

**Universidade Estadual do Ceará
Karine Lins Leite**

**Atividade gastroprotetora de *Momordica charantia*
em modelos experimentais *in vivo***

**Fortaleza - Ceará
2004**

Ficha Catalográfica:

L 533^a Leite, Karine Lins

Atividade gastroprotetora de *Momordica charantia* em modelos experimentais *in vivo*/
Karine Lins Leite. _____ 2004.

Orientadora: Profa. Dra. Diana Célia Sousa
Nunes Pinheiro.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em
Ciências Veterinárias) - Universidade Estadual
do Ceará, Faculdade de Veterinária.

1. Gastroproteção. 2. *Momordica charantia*.
3. Úlcera. I. Universidade Estadual do Ceará,
Faculdade de Veterinária.

CDD: 636.089

Universidade Estadual do Ceará

Karine Lins Leite

**Atividade gastroprotetora de *Momordica charantia*
em modelos experimentais *in vivo***

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado acadêmico em Ciências Veterinárias da Faculdade de Veterinária, da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Ciências Veterinárias. Área de Concentração: Reprodução e Sanidade Animal.

Orientadora: Diana Célia Sousa Nunes
Pinheiro

Fortaleza – Ceará

2004

Universidade Estadual do Ceará
Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias

Título do Trabalho: Atividade gastroprotetora de *Momordica charantia* em modelos experimentais *in vivo*

Autora: Karine Lins Leite

Defesa em: 21 / 12 / 2004

Conceito obtido: Satisfatório

Banca Examinadora

Profa. Dra. Diana Célia Sousa Nunes Pinheiro
Orientadora

Profa. Dra. Adriana da Rocha Tomé
Membro da banca examinadora

Profa. Dra. Selene Maia de Moraes
Membro da banca examinadora

Dedicatória

À minha família, razão da minha existência:

a **Josias Pereira Leite**, meu pai,
à **Almerinda Melo Leite**, minha mãe, e à **Eveline Lins Leite**, minha irmã.

Agradecimentos

Quero agradecer a Deus e a Nossa Senhora por me darem prudência, sabedoria e saúde e por me permitirem a conclusão do curso.

À minha família pelo incentivo e apoio em todos os meus planos e por estarem ao meu lado cada vez que eu desejo realizar um sonho.

A Profa. Dra. Diana Célia Sousa Nunes Pinheiro por sua insistência, por sua orientação e pelo seu acompanhamento no meu desenvolvimento científico.

As professoras Selene Maia de Moraes, Teresa Neuma Albuquerque e Adriana da Rocha Tomé pela atenção e colaboração de extrema importância para a execução dos experimentos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias: professores e as secretárias.

A FUNCAP pelo apoio financeiro durante a iniciação científica e o mestrado, e pelo investimento no meu crescimento intelectual..

Aos professores e amigos Cláudio Cabral Campello, Maria Verônica Moraes Campello, Lúcia de Fátima Lopes, Virgínia Cláudia Carneiro Girão, Maria Cristina da Silva por todo apoio, amizade, pelas palavras de conforto e acima de tudo a ajuda fundamental na hora exata.

Aos amigos, Ana Kelen Felipe Lima, Giovanna Quintino Rodrigues, Vinícius Rodrigues de Castro e Silva, Diana Romão Bezerra, Cláudio Afonso Pinho Lopes, Ana Karine Rocha de Melo Leite, que compartilharam de todos os momentos de angústia, dificuldades, erros, acertos, alegrias e que passaram a ser verdadeiros irmãos.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade gastroprotetora dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *Momordica charantia* em modelos experimentais. Foram utilizados camundongos Swiss, machos, pesando 25 ± 3 g, distribuídos em grupos de 10 animais cada, mantidos em jejum prévio (18 h) com água *ad libitum*. EH e EE foram obtidos de partes aéreas de *M. charantia* e foram ministrados aos animais, 45 minutos antes da indução experimental das lesões gástricas, por via oral em dose única das diferentes concentrações (10, 50 e 100 mg/Kg). O omeprazol (20 mg/Kg) e a ranitidina (100 mg/Kg) foram utilizados como drogas de referência e a salina como controle. As lesões agudas na mucosa gástrica foram induzidas por etanol, agente necrosante, ácido acetil salicílico e indometacina. A avaliação dos tratamentos foi feita quanto ao grau das lesões atribuindo-se escores, ao teor de proteínas totais do muco ($\mu\text{g}/\mu\text{L}$, Bradford) e aos parâmetros histológicos ao microscópio óptico (H&E). Para a análise dos escores das lesões e proteínas totais utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis e para a comparação dos grupos o teste t-Student ($P < 0,05$). EH e EE conferiram gastroproteção em modelo do etanol associada aos parâmetros histológicos e bioquímicos, respectivamente, e da indometacina associada a citoproteção. EE apresentou gastroproteção tanto no modelo do ácido acetil salicílico como no do agente necrosante atribuída ao teor de proteínas do muco. A atividade gastroprotetora da *M. charantia* parece estar relacionada à presença de esteróides, em ambos os extratos, detectada na análise fitoquímica.

ABSTRACT

The aim of this work was to evaluate the gastroprotection activity of hexane (HE) and ethanol (EE) extracts of *Momordica charantia* in experimental models. It was used Swiss mice, males, weighting 25 ± 3 g, distributed into groups of ten animals each, maintained at previous fast (18 h), with water *ad libitum*. HE and EE were obtained from aerial parts of *M. charantia* and were administrated on the animals, 45 min before to experimental gastric lesions induction by oral via at single dose of the different concentrations (10, 50 and 100 mg/Kg). Omeprazole (20 mg/Kg) and ranitidine (100 mg/Kg) were used as references drugs and saline as control. The acute gastric lesions were induced by ethanol, necrosante agent, acethylsalicylic acid and indomethacin. The evaluation of the treatments was realized to the gastric lesions degree, through the scores of lesions, the total proteins of gastric mucous ($\mu\text{g}/\mu\text{L}$, Bradford) and the histopathological parameters on optical microscopy (H & E). To analyze the lesions scores and total proteins it was used Kruskal-Wallis and the comparisons between the groups it was used t-Student test ($P < 0.05$). EH and EE conferred gastroprotection in ethanol model associated with the histopathological and biochemical parameters, respectively, and indomethacin associated with citoprotection. EE presents gastroprotection in both models acethylsalicylic acid and necrosante agent, associated with the proteins of gastric mucous. The gastroprotection activity of *Momordica charantia* may be related to presence of the steroids in both extracts, detected on phytochemical analysis.

Sumário

	página
RESUMO	07
ABSTRACT	08
Lista de Abreviatura	11
Lista de Figuras e Tabelas	12
1. Introdução	14
1.2- Revisão de Literatura	15
1.2.1- Anatomia estomacal	15
1.2.2- Fisiologia estomacal	18
1.2.3- Mecanismo de proteção da mucosa	21
1.2.4- Lesões da mucosa gástrica	22
1.2.5- Tratamento das lesões gástricas	25
1.2.6- Plantas medicinais com atividade gastroprotetora	27
1.2.7- <i>Momordica charantia</i>	28
1.3- Justificativa	32
1.4- Objetivos Gerais	33
1.5- Objetivos Específicos	33
2. Material e Métodos	34
2.1. - Coleta da planta	34
2.2. - Preparo dos extratos	34
2.3- Estudo fitoquímico	35
2.4- Animais	35
2.5- Atividade anti-ulceratogênica e indução de lesões agudas na mucosa gástrica	35
2.6- Determinação das proteínas totais do muco gástrico	36
2.7 - Análise histológica do tecido gástrico	37
2.8- Análise estatística	37
3- Resultados	38

3.1- Estudo fitoquímico dos extratos hexânico e etanólico	38
3.2- Efeito dos extratos obtidos de partes aéreas de <i>M. charantia</i> sobre as lesões gástricas	38
3.2.1- Lesões induzidas por etanol	38
3.2.2- Lesões induzidas por indometacina	40
3.2.3- Lesões induzidas por ácido acetil salicílico	42
3.2.4- Lesões induzidas por agente necrosante	44
3.3- Efeito dos extratos obtidos de partes aéreas de <i>M. charantia</i> sobre o teor de proteínas totais do muco gástrico	46
3.3.1- Lesões induzidas por etanol	46
3.3.2- Lesões induzidas por indometacina	48
3.3.3- Lesões induzidas por ácido acetil salicílico	50
3.3.4- Lesões induzidas por agente necrosante	52
3.4- Efeito dos extratos obtidos de partes aéreas de <i>M. charantia</i> sobre alterações histológicas da mucosa gástrica induzidas por agentes ulcerativos	54
3.4.1- Lesões induzidas por etanol	54
3.4.2- Lesões induzidas por indometacina	57
3.4.3- Lesões induzidas por ácido acetil salicílico	60
3.4.4- Lesões induzidas por agente necrosante	63
4. Discussão	66
5. Conclusões	70
6. Perspectivas	71
7. Referências Bibliográficas	72
ANEXOS	84

Lista de Abreviaturas e/ou Símbolos

Ach- Acetilcolina

AMPC - Adenosina Monofosfato Cíclico

Ca⁺⁺ - Cálcio

Cl⁻ - Íon cloro

COX -1 - Cicloxigenase 1

COX-2 - Cicloxigenase 2

EE - Extrato etanólico de *M. charantia*

EH - Extrato hexânico de *M. charantia*

ELISA – Técnica de Imunoabsorbância ligada à enzima

H⁺ - Íon hidrogênio

HCl - Ácido clorídrico

H₂CO₃ - Ácido carbônico

HCO₃⁻ - Bicarbonato

H⁺/K⁺- ATPase – Hidrogênio Potássio Adenosina Trifosfatase, bomba de prótons

K⁺ - Íon potássio

M. charantia – *Momordica charantia*

Na⁺ - Íon sódio

nm - Nanômetros

PGs – Prostaglandinas

pH – Potencial de ionização

Receptores H₂ – Receptores histaminérgicos do tipo 2

UFC - Universidade Federal do Ceará

UECE - Universidade Estadual do Ceará

µg - Micrograma

µl - Microlitro

% - Por cento

OH⁻ - Hidroxila

Lista de Figuras e Tabelas

	página
Figura 1: Anatomia estomacal	15
Figura 2: Corte transversal anatômico do estômago com destaque microscópico	16
Figura 3: Mediadores da secreção gástrica interagindo com receptores da célula parietal.	19
Figura 4: Mecanismo de proteção contra ulcerações gastroduodenais.	22
Figura 5: Planta: <i>Momordica charantia</i>	29
Figura 6: Aspectos histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico e etanólico de <i>M. charantia</i> e submetidos à indução de lesão por etanol.	55
Figura 7: Aspectos histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico e etanólico de <i>M. charantia</i> e submetidos à indução de lesão por indometacina .	58
Figura 8: Aspectos histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico e etanólico de <i>M. charantia</i> e submetidos à indução de lesão por ácido acetil salicílico.	61
Figura 9: Aspectos histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico e etanólico de <i>M. charantia</i> e submetidos à indução de lesão por agente necrosante.	64
Tabela 1: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de <i>M. charantia</i> sobre os escores de lesões gástricas induzidas por etanol.	39
Tabela 2: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de <i>M. charantia</i> sobre os escores de lesões gástricas induzidas por indometacina.	41
Tabela 3: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de <i>M. charantia</i> sobre os escores de lesões gástricas induzidas por ácido acetil salicílico.	43
Tabela 4: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de <i>M.</i>	45

charantia sobre os escores de lesões gástricas induzidas por agente necrosante.

Tabela 5: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* sobre o teor de proteínas totais do muco gástrico de camundongos submetidos à indução de lesão gástrica por etanol. 47

Tabela 6: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* sobre o teor de proteínas totais do muco gástrico de camundongos submetidos à indução de lesão gástrica por indometacina. 49

Tabela 7: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* sobre o teor de proteínas totais do muco gástrico de camundongos submetidos à indução de lesão gástrica por ácido acetil salicílico. 51

Tabela 8: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* sobre o teor de proteínas totais do muco gástrico de camundongos submetidos à indução de lesão gástrica por agente necrosante. 53

Tabela 9: Parâmetros histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* e submetidos à indução de lesão por etanol. 56

Tabela 10: Parâmetros histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* e submetidos à indução de lesão por indometacina. 59

Tabela 11: Parâmetros histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* e submetidos à indução de lesão por ácido acetil salicílico. 62

Tabela 12: Parâmetros histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* e submetidos à indução de lesão por agente necrosante. 65

1 - Introdução

Problemas gástricos como gastrites, úlceras e câncer acometem humanos, mamíferos e aves, e ocorrem devido a um desequilíbrio entre fatores ofensivos, como ácido clorídrico e pepsina, e fatores defensivos, como a secreção de muco e prostaglandinas (SAIRAM *et al.*, 2002).

Dentre as espécies animais acometidas por úlceras pépticas podemos citar caninos, felinos, eqüinos, suínos e ruminantes. Sua etiologia deve-se ao emprego de drogas antiinflamatórias não esteroidais, ao estresse e às infecções bacterianas.

O tratamento dessas patologias é realizado utilizando drogas sintéticas que diminuem a síntese de ácido clorídrico (HCl) ou estimulam a secreção do muco gástrico (SPINOSA *et al.*, 1999). Entretanto, muitos efeitos colaterais são observados.

As plantas medicinais têm estimulado pesquisas que visam o isolamento de novos princípios ativos, que possam ter ação eficaz no tratamento de úlceras pépticas (ALKOFAHI & ATTA, 1999; GONZALES *et al.*, 2000).

A *Momordica charantia* (Melão-de-São-Caetano) é uma trepadeira muito encontrada nos trópicos e em grande abundância no Nordeste brasileiro. Vem sendo utilizada como remédio popular para diversas doenças. Várias propriedades medicinais vêm sendo descritas tais como: hipoglicemiante (BAILEY *et al.*, 1985; DAY *et al.*, 1990; SHIBIB *et al.*, 1993; ALI *et al.*, 1993; CAKICI *et al.*, 1994; SARKAR *et al.*, 1996; JAYASOORIYA *et al.*, 2000), antibacteriana (KHAN *et al.*, 1998), antiviral, anti-HIV (LEE-HUANG *et al.*, 1995; GROVER & YADAV, 2004), antiulceratogênica (GÜRBÜZ *et al.*, 2000), anti-helmíntico (YESILADA *et al.*, 1999 a).

Ensaios preliminares com o extrato etanólico bruto de suas folhas (LEITE *et al.*, 2002) demonstrou uma boa atividade gastroprotetora em lesões induzidas por etanol. Entretanto, faz-se necessário o estudo mais aprofundado dessa ação frente a diferentes modelos de indução. Esses resultados poderão contribuir para o desenvolvimento de novos fitoterápicos.

1.2- Revisão de Literatura

1.2.1- Anatomia Estomacal

O estômago é considerado a grande dilatação do canal alimentar e está localizado entre o esôfago e o intestino delgado (GETTY, 1986). Divide-se anatomicamente em cinco regiões: cárdia, fundo, corpo, antro e piloro (TWEDT & MAGNE, 1992) (Figura 1). O *cárdia* é uma pequena porção do estômago imediatamente dorsal a junção gastroesofágica. A porção proximal do estômago que se estende abaixo do nível da junção gastroesofágica é chamada de *fundo*, o restante ao longo da menor curvatura (*incisura angularis*) é o *corpo*, e a porção distal a este ângulo é chamada de *antro* (ROBBINS, 1994). Localizado entre o antro e o duodeno existe um esfíncter anatômico, o *piloro* (TWEDT & MAGNE, 1992).

