica das lesões, com o auxílio de uma Lupa, marca OLYMPUS, modelo Optical TL3 - SZ40. As lesões foram expressas como Índice de Lesão Ulcerativo (ILU), conforme número e severidade (Szelenyi & Thiemer, 1978).

### 3.6 Análise Estatística

Os resultados dos índices de úlceras e toxicidade aguda foram analisados pela média  $\pm$  Erro Padrão da Média (EPM) para cada grupo, utilizando a Análise de Variância (ANOVA) com pos teste de Dunnett's. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando  $p < 0,05$ . Na determinação da  $CL_{50}$  (toxicidade frente ao bioensaio de *A. salina*) foi utilizado o método de Regressão Probit, com 95% de intervalo de confiança, utilizando-se o programa Statistica Trial, versão 10.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise de toxicidade de substâncias e extratos aos náuplios de *A. salina* é um método que se baseia na viabilidade remanescente desses microcrustáceos após exposição ao tratamento em estudo. O método pode ser considerado um teste inicial para prever atividades Farmacológicas de substâncias puras e extratos, os quais podem ser submetidos posteriormente a ensaios mais elaborados para determinar atividades biológicas específicas (Meyer *et al.*, 1982).

A tabela 1 apresenta os resultados (número de óbitos) do teste frente de *A. salina* na presença de diferentes concentrações do extrato de *S. purpurea*.

**Tabela 1.** Número de óbitos de *A. salina* frente às concentrações testadas.

Concentração ( $\mu\text{g/mL}$ )	Extrato Seco		Controle
	24h	48 h	
25	0	0	0
100	0	0	0
250	0	0	0
500	0	3	0
750	6	12	0
1000	15	20	0

Não houve óbitos no grupo controle; foram expostos 30 indivíduos em cada concentração.

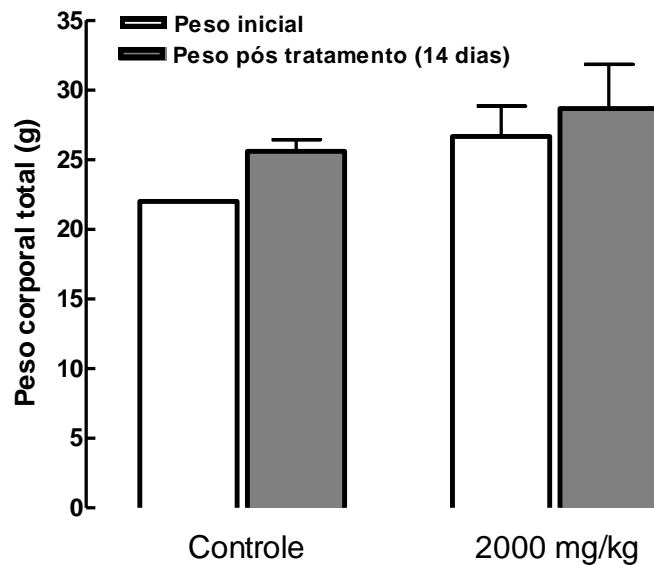
Na avaliação da toxicidade de compostos ativos e extratos vegetais para *A. salina*, um valor de  $CL_{50}$  inferior a 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  permite considerar o composto como tóxico (Meyer *et al.*, 1982). O extrato da *S. purpurea*, apresentou após 24 e 48h uma  $CL_{50}$  de 1000 e 823,10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente. Sendo assim, o extrato apresenta-se tóxico apenas após 48 horas.

Estes dados podem ser correlacionados com testes de Toxicidade aguda oral em animais, evidenciando que o extrato possui princípios ativos ou bioatividades através de seus constituintes (Parra *et al.*, 2001).

Vale ressaltar que o teste de Toxicidade aguda deve priorizar a via utilizada pelos humanos. Mesmo sendo espécies diferentes, é notório que a resposta dos animais frente à administração por gavagem não será a mesma daquela observada quando utilizada a via intraperitoneal, devido às diferenças existentes entre os perfis de absorção estomacal e intestinal como pH, superfície de absorção, motilidade intestinal, irrigação sanguínea (Cunha *et al.*, 2009). Por esse motivo, o teste de Toxicidade aguda foi realizado utilizando a via oral já que não há relato do uso da *S. purpurea* por outra via de administração.

