



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

JHONATTA ALEXANDRE BRITO DIAS

**AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-
INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVA DE *Spondias tuberosa* Arr. Cam.
(ANACARDIACEAE)**

**CAMPINA GRANDE – PB
2014**

JHONATTA ALEXANDRE BRITO DIAS

**AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-
INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVA DE *Spondias tuberosa* Arr. Cam.
(ANACARDIACEAE)**

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

Orientadora: Profa. Dra. Vanda Lucia dos Santos

CAMPINA GRANDE – PB
2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

D541a Dias, Jhonatta Alexandre Brito.

Avaliação das atividades gastroprotetora, antiinflamatória e antinociceptiva de *Spondias tuberosa* arr. cam. (Anacardiaceae) [manuscrito] / Jhonatta Alexandre Brito Dias . - 2014.
25 p. : il.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.

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

1. Atividade Gastroprotetora. 2. Atividade Anti-inflamatória. 3. Atividade Antinociceptiva. I. Título.

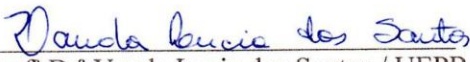
21. ed. CDD 615.321

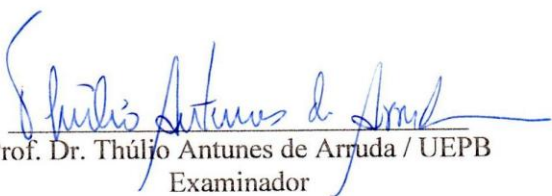
JHONATTA ALEXANDRE BRITO DIAS

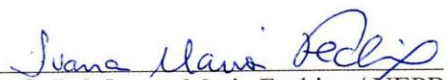
**AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-
INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVADE *Spondias tuberosa* Arr.
Cam.(ANACARDIACEAE)**

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

Aprovada em 17/12/2014.


Prof.^a Dr.^a Vanda Lucia dos Santos / UEPB
Orientadora


Prof. Dr. Thúlfo Antunes de Arruda / UEPB
Examinador


Prof.^a Dr.^a Ivana Maria Fechine / UEPB
Examinadora

**AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA,
ANTIINFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVA DE *Spondias tuberosa* Arr.
Cam. (ANACARDIACEAE)**

DIAS, Jhonatta Alexandre Brito¹; SANTOS, Vanda Lucia²

RESUMO

As úlceras pépticas compreendem as úlceras esofágicas, gástricas e duodenais e são causadas por um desequilíbrio entre os fatores protetores e defensores da mucosa. A inflamação é um processo fisiológico de resposta orgânica diante de lesão tissular ou infecção, gerando a dor como característica constante. A dor é definida como experiências sensoriais e emocionais, podendo ser crônica ou aguda, quando ocorre por um longo tempo ou findar-se em um curto espaço de tempo, respectivamente. Por vezes, a percepção de dor é entendida como um mecanismo de proteção, no qual o corpo inibe comportamentos que levem à uma injúria maior. A necessidade do desenvolvimento de novos fármacos com propriedades gastroprotetora, anti-inflamatórias e nociceptiva de baixo custo e que apresentem poucas ou nenhuma reação colateral, tem estimulado a síntese e o estudo das atividades farmacológicas de novos compostos. Com esse objetivo, será estudado o potencial gastroprotetor, anti-inflamatório e antinociceptivo do extrato etanólico bruto de *Spondia tuberosas* Arr. Cam, administrado pela via oral (gavagem), nos modelos farmacológicos de Úlcera Gástrica Induzidas por Etanol, peritonite induzida pela carragenina em ratos, contorções abdominais pelo ácido acético, tail-flick em camundongos e teste da formalina em ratos. Os ensaios foram realizados para comprovar pré-clinicamente as ações terapêuticas descritas nos estudos etnofarmacológicos. Assim, os resultados descritos demonstram que a espécie *S. tuberosa* Arr. Cam. apresenta-se como uma fonte promissora de substâncias com atividades gastroprotetora, anti-inflamatória e antinociceptiva.

Palavras-Chave: Atividade Gastroprotetora. Atividade Anti-inflamatória. Atividade Antinociceptiva. e *Spondias tuberosa* Arr. Cam.

¹Acadêmico em Farmácia pela Universidade Estadual da Paraíba.
jhontta@hotmail.com

² Professor (a) doutor (a) do departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba.
vandals@ccbs.uepb.edu.br

1. INTRODUÇÃO

O emprego empírico de produtos naturais se constituiu numa das formas usuais de se buscar cura e alívio para doenças, ferimentos e males de entendimento popular, que sempre estiveram presentes na história da humanidade (FERRAZOLI, 2008). No Brasil, a maioria das plantas nativas que são aplicadas com finalidades medicinais tem seu uso baseado na tradição popular e, nesse aspecto, há carência de estudos científicos para comprovar e validar esse uso (VENDRUSCOLO; RATES; MENTZ, 2005).

As plantas medicinais são responsáveis por cerca de 40% dos medicamentos desenvolvidos na atualidade e constituem uma alternativa menos tóxica, mais eficaz e de baixo custo, sendo, portanto, consideradas alvos de estudos e fonte de compostos bioativos para o tratamento de inúmeras doenças (VOHRA; GUPTA, 2011).

Estudos revelam que cerca de $\frac{3}{4}$ da população mundial não possuem acesso a terapias sintéticas para as mais diversas patologias, inclusive a úlcera péptica e quadros clínicos inflamatórios ou infecciosos (SILVA et al., 2010).

A úlcera péptica vem ganhando relevância devido a sua incidência e que apesar de ser uma entidade clínica reconhecida desde a antiguidade, somente durante as últimas décadas do último século ocorreram avanços que modificaram a compreensão e o melhor entendimento dessa doença e permitiram seu tratamento de uma maneira adequada (TONETO; OLIVEIRA; LOPES, 2011).