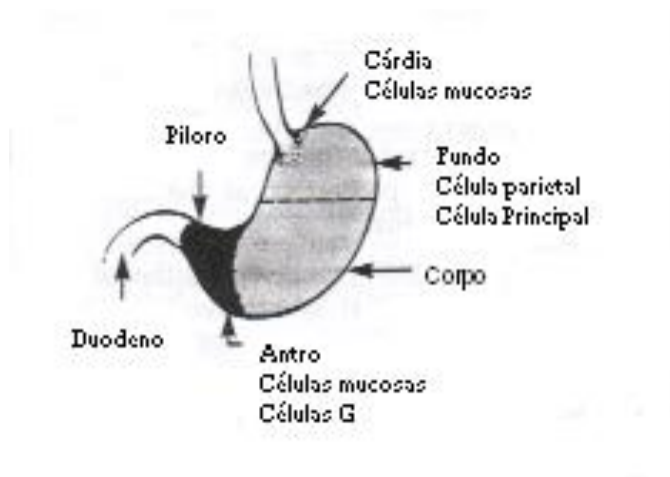


Figura 1: Anatomia estomacal. Fonte: ROBBINS, 1994.

A mucosa e parte da submucosa possuem tortuosas dobras gástricas orientadas paralelamente ao longo do órgão, estas variam inversamente de acordo com a distensão do estômago (BANKS, 1993). Essas numerosas invaginações da superfície da mucosa formam as fossetas gástricas (TWEDT & MAGNE, 1992), que são pequenas depressões onde se localizam as glândulas

gástricas (BANKS, 1993) (Figura 2). Mitoses são extremamente comuns nesta região, renovando as células superficiais descamadas aproximadamente uma vez a cada dois a seis dias (ROBBINS, 1994). Células epiteliais colunares simples estendem-se revestindo toda a mucosa gástrica. Estas células produzem uma camada de muco que lubrifica e protege a mucosa gástrica da ação do ácido clorídrico e das enzimas digestivas (TWEDT & MAGNE, 1992).

A lâmina própria da mucosa possui vários linfócitos, macrófagos e células plasmáticas provocando uma hiperplasia (BANKS, 1993).

No estômago são encontradas três tipos de regiões glandulares: a cárdica, a fúndica, e a pilórica. As glândulas gástricas em cada região abrem-se na base das fossetas gástricas e estendem-se profundamente na mucosa (TWEDT & MAGNE, 1992).

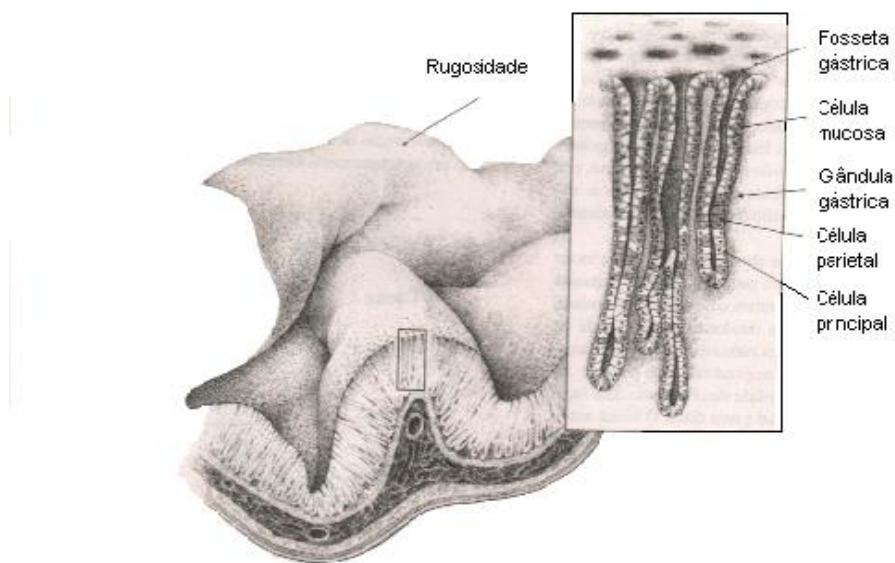


Figura 2: Corte transversal anatômico do estômago com destaque microscópico.

Fonte: ETTINGER, 1992.

Na região glandular cárdica, as glândulas são encontradas em uma zona estreita ao redor do cárdia, são compostas de células epiteliais mucosas, e funcionam secretando muco para lubrificação (TWEDT & MAGNE, 1992).

A região glandular fúndica compreende a maior área, incluindo o fundo e o corpo do estômago. Estas glândulas atuam na digestão produzindo ácido clorídrico e pepsinogênio. Os quatro tipos colunares que compõem as glândulas fúndicas são células principais, células parietais, células mucosas e células argentafins. As células mucosas são relativamente poucas em número e são encontradas na região basal das glândulas (TWEDT & MAGNE, 1992).

As células principais estão em concentração mais elevada na base da glândula (TWEDT & MAGNE, 1992) e são responsáveis pela secreção de enzimas proteolíticas, pepsinogênio I e II, que são uma forma de co-enzima (ROBBINS, 1994). Ultraestruturalmente, na porção apical, possuem vários complexos de golgi repletos de grânulos que são secretados por um processo de exocitose quando estimulados pelo influxo de cálcio. Na parte basal, as células apresentam vários retículos endoplasmático rugosos e ribossomos livres (BANKS, 1993).

As células parietais (células oxintícas) estão espalhadas na porção média da glândula e são responsáveis pela secreção de ácido clorídrico (TWEDT & MAGNE, 1992), podem também secretar um fator intrínseco necessário para absorção de vitamina B₁₂ (BANKS, 1993). Estas células são distinguidas das outras pela coloração rosa que seu citoplasma assumem, em cortes histológicos corados por hematoxilina-eosina (BANKS, 1993). Na sua membrana citoplasmática encontra-se uma bomba de prótons, hidrogênio-potássio adenosina trifosfatase (H^+/K^+ -ATPase), responsável pelo transporte ativo do íon hidrogênio (H^+) em troca de um íon potássio (K^+) (ROBBINS, 1994).

As células argentafins são células endócrinas espalhadas entre as glândulas gástricas, e contêm grânulos que armazenam serotonina, uma potente substância vasoconstritora (TWEDT & MAGNE, 1992). São responsáveis também pela secreção de motilina, glucagon pancreático, colecistocinina, peptídeo intestinal vasoativo, somatostatina, gastrina, neurotensina, secretina e enteroglucagon (BANKS, 1993).

As glândulas pilóricas são encontradas na região antral do estômago. O principal tipo celular é a célula mucosa. Na região glandular média existem muitas células que contêm gastrina (células G). As células G possuem forma piramidal e estendem longos processos dentro do lúmen gástrico para detectar a natureza e pH do conteúdo gástrico. Sob estimulação, o hormônio gastrina um potente estimulador para secreções de ácido clorídrico, é liberado. Abaixo das glândulas repousa a lâmina própria, a porção de tecido conjuntivo da camada mucosa gástrica. Espalhados entre lâmina própria e submucosa estão numerosos mastócitos, que atuam como mediadores da secreção gástrica (TWEDT & MAGNE, 1992).

1.2.2- Fisiologia Estomacal

O estômago apresenta três funções importantes. Fornece um reservatório ajustável, adaptando-se rápida e marcadamente em volume com o aporte de alimento, sem o desenvolvimento de pressão intragástrica excessiva. Mistura os conteúdos gástricos com secreção gástrica (TWEDT & MAGNE, 1992) e libera, controladamente, o seu conteúdo para o duodeno, em humanos e animais monogástricos como cão, gato e camundongo (DUKES, 1993).

Em relação à função mecânica o estômago pode ser dividido em três zonas. A porção dorsal, ou *fundo*, está envolvida com a recepção e armazenamento do alimento. O corpo, ou *corpus*, é responsável por misturar os alimentos com o suco gástrico. O antro, ou *antrum* é a bomba gástrica e regula a propulsão do alimento em direção ao duodeno através do esfíncter pilórico (DUKES, 1993).

O estômago secreta ácido clorídrico, pepsinogênio, gastrina, eletrólitos, e muco para dentro do lúmen. Estas secreções são reguladas por estimulantes e inibidores neurais e hormonais (TWEDT & MAGNE, 1992).

Há três caminhos distintos que são capazes de estimular a secreção gástrica. As substâncias agem com mediadores químicos, ligam-se aos receptores da membrana da célula parietal e assim estimulam-na (BOOTHE, 1999). As

substâncias atingem as células parietais por diferentes vias. A acetilcolina (ACh) é liberada dos neurônios colinérgicos (DUKES, 1993), através da via neuroendócrina, interage com receptores muscarínicos locais nas células parietais (WOLFE *et al.*, 1989; BOOTHE, 1999). A substância endócrina, gastrina, é liberada pelas células G da área glandular pilórica para a circulação sangüínea, onde torna a atingir a célula parietal (DUKES, 1993) interagindo com receptores de gastrina (WOLFE *et al.*, 1989; BOOTHE, 1999). A substância parácrina, histamina, é liberada pelos mastócitos localizados na lâmina própria da mucosa (DUKES, 1993) e interagem com receptores histaminérgicos do tipo 2 (H_2) (WOLFE *et al.*, 1989; BOOTHE, 1999).

Os mensageiros intracelulares estimulam a secreção gástrica de forma variada que depende do receptor que foi estimulado (Figura: 3). A gastrina, a Ach e drogas colinérgicas agem através do aumento de cálcio intracelular, provavelmente pelo influxo ativo de cálcio através dos canais presentes na membrana celular (WOLFE *et al.*, 1989; BOOTHE, 1999). A histamina age através de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) (DUKES, 1993). O aumento dos níveis de AMPc promove mobilização dos estoques intracelulares de cálcio (Ca^{++}) viabilizando a secreção glandular (SPINOSA *et al.*, 1999). Esses dois mensageiros intracelulares interagem em cada via com um intermediário comum para promover potencialização da secreção ácida (DUKES, 1993).

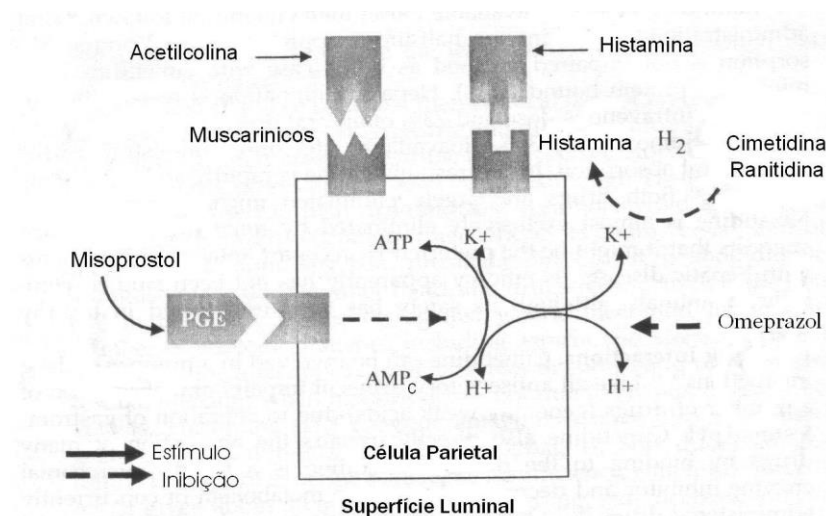


Figura 3: Mediadores da secreção gástrica interagindo com receptores da célula parietal. Fonte BOOTHE, 1999.

A secreção de ácido clorídrico (HCl) a nível celular requer energia, porque o ácido é movido contra um gradiente de concentração. Para cada H^+ secretado resta um OH^- que pode ser neutralizado através da anidrase carbônica. O dióxido de carbono formado dentro da célula é hidratado passando a ácido carbônico (H_2CO_3) através da ação da anidrase carbônica. O ácido carbônico é dissociado em H^+ e bicarbonato (HCO_3^-) formando um tampão para os excessos de OH^- . O movimento para dentro e para fora da célula ocorre de uma maneira previsível. Os íons cloro (Cl^-) difundem da circulação sangüínea para dentro da célula, o H^+ disponível liga-se ao Cl^- e estes ativamente são transportados para o lúmen gástrico. Este transporte ativo é realizado em troca dos íons sódio (Na^+) existente no tubo digestivo. Os íons sódio são transportados ativamente através da membrana em troca de K^+ . Os íons potássio são transportados passivamente em troca de HCO_3^- . Dessa forma, através do transporte ativo e passivo associado a secreção de HCl ocorre a manutenção do equilíbrio eletrolítico celular (BANKS, 1993).

A secreção gástrica ocorre em quatro fases: cefálica, gástrica, intestinal e basal (BOOTHE, 1999). Na fase cefálica a secreção gástrica é estimulada pela expectativa, visão, sabor, aroma e passagem do alimento pela orofaringe. Áreas corticais do cérebro medeiam esta fase através de fibras vagais eferentes, que terminam em células G secretoras de gastrina, células parietais e células principais. Portanto o estímulo vagal libera gastrina, ácido clorídrico e pepsinogênio (TWEDT & MAGNE, 1992). A fase gástrica ocorre como resultado da presença de alimento no estômago, inclui reflexos neurais vagais e locais que respondem à distensão gástrica. Ocorre também uma resposta dos quimiorreceptores presentes nas células G aos peptídios ou aos aminoácidos presentes no estômago. O resultado final é que tanto a gastrina como a ACh estimulam as células parietais a secretar íon (H^+) (DUKES, 1993). Na fase intestinal ocorre uma auto-regulação da atividade gástrica. A presença do alimento no intestino delgado estimula a secreção ácida através do refelexo enterogástrico. Várias substâncias estimulam à ação da secretina e colecistocinina que antagonizam os efeitos da gastrina (BANKS, 1993). A quarta fase é a basal que

ocorre na ausência de estímulos externos e varia de acordo com o ciclo circadiano de cada espécie (WOLFE *et al.*, 1989; BOOTHE, 1999).

1.2.3- Mecanismo de proteção da mucosa

No estômago, em condições fisiológicas, existe um equilíbrio entre os fatores agressores e os mecanismos gastroprotetores (FORSELL, 1988). Como a concentração do íon (H^+) no lúmen é muitas vezes maior do que na lâmina própria, ocorrem alguns mecanismos que evitam a difusão da volta do íon para os tecidos ao redor. O primeiro é que a resistência elétrica da membrana celular apical e os complexos juncionais da área glandular gástrica própria são extremamente altos. Essa resistência, mais o potencial elétrico negativo do lúmen, restringe o movimento passivo do íon (H^+). Segundo, o muco é secretado pelas células superficiais e colo gástrico em resposta a ACh e estimulação mecânica para formar uma camada não transponível adjacente à mucosa. Terceiro, os íons bicarbonato são secretados pela superfície epitelial e se tornam retidos no gel mucoso (DUKES, 1993). Quarto, a barreira epitelial gástrica composta por fosfolípidos ativos, lipoproteínas da membrana celular previne o retorno por difusão do íon (H^+) (Figura: 4) (BOOTHE, 1999).

Outros mecanismos de defesa que previnem e reparam os danos da mucosa gástrica são: o fluxo sanguíneo da mucosa, que promove o fornecimento de nutrientes e oxigênio para as células e remove os íons (H^+) que penetram na barreira, a rápida replicação das células epiteliais da mucosa e a produção de agentes citoprotetores. A secreção local de prostaglandina E_2 é um importante mecanismo de defesa porque aumenta a produção de muco e bicarbonato, o fluxo sanguíneo e a reepitelização. Promove também produção local de fatores sulfidrílicos que agem diminuindo a produção de radicais livres que promovem o dano celular (Figura: 4) (SZELENYI *et al.*, 1986; BOOTHE, 1999).