Os sinais de toxicidade sistêmica são definidos a partir da redução na massa corporal dos animais experimentais. Além da redução do desenvolvimento ponderal, a toxicidade sistêmica se manifesta através da redução nos consumos de água e ração, alterações de comportamento, apatia e má condição da pelagem, como a presença de pêlos arrepiados. Outros sinais de toxicidade podem se expressar pela alteração da massa relativa dos órgãos, alterações hematológicas e bioquímicas sanguíneas (Cunha *et al.*, 2009).

Na administração das doses de 2000mg/Kg, v.o., do extrato de *S. purpurea* não foi observado mortalidade (não sendo possível a determinação da  $DL_{50}$ ) e nem alterações nos parâmetros comportamentais e peso corporal, quando comparados com o respectivo controle, indicando ausência de efeitos tóxicos agudos nas condições avaliadas (Figura 1). Nos hábitos fisiológicos diários (consumo de água e ração e produção de fezes e urina) também não houve variação significativa entre os grupos tratados e o grupo controle.



**Figura 1.** Avaliação do peso corporal antes e depois do tratamento com EEtOH de *S.purpurea* e salina.

No teste de toxicidade aguda o EEtOH das folhas de *S. purpurea* mostraram possuir baixa Toxicidade aguda, evidenciada pela ausência de sinais clínicos relevantes, bem como ausência de morte durante todo o período de observação na dose de 2000mg/kg.

Um sinal utilizado para medir o potencial tóxico do EEtOH de *S. purpurea* sobre os animais foi avaliar por um período de 14 dias (efeito agudo) a repercussão da administração destes princípios potencialmente ativos sobre o peso dos órgãos vitais como Baço, Coração, Rins, Fígado e Pulmões. Não foram observadas diferenças significativas do peso destes órgãos nos animais que receberam o extrato bruto, em relação ao grupo controle (Tabela 2). Os órgãos também não apresentaram alterações macroscópicas.

**Tabela 2.** Peso dos órgãos dos animais após 14 dias do tratamento agudo com extrato de *S. purpurea* e salina.

Tratamento	Baço (g)	Coração (g)	Rim (g)	Pulmão (g)	Fígado (g)
<b>Controle (Salina)</b>	0,16 ±0,01	0,14 ±0,01	0,38 ±0,01	0,19 ±0,02	1,5 ±0,1
<b><i>S. purpurea</i> 2000mg/Kg</b>	0,13 ±0,02	0,11 ±0,01	0,32 ±0,06	0,16 ±0,02	1,24 ±0,2

Exames histopatológicos não se fazem necessários, se não forem observadas alterações nas autópsias (Craveiro *et al.*, 2008). Já que não houve toxicidade aguda, a avaliação da toxicidade crônica deverá ser o próximo passo no estudo toxicológico da planta. Uma vez, que o uso dessa planta para fins medicinais requer cuidados criteriosos, necessitando ainda de maiores estudos sobre seu potencial de intoxicação, a fim de assegurar a saúde de seus usuários.

A úlcera é uma enfermidade que acomete cerca de 5% da população mundial, sendo a úlcera gástrica mais freqüente nos países Orientais, especialmente no Japão, podendo afetar tanto homens como mulheres. No Brasil não há números oficiais, mas calcula-se que 10% da população têm, tiveram ou terão úlcera (Yuan *et al.*, 2006). A fisiopatologia da Úlcera gástrica é geralmente focada no desequilíbrio entre os mecanismos de defesa e os fatores agressores da mucosa como a secreção ácida-péptica, barreira de muco, fluxo sanguíneo, regeneração celular e produção de prostaglandinas (PGs) (Eswaran *et al.*, 2010), o aumento da permeabilidade vascular, da motilidade intestinal, da atividade vagal, e a diminuição do fluxo sanguíneo gástrico (Birdane *et al.*, 2007). Dessa forma, vários modelos experimentais podem ser utilizados na tentativa de elucidar a atividade antiulcerogênica de extratos vegetais.