O tratamento alopático disponível para úlcera é realizado por grupos de drogas que oferecem riscos, principalmente na forma de efeitos adversos. A citar, o potencial neoplásico e diminuição de absorção de proteínas provocadas pelos inibidores de bomba de prótons utilizados no tratamento da úlcera (MADSON; DEMEESTER, 1999).

Já a terapia anti-inflamatória e analgésica conta atualmente com um arsenal terapêutico bem mais abrangente. Todavia, essas substâncias possuem muitos efeitos colaterais que, muitas vezes, superam seus benefícios. Temos como exemplo os danos à mucosa gástrica causados pelos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), os efeitos metabólicos dos glicocorticóides e a narcose e tolerância promovidas pelos opióides (FUCHS E WANNMACHER, 2010; GOLAN, 2009; RANG; DALE, 2012).

O incremento de novos medicamentos no mercado com indicação de anti-inflamatórios requer inúmeros estudos. Dentre os ensaios laboratoriais destacam-se os testes para avaliação da atividade anti-inflamatória, usando o teste de edema de pata para avaliar estas

reações, uma vez que o edema é tratado como um dos sinais cardeais da inflamação (SANTOS et al., 2014).

Diante dessa perspectiva, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos gastroprotetor, anti-inflamatório e antinocepcivo do extrato etanólico das folhas de *Spondias tuberosa* Arr. Cam. e, assim, nortear cientificamente uma possível aplicação terapêutica dessa planta no tratamento da úlcera péptica, de quadros inflamatórios e na dor.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FAMÍLIA ANACARDIACEAE

Essa família é composta por mais de 70 gêneros, apresentando mais de 600 espécies, que são compostas principalmente por árvores e arbustos que crescem em áreas tropicais, zonas subtropicais e temperadas.

Do ponto de vista fitoquímico, os membros desta família são ricos em metabólitos secundários, em particular compostos fenólicos, entre eles os próprios fenóis e ácidos fenólicos. Tais substâncias conferem importantes atividades biológicas, motivo pelo qual muitas espécies desta família são utilizadas como plantas medicinais (PELL, 2004; WIART, 2006).

Um constituinte químico que é encontrado em praticamente todas as Anacardiaceae é o ácido anacárdico, o qual foi isolado primordialmente da fruta e especialmente do óleo da castanha de alguns exemplares como as do gênero *Anacardium*, sendo um composto característico destas espécies (CORREIA; DAVID; DAVID, 2006).

Dentro desta variedade botânica se destaca o Gênero *Spondias* que possui um variado número de espécies, com um sabor exótico dos seus frutos, os quais são oriundos da região semi-árida nordestina e possuem enorme aceitação por parte da população, onde são consumidos nas mais variadas formas (BRITO, 2010). E Segundo Neto; Peroni e Albuquerque (2010), a espécie *Spondias tuberosa* Arr. Cam. ou Umbu adquire relevância devido ao seu potencial econômico, nutritivo e medicinal.

2.2 GÊNERO SPONDIAS

O gênero *Spondias* possui um variado número de espécies, com um sabor exótico dos seus frutos, os quais são oriundos da região semi-árida nordestina e possuem enorme aceitação por parte da população, onde são consumidos nas mais variadas formas (BRITO, 2010).

As espécies com maior destaque neste gênero são a *Spondias mombin* L., conhecida em certas regiões brasileiras como cajá, cajá-mirim ou taperebá, e em língua inglesa como *yellow mombin*; ciriguela ou *red mombin* (*S. purpurea* L.), umbu ou imbu (*S. tuberosa* Arr. Câmara); Ambarella, *golden apple*, cajarana ou cajá-manga (*S. dulcis* ou *S. cytherea* Parkinson) e duas espécies taxonomicamente indefinidas, mas consideradas híbridos naturais,

cajá-umbu ou umbucajá (*S. mombin* × *S. tuberosa*) e umbuguela (*S. tuberosa* × *S. purpurea*). *S. tuberosa* é nativa de regiões semi-áridas, como os híbridos de origem ainda desconhecida, e as suas ocorrências são reservadas ao Nordeste do Brasil. (SANTOS 1996; SILVA Jr. et al., 2004).

Além do uso comercial, também há na literatura considerações quanto ao uso popular com finalidade terapêutica ou profilática de espécies deste gênero. Na medicina tradicional, em diversas regiões do mundo, espécies do gênero *Spondias* são utilizadas para o tratamento de enfermidades infecciosas e como abortivo ou tônico (AGRA, et al. 2007; ALMEIDA, et al. 2010; CARABALLO; CARABALLO e RODRÍGUEZ-ACOSTA, 2004; HAJDU e HOHMANN, 2012; LUCENA, et al. 2012; OFFIAH e ANYANWU, 1989).

Estudos de *Spondias mangifera* demonstraram atividade gastroprotetora, antidiarréica e antimicrobiana (ARIF et al, 2008). Outras integrantes apresentam ainda as atividades anti-inflamatória, antipsicótica, antidiabética, antimalárica, antileishmania, anti-helmíntica e antiviral comprovadas por diversos modelos animais.

2.3 *Spondias tuberosa* Arr. Cam.

Figurando entre as mais importantes espécies do gênero *Spondias*, destaca-se a *S. tuberosa* Arr. Cam., uma fruteira nativa do semi-árido do nordeste brasileiro, popularmente conhecida por “umbuzeiro”, “umbu”, “imbu”, “imbuzeiro” (LORENZI, 2002). A mesma ocorre desde o estado do Ceará até o norte de Minas Gerais (SANTOS, 1997), encontrando-se preferencialmente em regiões com índice pluviométrico médio anual de 400 mm a 800 mm (SANTOS, 1997; COSTA et al., 2001; LORENZI, 2002).

Segundo afirma Santos (1997), a *S. tuberosa* apresenta um padrão fenotípico designado por árvores de, em média, 6,3 m, seis ramos principais e copa arredondada de 11m de diâmetro, frutos com peso médio de 18,4g, peso da polpa de 10,7g e relação polpa/fruto de 0,58.