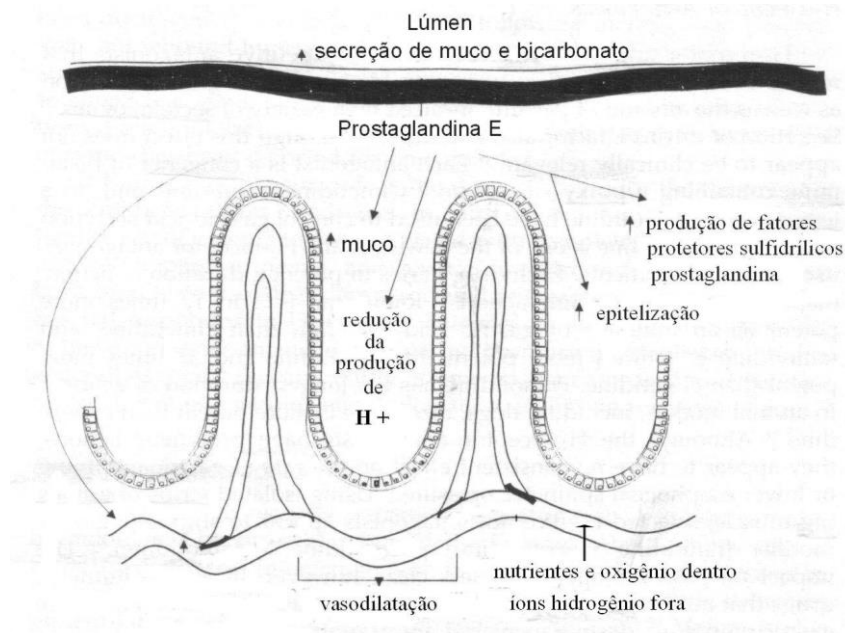


Figura 4: Mecanismo de proteção contra ulcerações gastroduodenais.

1.2.4- Lesões da mucosa gástrica

As lesões gástricas ocorrem devido a um desequilíbrio entre fatores ofensivos e fatores defensivos (SAIRAM *et al.*, 2002). O dano é provocado quando a mucosa perde a habilidade de proteger-se através das secreções de bicarbonato e muco bem como de promover uma nova epiteliação (BOOTHE, 1999). A difusão de retorno do ácido luminal para a mucosa é crucial na patogênese da lesão. A ação tóxica de muitos agentes endógenos e exógenos pode alterar os mecanismos de defesa, aumentando deste modo a permeabilidade da mucosa ao ácido (TWEDT & MAGNE, 1992). Com o aumento da entrada de ácido, ocorre uma cadeia de eventos (TWEDT & MAGNE, 1992), começando com lesão direta da mucosa e seguindo por destruição da submucosa (LIPTAK *et al.*, 2001). Os mastócitos na submucosa e lâmina própria degranulam e liberam histamina quando em contato com o ácido. A histamina liberada estimula a secreção celular parietal de ácido clorídrico, assim como inflamação local e edema agudo. O ácido pode ainda lesionar vasos sangüíneos e estimular nervos da parede gástrica, provocando contrações musculares exacerbadas (TWEDT & MAGNE, 1992).

A alteração no fluxo sanguíneo da mucosa é outro fator de grande importância na gênese das injúrias gástricas. O fluxo sanguíneo pode ser severamente alterado por ação de drogas, como o ácido acetil salicílico, etanol e pela entrada de agentes luminiais, como ácido e pepsina (ROBBINS, 1994). A cicatrização das lesões fica comprometida devido à redução do fluxo sanguíneo na mucosa causada por estes agentes (BOOTHE, 1999).

As drogas antiinflamatórias não esteroidais tais como, indometacina, ibuprofen e ácido acetil salicílico, causam lesões na mucosa gástrica (TWEDT & MAGNE, 1992) por agirem bloqueando tanto a ciclooxigenase 1 (COX-1), que age na síntese das prostaglandinas (PGs), importante nos mecanismos fisiológicos renais, gastrointestinais e vasculares, como a ciclooxigenase 2 (COX-2), que leva a síntese de (PGs) que participam de eventos inflamatórios patológicos. Esse fato faz com que ocorram muitos efeitos colaterais como as gastrites difusas, erosões gástricas, ulcerações, gastroenterite hemorrágica fatal, insuficiência renal aguda, injúrias renais crônicas (SPINOSA *et al.*, 1999). O ácido acetil salicílico ainda provoca uma perda da característica hidrofóbica do muco gástrico, a qual confere proteção às células epiteliais. Quando em meio ácido, o ácido acetil salicílico torna-se lipossolúvel e dessa forma consegue atravessar por difusão a membrana das células epiteliais. No interior das células em pH neutro se ioniza, torna-se solúvel em água, acumula-se e causa modificação na característica do muco (HOCHAIN *et al.*, 2000).

Estudos experimentais têm demonstrado que a geração de radicais livres é importante na patogênese de lesões gástricas agudas induzidas por etanol (LA CASA, 2000). O etanol causa diminuição dos níveis de proteína gástrica e aumenta a quantidade de radicais livres, que medeiam à injúria no tecido estimulando a peroxidação dos lipídios, danos na membrana celular através da coagulação de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos (AL-SHABANAH *et al.*, 2000). Com a oxidação dos lipídios há formação de compostos, que recrutam por quimiotaxia as células polimorfonucleadas para o local intensificando o processo

inflamatório (LA CASA, 2000). As lesões histopatológicas mais evidenciadas são congestão, edema, hemorragia, erosão e necrose (AL-SHABANAH *et al.*, 2000).

As úlceras gastrointestinais parecem ocorrer em várias espécies de animais. Têm sido documentadas em cães, gatos e todas as espécies domésticas de animais de grande porte. Uma doença de grande importância quando se trata de mamíferos de zoológico e de raposas silvestres, que estão em reabilitação em cativeiro (PAPICH, 1993). Em cães, as causas mais comuns de úlceras gastroduodenais são neoplasias, doenças hepáticas, gastroenterites e uso de drogas antiinflamatórias não esteroidais. Os felinos parecem não ser frequentemente acometidos. Existem poucos relatos na literatura e sua etiologia não está bem esclarecida (LIPTAK *et al.*, 2001).

O estresse vem sendo outro fator importante para o aparecimento de úlceras pépticas em animais domésticos. Bovinos submetidos a situações estressantes, como: desmame precoce, cirurgias, transporte e parto, tornam-se susceptíveis ao desenvolvimento de ulcerações na mucosa do abomaso. Cães e gatos também são acometidos por gastrite e úlceras por estresse, principalmente por serem criados em espaços limitados (ARAÚJO & FERREIRA, 2002), bem como os eqüinos, principalmente aqueles usados para a prática do hipismo e corridas (TARANTO, 2002).

Estudos realizados demonstraram que a administração de epinefrina em cães aumenta a secreção gástrica, diminuiu o pH estomacal e aumentou a concentração sérica de gastrina. Nos suínos foi observado aumento na concentração sérica de gastrina e diminuição do pH e da secreção gástrica, onde se observou a suscetibilidade ao estresse dessas espécies (MAROLF, 1993).

Somando-se ao aumento da secreção de ácido e pepsina, a redução da resistência da mucosa às infecções bacterianas pode estar ligada a patogênese das úlceras gastroduodenais (AKAH *et al.*, 1998).

1.2.5- Tratamento das lesões gástricas

O tratamento das úlceras consiste na eliminação da dor, na cicatrização das lesões e na prevenção do aparecimento de novas lesões (BERARDI, 1986; ALBIERO *et al.*, 2002). Os agentes terapêuticos usados para o controle ou tratamento de gastrites ou úlceras são inibidores da secreção gástrica ou citoprotetores (BOOTHE, 1999).

Os antiácidos neutralizam quimicamente o ácido clorídrico presente no lúmen, gerando íons cloro, água e dióxido de carbono (BRUTON, 1995; BOOTHE, 1999). O hidróxido de alumínio pode ainda inativar a pepsina, ligar-se aos sais biliares e induzir a síntese local de protetores da mucosa (SZELENYI *et al.*, 1986; VERGIN *et al.*, 1990; BOOTHE, 1999). Entretanto, o hidróxido de alumínio pode causar constipação e diminuir a absorção de fosfato devido à formação de fosfato de alumínio no intestino, sua administração prolongada pode causar uma hipofosfatemia (BOOTHE, 1999). O hidróxido de magnésio é mais efetivo no aumento do pH estomacal do que o hidróxido de alumínio (MORRISSEY *et al.*, 1974; BOOTHE, 1999). Os sais de magnésio têm uma ação laxativa, são solúveis, mas inabsorvíveis no intestino o que provoca a retenção de água e conseqüente diarreia (BOOTHE, 1999). As apresentações farmacêuticas combinam os dois sais para reduzir esses efeitos (RANG *et al.*, 2001). A desvantagem do uso dos antiácidos é sua administração oral continuada, acarretando na limitação da sua prescrição (PAPICH, 1993).

Os antagonistas histaminérgicos do tipo H_2 agem competindo com a histamina em todos os receptores H_2 (Figura: 3), mas seu uso clínico visa somente a inibição da secreção gástrica (RANG *et al.*, 2001). A célula parietal é estimulada a secretar ácido via ativação de três receptores: da acetilcolina, da gastrina e da histamina, mas o bloqueio de um dos seus receptores reduz significativamente a secreção ácida (PAPICH, 1993). Estes agentes reduzem os níveis de pepsina e o volume do suco gástrico, mas não bloqueiam a estimulação basal, provocada pela presença de alimento no estômago (RANG *et al.*, 2001). A cimetidina foi o primeiro medicamento a ser utilizado no tratamento da hipersecreção gástrica (SPINOSA *et*

al., 1999). A utilização prolongada deste fármaco causou ginecomastia em homens, que provavelmente está relacionado a sua afinidade por receptores androgênicos. A cimetidina inibe ainda o citocromo P-450 retardando o metabolismo hepático de algumas drogas. Por apresentar menor ocorrência de efeitos colaterais a ranitidina tem sido a droga de eleição (RANG *et al.*, 2001).

Os inibidores da bomba de prótons agem bloqueando reversivelmente a bomba de prótons localizada na membrana das células parietais responsáveis pela secreção de HCl, chamada H^+/K^+ -ATPase (Figura: 3) (SPINOSA *et al.*, 1999). Inibem a estimulação basal da secreção gástrica. São inativados em pH neutro e se acumulam nos canalículos das células parietais preferencialmente em áreas de pH muito baixo. O omeprazol é administrado oralmente e reduz o pH rapidamente (RANG *et al.*, 2001). Uma importante diferença entre o omeprazol e os antagonistas histaminérgicos do tipo H_2 é seu longo tempo de ação. Nos cães, o omeprazol é dez vezes mais potente que a cimetidina (WALLMARK, 1986; PAPICH, 1993). O omeprazol é metabolizado pelo fígado, ele inibe a atividade de algumas enzimas do citocromo P-450, interferindo em certas reações que comprometem o metabolismo de diversas drogas (MATON, 1991; PAPICH, 1993). Os efeitos colaterais são incomuns, mas pode ocorrer diarreia, ginecomastia, sonolência, dores musculares e confusão mental (RANG *et al.*, 2001).

Alguns agentes denominados citoprotetores podem aumentar os mecanismos protetores da mucosa e/ou promover uma barreira física sobre a superfície da úlcera. O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E_1 . Inibe a secreção basal de HCl devido a uma ação direta sobre as células parietais. Aumenta o fluxo sanguíneo da mucosa aumentando a secreção de muco e bicarbonato (RANG *et al.*, 2001). Promove também uma estabilização dos mastócitos lesados no processo de ulceração (JONES *et al.*, 1989; BOOTHE, 1999). Porém possui como efeito colateral o aumento da motilidade uterina e intestinal (SPINOSA *et al.*, 1999).

1.2.6- Plantas medicinais com atividade gastroprotetora

Os efeitos indesejáveis das drogas sintéticas utilizadas nos tratamentos de úlceras têm estimulado pesquisas que visam ao isolamento de novos princípios ativos, obtidos a partir de plantas medicinais (ALKOFAHI & ATTA, 1999; GONZALES *et al.*, 2000).

A atividade antiulceratogênica de várias plantas vem sendo estudada. A *Diodia sarmentosa* (toda a planta), a *Cassia nigricans* (folhas), a *Ficus exasperata* (folhas) e a *Synclisia scabrida* (folhas), quatro plantas tradicionais da Nigéria, demonstraram uma significativa atividade antiulceratogênica dose-dependente (AKAH *et al.*, 1998). As folhas e os frutos da *Sapindus saponaria*, planta encontrada no Norte, Nordeste e Centro-Oeste do Brasil, demonstraram um bom potencial antiulceratogênico em úlcera induzidas por estresse (ALBIERO *et al.*, 2002). O uso do extrato metanólico de *Embllica officinalis* demonstrou um aumento na secreção de muco e uma diminuição na secreção de ácido gástrico e pepsina em ratos tratados duas vezes ao dia durante cinco dias consecutivos (SAIRAM *et al.*, 2002). O óleo essencial de *Lippia sidoides* apresentou efeito gastroprotetor em modelo experimental de lesões gástricas induzidas por etanol (MONTEIRO, 2003).

A atividade gastroprotetora das plantas medicinais pode ser atribuída a vários compostos químicos isolados de muitas espécies vegetais. Os flavonóides, os esteróides, os triterpenóides e as saponinas são exemplos de substâncias químicas que apresentam atividade protetora da mucosa gástrica (SOUCCAR, 2002).

Os flavonóides são um heterogêneo grupo de componentes fenólicos, dotados de várias atividades biológicas, incluindo as atividades imunomoduladora, antiinflamatória e antioxidante (IELPO *et al.*, 2000).

Muitos flavonóides isolados de plantas medicinais apresentam atividade gastroprotetora. A rutina, um flavonóide natural, é conhecido por sua atividade antiinflamatória e vasoativas, diminuindo a permeabilidade capilar, causando uma vasoconstrição periférica e inibindo o fator de agregação plaquetária. Este composto consegue prevenir ulcerações na mucosa gástrica por ser um

importante agente anti-peroxidação lipídica e antioxidante (LA CASA *et al.*, 2000).

A quercetina, o flavonóide mais abundante na dieta humana, apresenta atividade gastroprotetora atribuída as suas propriedades antioxidante, antiinflamatória e anti-histamínica (LA CASA *et al.*, 2000).

Esteróides isolados do extrato metanólico de *Hippocratea exelsa*, demonstraram uma boa atividade gastroprotetora frente a lesões induzidas por etanol, ácido acetil salicílico mais ácido clorídrico, indometacina mais histamina. Eles não inibiram a secreção gástrica, mas elevaram os níveis de prostaglandina. Para que ocorra uma atividade antiulceratogênica os esteróides e triterpenóides devem apresentar na sua estrutura um grupo hidroxil livre ou derivado na posição C-3 (NAVARRETE *et al.*, 2002).

Os esteróides também apresentam outras atividades como antioxidante, observada no extrato das folhas de *Bauhinia monandra* (ARGOLO *et al.*, 2004), antiinflamatória tópica do extrato hexânico de *Tillandsia streptocarpa* (DELAPORTE *et al.*, 2004).

A atividade gastroprotetora do extrato aquoso de *Pteleopsis subserosa* foi atribuída a saponinas e triterpenóides (DE PASQUALE *et al.* 1995). A propriedade de formar uma camada protetora sobre a mucosa gástrica pode ser o possível mecanismo gastroprotetor das saponinas e triterpenóides. O extrato metanólico desta planta também reduziu as lesões gástricas, aumentou a síntese de muco e apresentou atividade bactericida *in vitro* contra cepas de *H. pylori* (GERMANÓ *et al.*, 1998).

1.2.7- *Momordica charantia*

A *M. charantia* é uma trepadeira pertencente à família Cucurbitaceae sendo comumente conhecida no Inglês como “bitter melon”, melão amargo (GROVER & YADAV, 2004). No Brasil foi denominada popularmente como melão-de-são-caetano, erva-de-lavadeira, erva-de-são-vicente, fruta-de-cobra e melãozinho (SOUZA, 2001).

A *Momordica* possui folhas com bordas pontiagudas que dão a impressão de terem sido mordidas. Todas as partes da planta, incluindo os frutos, possuem sabor amargo. Os frutos são de formato retangular e se assemelham a um pequeno pepino, quando jovens são de coloração verde esmeralda e passando a amarelo alaranjado quando maduros (GROVER & YADAV, 2004) (Figura 5).