O modelo de indução por etanol absoluto tem sido largamente utilizado para a avaliação do potencial gastroprotetor de uma substância (Li *et al.*, 2008). As lesões gástricas induzidas por Etanol são predominantes na parte glandular do estômago.

A administração aguda de etanol aumenta a produção de radicais livres e diminui a concentração de Glutathione Total (GSH). Os radicais livres lesam a membrana celular por coagular seus constituintes (proteínas, ácidos nucléicos e lipídios), tornando o tecido lesado edemaciado, hemorrágica e necrosado, enquanto

a GSH exerce efeito protetor da mucosa, devido sua atividade antioxidante (Rozza, 2009).

O etanol também depleta o muco contido na parede gástrica (Al-Howiriny *et al.*, 2003), inibi a liberação de Prostaglandinas E2 e I2 (PGE2 e PGI2) (Abdel-Salam *et al.*, 2001).

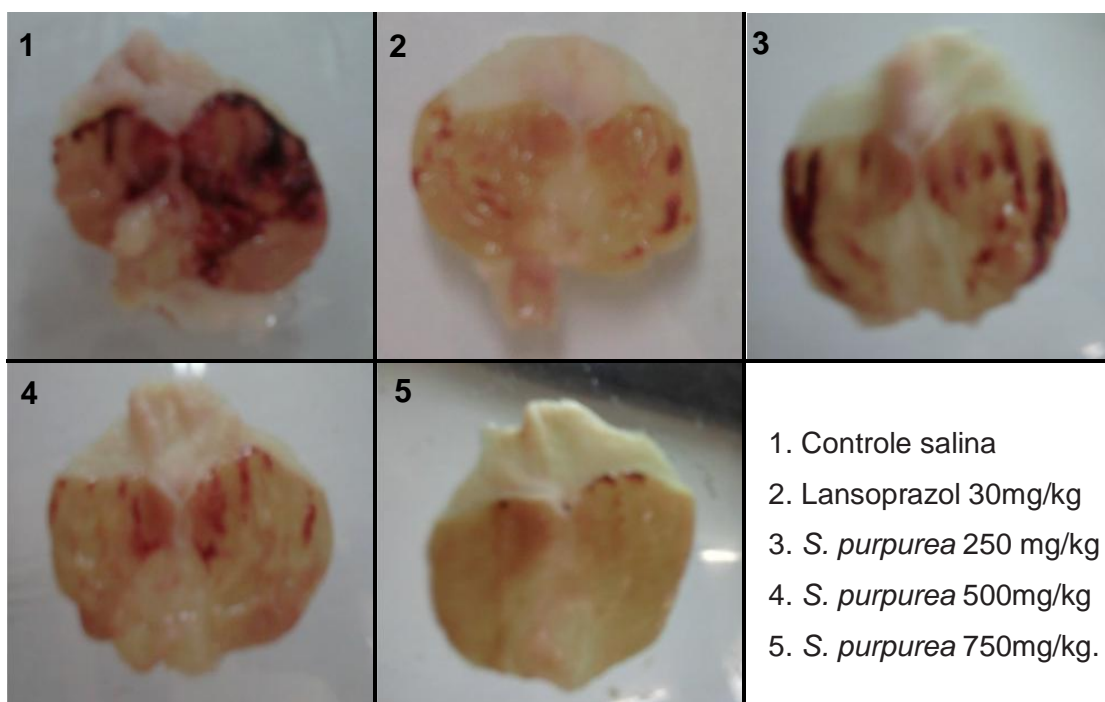
Os resultados obtidos para a espécie *S. purpurea* no modelo de indução pela administração de Etanol (v.o) em ratos demonstraram que o EEtOH (250, 500 ou 750mg/kg) ou Lansoprazol (30mg/kg) inibiram significativamente as lesões ulcerativas, quando comparado ao controle negativo (Tabela 3 e Figura 2).

**Tabela 3.** Efeito da administração oral do Lanzoprazol e do EEtOH de *S. purpurea* em úlceras gástricas induzidas por Etanol Absoluto em ratos.