A avaliação etnofarmacológica dessa planta mostrou usos variados para o tratamento de algumas doenças, como: diabetes, inflamações, cólicas uterinas, dores de estômago e como hipocolesterolêmico (LINS NETO; PERONI; ALBUQUERQUE, 2010). E em termos fitoquímicos, um estudo realizado com as folhas de *S. tuberosa* Arruda, demonstrou a presença de compostos fenólicos, em especial taninos, e alcaloides (NASCIMENTO-SILVA; CHINALIA e PAIVA, 2008).

Segundo Neto; Peroni e Albuquerque (2010), a espécie possui versatilidade em aplicabilidades, devido ao seu potencial econômico, nutritivo e medicinal. No âmbito terapêutico a mesma é considerada promissora para bioprospecção e descoberta de novos fármacos, sobretudo porque foi constatada a presença de flavonoides e taninos nos seus frutos e casca e isso foi associado ao conhecimento popular dos seus efeitos anti-inflamatórios e cicatrizantes (ARAÚJO et al., 2008).

2.4 INFLAMAÇÃO E DOR

A inflamação é uma resposta não específica resultante da microcirculação e lesão dos tecidos podendo ser provocada por estímulos biológicos, físicos, químicos ou combinação destes. É caracterizado por calor, rubor, edema e a dor. A união destes leva a uma cascata de eventos bioquímicos, que provocam a ativação de enzimas envolvidas na liberação de mediadores, fenestração endotelial, extravasamento de líquido, migração de células, quebra e reparo de tecidos (SILVA, 2011). A resposta inflamatória é um processo de reparo, em que há a destruição, diluição do agente iniciador e uma série de eventos que tentam curar e reconstituir o dano tecidual, cuja principal função é eliminar o estímulo patogênico para remover o tecido danificado com o objetivo de restaurar a homeostase. (SOEHNLEIN; LINDBOM, 2010).

De acordo com Almeida et al. (2012), a dor pode ter diferentes classificações, localizada ou generalizada, superficial ou profunda, de origem visceral, somática, neuropática ou psicogênica, local ou ainda do tipo referida. Pode ainda alterar-se em algumas situações: postura, atividade física, temperatura, emoções e umidade ambiental. E a mesma ainda pode ser aguda ou crônica.

A pele ou outros órgãos quando expostos a estímulos nocivos produzem uma sensação desagradável que informa ao indivíduo o perigo real ou potencial para a sua integridade física. Essa informação pode ser diferenciada como sendo dor fisiológica ou patológica. O componente fisiológico da dor é chamado nocicepção, este consiste nos processos de transdução, transmissão e modulação de sinais neurais gerados em resposta a um estímulo nocivo externo, o estímulo de origem patológica não é transitório e podendo estar relacionado com inflamação e injúria nervosa significativa, os fenômenos anteriormente citados são responsáveis por causarem no paciente desconforto e sensibilidade (KLAUMANN et al., 2008).

Contudo, a terapia anti-inflamatória e analgésica conta atualmente com um arsenal terapêutico bem mais abrangente. Nesse sentido, os principais grupos farmacológicos utilizados

para essa finalidade são os AINEs, corticóides, opióides e outros adjuvantes, a exemplo de alguns antidepressivos (FUCHS E WANNMACHER, 2010; RANG; DALE, 2012).

Todavia, essas substâncias possuem muitos efeitos colaterais que, muitas vezes, superam seus benefícios. Temos como exemplo os danos à mucosa gástrica causados pelos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), os efeitos metabólicos dos glicocorticóides e a narcose e tolerância promovida pelos opióides (FUCHS E WANNMACHER, 2010; GOLAN, 2009; RANG; DALE, 2012).

2.5 ÚLCERA PÉPTICA

As úlceras pépticas compreendem as úlceras esofágicas, gástricas e duodenais, sendo uma doença do trato gastrointestinal caracterizada por lesão da mucosa na presença de ácido e pepsina, resultante de uma ação corrosiva da hipersecreção de ácido gástrico no tecido, ocasionada por um desequilíbrio entre o sistema protetor da mucosa e fatores agressores (CARVALHO, 2013).

Os fatores endógenos, como: o HCl, a pepsina, o refluxo biliar, a peroxidação lipídica e formação das espécies reativas de oxigênio (EROs) e exógenos, relacionados ao estilo de vida contemporâneo, que incluem: uso excessivo de álcool, uso indiscriminados de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), estresse, fumo e a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*, entre outros, resultam no processo de agressão ao epitélio gástrico (ALQASOUMI et al., 2009; OYAGI et al., 2010).

Os mecanismos fisiológicos envolvidos na proteção das células gástricas são representados pela secreção de mucina, barreira de muco-bicarbonato, fluxo sanguíneo da mucosa, fosfolipídios de superfície, prostaglandinas (PGs), renovação celular, enzimas antioxidantes como a catalase, superóxido dismutase e fatores de crescimento (ALRASHDI et al., 2012; ALQASOUMI et al., 2009).

Os tratamentos alopáticos disponíveis para úlcera são representados principalmente por Antagonista dos receptores H₂ da histamina (cimetidina), Inibidores da bomba de prótons (omeprazol e lansoprazol) Antiácidos (Hidróxido de Alumínio e Hidróxido de Magnésio) e os protetores de mucosa- misoprostol (FUCHS E WANNMACHER, 2010; GOLAN, 2009; RANG; DALE, 2012). Esses grupos oferecem riscos, principalmente na forma de efeitos adversos. A citar o potencial neoplásico e diminuição de absorção de proteínas provocadas pelos inibidores de bomba de prótons utilizados no tratamento da úlcera (MADSON; DEMEESTER, 1999).