Figura 5: *Momordica charantia*.

A *M. charantia* é encontrada nas áreas tropicais da Ásia, América do Sul, África e Caribe, aonde vem sendo cultivada e utilizada para tanto para o consumo bem como remédio popular. Muitos países em desenvolvimento como Brasil, China, Colômbia, Cuba, Guiana, Haiti, Índia, México, Nova Zelândia, Nicarágua, Panamá e Peru têm utilizado a planta tradicionalmente como medicamento (SATYAWATI *et al*, 1987; YESILADA *et al.*, 1999 a; GROVER & YADAV, 2004).

A *M. charantia* possui glicosídeos, saponinas, alcalóides, óleos fixos, triterpenos, proteínas e esteróides que são os responsáveis por suas ações biológicas (RAMAN & LAU, 1996). Vários constituintes fitoquímicos têm sido isolados de todas as partes da planta, sendo estes **momorcharins**, **momordicilin**, **momordenol**, **momordicins**, **momordicinin**, **momordin**,

momordolol, charantin, charine, cryptoxanthin, cucurbitins, cucurbitacins, cucurbitanes, cycloartenols, diosgenin, ácido elaeostearico, erythrodiol, ácido galacturônico, ácido gentísico, goyaglycosides, goyasaponins e multiflorenol (HUSAIN *et al.*, 1994; XIE *et al.*, 1998; YUAN *et al.*, 1999; PARKASH *et al.*, 2002; MURAKAMI *et al.*, 2001).

Os frutos verdes da planta são uma boa fonte de vitamina C, vitamina A, ferro e fósforo (GROVER & YADAV, 2004). Apresentam também uma mistura de saponinas esteroidais conhecidas como charantia, peptídeos semelhantes a insulina e alcalóides (RAMAN & LAU, 1996) que são os responsáveis pela atividade hipoglicemiante e antihiperglicêmica (ALI *et al.*, 1993). Dos frutos da *M. charantia* foi isolada a proteína MAP30, a qual foi atribuída a atividade anti-tumoral *in vitro*, observada em certas linhagens celulares (RYBAK *et al.*, 1994) e atividade anti-HIV (ROSS, 1999). Observou-se *in vitro* uma atividade antibacteriana contra *Helicobacter pylori* quando se utilizou o extrato obtido dos frutos de *M. charantia* (YESILADA, *et al.*, 1999 b).

As folhas apresentam vários esteróides e proteínas como constituintes, o **octasone, 1-triacontanol, 7-stigmasten-3 β -ol, 7,25-stigmastadien-3 β -ol, 5,25-stigmastadien-3 β -ol glucosídeo, fitosfingosine, momordicine I, II, III** (SCARTEZZINI & SPERONI, 2000).

Os extratos das folhas (aquoso, etanólico e metanólico) de *M. charantia* têm demonstrado clinicamente e experimentalmente uma atividade antimicrobiana de largo espectro de ação (KHAN, 1998). *In vitro*, apresentou ação contra *Escherichia coli*, *Salmonella paratyphi*, *Shigella dysenterae* e *Streptomyces griseus* (OMOREGBE *et al.*, 1996; OGATA *et al.*, 1991), observou-se também um aumento na resistência a infecções virais (CUNNICK *et al.*, 1990).

A *M. charantia* tem demonstrado uma boa atividade antiulceratogênica frente a diferentes modelos de indução de úlceras. Em um estudo realizado onde foi utilizada a momordin Ic (10 mg/ Kg, P.O.) verificou-se uma gastroproteção frente a indução por etanol (MATSUDA *et al.*, 1999). O extrato etanólico dos frutos demonstrou em ratos uma atividade antiulceratogênica significativa contra úlceras induzidas por etanol e etanol mais ácido clorídrico (GURBUZ *et al.*, 2000).

No Nordeste brasileiro a *M. charantia* é encontrada em abundância e foram descritas onze espécies que são próprias da região (www.umbuzeiro.cnip.org.br). Muitas pesquisas têm sido feitas com essas espécies, suas folhas foram utilizadas oralmente na forma de infusão e cozimento como antidiarréico e anti-reumático (MATOS, 1997). O extrato etanólico das folhas demonstrou atividade contra o *Haemonchus contortus*, nematóide comum em caprinos (BATISTA *et al.*, 1999), atividade contra lesões gástricas induzidas experimentalmente por etanol (LEITE *et al.*, 2002), atividade antiinflamatória em modelos experimentais (FARIAS, 2003), antifúngica contra *Microsporum canis* em camundongos e coelhos tratados durante cinco dias consecutivos (BRAGA, 2003).

Em relação à toxicidade, a *M. charantia* tem se demonstrado segura. Animais que experimentalmente receberam baixas doses durante dois meses não apresentaram nenhum sinal de nefrotoxicidade e nem de hepatotoxicidade, além de não acarretar alteração no consumo de alimentos, no ganho de peso ou nos parâmetros hematológicos (PLATEL *et al.*, 1993; VIRDI *et al.*, 2003). Entretanto, uma baixa toxicidade em todas as partes da planta tem sido descrita. Altas doses dos extratos quando administradas por via intravenosa ou intraperitoneal tem demonstrado toxicidade e levado a morte de animais de laboratório (KUSAMRAN *et al.*, 1998). Um efeito abortivo foi observado tanto experimentalmente como clinicamente. Os frutos e as sementes são mais tóxicos que as folhas e as partes aéreas da planta. Alguns efeitos adversos como coma hipoglicêmico e convulsões foram descritos em crianças. Observaram-se episódios de cefaléia em adultos. Já em camundongos, houve uma redução da fertilidade, aumento da gama-glutamilttransferase e fosfatase alcalina (BASCH *et al.*, 2003).

1.3- Justificativa

A *Momordica charantia* é uma planta utilizada na medicina popular para o tratamento de dores estomacais (RAMAN & LAU, 1996) e para auxiliar nos reparos de lesões (GROVER & YADAV, 2004). Entretanto essas atividades devem ser avaliadas cientificamente.

Os extratos dos frutos de *M. charantia* demonstraram atividade anti-ulceratogênica em lesões induzidas por etanol, indometacina e ácido clorídrico associado ao etanol (GÜRBÜZ *et al.*, 2000). Como vários constituintes são encontrados em toda a planta (HUSAIN *et al.*, 1994; XIE *et al.*, 1998; YUAN *et al.*, 1999; PARKASH *et al.*, 2002; MURAKAMI *et al.*, 2001) é de grande importância avaliar se extratos das partes aéreas também apresentam esta atividade.

Ensaio preliminares demonstraram que o extrato etanólico das folhas de *M. charantia* possui atividade gastroprotetora em modelo de úlceras induzidas por etanol (LEITE *et al.*, 2002). No entanto, torna-se necessário o uso de outros modelos experimentais de indução de úlceras para comprovar a eficiência da gastroproteção e determinar a dose mais adequada. Esses resultados poderão contribuir para o desenvolvimento de novos fitoterápicos.

1.4- Objetivos Gerais

1.4.1- Avaliar o efeito gastroprotetor dos extratos etanólico e hexânico das partes aéreas de *M. charantia* em modelos experimentais de lesões agudas da mucosa gástrica.

1.5- Objetivos Específicos

1.5.1- Avaliar o efeito gastroprotetor dos extratos etanólico e hexânico sobre lesões agudas na mucosa gástrica induzidas por etanol, agente necrosante, ácido acetil salicílico e indometacina através dos escores de lesões.

1.5.2- Avaliar o efeito gastroprotetor dos extratos etanólico e hexânico sobre os parâmetros bioquímicos da mucosa gástrica através da análise dos teores de proteínas totais do muco.

1.5.3- Avaliar o efeito gastroprotetor dos extratos etanólico e hexânico sobre lesões agudas na mucosa gástrica através dos parâmetros histológicos.

2 - Material e Métodos

2.1. - Coleta da planta

A planta *M. charantia* foi coletada pela manhã, no mês de Março de 2003, no Campus do Itaperi, na Universidade Estadual do Ceará - UECE. A identificação botânica da planta foi realizada no Herbário Prisco Bezerra do Departamento de Botânica e Biologia da Universidade Federal do Ceará - UFC, onde foi depositada, recebendo o “voucher” de número 32441.

2.2. - Preparo dos extratos

Os extratos hexânico e etanólico foram preparados a partir de partes aéreas de *M. charantia*. As partes aéreas da planta foram mantidas em local fresco e arejado por sete dias para a secagem. Para o preparo do extrato hexânico, o material seco foi submerso em hexano por sete dias. A solução obtida foi filtrada e evaporada em evaporador rotatório a uma temperatura de 69°C, obtendo-se o extrato hexânico (EH). O resíduo do material exposto ao hexano ficou dois dias em repouso para evaporação do hexano residual e, posteriormente, foi submerso em etanol por sete dias, para obtenção do extrato etanólico (EE), após filtração e evaporação completa do etanol em evaporador rotatório a 78,5°C. Os extratos obtidos, EH e EE, foram diluídos em solução de NaCl 0,9% acrescida de 0,5% de Tween 20 e administrados aos camundongos por via oral, em dose única de 0,1 ml nas concentrações de 10, 50 ou 100 mg/Kg de acordo com o protocolo experimental.

2.3- Estudo fitoquímico

Os testes fitoquímicos foram realizados para identificar ou não a presença de fenóis, taninos, leucoantocianidinas, catequinas, flavonas, flavonóis, flavononas, flavanonóis, xantonas, triterpenóides, saponinas, resinas, esteróides, alcalóides, nos EE e EH das partes aéreas de *M. charantia* de acordo com a metodologia descrita por Matos (1997).

2.4- Animais

Camundongos “Swiss”, machos, entre 2 e 4 meses, oriundos do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará, foram separados em grupos, mantidos em caixas plásticas assépticas, submetidos a um regime de 12 horas de luz e alimentados com água e ração *ad libitum*.

Antes de cada experimento os animais foram mantidos em jejum de 18 horas recebendo somente água a vontade.

O protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará.

2.5- Atividade antiulceratogênica e indução de lesões agudas na mucosa gástrica

No teste farmacológico para a atividade antiulceratogênica, diferentes grupos de camundongos (n=10) receberam previamente extrato hexânico (EH) ou extrato etanólico (EE) de *M. charantia* nas concentrações de 10, 50 e 100 mg/Kg de peso vivo do animal. As drogas de referência usadas foram o omeprazol (20 mg/kg) e a ranitidina (100 mg/kg). Os grupos controles receberam solução de NaCl 0,9%, sendo que o controle negativo não sofreu indução de lesão enquanto o controle positivo recebeu o indutor de lesão de acordo com o protocolo experimental. Todos os grupos receberam 0,1 mL dos tratamentos por via oral, 45 minutos antes da indução da úlcera. As lesões agudas da mucosa gástrica foram

induzidas pela administração de 0,1 mL de cada agente indutor: etanol 95% (SAIRAM *et al.*, 2002), solução de agente necrosante (6 mL de etanol + 0,17 mL de ácido clorídrico + 3,83 mL de água) (MIZUI & DOUTEUCHI, 1988), solução de ácido acetil salicílico 200 mg/kg (SAIRAM *et al.*, 2002) ou solução de indometacina 40 mg/kg (DE PASQUALE *et al.*, 1995). Os animais foram sacrificados, por deslocamento cervical, após 1 hora da administração do etanol ou da indometacina e após 4 horas da administração de ácido acetil salicílico ou do agente necrosante. O estômago foi removido e aberto na porção de curvatura maior, lavado em salina, coletado o muco. Cada estômago foi fixado entre duas lâminas de vidro e em seguida escaneado (Scanner Jet HP) (GONZALEZ, 2001) e as imagens foram avaliadas no visualizador de imagens e fax do windows xp no zoom de 50%. Foram atribuídos escores de acordo com o grau das lesões: (0) nenhuma alteração, (1) áreas hiperêmicas, (2) áreas hiperêmicas com presença de petéquias, (3) áreas discretas de necrose e hemorragia, (4) necrose e hemorragia, (5) amplas áreas de necrose com intensa hemorragia. As lesões foram analisadas histologicamente em coloração padrão de hematoxilina-eosina (HE) ao microscópio óptico. A análise dos resultados foi realizada em duplo-cego.

2.6- Determinação das proteínas totais do muco gástrico

O método descrito por GERMANÒ *et al.* (1998) foi utilizado para determinar o muco da parede gástrica. Após a lavagem com salina, o muco gástrico obtido foi homogeneizado em 4 mL de água destilada. As proteínas totais ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$) foram determinadas pela técnica colorimétrica do BRADFORD, através de um microensaio usando-se um leitor de ELISA com filtro de 600 nm (BRADFORD, 1976).

2.7 - Análise histológica do tecido gástrico

Os estômagos (n=5) utilizados para a avaliação histológica não foram submetidos à coleta de muco e nem prensados entre lâminas. Após a coleta foram preservados em uma solução de formalina tamponada a 10% e submetidos à coloração padrão de hematoxilina-eosina, excepcionalmente à de PAS para confirmação da presença de muco. Para a avaliação histológica, através de microscopia óptica, foram utilizados os seguintes parâmetros: congestão, edema, hemorragia, necrose (SHAN & KHAN, 1997), exulceração, úlcera e hiperprodução de muco. Os achados foram quantificados através de escores, da seguinte forma: (-) sem danos, ($\pm$) focos escassos, (+) discreto, (++) moderado, (+++) acentuado. Os cortes foram analisados através de forma duplo-cego.

2.8- Análise estatística

Para a análise dos escores das lesões e proteínas totais do muco utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis para o somatório das ordenações e para a comparação dos grupos utilizou-se o teste t-Student. Os dados obtidos na determinação das proteínas totais não estavam dentro de uma curva normal, dessa forma optou-se por determinar frequências e observar a média dos dados. As diferenças significativas foram consideradas como $P < 0,05$.

3- Resultados

3.1- Estudo fitoquímico do EE e do EH

O estudo fitoquímico dos EE e EH revelou a presença de esteróides, e a ausência para alcalóides, saponinas, catequinas, taninos, fenóis, flavonas, flavonóis, flavononas, flavanonóis, leucoantocianidinas, xantonas, triterpenóides, resinas e alcalóides.

3.2- Efeito dos extratos obtidos de partes aéreas de *M. charantia* sobre as lesões gástricas

3.2.1- Lesões induzidas por etanol

Os resultados dos tratamentos sobre os escores das lesões gástricas induzidas por etanol estão representados na Tabela 1. Todos os grupos testes diferiram significativamente do grupo controle negativo ($P < 0,05$). A ranitidina não modificou significativamente ($P < 0,05$) as lesões gástricas e foi semelhante ao controle positivo. Os grupos tratados com EH (10, 50 ou 100 mg/Kg) e EE (10 ou 100 mg/Kg) foram semelhantes ao grupo tratado com omeprazol ($P < 0,05$). O EE 50 mg/Kg apresentou melhor resultado entre os grupos testes ($P < 0,05$) e foi semelhante aos grupos tratados com omeprazol, EH 50 e EE (10 e 100 mg/Kg) ($P < 0,05$).

Tabela 1: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* sobre os escores de lesões gástricas induzidas por etanol.

Tratamentos	Escore de lesões						Média*
	0	1	2	3	4	5	
Controle							
Negativo (NaCl a 0,9%)	10	0	0	0	0	0	120,0 ^d
Positivo (NaCl a 0,9% + indução lesão)	0	0	0	3	2	5	826,0 ^a
Referências							
Ranitidina (100 mg/Kg)	0	0	2	0	5	3	785,5 ^a
Omeprazol (20 mg/Kg)	2	1	1	4	2	0	510,0 ^{bc}
Extrato Hexânico							
10 mg/Kg	2	1	1	3	2	1	544,0 ^b
50 mg/Kg	2	3	1	3	1	0	429,5 ^{bc}
100 mg/Kg	1	2	1	4	1	1	543,0 ^b
Extrato Etanólico							
10 mg/Kg	0	4	1	4	1	0	498,5 ^{bc}
50 mg/Kg	4	4	0	0	2	0	338,0 ^c
100 mg/Kg	2	1	3	3	1	0	455,5 ^{bc}

n = 10

* Média referente ao somatório das ordenações no teste Kruskal-Wallis.