Tratamento	Dose (mg/kg v.o)	ILU	Inibição (%)
Salina	-	145,8 ±9,81	-
Lansoprazol	30	39,4 ± 5,65***	70,39
EEtOH	250	76,8 ±6,88***	47,04
	500	66,8 ±10,23***	53,93
	750	37,6 ±3,65***	74,07

Outras espécies de *Spondias* também demonstram atividades Farmacológicas, a exemplo da *S. mangifera* com atividade Gastroprotetora, Antidiarréica e Antimicrobiana (Arif *et al.*, 2008), *S. pinnata* com atividade Antioxidante devido a presença de Fenóis e Flavonóides (Satpathy *et al.*, 2011) e *S. mombin* que apresenta efeito Antiinflamatório (Abad *et al.*, 1996), efeitos estes requeridos no combate da úlcera péptica.





**Figura 2.** Imagem dos estômagos dos ratos após a indução da úlcera com etanol absoluto

Este efeito pode ser devido principalmente à presença de flavonóides, saponinas, terpenos e esteróides. Os flavonóides bloqueiam as cadeias de reações oxidativas, ao doarem um íon  $H^+$  ao radical livre, formando um radical estável, e assim o organismo não desenvolve doenças degenerativas como a úlcera péptica (Luzia & Jorge, 2009).

O aumento da secreção de ácido gástrico é considerado um importante fator na gênese da úlcera gástrica. Assim, esta redução das lesões ulcerativas pelo EEtOH poderia estar relacionada com a diminuição da secreção gástrica de ácido. Para testar esta hipótese, foi realizada a medida do pH gástrico e do volume do conteúdo gástrico, após a indução da úlcera por etanol absoluto. No entanto os dados mostram que o EEtOH de *S. purpurea* apesar de inibir a formação de úlceras gástricas, não foi capaz de elevar o pH do suco gástrico, nem modificar o volume quando comparado ao grupo controle (Tabela 4).

**Tabela 4.** Efeitos da administração oral do Lanzoprazol e do EEtOH obtidos de *S. purpurea* nos parâmetros bioquímicos da secreção gástrica no modelo de Etanol em ratos.

Tratamento	Dose (mg/kg v.o)	pH (unidades)	Volume Gástrico (g)
Salina	-	4,66 ±0,84	2,98 ±0,21
Lansoprazol	30	7,75 ±0,27*	3,53 ±0,55
EEtOH	250	4,65 ±0,94	3,22 ±0,47
	500	5,2 ±0,84	1,65 ±0,49
	750	3 ±0,32	2,95 ±0,6

Estes dados podem ser indicativos que o EEtOH de *S. purpurea* apresenta atividade antiulcerogênica por mecanismos que não envolvem a diminuição na liberação do ácido clorídrico.

#### 4 CONCLUSÃO

Os resultados apresentados indicam um efeito antiulcerogênico e baixa toxicidade do Extrato Etanólico de Folhas de *Spondias purpurea*, sugerindo sua potencialidade para fins terapêuticos, dando suporte ao seu uso popular. Este trabalho abre as portas para futuros estudos que tenham como objetivo, esclarecer os mecanismos envolvidos na atividade antiulcerogênica desencadeada pela *S. purpurea*.

## ABSTRACT

### Evaluation of the toxicity and antiulcerogenic activity of leaves of *Spondias purpurea* L.

**ABSTRACT:** The objective was to evaluate the acute toxicity and antiulcerogenic activity of ethanol extract *Spondias purpurea* (EES) in animal models. To determine Swiss mice were used in the study of acute toxicity which were administered EES (2000mg/kg) and drug-free vehicle (10ml/kg). The animals were observed for 15', 30', 1h, 2h, 4h, 8h after administration, and thereafter daily until 14<sup>th</sup> day. In the acute toxicity study in vitro, eggs of *A. saline*, were placed in synthetic seawater for hatching. Ten of *A. saline* larvae were placed in test tubes (triplicate) containing different concentration of the extract. After period of 24 and 48 hours, the dead larvae were counted and measured the LC<sub>50</sub>. The ethanol-induced gastric ulcer in rats was used to evaluate the antiulcer activity of ESS rats. The animals were pretreated orally with drug-free vehicle 10mL/Kg (negative control), ESS at doses of 250, 500 and 750mg/kg or Lansoprazole (positive control). Our data showed that EES presents low acute toxicity. Compared to *A. saline* LC<sub>50</sub> was 1000 and 823,1ug/ml, for 24 and 48 hours respectively. The EES reduced on all gastritis ulcers at about concentration and no changes were verified on gastric pH and volume. Our data indicate that EES could be used in the antiulcer therapy..