Motivados pelas desvantagens apresentadas pelos fármacos utilizados na terapia antiulcerogênica e fatores econômicos que impossibilitam o acesso às mesmas por grande parcela da população, muito estudos estão sendo desenvolvidos visando à descoberta de alternativas baratas para esse tratamento. Isso aponta a necessidade de mais estudos para o entendimento desta doença, assim como a busca por métodos e drogas capazes de promover a sua remissão (FERRAZOLI, 2008).

Nesse sentido, Schmeda-Hirschmann e Yesilada (2005), exibiram uma enorme variedade de substâncias químicas isoladas, mistura de ervas e extratos de plantas cujas atividades terapêuticas foram comprovadas em modelos experimentais de indução de úlcera, o que sugere, portanto, o importante potencial das plantas e de seus princípios ativos na descoberta de novas alternativas terapêuticas para as úlceras pépticas.

Diante dessa realidade se faz necessário o estudo de novas substâncias, naturais ou sintéticas com eficácia terapêutica nos quadros inflamatórios, álgicos e ulcerosos e com menos reações adversas.

3 REFERENCIAL METODOLÓGICO

3.1 LOCAIS DA PESQUISA

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Ensaio Farmacológicos e o processamento do material botânico e obtenção do extrato bruto foram realizados no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio em Medicamentos (Labdem), localizados no complexo “Três Marias” - campus I da UEPB.

3.2 MATERIAL BOTÂNICO

As folhas de *S. tuberosa* foram coletadas no sertão da Paraíba, sendo a exsicata confeccionada e depositada no Herbário Arruda Câmara da Universidade Estadual da Paraíba, sob o número ACAM00176. O extrato foi cedido pela Profa. Dra. Ana Cláudia Dantas de Medeiros.

3.3 ANIMAIS EXPERIMENTAIS

Camundongos Swiss machos e fêmeas (25-35g) e ratos Wistar machos e fêmeas, (180-250g). Os animais foram aclimatados às condições do biotério local, por cerca de sete dias, antes dos ensaios experimentais, sob temperatura ($23 \pm 2^\circ \text{C}$) e ciclos claro-escuro controlado de 12 horas. Os mesmos foram alimentados com ração padrão (Presence tipo pellets) e água “ad libitum”, sendo distribuídos nos diferentes grupos experimentais, ao acaso (em grupos de 6 animais).

Todos os animais foram devidamente eutanasiados segundo a metodologia proposta para roedores e outros pequenos mamíferos contida no Anexo I da Resolução N° 1000, de 11 de Maio de 2012, do Conselho Federal de Medicina Veterinária, que dispõe sobre procedimentos e métodos de eutanásia em animais. Os protocolos experimentais foram realizados mediante prévia aprovação, sendo o número do protocolo de aprovação: 0045/22052014, concedido por escrito pela Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA/CESED – PB.

3.4 REAGENTES E DROGAS

Extrato etanólico bruto obtido das folhas de *S. tuberosa* Arr. Cam. (EEtOH-St), Carragenina, solução de NaCl a 0,9%, ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), ácido acético, cloridrato de quetamina 5%; cloridrato de xilazina 2%; Dipirona sódica, Dexametazona, fosfato de potássio monobásico anidro P.A.; fosfato de sódio dibásico heptahidratado P.A.; solução de formaldeído 1%, solução de hidróxido de sódio 0,01N, etanol absoluto e lansoprazol.

3.5 MODELOS FARMACOLÓGICOS

3.5.1 Avaliação da atividade gastroprotetora

3.5.1.1 Úlcera gástrica Induzida por etanol

Este método foi baseado no descrito por Morimoto et al. (1991). Os ratos foram submetidos a um jejum de 12 horas, posteriormente, tratados por via oral (gavagem) com veículo 10 mL/kg (controle negativo), Lansoprazol 30 mg/Kg (controle positivo) e com o EEtOH-St na dose de 250mg/Kg. Após 50 minutos foi administrado 4 mL/Kg de etanol absoluto (agente lesivo) aos animais por via oral e 1 hora após a administração, estes foram submetidos ao sacrifício. Os estômagos foram retirados, abertos ao longo da grande curvatura e as ulcerações foram quantificadas, de forma que o índice de lesão ulcerativa (ILU) foi determinado. O conteúdo estomacal foi coletado e determinado o seu volume e o pH.

3.5.2 Avaliação da atividade antiinflamatória

3.5.2.1 Peritonite induzida por carragenina

Os ratos foram divididos em 3 grupos de 7 animais e submetidos a um jejum prévio de 12 horas, em seguida foram pré-tratados oralmente com veículo 10 mL/kg (controle negativo), dexametasona 5mg/kg (controle positivo) e o EEtOH-St na dose de 250 mg/kg. Após 60 minutos houve a injeção de 500µl de carragenina 1% na cavidade peritoneal. Os animais foram anestesiados 3 horas após a injeção da referida substância. Posteriormente, 10 mL de solução de EDTA (1mg/ml) foram injetadas na cavidade peritoneal e uma massagem

de maneira suave foi realizada para uma subsequente coleta do fluido do peritônio. Este foi centrifugado (1.000 rpm, 5 minutos) à temperatura ambiente. O sobrenadante foi descartado e o precipitado ressuspense em 1 ml de salina. Logo após, 10 μ L da suspensão foi diluída em 190 μ L de solução de Turk e os leucócitos totais foram contados em câmara de Neubauer.

3.5.3 Avaliação da atividade antinociceptiva

3.5.3.1 Teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético

Os camundongos foram divididos em 3 grupos de 7 animais e submetidos a um jejum prévio de 12 horas. E posteriormente tratados por via oral com 10 mL/kg do veículo (controle negativo), dipirona sódica 150 mg/kg (controle positivo) e o EEtOH-St em uma concentração 250 mg/kg. Após 40 minutos foi administrada 100 μ L da solução de ácido acético a 1% na região intraperitoneal. Posteriormente, estes animais foram colocados individualmente, sob funis de vidro, para que deste modo possa facilitar a observação, esta foi realizada por 20 minutos, onde foram contabilizados o número e o tempo de contorções abdominais apresentadas pelos animais (KOSTER et al., 1959).