Os dados foram analisados através da frequência dos intervalos pelo teste de Kruskal-Wallis e foram comparados entre si através do teste t-Student.

Letras iguais não diferem $P < 0,05$.

3.2.2- Lesões induzidas por indometacina

Os resultados dos tratamentos sobre os escores das lesões gástricas induzidas por indometacina estão representados na Tabela 2. Todos os grupos diferiram significativamente do controle negativo ($P < 0,05$). No entanto nenhum tratamento foi eficaz. O EE (10, 50 ou 100 mg/Kg), EH 100 mg/Kg, a ranitidina e o omeprazol não reduziram significativamente as lesões gástricas induzidas por indometacina quando comparados ao controle positivo ($P < 0,05$). Os tratamentos com EH (10 ou 50 mg/Kg), EE 100 mg/Kg e o omeprazol foram semelhantes entre si e não diferiram do controle positivo. No entanto, EE (10 ou 50 mg/Kg) e EH 100 mg/Kg diferiram dos grupos tratados com EH (10 ou 50 mg/Kg) ($P < 0,05$).

Tabela 2: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* sobre os escores de lesões gástricas induzidas por indometacina.

Tratamentos	Escore de lesões						Média*
	0	1	2	3	4	5	
Controle							
Negativo (NaCl a 0,9%)	10	0	0	0	0	0	175,0 ^c
Positivo (NaCl a 0,9% + indução lesão)	3	4	2	1	0	0	549,0 ^{ab}
Referências							
Ranitidina (100 mg/Kg)	4	6	0	0	0	0	403,0 ^b
Omeprazol (20 mg/Kg)	3	4	3	0	0	0	537,0 ^{ab}
Extrato Hexânico							
10 mg/Kg	1	2	7	0	0	0	741,0 ^a
50 mg/Kg	1	5	4	0	0	0	645,0 ^a
100 mg/Kg	5	2	2	1	0	0	473,0 ^b
Extrato Etanólico							
10 mg/Kg	3	6	1	0	0	0	473,0 ^b
50 mg/Kg	2	8	0	0	0	0	479,0 ^b
100 mg/Kg	2	5	3	0	0	0	575,0 ^{ab}

n = 10

* Média referente ao somatório das ordenações no teste Kruskal-Wallis.

Os dados foram analisados através da frequência dos intervalos pelo teste de Kruskal-Wallis e foram comparados entre si através do teste t-Student.

Letras iguais não diferem $P < 0,05$.

3.2.3- Lesões induzidas por ácido acetil salicílico

Os resultados dos tratamentos sobre os escores das lesões gástricas induzidas por ácido acetil salicílico estão representados na Tabela 3. Não houve diferença significativa entre os tratamentos ($P < 0,05$), apesar de haver diferença entre as médias dos somatórios das ordenações dos escores.

Tabela 3: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* sobre os escores de lesões gástricas induzidas por ácido acetil salicílico.

Tratamentos	Escore de lesões						Média*
	0	1	2	3	4	5	
Controle							
Negativo (NaCl a 0,9%)	10	0	0	0	0	0	175,0
Positivo (NaCl a 0,9% + indução lesão)	1	5	4	0	0	0	665,0
Referências							
Ranitidina (100 mg/Kg)	3	5	2	0	0	0	520,0
Omeprazol (20 mg/Kg)	5	4	0	0	0	0	317,5
Extrato Hexânico							
10 mg/Kg	2	4	4	0	0	0	625,0
50 mg/Kg	2	6	2	0	0	0	560,0
100 mg/Kg	3	5	2	0	0	0	520,0
Extrato Etanólico							
10 mg/Kg	3	6	1	0	0	0	487,5
50 mg/Kg	2	5	3	0	0	0	592,5
100 mg/Kg	3	6	1	0	0	0	487,5

n = 10

* Média referente ao somatório das ordenações no teste Kruskal-Wallis.

Os dados foram analisados através da frequência dos intervalos pelo teste de Kruskal-Wallis e foram comparados entre si através do teste t-Student.

3.2.4- Lesões induzidas por agente necrosante

Os resultados dos tratamentos sobre os escores das lesões gástricas induzidas pelo agente necrosante estão representados na Tabela 4. O grupo tratado com EE 100 mg/Kg reduziu as lesões gástricas ($P<0,05$) e foi semelhante aos grupos controle negativo e tratado com EE 10 mg/Kg. Os grupos tratados com EH (50 ou 100), omeprazol e ranitidina não diferiram do controle positivo ($P<0,05$). EE (10 ou 50 mg/Kg), EH e omeprazol não reduziram as lesões e foram semelhantes ao controle positivo ($P<0,05$).

Tabela 4: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* sobre os escores de lesões gástricas induzidas por agente necrosante.

Tratamentos	Escore de lesões						Média*
	0	1	2	3	4	5	
Controle							
Negativo (NaCl a 0,9%)	10	0	0	0	0	0	85,0 ^d
Positivo (NaCl a 0,9% + indução lesão)	0	0	2	3	2	3	597,5 ^{ab}
Referências							
Ranitidina (100 mg/Kg)	0	0	0	2	1	7	783,0 ^a
Omeprazol (20 mg/Kg)	0	0	3	1	3	3	600,0 ^{ab}
Extrato Hexânico							
10 mg/Kg	1	0	0	5	1	3	575,0 ^b
50 mg/Kg	0	0	0	4	5	1	610,0 ^{ab}
100 mg/Kg	0	0	1	1	5	3	677,0 ^{ab}
Extrato Etanólico							
10 mg/Kg	0	1	5	2	1	1	410,0 ^{bc}
50 mg/Kg	2	0	2	2	2	2	479,0 ^b
100 mg/Kg	3	3	3	0	1	0	233,5 ^{cd}

n = 10

* Média referente ao somatório das ordenações no teste Kruskal-Wallis.

Os dados foram analisados através da frequência dos intervalos pelo teste de Kruskal-Wallis e foram comparados entre si através do teste t-Student.

Letras iguais não diferem $P < 0,05$.

3.3- Efeito dos extratos obtidos de partes aéreas de *M. charantia* sobre o teor de proteínas totais do muco gástrico

3.3.1- Lesões induzidas por etanol

Os resultados dos tratamentos sobre o teor de proteínas totais do muco gástrico em lesões induzidas por etanol estão representados na Tabela 5. O grupo tratado com EE 100 mg/Kg aumentou o teor de proteínas quando comparado aos demais grupos e foi superior ao controle negativo ($P < 0,05$) enquanto os grupos tratados com EE nas concentrações 10 e 50 mg/Kg foram semelhantes ao controle negativo. O tratamento com EH nas concentrações 50 e 100 mg/Kg não diferiram significativamente do omeprazol, no entanto o EH 100 diferiu ($P < 0,05$) do controle positivo e da ranitidina. Os grupos tratados com EH 10 e 50, omeprazol e ranitidina foram semelhantes entre si ($P < 0,05$) e não diferiram do controle positivo. Vale ressaltar que EE 100 aumentou ($P < 0,05$) o teor de proteínas em relação ao EH 100.

Tabela 5: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* sobre o teor de proteínas totais do muco gástrico de camundongos submetidos à indução de lesão gástrica por etanol.

Tratamentos	Concentração das proteínas totais (µg/µl) ¹									Média*
	Até 0,27	Até 0,54	Até 0,82	Até 1,09	Até 1,36	Até 1,64	Até 1,91	Até 2,18	Até 2,46	
Controle										
Negativo (NaCl a 0,9%)	0	12	3	0	0	0	0	0	0	1417,5 ^b
Positivo (NaCl a 0,9% + indução lesão)	13	1	1	0	0	0	0	0	0	667,0 ^d
Referências										
Ranitidina (100 mg/Kg)	13	2	0	0	0	0	0	0	0	639,0 ^d
Omeprazol (20 mg/Kg)	11	2	2	0	0	0	0	0	0	801,5 ^{cd}
Extrato Hexânico										
10 mg/Kg	13	1	1	0	0	0	0	0	0	667,0 ^d
50 mg/Kg	11	4	0	0	0	0	0	0	0	746,5 ^{cd}
100 mg/Kg	7	5	3	0	0	0	0	0	0	1043,0 ^c
Extrato Etanólico										
10 mg/Kg	0	5	5	5	0	0	0	0	0	1677,5 ^b
50 mg/Kg	2	5	3	3	1	0	1	0	0	1537,0 ^b
100 mg/Kg	0	0	0	1	4	2	5	2	1	2128,5 ^a

n = 10

* Média referente ao somatório das ordenações no teste Kruskal-Wallis.

¹ Como os dados em relação a concentração de proteínas não estavam dentro de uma curva normal, eles foram divididos em intervalos e dessa forma observada a frequência dos mesmos. Os dados foram analisados através da frequência dos intervalos pelo teste de Kruskal-Wallis e foram comparados entre si através do teste t-Student. Letras iguais não diferem $P < 0,05$.

3.2- Lesões induzidas por indometacina

Os resultados dos tratamentos sobre o teor de proteínas totais do muco gástrico em lesões induzidas por indometacina estão representados na Tabela 6. O tratamento com EE (10, 50 ou 100 mg/Kg) aumentou o teor de proteínas totais em relação aos grupos controles negativo e positivo, omeprazol e EH (10, 50 ou 100 mg/Kg). O EE 100 mg/Kg não diferiu da ranitidina, enquanto o EH 50 foi semelhante ao omeprazol e ao controle negativo. Vale ressaltar que o teor de proteínas no muco induzido por EH 10 e 100 mg/Kg foi semelhante ao controle positivo.

Tabela 6: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* sobre o teor de proteínas totais do muco gástrico de camundongos submetidos à indução de lesão gástrica por indometacina.

Tratamentos	Concentração das proteínas totais (µg/µl) ¹									Média*
	Até 0,30	Até 0,60	Até 0,90	Até 1,21	Até 1,51	Até 1,81	Até 2,12	Até 2,42	Até 2,72	
Controle										
Negativo (NaCl a 0,9%)	0	12	3	0	0	0	0	0	0	1038 ^d
Positivo (NaCl a 0,9% + indução lesão)	9	6	0	0	0	0	0	0	0	543 ^e
Referências										
Ranitidina (100 mg/Kg)	2	2	6	1	4	0	0	0	0	1376 ^c
Omeprazol (20 mg/Kg)	2	10	3	0	0	0	0	0	0	952 ^d
Extrato Hexânico										
10 mg/Kg	11	4	0	0	0	0	0	0	0	457 ^e
50 mg/Kg	3	9	1	1	0	1	0	0	0	965 ^d
100 mg/Kg	9	5	0	1	0	0	0	0	0	597 ^e
Extrato Etanólico										
10 mg/Kg	0	0	1	2	2	4	1	4	1	1999 ^a
50 mg/Kg	1	0	3	4	2	1	1	1	2	1752 ^{ab}
100 mg/Kg	0	1	6	4	2	1	1	0	0	1646 ^{bc}

n = 10

* Média referente ao somatório das ordenações no teste Kruskal-Wallis.

¹ Como os dados em relação a concentração de proteínas não estavam dentro de uma curva normal, eles foram divididos em intervalos e dessa forma observada a frequência dos mesmos. Os dados foram analisados através da frequência dos intervalos pelo teste de Kruskal-Wallis e foram comparados entre si através do teste t-Student. Letras iguais não diferem $P < 0,05$.

3.3.3- Lesões induzidas por ácido acetil salicílico

Os resultados dos tratamentos sobre o teor de proteínas totais do muco gástrico em lesões induzidas por ácido acetil salicílico estão representados na Tabela 7. O tratamento com EE (10, 50 ou 100 mg/Kg) aumentou significativamente o teor de proteínas em relação aos demais tratamentos e aos grupos controles. A ranitidina não diferiu dos controles ($P < 0,05$). O teor de proteínas induzido pelo EH (10, 50 ou 100 mg/Kg) foi semelhante ao omeprazol e foi reduzido ($P < 0,05$) em relação aos controles e ranitidina. Os controles não diferiram entre si.

Tabela 7: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* sobre o teor de proteínas totais do muco gástrico de camundongos submetidos à indução de lesão gástrica por ácido acetil salicílico.

Tratamentos	Concentração das proteínas totais (µg/µl) ¹									Média*
	Até 0,28	Até 0,57	Até 0,85	Até 1,14	Até 1,42	Até 1,71	Até 1,99	Até 2,28	Até 2,56	
Controle										
Negativo (NaCl a 0,9%)	0	11	4	0	0	0	0	0	0	1026,5 ^b
Positivo (NaCl a 0,9% + indução lesão)	1	9	1	1	2	1	0	0	0	1139,0 ^b
Referências										
Ranitidina (100 mg/Kg)	2	2	5	3	3	0	0	0	0	1320,5 ^b
Omeprazol (20 mg/Kg)	6	8	0	1	0	0	0	0	0	693,5 ^c
Extrato Hexânico										
10 mg/Kg	7	6	2	0	0	0	0	0	0	669,0 ^c
50 mg/Kg	12	3	0	0	0	0	0	0	0	394,5 ^c
100 mg/Kg	7	8	0	0	0	0	0	0	0	602,0 ^c
Extrato Etanólico										
10 mg/Kg	0	0	3	3	5	1	2	0	1	1793,0 ^a
50 mg/Kg	0	0	3	4	2	2	1	2	1	1814,5 ^a
100 mg/Kg	0	1	1	2	3	3	2	1	2	1872,5 ^a

n = 10

* Média referente ao somatório das ordenações no teste Kruskal-Wallis.

¹ Como os dados em relação a concentração de proteínas não estavam dentro de uma curva normal, eles foram divididos em intervalos e dessa forma observada a frequência dos mesmos. Os dados foram analisados através da frequência dos intervalos pelo teste de Kruskal-Wallis e foram comparados entre si através do teste t-Student. Letras iguais não diferem $P < 0,05$.

3.3.4- Lesões induzidas por agente necrosante

Os resultados dos tratamentos sobre o teor de proteínas totais do muco gástrico em lesões induzidas por agente necrosante estão representados na Tabela 8. O tratamento com EE nas concentrações estudadas aumentou significativamente o teor de proteínas no muco gástrico em relação aos demais tratamentos e controles. O tratamento com EH nas concentrações 10 e 50 mg/Kg não diferiu do omeprazol e do controle positivo, no entanto o EH 50 induziu maior produção de proteínas em relação ao EH 100 ($P < 0,05$) que por sua vez é semelhante ao EH 10 e a ranitidina. Os controles não diferiram entre si.

Tabela 8: Efeito dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* sobre o teor de proteínas totais do muco gástrico de camundongos submetido a indução de lesão gástrica por agente necrosante.

Tratamentos	Concentração das proteínas totais (µg/µl) ¹									Média*
	Até 0,27	Até 0,54	Até 0,82	Até 1,09	Até 1,36	Até 1,64	Até 1,91	Até 2,18	Até 2,46	
Controle										
Negativo (NaCl a 0,9%)	0	11	4	0	0	0	0	0	0	1191,0 ^b
Positivo (NaCl a 0,9% + indução lesão)	6	4	2	2	1	0	0	0	0	1014,5 ^{bc}
Referências										
Ranitidina (100 mg/Kg)	13	2	0	0	0	0	0	0	0	473,5 ^d
Omeprazol (20 mg/Kg)	5	8	1	0	0	0	1	0	0	943,5 ^{bc}
Extrato Hexânico										
10 mg/Kg	7	6	2	0	0	0	0	0	0	809,5 ^{cd}
50 mg/Kg	7	3	2	3	0	1	0	0	0	956,5 ^{bc}
100 mg/Kg	12	2	1	0	0	0	0	0	0	550,0 ^d
Extrato Etanólico										
10 mg/Kg	0	1	5	0	6	1	2	0	0	1810,0 ^a
50 mg/Kg	0	2	3	2	3	3	1	0	1	1804,0 ^a
100 mg/Kg	0	2	2	6	2	0	2	1	0	1772,0 ^a

n = 10

* Média referente ao somatório das ordenações no teste Kruskal-Wallis.