**Key words:** *Spondias purpurea*, acute toxicity, antiulcerogenic activity.

## REFERÊNCIAS

ABDEL-SALAM, O.M.; CZIMMER, J.; DEBRECENI, A.; SZOLCSÁNYI, J.; MÓZSIK, G. Gastric mucosal integrity: gastric mucosal blood flow and microcirculation. **Journal of Physiology-Paris**, v.95, n.1-6, p.105-127, 2001.

ABAD, M.J.; BERMEJO, P.; CARRETERO, E.; MARTÍNEZ-ACITORES, C.; NOGUERA, B.; VILLAR, A. Antiinflammatory activity of some medicinal plant extracts from Venezuela. **Journal of Ethnopharmacology**, v.55, p. 63-68, 1996.

ALLEMAND, A. Efeito cicatrizante do extrato hidroalcoólico de *Salvia officinalis* L. em úlceras gástricas induzidas por ácido acético em ratos . Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

AL-HOWIRINY, T.; AL-SOHAIBANI, M.; EL-TAHIR, K.; RAFATULLAH, S. Prevention of experimentally-induced gastric ulcers in rats by an ethanolic extract of "Parsley" *Petroselinum crispum*. **The American Journal of Chinese Medicine**, v.31, n.5, p.699–711, 2003.

ARIF, M.; ZAMAN, K.; FAREED, S.; HUSSAIN M. Antibacterial, antidiarrhoeal and ulcer protective activity of methanolic extract of *Spondias mangifera* bark. **International Journal of Health Research**, 1 (4), 2008.

BALUNAS, M. J. & KINGHORN, A. D. Drug Discovery from Medicinal Plants, **Life Sciences**, 78, 431-441, 2005.

BIESKI, I. G. C. Utilização de Medicamentos Fitoterápicos com ênfase na *Uncaria tomentosa* Will D. C., dispensados em farmácias de manipulação na grande Cuiabá. 1f. 2006. Dissertação (Pós- Graduação Lato Sensu em Farmacologia) ? Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, 2006

CUNHA, L.C.; AZEREDO, F.S.; MENDONÇA, A.C.V.; VIEIRA, M.S.; PUCCI, L.L.; VALADARES, M.C.; FREITAS, H.O.G.; SENA, A.A.S.; JUNIOR, R.S.L. Avaliação da toxicidade aguda e subaguda, em ratos, do extrato etanólico das folhas e do látex de *Synadenium umbellatum* Pax. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.19, n.2<sup>a</sup>, p.403-411, 2009.

CRAVEIRO, A.C.S.; CARVALHO, D.M.M.; NUNES, R.S.; FAKHOURI, R.; RODRIGUES, S.A.; TEIXEIRA-SILVA, F. Toxicidade aguda do extrato aquoso de folhas de *Erythrina velutina* em animais experimentais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, vol.18, suppl.0, pag. 739-743, 2008.

DI STASI, L. C. & HIRUMA-LIMA, C. A. Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica, 2a ed., Editora Unesp, p. 345, 2002.

DONATINI, R.S.; ISHIKAWA, T.; BARROS, S.B.M.; BACCHI, E.M. Atividades antiúlcera e antioxidante do extrato de folhas de *Syzygium jambos* (L.) Alston (Myrtaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.19, n.1<sup>a</sup>, p.89-94, 2009.