3.5.3.2 Teste da Formalina

Os ratos foram divididos em 3 grupos 7 animais e submetidos a um jejum prévio de 4 horas. Em seguida tratados por via oral com 10 mL/kg do veículo (controle negativo), dipirona sódica 150 mg/kg (controle positivo) e o EEtOH-St na dose de 250 mg/kg. Após 1 hora foi administrada um injeção subplantar de 20 μ L de uma solução de formalina 1% na pata direita traseira.

Posteriormente, estes animais foram colocados individualmente, sob funis de vidro, para que pudessem ser observados com mais facilidade, foi analisado imediatamente após a injeção subplantar o tempo em que os animais iniciaram a lambar, sacudir, levantar ou morder a pata traseira sendo então cronometrado o tempo. Uma primeira fase (0-5 minutos após-injeção) chamada fase neurogênica e uma segunda fase (15-30 minutos após a injeção) chamada fase inflamatória.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados com o software, GraphPad Prism 5.0, San Diego, CA, EUA, utilizando a análise de variância de uma via (ANOVA), com pos teste Dunnett. Os valores foram expressos como média \pm desvio padrão (d.p.) da média e o nível de significância mínimo foi de $p < 0,05$. Na avaliação da atividade gastroprotetora pelo método úlcera gástrica Induzida por etanol o percentual de inibição foi calculado usando a fórmula: $\text{Inibição} = (A-B)/A \times 100\%$, onde A representa a média do grupo controle negativo e B, o controle positivo ou testes.

4 DADOS E ANÁLISE DA PESQUISA

4.1 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA

Com a finalidade de avaliar o efeito gastroprotetor, foi realizado o experimento de indução de úlcera por Etanol absoluto utilizando a dose 250 mg/Kg do EEtOH-St. Neste modelo o extrato proporcionou efeito gastroprotetor na dose testada, pois apresentou um percentual de inibição das lesões de 38,69%, quando comparado com o grupo tratado com o veículo (Tabela 1). Além disso, no grupo teste ocorreu redução do pH e do volume gástrico, demonstrando um desfecho positivo.

Tabela 1 - Efeito gastroprotetor Extrato etanólico bruto obtido das folhas de *S. tuberosa* Arr. Cam. em modelo de úlcera gástrica aguda induzida por etanol em ratos.

Tratamentos	Dose via oral	ILU	% de inibição	pH	Volume estomacal (mL)
Veículo	10 mL/kg	168±7,4	-	3,6±0,39	5,7±0,32
Lansoprazol	30 mg/kg	67±8,8***	60,11	6,5±0,50***	2,6±0,62***
EEtOH-St	250 mg/kg	103±5,4***	38,69	4,5±0,53	3,4±0,50***

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

Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

Nota: ILU (índice de lesão ulcerativo). EEtOH-St (Extrato etanólico bruto obtido das folhas de *S. tuberosa* Arr. Cam.).

Na literatura são descritos trabalhos descrevendo a atividade gastroprotetora de outras espécies do gênero *Spondias* como a *S. mombin*, *S. mangífera* e *S. púrpurea* e os mesmos atribuem tal efeito à constituição fitoquímica dessas plantas, as quais são ricas em flavonóides (ARAÚJO, 2008; ARIF et al., 2008; DANTAS, 2012; ROSA, 2013).

Os flavonóides são substâncias polifenólicas que possuem várias atividades farmacológicas reportadas na literatura. Entre estas merecem destaque as atividades antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória e antitumoral (HARBORNE; WILLIAMS, 2000). Além disso, possuem notável atividade antiulcerogênica, a qual está diretamente relacionada à capacidade que eles têm de aprisionar os radicais livres da mucosa estomacal.

Nesse sentido, o etanol agride a mucosa através de dois mecanismos complementares, primeiramente ele favorece a produção de radicais livres que a lesam e, por outro lado, diminui a quantidade de glutathione reduzida, a qual atua na proteção contra os mesmos. E nas folhas e casca da *S. tuberosa* estão presentes flavonóides e outros compostos fenólicos (ARAÚJO, 2008), fato que sustenta a gastroproteção verificada no ensaio.

4.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA

O efeito do EEtOH-St sobre a migração leucocitária no peritônio foi avaliado pelo método do edema de pata induzido por carragenina, o qual é mostrado na Tabela 2. Foi observado que na dose testada (250 mg/kg) não houve diminuição significativa do número de leucócitos em relação ao controle. Todavia, a indometacina (controle positivo) reduziu esse número em 69,78%, fato previsível devido ao mecanismo de ação desse fármaco e que valida o teste.

Tabela 2 – Efeito anti-inflamatório do Extrato etanólico bruto obtido das folhas de *S. tuberosa* Arr. Cam. sobre o número de leucócitos totais no exsudato da peritonite induzida por carragenina.

Tratamentos	Dose via oral	Leucócitos/mm ³	% de inibição
Veículo	10 mL/kg	13667±781	-
Dexametasona	5 mg/kg	4130±509***	69,78%
EEtOH-St	250 mg/kg	11970±1583	-

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

Fonte: Dados do autor, 2014.

Nota: EEtOH-St (Extrato etanólico bruto obtido das folhas de *S. tuberosa* Arr. Cam.).

Segundo Barros et al. (2004) com o testes de indução de peritonite por ação de carragenina são obtidos dois parâmetros ligados à atividade anti-inflamatória; são eles: a ação anti edematogênica (pela quantificação do volume de exsudato presente na cavidade peritoneal) e o efeito anti quimiotático (através da determinação do número de leucócitos presentes no exsudato coletado). Desta forma, de acordo com o modelo realizado foi constatado que o EEtOH-St não demonstrou atividade anti quimiotática.