¹ Como os dados em relação a concentração de proteínas não estavam dentro de uma curva normal, eles foram divididos em intervalos e dessa forma observada a frequência dos mesmos. Os dados foram analisados através da frequência dos intervalos pelo teste de Kruskal-Wallis e foram comparados entre si através do teste t-Student. Letras iguais não diferem P < 0,05.

3.4- Efeito dos extratos obtidos de partes aéreas de *M. charantia* sobre alterações histológicas da mucosa gástrica induzidas por agentes ulcerativos

3.4.1- Lesões induzidas por etanol

Os resultados dos tratamentos sobre as alterações histológicas induzidas na mucosa gástrica por etanol estão representados na Figura 6 e Tabela 9. O controle positivo, que recebeu somente etanol, apresentou moderada congestão, hemorragia e necrose. O EH 100 mg/Kg reduziu a congestão, o edema e a necrose quando comparado às concentrações de 10 e 50 mg/Kg. O EE 10 mg/Kg reduziu a congestão e a hemorragia e não alterou a necrose. O EE nas concentrações 50 e 100 mg/Kg aumentou a congestão, a hemorragia e a necrose. O omeprazol não apresentou edema e congestão, porém teve hemorragia e necrose moderada. A ranitidina foi semelhante ao controle positivo, apesar de ter reduzido a área de necrose.

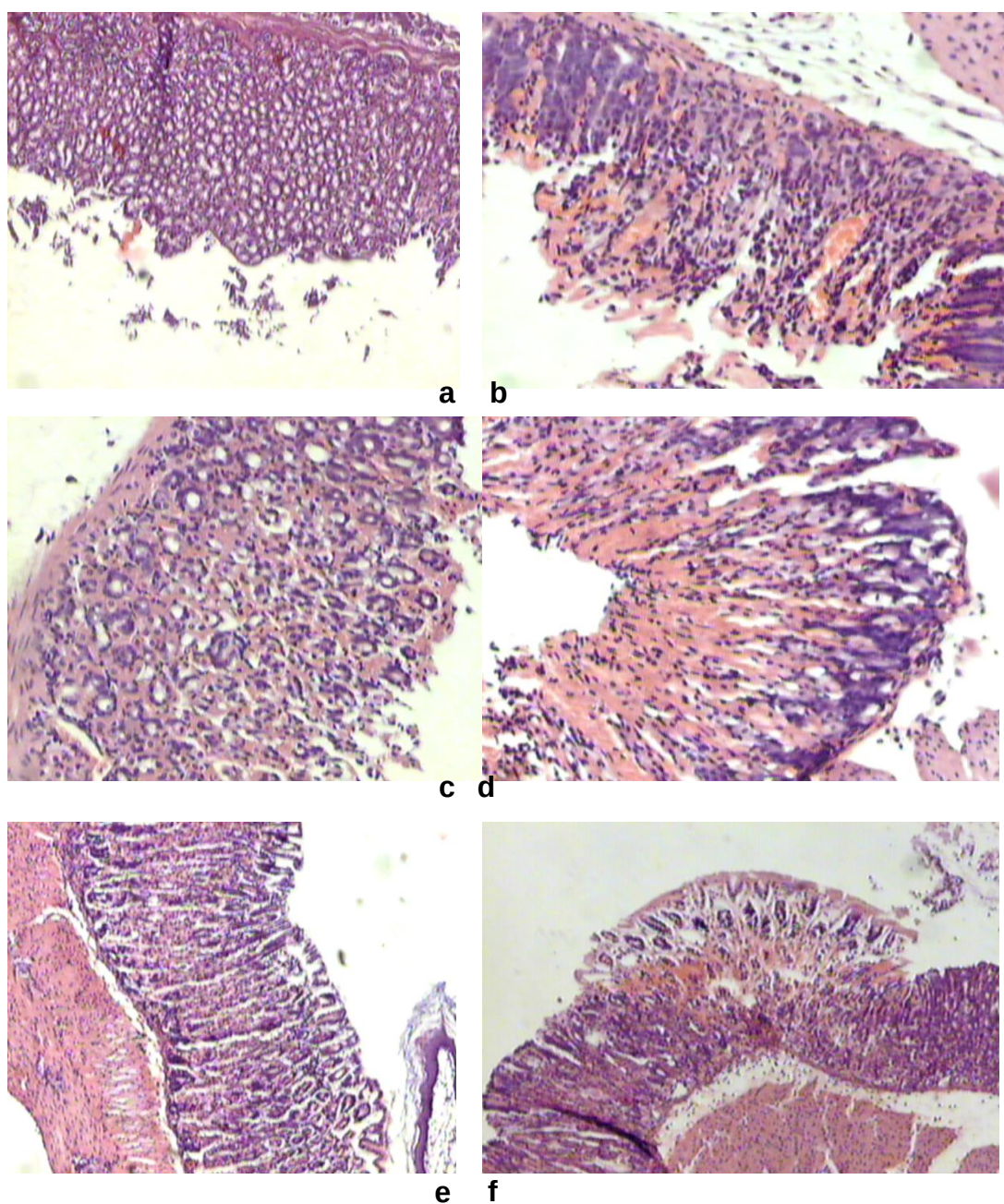


Figura 6: Aspectos histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico e etanólico de *M. charantia* e submetidos à indução de lesão por etanol.

a- controle negativo (NaCl a 0,9%) 4X, b- controle positivo (NaCl a 0,9% + indução da lesão por etanol 95%) 10X, c- ranitidina (100 mg/Kg) 10X, d- omeprazol (20 mg/Kg) 10X, e- EH (100 mg/Kg) 4X, f- EE (10mg/Kg) 4X.

Tabela 9: Parâmetros histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* e submetidos a indução de lesão por etanol.

Tratamentos	Parâmetros Histológicos (Escore de Lesões)								
	Congestão		Edema		Hemorragia	Exulceração	Úlcera	Necrose	Hipertrofia células mucosas
	M	SM	M	SM					
Controle									
Negativo (NaCl a 0,9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Positivo (NaCl a 0,9% + indução lesão)	++	++	-	-	++	-	-	++	-
Referências									
Ranitidina (100 mg/Kg)	++	-	-	-	++	-	-	+	-
Omeprazol (20 mg/Kg)	-	-	-	-	++	-	-	++	-
Extrato Hexânico									
10 mg/Kg	++	-	++	+	+	-	-	+	-
50 mg/Kg	++	-	++	+	+	-	-	+	-
100 mg/Kg	+	-	+	-	+	-	-	±	-
Extrato Etanólico									
10 mg/Kg	-	-	++	+	+	-	-	++	-
50 mg/Kg	+++	+++	++	+	++	-	-	+++	-
100 mg/Kg	+++	+++	++	+	++	-	-	+++	-

n = 10

M – Mucosa

SM – Submucosa

- ausência ; + discreto; ++ moderado; +++ acentuado; ± focos escassos

3.4.2- Lesões induzidas por indometacina

Os resultados dos tratamentos sobre as alterações histológicas induzidas na mucosa gástrica pela indometacina estão representados na Figura 7 e Tabela 10. O grupo controle positivo que recebeu somente indometacina apresentou congestão, edema e exulceração moderadas aos níveis de mucosa e submucosa. O grupo tratado com omeprazol apresentou-se semelhante ao controle negativo, sem alterações tissulares. O EH e EE reduziram a congestão, o edema e a exulceração, e causaram hipertrofia das células da mucosa. O EE na dose de 100 mg/kg reduziu completamente a congestão o edema de submucosa e acentuou a hipertrofia das células mucosas.

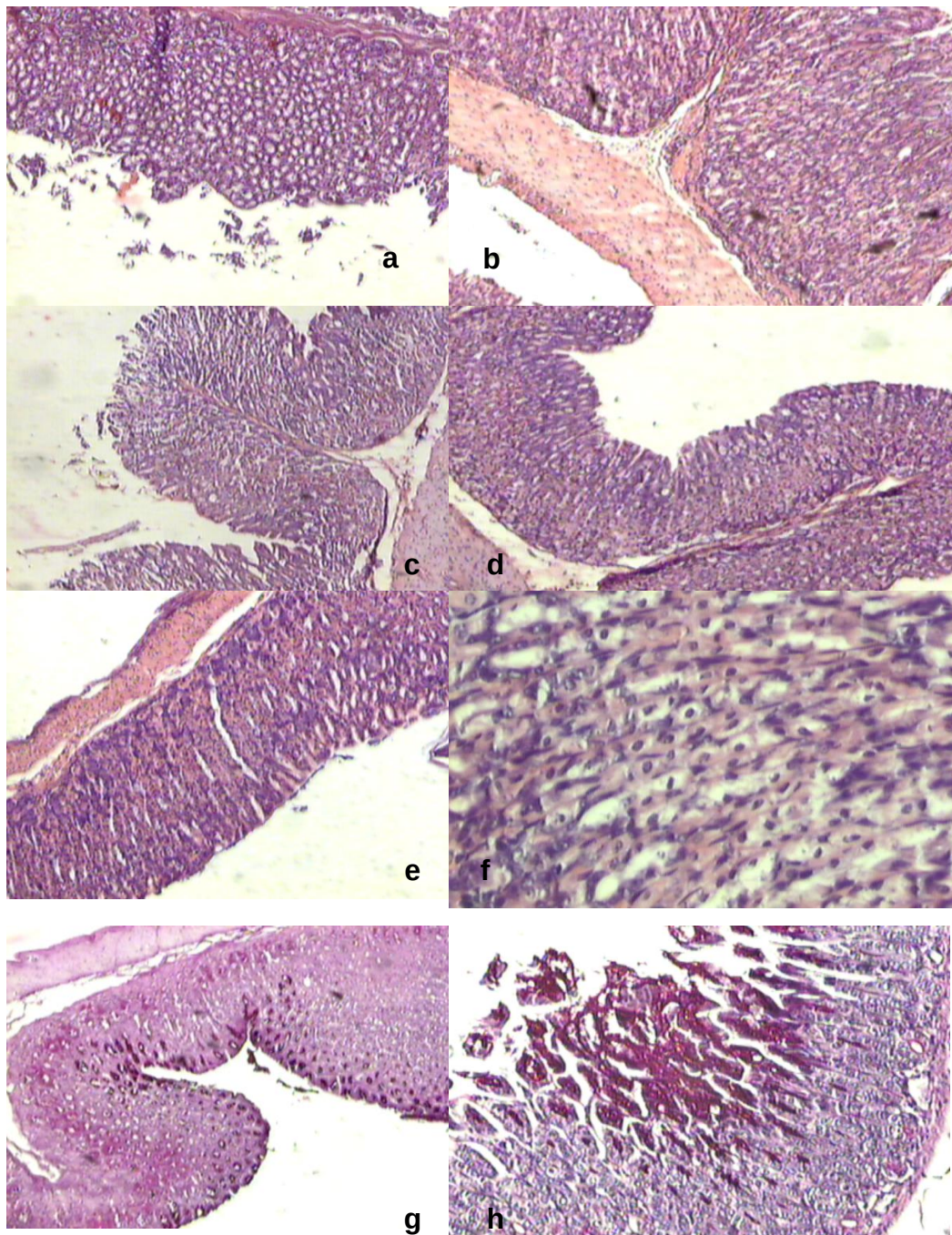


Figura 7: Aspectos histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico e etanólico de *M. charantia* e submetidos à indução de lesão por indometacina . a- controle negativo (NaCl a 0,9%) 4X, b- controle positivo (NaCl a 0,9% + indução da lesão por indometacina) 4X, c- ranitidina (100 mg/Kg) 4X, d- omeprazol (20 mg/Kg) 4X, e- EE (100 mg/Kg) 4X, f- EE (100 mg/Kg) 20X, g- EE (100 mg/Kg) corado em PAS sem diastase 4X, h- EE (100 mg/Kg) corado com PAS com diástase 10X.

Tabela 10: Parâmetros histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* e submetidos a indução de lesão por indometacina.

Tratamentos	Parâmetros Histológicos								
	(Escore de Lesões)								
	Congestão		Edema		Hemorragia	Exulceração	Úlcera	Necrose	Hipertrofia células mucosas
	M	SM	M	SM					
Controle									
Negativo (NaCl a 0,9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Positivo (NaCl a 0,9% + indução lesão)	++	++	+	++	-	++	-	-	-
Referências									
Ranitidina (100 mg/Kg)	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Omeprazol (20 mg/Kg)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrato Hexânico									
10 mg/Kg	+	+	+	+	-	+	-	-	-
50 mg/Kg	+	+	+	+	-	+	-	-	+
100 mg/Kg	+	+	-	-	-	-	-	-	+
Extrato Etanólico									
10 mg/Kg	+	+	-	-	-	+	-	-	++
50 mg/Kg	+	+	-	+	-	+	-	-	++
100 mg/Kg	+	-	-	-	-	+	-	-	+++

n = 10

M – Mucosa

SM – Submucosa

- ausência ; + discreto; ++ moderado; +++ acentuado; ± focos escassos

3.4.3- Lesões induzidas por ácido acetil salicílico

Os resultados dos tratamentos sobre as alterações histológicas induzidas na mucosa gástrica por ácido acetil salicílico estão representados na Figura 8 e Tabela 11. O grupo controle positivo que recebeu somente ácido acetil salicílico apresentou congestão e edema de submucosa. A ranitidina reduziu a congestão e o edema de submucosa. Os demais tratamentos não modificaram a congestão e o edema de submucosa, apresentando ainda focos escassos de exulcerações.