ESWARAN, M. B.; SURENDRAN, S.; VIJAYAKUMAR, M.; OJHA, S.K.; RAWAT, A.K.S.; RAO, C.H.V. Gastroprotective activity of *Cinnamomum tamala* leaves on experimental gastric ulcers in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v.128, p.537–540, 2010.

FRANCO, E.A.P. & BARROS, R.F.M. Uso e diversidade de plantas medicinais no Quilombo Olho D'água dos Pires, Esperantina, Piauí. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.8, n.3, p.78-88, 2006.

GURIB-FAKIM, A. Medicinal plants: traditions of yesterday. *Molecular Aspect of Medicine*, n. 27, p. 1-93, 2006.

HIRUMA-LIMA, C.A.; CALVO, T.R.; RODRIGUES, C.M.; ANDRADE, F.D.P.; VILEGAS, W.; SOUZA BRITO, A.R.M. Antiulcerogenic activity of *Alchornea castaneaefolia*: effects on somatostatin, gastrin and prostaglandin. **Journal of Ethnopharmacology**, v.104, p.215-224, 2006.

JAIN, K.S.; SHAH, A.K.; BARIWAL, J.; SHELKE, S.M.; KALE, A.P.; JAGTAP, J.R.; BHOSALE, A.V. Recent advances in proton pump inhibitors and management of acid-peptic disorders. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v.15, p. 1181-1205, 2007.

JORGE, R. M.; LEITE, J. P. V.; OLIVEIRA, A. B.; TAGLIATI, C. A. Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, p. 93–100, 2004.

KLAASSEN, C.D. & WATKINS III, E.J.B. Absorção, Distribuição e Excreção dos Tóxicos. In: *Toxicologia: A Ciência Básica dos Tóxicos de Casaret e Doull*. McGraw-Hill, 5ª Ed, p.79-100, p.2001.

LI, C.Y.; XU, H.D.; ZHAO, B.T.; CHANG, H.I.; RHEE, H.I. Gastroprotective effect of cyanidin 3-glucoside on ethanol-induced gastric lesions in rats. **Alcohol**, v.42, p.683-687, 2008.

LUZIA, D.M.M. & JORGE, N. Atividade antioxidante do extrato de sementes de limão (*Citrus lemon*) adicionado ao óleo de soja em teste de estocagem acelerada. *Rev. Química Nova*, vol. 32, no.4, p.946-949, 2009.

MACHADO, C.C. & BARBOSA, R.G. Tratamento alternativo para úlcera péptica com extrato aquoso de gengibre (*Zingiber officinale*). **Revista Científica da Universidade de Franca**, v.7, n.1/3, p.47-52, 2007.

MARKMAN, B.E.O.; BACCHI, E.M.; KATO, E.T.M. Antiulcerogenic effects of *Campomanesia xanthocarpa*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, p. 55-57, 2004.

MARTINS, S.T. & MELO, B. *Spondias* (cajá e outras). Instituto de Ciências Agrárias Universidade Federal de Uberlândia, MG. Disponível em: <http://www.fruticultura.iciag.ufu.br/cajá.html> acessado em: 01/04/2008.

MARTINS, L.P.; SILVA, S.M.; ALVES, R.E.; FILGUEIRAS, H.A.C. Desenvolvimento de frutos de cirigueleira (*Spondias purpurea* L.). **Revista Brasileira de Fruticultura**, vol.25, no.1, p.11-14, 2003

MELO, F.B. Estudo dos efeitos de *Lantana camara* (Verbenaceae) sobre a fertilidade e reprodução de ratos. Dissertação de Mestrado em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, p.120, 2001.

MEYER, B.N. Brine shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Med.**, v.45, p.31-4, 1982.

MORIMOTO, Y.; SHIMOHARA, K.; OSHIMA, S.; SUKAMOTO, T. Effects of the new antiulcer agent KB-5492 on experimental gastric mucosal lesions and gastric mucosal defensive factors, as compared to those of teprenone and cimetidine. **Journal Pharmacology**, v.57, p.495-505, 1991.