Os resultados são insuficientes para excluir a referida atividade para esse extrato, isso porque seria necessário o teste com doses crescentes do mesmo, pois esse efeito diminuído

sobre a migração leucocitária pode estar relacionado com a dose que possivelmente não foi suficientemente efetiva para promover a ação esperada para o EEtOH-St.

Neste contexto, não foram encontrados na literatura estudos que descrevessem experimentalmente a atividade anti-inflamatória de extratos da planta em estudo. Todavia, alguns estudos fitoquímicos inferem que os representantes do gênero *Spondias* são detentores de tal atividade, uma vez que possuem grande quantidade de compostos fenólicos (LAHLOU, 2004). Para corroborar essa constatação se pode levar em conta os estudos realizados com o extrato etanólico de *Spondias mombin* L. que apresentaram atividade anti-inflamatória relevante (NWORU et al. 2011).

4.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO EETOH-ST

O teste contorções abdominais utiliza a estimulação pelo ácido acético de receptores peritoneais locais para promover a constrição abdominal e com isso estabelecer (periféricamente) a ação de analgésicos. Além disso, o estímulo produzido pelo ácido acético pode ainda causar um aumento nos níveis de prostaglandinas (PGE2 e PGF2) no fluido peritoneal e, com isso, ocasionar dor inflamatória devido o aumento da permeabilidade capilar (ADEDAPPO; ADEWUYI; SOFIDIYA, 2013).

Desta forma, foram observados dados satisfatórios referentes à diminuição do número de contorções com a utilização do extrato na dose testada, o mesmo demonstrou um bom resultado quando comparado com o grupo veículo, apresentando uma inibição de 25,5% do número de contorções (TABELA 3).

Tabela 3. Efeito antinociceptivo avaliado pelo método das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético

Tratamentos	Dose via oral (mg/kg)	Nº de contorções	% de inibição	Tempo de início das contorções (min)
Veículo		66,3±5,90		3,08±0,5
Dipirona	150	30,2±2,74***	54,5	6,00±0,4***
EEtOH-St	250	49,4±7,23***	25,5	5,16±0,7***

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

Fonte: Dados do autor, 2014.

Nota: EEtOH-St (Extrato etanólico bruto obtido das folhas de *S. tuberosa* Arr. Cam.).

O tempo de início das contorções nos animais também apresentou um valor satisfatório, sendo observado um aumento do tempo de início das contorções, com isso podemos constatar que o extrato apresenta ação antinociceptiva pela via avaliada no experimento em questão.

Deste modo, a inibição da resposta às contorções pode ser devido à inibição ou redução de estimulação dos receptores abdominais, ou ainda esteja diretamente relacionada com a diminuição da liberação de prostaglandinas por esta via, ou ainda por estar relacionada com ambos os mecanismos.

No teste onde a injeção intra-plantar de 2,5% de formalina promove uma resposta característica bifásica, a dose testada de EEtOH-St apresentou inibição da nocicepção em relação ao grupo controle negativo, apresentando ação significativa na fase I (neurogênica) e na fase II (inflamatória) (Tabela 4).

Tabela 4 - Efeito do Extrato etanólico bruto obtido das folhas de *S. tuberosa* Arr. Cam.sobre a nocicepção induzida por formalina (fases I e II).

Tratamentos	Dose via oral	Fase I (s)	% de inibição	Fase II (s)	% de inibição
Veículo	10 mL/kg	300±0	-	900±0	-
Indometacina	10 mg/kg	268±22*	10,66	220±24***	75,55
EEtOH-St	250 mg/kg	242±46**	19,33	0***	100,00

Os resultados estão expressos como média ± d.p. Análise de variância de uma via (ANOVA) seguido do teste de Dunnett comparado ao grupo veículo, *= $p<0,05$, ** = $p<0,01$; *** = $p<0,001$.

Fonte: Dados do autor, 2014.

Nota: EEtOH-St (Extrato etanólico bruto obtido das folhas de *S. tuberosa* Arr. Cam.).

A resposta na fase II se apresentou bem significativa, chegando a inibir ocorrência da nocicepção (inibição 100%), sendo sua ação superior a ação do fármaco utilizado como controle positivo (Indometacina) em ambas as fases.

A exemplo da avaliação da atividade anti-inflamatória, esse estudo do efeito antinociceptivo do EEtOH-St foi pioneiro para a espécie. Mas, alguns congêneres dessa planta também demonstraram atividade satisfatória nesse aspecto, fato que alicerça os resultados aqui obtidos. A exemplo do estudo realizado com o extrato etanólico das cascas do caule de *S. pinnata* que mostrou efeitos analgésicos dose dependentes (50-100 mg/kg) no teste de ácido acético e, na segunda fase do teste de formalina, que foram comparáveis aos resultados observados com o ácido acetilsalicílico (20 mg / kg) (PANDA et al., 2009).

Em estudo histoquímico realizado com as folhas de *Spondias tuberosa* Arruda, foi evidenciada a presença de fenólicos, principalmente taninos, e alcalóides (NASCIMENTO-SILVA; CHINALIA E PAIVA, 2008). A presença de flavonoides e taninos nos frutos e casca do caule do da *S.tuberosa* reforça os dados evidenciados e corrobora o conhecimento popular dos seus efeitos anti-inflamatórios, cicatrizantes e analgésicos.

5 CONCLUSÃO

A *Spondia tuberosa* Arr. Cam. é uma espécie já utilizada na medicina popular no tratamento de diversas enfermidades, inclusive nas desordens gástricas e inflamatórias. Porém, não há estudos científicos suficientes que comprovem tais aplicações.

Os ensaios foram realizados para comprovar pré-clinicamente as ações terapêuticas descritas nos estudos etnofarmacológicos. Assim, os resultados descritos demonstram que a espécie *S. tuberosa* Arr. Cam. apresenta-se como uma fonte promissora de substâncias com atividades gastroprotetora, anti-inflamatória e antinociceptiva.