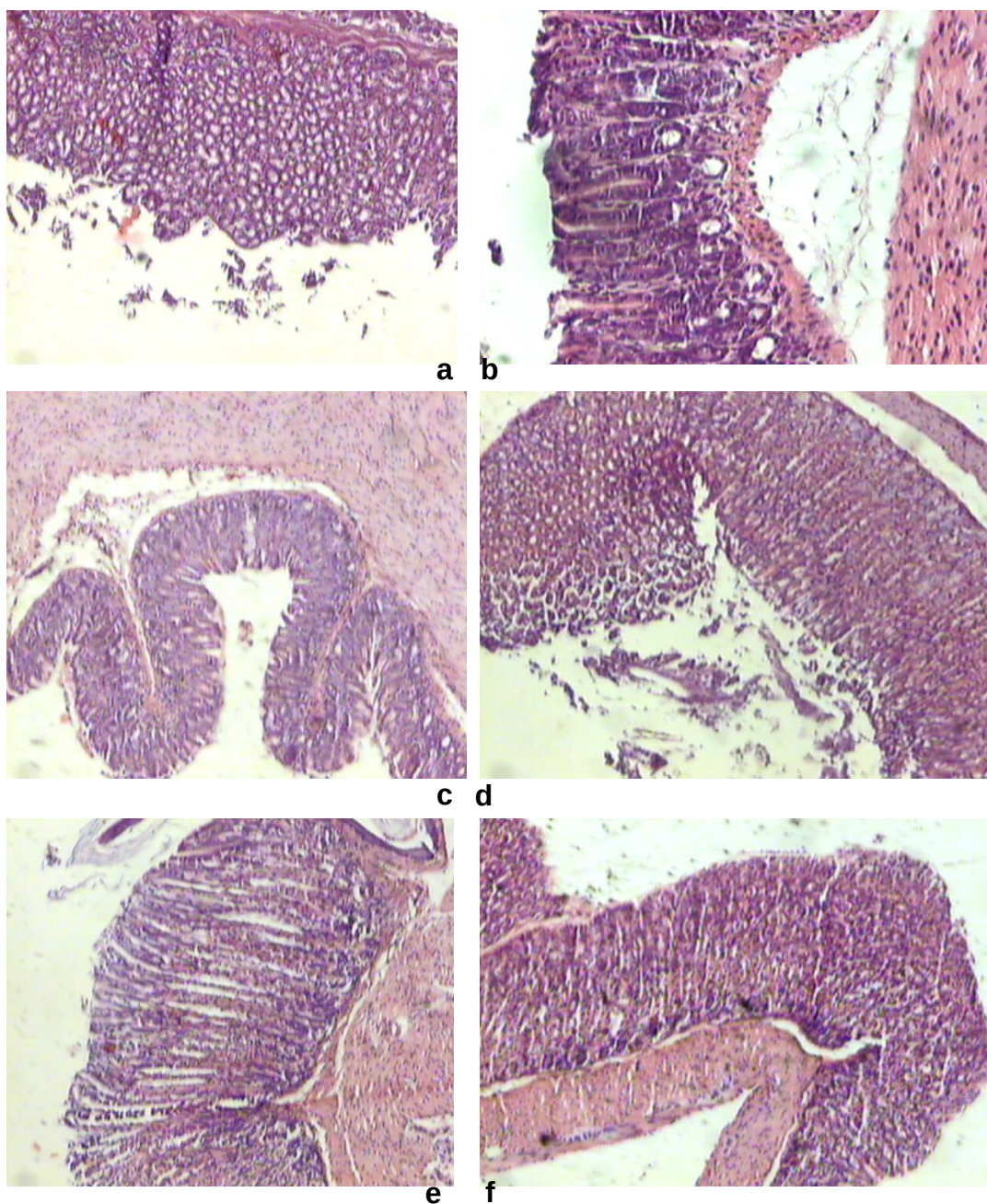


Figura 8: Aspectos histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico e etanólico de *M. charantia* e submetidos à indução de lesão por ácido acetil salicílico.

a- controle negativo (NaCl a 0,9%) 4X, b- controle positivo (NaCl a 0,9% + indução da lesão por ácido acetil salicílico) 10X, c- ranitidina (100 mg/Kg) 4X, d- omeprazol (20 mg/Kg) 4X, e- EH (100 mg/Kg) 4X, f- EE (10 mg/Kg) 4X.

Tabela 11: Parâmetros histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* e submetidos a indução de lesão por ácido acetil salicílico.

Tratamentos	Parâmetros Histológicos								
	(Escore de Lesões)								
	Congestão		Edema		Hemorragia	Exulceração	Úlcera	Necrose	Hipertrofia células mucosas
	M	SM	M	SM					
Controle									
Negativo (NaCl a 0,9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Positivo (NaCl a 0,9% + indução lesão)	-	++	-	+	-	-	-	-	-
Referências									
Ranitidina (100 mg/Kg)	-	±	—	±	-	-	-	-	-
Omeprazol (20 mg/Kg)	+	+	++	-	-	±	-	-	-
Extrato Hexânico									
10 mg/Kg	+	++	+	++	-	+	-	-	-
50 mg/Kg	-	+	-	+	-	±	-	-	-
100 mg/Kg	-	+	-	+	-	±	-	-	-
Extrato Etanólico									
10 mg/Kg	-	+	-	+	-	-	-	-	-
50 mg/Kg	-	++	-	+	-	±	-	-	-
100 mg/Kg	-	++	-	+	-	±	-	-	-

n = 10

M – Mucosa

SM – Submucosa

- ausência ; + discreto; ++ moderado; +++ acentuado; ± focos escassos

3.4.4- Lesões induzidas por agente necrosante

Os resultados dos tratamentos sobre as alterações histológicas induzidas na mucosa gástrica pelo agente necrosante estão representados na Figura 9 e Tabela 12. O grupo controle positivo que recebeu somente agente necrosante apresentou congestão e edema acentuados aos níveis de mucosa e submucosa e necrose. Os tratamentos não modificaram plenamente as alterações histológicas provocadas pelo agente necrosante. Vale salientar que a ranitidina, o EH nas diferentes concentrações e o EE 100 mg/Kg induziram hemorragia. O EE 100 mg/Kg reduziu a necrose em relação a todos os tratamentos.

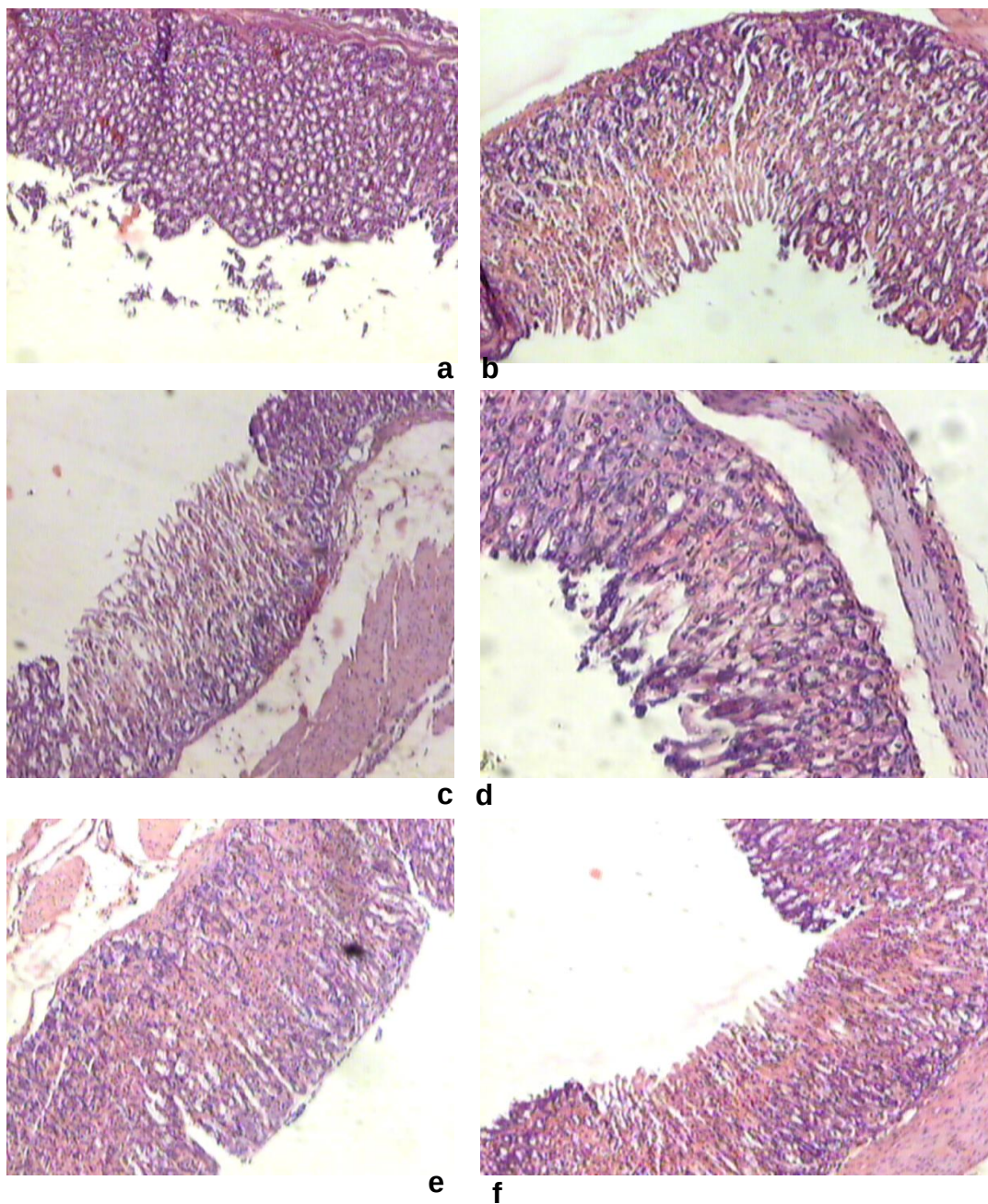


Figura 9: Aspectos histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico e etanólico de *M. charantia* e submetidos à indução de lesão por agente necrosante.

a- controle negativo (NaCl a 0,9%) 4X, b- controle positivo (NaCl a 0,9% + indução da lesão por agente necrosante) 4X, c- ranitidina (100 mg/Kg) 4X, d- omeprazol (20 mg/Kg) 10X, e- EH (100 mg/Kg) 4X, f- EE (100 mg/Kg) 4X.

Tabela 12: Parâmetros histológicos do tecido gástrico de camundongos tratados com extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) de *M. charantia* e submetidos a indução de lesão por agente necrosante.

Tratamentos	Parâmetros Histológicos								
	(Escore de Lesões)								
	Congestão		Edema		Hemorragia	Exulceração	Úlcera	Necrose	Hipertrofia células mucosas
	M	SM	M	SM					
Controle									
Negativo (NaCl a 0,9%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Positivo (NaCl a 0,9% + indução lesão)	+++	+++	+++	+++	-	-	-	+++	-
Referências									
Ranitidina (100 mg/Kg)	+++	+++	+++	+++	+	-	-	+++	-
Omeprazol (20 mg/Kg)	++	++	++	++	-	-	-	++	-
Extrato Hexânico									
10 mg/Kg	+++	+++	+++	+++	++	-	-	+++	-
50 mg/Kg	++	++	++	++	++	-	-	++	-
100 mg/Kg	++	++	++	++	+	-	-	++	-
Extrato Etanólico									
10 mg/Kg	+++	+++	+++	+++	-	-	-	+++	-
50 mg/Kg	++	++	++	++	-	-	-	++	-
100 mg/Kg	++	++	++	++	++	-	-	+	-

M – Mucosa

SM – Submucosa

- ausência ; + discreto; ++ moderado; +++ acentuado; ± focos escassos

4. Discussão

A *M. charantia* é uma planta encontrada em abundância no Nordeste brasileiro, sendo utilizada na medicina popular no tratamento de doenças associadas à processos inflamatórios e infecções parasitárias. Popularmente, seu uso tem sido associado a dores estomacais (RAMAN & LAU, 1996). Neste sentido, objetivou-se avaliar e validar a possível ação gastroprotetora dos extratos obtidos de suas partes aéreas.

A abordagem fitoquímica dos extratos hexânico e etanólico das partes aéreas de *M. charantia* revelou a presença de esteróides em ambos. Vale ressaltar que como os solventes apresentam diferenças de polaridade, os esteróides encontrados no método qualitativo devem conter estruturas que conferem características particulares. Vários constituintes já foram isolados das diferentes partes de *M. charantia* (ROSS, 1999), inclusive esteróides das suas folhas (SCARTEZZINI & SPERONI, 2000).

Muitos modelos experimentais têm sido utilizados para a avaliação do efeito gastroprotetor, destacando-se o etanol (GÜBÜZ *et al.*, 2000; LA CASA *et al.*, 2000; SAIRAM *et al.*, 2002; NAVARRETE *et al.*, 2002), a indometacina (DE PASQUALE *et al.*, 1995; PETROVIC *et al.*, 2003), o ácido acetil salicílico (SAIRAM *et al.*, 2002; GALUNSKA *et al.*, 2002) e agente necrosante (etanol mais ácido clorídrico) (MIZUI & DOUTEUCHI, 1988; GÜBÜZ *et al.*, 2000), que foram usados como referência neste estudo.

O etanol provocou congestão, hemorragia e necrose moderada na mucosa gástrica (Tabela 9), entretanto não foram observaram erosões (AL-SHABANAH *et al.*, 2000). Quando se avaliaram os escores de lesões o EE induziu gastroproteção em todas as concentrações avaliadas, diferente do EH que só conferiu proteção significativa na concentração de 50 mg/Kg, tendo sido os mesmos semelhantes à droga de referência, omeprazol (Tabela 1). Com relação à dosagem de proteínas o EE demonstrou efeito dose dependente, pois a concentração de 100 mg/Kg induziu maior teor de proteínas quando comparados com 10 e 50 mg/Kg. O EH também aumentou a produção de proteína dose dependente, contudo foi inferior aos animais normais (controle negativo) e ao EE (Tabela 5). Na análise

histológica, o EE não conferiu mudanças associadas à proteção da mucosa, o que foi observado com o EH (Tabela 9). Levando-se em conta o aumento nos teores de proteínas apesar da ausência de efeito protetor ao nível histológico, pode-se inferir que EE apresenta efeito gastroprotetor. Com relação ao EH, apesar de não ter sido verificado elevados teores de proteínas os parâmetros histológicos estão relacionados à proteção. Pode-se sugerir que EH confere gastroproteção principalmente na concentração de 100 mg/Kg, enquanto EE demonstrou este efeito associado ao teor de proteínas no modelo induzido por etanol.

A indometacina provocou congestão, edema e exulceração (Tabela 10). Com relação à análise macroscópica das lesões, EE nas concentrações estudadas e EH na concentração de 100 mg/Kg reduziram os escores de lesões (Tabela 2). Quando foram avaliadas as proteínas no muco verificou-se que o EE nas diferentes concentrações elevou os teores de proteínas totais, enquanto que somente o EH 50 mg/Kg foi semelhante aos animais que não sofreram indução de lesão experimental (Tabela 6). Na análise microscópica tanto EH quanto EE conferiram discretas mudanças histológicas semelhantes a ranitidina, droga de referência. Vale ressaltar que somente os animais que foram tratados com EH ou EE apresentaram hipertrofia das células mucosas em relação às drogas de referência (Tabela 10). O elevado teor de proteína associado à hipertrofia das células mucosas confere uma gastroproteção relacionada a citoproteção (DUKES, 1993). Este dado foi corroborado pela coloração do PAS (Figura).

Neste estudo, o ácido acetil salicílico provocou congestão e edema (Tabela 11). Em relação aos escores de lesões, os tratamentos não conferiram mudanças macroscópicas (Tabela 3). EE nas concentrações estudadas aumentou o teor de proteínas no muco de modo superior a ranitidina e aos controles (Tabela 7). Vale ressaltar que os tratamentos não conferiram mudanças nos parâmetros histopatológicos (Tabela 11). Esse modelo de lesão parece não ser adequado para o estudo farmacológico desses extratos, pois até mesmo as drogas de referência não conseguiram reverter significativamente as alterações morfológicas. No entanto, sugere-se que o aspecto bioquímico, dosagem de proteínas, deve ser levado em conta como gastroproteção induzida por EE.

O agente necrosante, ácido clorídrico associado ao etanol, provocou congestão, edema e necrose acentuados (Tabela 12). Em relação aos escores de lesões não foram observadas diferenças entre o controle positivo e os tratamentos, exceto EE na concentração de 100 mg/Kg que reduziu os escores de lesão e foi semelhante aos animais que não sofreram indução experimental de úlcera (Tabela 4). Quanto à avaliação bioquímica do muco, somente EE aumentou o teor de proteínas em relação ao controle positivo. Os animais tratados com ranitidina apresentaram baixos teores de proteínas totais em relação aos encontrados nos grupos controles, enquanto o omeprazol e o EH nas concentrações 10 e 50 mg/Kg foram semelhantes ao controle positivo (Tabela 8). Os tratamentos não modificaram as lesões histopatológicas provocadas pelo agente necrosante. Apesar do aumento das proteínas totais está relacionado com a degradação tissular, o EE demonstrou efeito gastroprotetor associado ao teor de proteínas em detrimento ao alto grau de comprometimento da mucosa gástrica observado no controle positivo (Tabela 8). Comparando-se o teor de proteínas no muco induzido tanto no modelo do etanol como no do agente necrosante verifica-se claramente o efeito protetor do EE em ambos os modelos (Tabela 5 e 8).