MOTA, K.S.L.; PITA, J.C.L.R.; ESTEVAM, E.C.; MEDEIROS, V.M.; TAVARES, J.F.; AGRA, M.F.; DINIZ, M.F.F.M.; SILVA, M.S.; BATISTA, L.M. Evaluation of the toxicity and antiulcerogenic activity of the ethanol extract of *Maytenus obtusifolia* Mart. Leaves. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, p.441-446, 2008.

NASCIMENTO, J.M. & CONCEIÇÃO, G.M. Plantas medicinais e indicações terapêuticas da comunidade quilombola olho d'água do Raposo, Caxias, Maranhão, Brasil. **Revista de Biologia e Farmácia**. v.06, n.02, 2011

NEGRI, M. L. S. Secagem das folhas de espinheira-santa - *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. sob diferentes temperaturas e influência nos teores de polifenóis, na atividade antioxidante e nos aspectos microbiológicos. 2 f. 2007. Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

OLIVEIRA, G.L. Etnobotânica nordestina: Plantas medicinais da comunidade muribeca (Jobatão dos Guararapes-PE, Brasil. 3 f. 2007. Dissertação (Mestrado em Biologia vegetal)- Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2007.

OLIVEIRA, G.V. Avaliação do efeito do (-)- $\alpha$ -Bisabolol em parâmetros de estresse oxidativo em camundongos submetido ao tratamento agudo com etanol absoluto. Dissertação de Mestrado em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

ROZZA, A.L. Atividade gastroprotetora do óleo essencial de *Citrus lemon* (Rutaceae), de seus componentes principais Limoneno e  $\beta$ -pineno e do óleo essencial de *Cróton cajucara* (Euphorbiaceae). 2009. 5 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas)- Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2009.

SATPATHY, G.; TYAGI, Y.K.; GUPTA, R.K. Preliminary evaluation of nutraceutical and therapeutic potential of raw *Spondias pinnata* K., an exotic fruit of India. **Food Research International**, v. 44, p. 2076-2087, 2011.

SILVA, L.P.; ANGELIS, C.D.; TOMA, W. Avaliação da atividade antiulcerogênica do extrato etanólico obtido a partir das folhas de *Terminalia catappa* L. (combretaceae). **Revista Ceciliana**, v.2, n.2, p.20-22, 2010

SILVA E LIMA, I.C.G. Seriguela (*Spondias purpurea* L.): propriedades físicoquímicas e desenvolvimento de geléia de doce de corte e aceitabilidade desses produtos. Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência e Tecnologia de alimentos. Seropédica, Rio de Janeiro, 2009.

SOUZA, F.X.; INNECCO, R.; ARAÚJO, C.A.T. Métodos de enxertia recomendados para a produção de mudas de cajazeira e de outras fruteiras do gênero spondias. Comunicado Técnico Embrapa Agroindústria Tropical. n.37, p.1-8, 1999.

SZELENYI, I. & THIEMER, K. Distention ulcer as a model for testing of drugs for ulcerogenic side effects. **Archives of Toxicology**, v.41, p.99-105, 1978.

TEO, S.; STIRLING, D.; THOMAS, S.; HOBBERMAN, A.; KIORPES, A.; KHETANI, V. A 90-day oral gavage toxicity study of p-methylphenidate and d,l methylphenidate in Sprague-Dawley rats. **Toxicology**, v.179, p.183-196, 2002.

TOMA, W.; HIRUMA-LIMA, C.; SOUZA, A.R.M. Preliminary studies of *Mamea americana* L. (Guttiferae) bark/latex extract point to an effective antiulcer effect on gastric ulcer models in mice. **Phytomedicine**, 2005.

VIDO, D.L.R. Comparação da composição química e das atividades biológicas dos óleos essenciais de folhas de populações de *Hedyosmum brasiliense* Mart. ex Miq. provenientes da Serra do Mar e da Serra da Mantiqueira (Mata Atlântica). 1 f. 2009. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade Vegetal e Meio Ambiente) ? Instituto de Botânica da Secretaria de do Meio Ambiente, São Paulo, 2009.

YUAN, Y.; PADOL, I. T.; HUNT, R. H., 2006. Peptic ulcer disease today. **Gastroenterology Hepatology**, v.3, p.80-89, 2006.