Contudo, a ação do EEtOH-St evidenciada na fase inflamatória do teste da formalina diverge com os resultados obtidos com a avaliação da peritonite em termos de eficácia anti-inflamatória. Entretanto, a partir da análise do ação gastroprotetora foi verificada a sua melhor atividade farmacológica, a qual foi seguida da ação analgésica e anti-inflamatória.

Todavia, ressalva-se que novos estudos devem ser realizados com doses crescentes do extrato da *S. tuberosa* Arr. Cam para se explorar de maneira mais ampla todo o seu potencial terapêutico descrito popularmente, bem como outras possíveis ações farmacológicas com potencial de investigação.

ASSESSMENT ACTIVITIES GASTROPROTECTIVE, ANTI-INFLAMMATORY AND
ANTINOCICEPTIVE SPONDIA OF TUBEROSA ARR. CAM. (ANACARDIACEAE)

DIAS, Jhonatta Alexandre Brito¹; SANTOS, Vanda Lucia²

ABSTRACT

Peptic ulcers include esophageal, and gastric and duodenal ulcers are caused by an imbalance between the protective factors and defenders of the mucosa. Inflammation is a physiological process in response organic before tissue injury or infection, causing pain as constant characteristic. Pain is defined as sensory and emotional experiences, which can be acute or chronic, when it occurs over a long time or ending in a short space of time, respectively. Sometimes, the perception of pain is understood as a protection mechanism, in which the body inhibits behaviors that lead to greater injury. The need to develop new drugs with anti-inflammatory and gastroprotective properties of nociceptive and low cost that have few or no side reaction, has stimulated the synthesis and study of the pharmacological activities of new compounds. With this objective, the anti-inflammatory and antinociceptive potential gastroprotective crude ethanolic extract of tuberous *Spondia Arr Cam*, administered orally (gavage), in pharmacological models of Ethanol-Induced Gastric Ulcer, carrageenan-induced peritonitis in mice will be studied and the acetic acid writhing, tail-flick in mice.

Key words: gastroprotective. anti-inflammatory activity. antinociceptive activity. and *Spondias tuberosa* Arr. Activity Cam.

¹Acadêmico em Farmácia pela Universidade Estadual da Paraíba.
jhontta@hotmail.com

² Professor (a) doutor (a) do departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba.
vandals@ccbs.uepb.edu.br

REFERÊNCIAS

- ADEDAPO, A.; ADEWUYI, T.; SOFIDIYA, M. Phytochemistry, anti-inflammatory and analgesic activities of the aqueous leaf extract of *Lagenaria breviflora* (Cucurbitaceae) in laboratory animals. **Revista de Biología Tropical**, v.61, n.1, p.281-290, 2013.
- AGRA, M.F.; FREITAS, P.F.; BARBOSA-FILHO, J.M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 17, p. 114-140, 2007.
- ALMEIDA, M.M.B. et al. Bioactive compounds and antioxidant activity of fresh exotic fruits from northeastern Brazil. **Food Research International**, v. 44, p.2155–2159, 2011.
- ALRASHDI, A. S. et al. Mechanisms of Gastroprotective Effects of Ethanolic Leaf Extract of *Jasminum sambac* against HCl/Ethanol-Induced Gastric Mucosal Injury in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. v. 2012, p. 1-15, 2012.
- ALQASOUMI, S. et al. Rocket “*Eruca sativa*”: a salad herb with potential gastric anti-ulcer activity. **World Journal of Gastroenterology**. v. 15, p. 1958-1965, 2009.
- ARAÚJO, T.A.S. et al. A new approach to study medicinal plants with tannins and flavonoids contents from the local knowledge. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 120, p. 72–80, 2008.
- ARIF, M.; et al. Antibacterial, antidiarrhoeal and ulcer-protective activity of methanolic extract of *Spondias mangifera* bark. **International Journal of Health Research**, v.1, n.4, p.177-182, 2008.
- BRITO, H. R. de. **Caracterização química de óleos essenciais de *Spondias mombin* L., *Spondias purpurea* L. e *Spondias* sp (cajarana do sertão)**. 2010. 68f. Dissertação (Mestre em Ciências Florestais). Universidade Federal de Campina Grande-UFCG. Patos, 2010.
- CARABALLO, A.; CARABALLO, B.; RODRÍGUEZ-ACOSTA, A. Preliminary assessment of medicinal plants used as antimalarials in the southeastern Venezuelan Amazon. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n.2, p. 186-8, 2004.
- CARVALHO, M. M. C. M. **Úlcera péptica: Etiopatogenia, diagnóstico, aspetos clínicos e tratamento**. 2013. 74f. Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2013.
- CORREIA, S. de J.; DAVID, J. P.; DAVID, J. M. Metabólitos secundários de espécies de Anacardiaceae. **Química Nova**, v. 29, n. 6, p. 1287-1300, 2006.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA. **Dispõe sobre procedimentos e métodos de eutanásia em animais e dá outras providências**. Resolução nº. 1000, de 11 de maio de 2012. Disponível em: http://ceua.prppg.ufg.br/uploads/325/original_Resolucao1000_2012CFMV.pdf?133954773 . Acesso em: 14 fev. 2014.
- COSTA, et al. A. Efeito do estágio de maturação do fruto e do tempo de pré-embebição de endocarpos na germinação de sementes de umbuzeiro (*Spondias tuberosa* Arruda). **Revista Brasileira de Fruticultura**, Jaboticabal – SP. v.23, nº 3, p. 738-741, 2001.
- CHAN, F.K; GRAHAM, D.Y. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications-review and recommendations based on risk assessment. *Alimentary pharmacology therapy*. V.19, n10, p: 1051-61, 2004.

DANTAS, A. M. **Avaliação da toxicidade e atividade antiulcerogênica das folhas de *Spondias purpurea* L.** 2012. 23f. Monografia (Graduação em Farmácia). Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2012.

FERRAZOLI, C. **Avaliação da atividade gastroprotetora do extrato metanólico e frações dos capítulos de *Eriocaulon ligulatum* VELL.(ERIOCAULACEAE).** 2008. 68f. Dissertação (Mestre em Ciências Biológicas). Universidade Estadual Paulista, Botucatu – SP, 2008.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. In: **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

GOLAN, D. E. **Princípios da Farmacologia.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

HAJDU, Z.; HOHMANN, J. An ethnopharmacological survey of the traditional medicine utilized in the community of Porvenir, Bajo Paraguá Indian Reservation, Bolivia. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, p. 838-57, 2012.

HARBORNE, B.J.; WILLIAMS, C.A. Advances in flavonoids research since. **Phytochemistry**. v.55, p: 481-504, 2000.

KLAUMANN, P.R.; WOUK, A.F.P.F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v.13, n.1, p.1-12, 2008.

LAHLOU, M. Methods to study the Phytochemistry and Bioactivity of essential oils. **Phytotherapy Research**. 18: 435 – 448, 2004.

LINS NETO, E.M.F.; PERONI, N.; ALBUQUERQUE, U.P. Traditional Knowledge and Management of Umbu (*Spondias tuberosa*, Anacardiaceae): An Endemic Species from the Semi-Arid Region of Northeastern Brazil. **Economic botany**, v. 64, p. 11-21. 2010.

LORENZI, H. **Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil.** 2002. Nova Odessa: Ed. Plantarum. p. 352, 2002.

LUCENA, R. F. P. et al. The ecological apparency hypothesis and the importance of useful plants in rural communities from Northeastern Brazil: Na assessment based on use value. **Journal of Environmental Management**, v. 96, p. 106-15, 2012.

MADSON, R.J; DEMEESTER, T.R. Importance of duodenogastric reflux in the surgical outpatient practice. **Hepatogastroenterology**. v.53, p:46:48-1999.

MORIMOTO, Y., T. et al. Effects of the new antiulcer agent KB-5492 on experimental gastric mucosal lesions and gastric mucosal defensive factors, as compared to those of teprenone and cimetidine. **Jornal Pharmacology**, v. 57, p. 495-505, 1991.

NASCIMENTO-SILVA, O.; CHINALIA, L.A.; PAIVA, J.G.A. Caracterização histoquímica dos folíolos de *Spondias tuberosa* Arruda (Anacardiaceae L.). **Revista caatinga**, v. 21, p. 62-68, 2008.

NWORU, C. S. et al. The leaf extract of *Spondias mombin* L. displays an anti-inflammatory effect and suppresses inducible formation of tumor necrosis factor- α and nitric oxide (NO). **Journal of immunotoxicology**, v. 8, n. 1, p. 10-16, 2011.

OFFIAH, V.N.; ANYANWU, I.I. Abortifacient activity of an aqueous extract of *Spondias mombin* leaves. **Journal of ethnopharmacology**, v. 26, p. 317-20, 1989.

OYAGI, A et al. Protective effects of a gastrointestinal agent containing Korean red ginseng on gastric ulcer models in mice. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. v. 10, n. 45, 2010.

PELL, S. K. **Molecular systematics of the cashew family (Anacardiaceae)**. 2004. 193f. Tese (Doutorado em Filosofia) – Department of Biological Sciences, Faculty of the Louisiana State University, Louisiana, 2004.

RANG, H. P; DALE, M. M. **Rang & Dale farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ROSA, R. L. da et al. Avaliação da atividade gastroprotetora do extrato metanólico da polpa do fruto seriguela (*spondia purpurea*) em modelos in vivo. **Nutrire**, v. 38, n. Suplemento, p. 472-472, 2013.

SCHMEDA-HIRSCHMANN, G.; YESILADA, E. Traditional medicine and gastroprotective crude drugs. **Journal of ethnopharmacology**, v.100, p: 61-66, 2005.

SANTOS, C. A. F. Dispersão da variabilidade fenotípica do umbuzeiro no semi-árido brasileiro. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**. v.32, nº 9, p. 923-930, 1997.

SANTOS, M.B. et al. Caracterização e qualidade de frutos de umbu-cajá (*Spondias tuberosa* X *S. mombin*) provenientes do recôncavo sul da Bahia. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 32, p. 1089-1097, 2010.

SANTOS, L. A. et al. Avaliação da atividade de punica granatum linnaeus contra Staphylococcus aureus isolados de mastite bovina e ação anti-inflamatória “in vivo”. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 12, n. 1, p. 775-784, 2014.

SILVA, A. S. B. D. Avaliação da atividade antinociceptiva e anti-inflamatória de Mikania lindleyana DC: validação do uso na medicina popular. Dissertação (mestrado)– Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, 2011.

SILVA JUNIOR, J. F. et al. Collecting, ex situ conservation and characterization of “caja’-umbu” (*Spondias mombin* x *Spondias tuberosa*) germplasm in Pernambuco State, Brazil. **Genetic Resources and Crop Evolution**, v. 51, p. 343–349, 2004.

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 Ceciliansa**, v.2, n.2, p: 20-22, 2010.

SOEHNLEIN, O.; LINDBOM, L. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, p. 427-439, 2010.

TONETO, M. G.; OLIVEIRA, F. J. M.; LOPES, M. H. I. Evolução histórica da úlcera péptica: da etiologia ao tratamento. **Sciencia Medica**, v. 21, p. 23-30, 2011.

VENDRUSCOLO, G. S.; RATES, S. M. K.; MENTZ, L. A. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 4, p. 361-72, 2005.

WIART, C. Medicinal plants classified in the family Anacardiaceae. *Medicinal Plants of Asia and the Pacific* (pp. 177–183). **Boca Raton, FL**: CRC Press, 2006.

VOHRA, K.; GUPTA, V. K. *Murraya koenigii* (Linn.) Spreng (Rutaceae): A precious Gift from the Nature. **International Journal of Current Pharmaceutical Research**. v. 3, n. 1, p. 18-25, 2011.