Quanto aos aspectos gerais das lesões induzidas experimentalmente na mucosa gástrica verificou-se que os tratamentos à base de extratos de *M. charantia* induziram uma melhora ora na produção de muco ora evitando dano celular, portanto protegendo a integridade da mucosa.

O efeito gastroprotetor de algumas plantas medicinais tem sido atribuído a presença de constituintes como: flavonóides, triterpenóides, taninos e esteróides (GONZALEZ *et al.*, 2001; SUJA PANDIAN *et al.*, 2002; REPETTO & LLESUY, 2002; SCHEMEDA-HIRSCMANN *et al.*, 2002; NAVARRETE *et al.*, 2002; KAHRAMAN *et al.*, 2003).

Os extratos etanólico e hexânico obtidos dos frutos de *M. charantia* quando administrados por via oral inibiram as lesões gástricas induzidas por etanol (GÜBÜZ *et al.*, 2000), conferindo atividade gastroprotetora. A presença de esteróides (SCARTEZZINI & SPERONI, 2000) foi detectada nas folhas de *M. charantia* as quais possuem atividade antioxidante. Navarrete *et al.*, (2002)

associaram a presença de esteróides à gastroproteção. Desta forma, pode-se inferir que a atividade gastroprotetora dos extratos estudados está relacionada com sua atividade antioxidante. No entanto, o mecanismo de ação dos extratos obtidos de partes aéreas de *M. charantia* necessita ser elucidado.

5. Conclusões

- 1- EH e EE conferiram gastroproteção em modelo do etanol associada aos parâmetros histológicos e bioquímicos, respectivamente.
- 2- EH e EE conferiram gastroproteção no modelo da indometacina, possivelmente associada a citoproteção.
- 3- EE conferiu proteção no modelo do ácido acetil salicílico associada ao aumento no teor de proteínas
- 4- EE apresentou efeito gastroprotetor em modelo do agente necrosante associado ao teor de proteínas a despeito da degradação tissular.
- 5- O efeito gastroprotetor dos extratos obtidos das partes aéreas de *Momordica charantia* parecem estar associados à presença de esteróides.

6. Perspectivas

Os problemas gástricos acometem humanos e animais principalmente aqueles submetidos a tratamentos com drogas antiinflamatórias não esteroidias e condições estressantes. As plantas medicinais gastroprotetoras têm surgido como uma alternativa no tratamento dessa patologia.

A *M. charantia* vem sendo utilizada na medicina popular para o tratamento de dores estomacais (RAMAN & LAU, 1996). Os extratos dos frutos têm demonstrado ação gastroprotetora sobre modelos experimentais de indução de úlcera (GÜBÜZ *et al.*, 2000).

A ação gastroprotetora dos extratos obtidos das partes aéreas de *M. charantia* demonstrada através dos modelos experimentais valida cientificamente o uso popular. No entanto, novas pesquisas devem ser realizadas com a finalidade de desvendar o mecanismo de ação e para isso modelos crônicos de indução de úlcera devem ser utilizados para comprovar sua eficiência. O isolamento dos constituintes que possam estar ligados a essa atividade gastroprotetora é de extrema importância para o desenvolvimento de novos fitoterápicos capazes de promover um tratamento eficaz, com poucos efeitos adversos.

Como os problemas gástricos acometem animais de diferentes espécies, a utilização de fitoterápicos com ação gástrica comprovada cientificamente permitiria a população de baixa renda o tratamento adequado de seus animais a um baixo custo.

A Etnoveterinária é um vasto campo a ser explorado, devido as peculiaridades fisiológicas das espécies animais. Além do mais, o mercado farmacêutico prepara medicamentos para uso preferencial em humanos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBIERO A.L.M., SERTÉ J. A.A., BACCHI E. M. Antiulcer activity of *Sapindus saponaria* L. in rat. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 82, p. 41-44. 2002.

ALKOFAHI, A., ATTA, A.H. Pharmacological screening of the anti-ulcer effects of some Jordanian medicinal plants in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 67, p. 341-345. 1999.

ALI, L., KHAN, A.K., MAMUN, M.I., MOSIHUZZAMAN, M., NAHAR, N., NUR-E-ALAM, M., ROKEYA, B., Studies on hypoglycemic effects of fruit, pulp, seed, and whole plant of *Momordica charantia* on normal and diabetic model rats. **Plant Medicine**, v.59, p.408-412. 1993.

AL-SHABANAH, O.A., RAZA, M., AL-HARBI, M.M., AL-BEKAIRI, A.M., AL-GHARABLY, N.M., QUERESHI, S. Effect of ninhydrin on biochemical and histopathological changes induced by ethanol in gastric mucosa of rats. **Life Sciences**, v. 67, p. 559-566. 2000.

AKAH, P. A., ORISAKWE, O. E., GAMANIEL, K. S., SHITTU, A. Evaluation of traditional medicines: II. Effect of some Nigerian folk remedies on peptic ulcer. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 62, p. 123-127. 1998.

ARAUJO, I. C., FERREIRA, A. M. R. Infecção por *Helicobacter* spp. em gatos-revisão. **Clínica veterinária**, São Paulo, v. 2, n. 3, p. 41-50. 2002.

ARGOLO, A.C.C., SANT'ANA, A.E.G., PLETSCH, M., COELHO, L.C.B.B. Antioxidant activity of leaf extracts from *Bauhinia monandra*. **Bioresource Technology**, v. 95, p. 229-233. 2004.

BAILEY, C.J., DAY, C., TURNER, S.L., LEATHERDALE, B.A. Cerasee, a traditional treatment for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. **Diabetes Research**, v. 2, p. 81-84. 1985.

BANKS, W.J. **Applied Veterinary Histology**. 3^a ed. Philadelphia: Mosby year Books, p. 338-345. 1993.

BASH, E., GABARDI, S., ULBRICHT, C., Bitter melon (*Momordica charantia*): a review of efficacy and safety. **American Journal of Health and Systemic Pharmacology**, v.65, p. 356-359. 2003.

BATISTA, L. M., BEVILÁQUA, C. M. L., MORAIS, S. M., VIEIRA, L.S. Atividade ovicida e larvicida in vitro das plantas *Spigelia anthelmia* e *Momordica charantia* contra o nematódeo *Haemonchus contortus*. **Ciência Animal**, v. 9, n.2, p. 67-73. 1999.

BERARDI, R. R. Future trends in the treatment of peptic ulcer disease. **Pharmaceutical International**, v. 7, p.168-172. 1986.

BOOTHE, D. M. Gastrointestinal Pharmacology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.29, n.2, mar. p. 343-376. 1999.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principal of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, p. 248-254. 1976.

BRAGA, L.T., **Atuação da *Momordica charantia* sobre a dermatofitose provocada por *Microsporum canis***. Fortaleza, 2003. Dissertação (Mestrado em Reprodução e Sanidade Animal) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará.

BRUNTON, L.L. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; Emesis and antiemetics; Bile acids and pancreatic enzymes. In: HARDMAN, J.G., LIMBIRD, L.E. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9 ed. Nova York: Goodman & Gilman's, 1995. 917-936.

CAKICI, I., HURMOGLU, C., TUNCTAN, B., ABACIOGLU, N., KANZIK, I., SENER, B. Hipoglycaemic effect of *Momordica charantia* extracts in normoglycaemic or cyproheptadine-induced hyperglycaemic mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 44, p. 117-121. 1994.

CUNNICK, J.E., SAKAMOTO, K., CHAPES, S.K., FORTNER, G.W., TAKEMOTO, D.J., Induction of tumor cytotoxic immune cells using a protein from the bitter melon (*Momordica charantia*). **Cellular Immunology**, v. 126, p. 278-289. 1990.

DAY, C., CARTWRIGHT, T., PROVOST, J., BAILEY, C.J. Hypoglycaemic effect of *Momordica charantia* extracts. **Planta Medica**, v. 56, p. 426-429. 1990.

DE PASQUALE, R., GERMANÒ, M.P., KEITA, A., SANOGO, R., IAUK, L. Antiulcer activity of *Ptelopsis suberosa*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 47, p. 55-58. 1995.

DELAPORTE, R.H., SARRAGIOTTO, M.H., TAKEMURA, O.S., SÁNCHEZ, G.M., FILHO, B.P.D., NAKAMURA, C.V. Evaluation of the antioedematogenic, free radical scavenging and antimicrobial activities of aerial parts of *Tillandsia streptocarpa* Baker-Bromeliaceae. **Journal of Ethnopharmacology**, s.n., 2004.

DUKES. H. H. **Fisiologia dos animais domésticos**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.

FARIAS, V.M. **Modulação da resposta inflamatória por extratos de *Momordica charantia* em camundongos**. Fortaleza, 2003. Dissertação (Mestrado em

Reprodução e Sanidade Animal) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará.

FORSELL, H. Gastric mucosal defense mechanisms. A brief review. **Gastroenterology**, p. 23-28. 1988.

GALUNSKA, B., MARAZOVA, K., YANKOVA, T., POPOV, A., FRANGOV, P., KRUSHKOV, I., DI MASSA, A. Effects of paracetamol and propacetamol on gastric mucosal damage and gastric lipid peroxidation caused by acetylsalicylic acid (ASA) in rats. **Pharmacological Research**, v. 49, n. 2, p.141-148. 2002

GETTY, R. **Anatomia os animais domésticos**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986.

GERMANÓ, M.P., SANOGO, R., GULIELMO, M., DE PASQUALE, R., CRISSAFI, G., BISIGNANO, G. Effects of *Pteleopsis subrosa* extracts on experimental gastric ulcers and *Helicobacter pylori*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 59, p. 167-172. 1998.

GONZALES, E., IGLESIAS, I., CARRETERO, E., VILLAR, A. Gastric Cytoprotection of Bolivian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 70, p. 329-333. 2000.

GROVER, J.K., YADAV, S.P., Pharmacological actions and potencial uses of *Momordica charantia*: a review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 93, p. 123-132. 2004.

GONZALEZ, F. G., PORTELA, T. Y., STIPP, E. J., DI STASI, L. C. Antiulcerogenic and analgesic effects of *Maytenus aquifolium*, *Sorocea bomplandii* and *Zolernia ilicifolia*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.77, p. 41-47. 2001.

GÜRBÜZ, I., AKYUZ, C., YESILADA, E., SENER, B., Anti-ulceratogenic effect of *Momordica charantia* L. fruits on various ulcer models in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 7, p. 77-82. 2000.

HOCHAIN, P.; CAPET, C.; COLIN, R. Complications digestives de l'aspirine. **Revue Médecine Interne**, v. 21, suppl.1, p. 50-59. 2000.

HUSAIN, J., TICKLE, I.J., WOOD, S.P. Crystal structure of momordin, a type I ribosome inactivating protein from the seeds of *Momordica charantia*. **FEBS**, v. 342, p. 154-158. 1994.

IELPO, M. T.L., BASILE, A., MIRANDA, R., MOSCATIELLO, V., NAPPO, C., SORBO, S., LAGHI, E., RICCIARDI, M.M., RICCIARD, L., VUOTTO, M. L. Immunopharmacological properties of flavanoids. **Fitoterapia**, v. 71, p. 101-109. 2000.

JAYASOORIYA, A.P., SAKONO, M., YUKIZAKI, C., KAWANO, M., YAMAMOTO, K., FUKUDA, N. Effects of *Momordica charantia* powder on serum glucose levels and various lipid parameters in rats fed with cholesterol-free and cholesterol-enriched diets. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 72, p. 331-336. 2000.

JONES, J.B., BAILEY, R.T. Misoprostol: A prostaglandin E₁ analog with antisecretory and cytoprotective properties. **Annual Pharmacotherapy**, n. 23, p. 276-282. 1989.

KAHRAMAN, A., ERKASAP, N., KÖKEN, T., SERTEESER, M. AKTEPE, F., ERKASAP, S. The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesions. **Toxicology**, v. 183, p. 133-142, 2003.

KHAN, M.R., *Momordica charantia* and *Allium sativum*: broad-spectrum antibacterial activity. **Korean Journal of Pharmacognosy**, v. 29, p.155-158. 1998.

KUSAMRAN, W.R., RATANAVILLA, A., TEPSUWAN, A. Effects of neem flowers, Thai and Chinese bitter gourd fruits and sweet basil leaves on hepatic monooxygenases and glutathione S-transferase activities, and in vitro metabolic activation of chemical carcinogens in rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 36, p.475-484. 1998.

LA CASA, C., VILLEGAS, I., ALARCÓN de la LASTRA, C., MOTILVA, V., MARTÍN CALERO, M. J. Evidence for protective and antioxidante proprieties of rutuin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 71, p. 45-53. 2000.

LEE-HUANG, S., HUANG, P.L., HUANG, P.L., BOURINBAIAR, A.S., CHEN, H.C., KUNG, H.F. Inhibition of the integrase of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 by anti-HIV plant proteins MAP30 and GAP31. **Proceeding of the National Academy Sciences of USA**, n. 92, p. 8818-8822.1995.

LEITE, K. L., LEITE, A.K.R.M, BRAGA, L. T., FARIAS, V. M., NUNES-PINHEIRO, D.C.S. Efeito protetor do extrato etanólico de *Mormordica charantia* e *Lippia sidoides* contra lesões gástricas induzidas experimentalmente. **Ciência Animal**, v. 12, s. 1, p. 83-87. 2002.

LIPTAK, J.M., HUNT, G.B., BARRS, V.R.D., FOSTER, S. F., TISDALL, P.L.C., O'BRIEN, C.R. Gastroduodenal ulceration in cats: eight cases and a review of literature. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 4, p. 27-42. 2002.

MAROLF, C.J., SHULTZ, B.D., CLEMENS, E.T. Epinephrine effects on gastrin end gastric secretions in normal and stress-susceptible pigs and in dogs. **Comparative Biochemics Physiology**, Great Britain, v. 106 C, n. 2, p. 367-370. 1993.

MATON, P.N. Omeprazole. **New England Journal of Medicine**, v. 324, p. 965-975. 1991.

MATOS, F.J.A. **Introdução a Fitoquímica experimental**. 2 ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, Universidade Federal do Ceará, 1997.

MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais do Ceará** [on-line]. <http://www.umbuzeiro.cnip.org.br>

MATSUDA, H., LI, Y., MURAKAMI, T., MATSUMURA, N., YAMAHARA, J., YOSHIKAWA, M. Antidiabetic principles of natural medicines. Part III. Structure-related inhibitory activity and action mode of oleanolic acid glycosides on hypoglycemic activity. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 46, p.1399-1403. 1998.

MIZUI, T., DOTEUCHI, M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesion. **Japanese Journal of Pharmacology**, v. 33, p. 939-945. 1988.

MONTEIRO, M. V. B. **Efeito gastroprotetor da *Lippia sidoides* Cham sobre lesões gástricas experimentalmente induzidas por etanol**. Fortaleza, 2003. Dissertação (Mestrado em Reprodução e Sanidade Animal) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará.

MORRISSEY, J.F., BARRERAS, R.F. Drug therapy, antacid therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 290, p. 550-554. 1974.

MURAKAMI, T., EMOTO, A., MATSUDA, H., YOSHIKAWA, M. Medicinal foodstuffs. Part XXI. Structures of new cucurbitane-type triterpene glycosides, goyaglycosides-a, -b, -c, -d, -e, -f, -g, and -h, and new oleanane-type triterpene saponins, goyasaponins I, II, and III, from the fresh fruit of Japanese *Momordica charantia* L. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v. 49, p.54-63. 2001.

NAVARRETE, A., TREJO-MIRANDA, J., REYES-TREJO, L. Principles of root bark of *Hippocratea exelsa* (Hippocrataceae) with gastroprotective activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 79, p. 383-388. 2002.

OMOREGBE, R.E., IKUEBE, O.M., IHIMIRE, I.G. Antimicrobial activity of some medicinal plants extracts on *Escherichia coli*, *Salmonella pratyphi* and *Shigella dysenteriae*. **African Journal of Medical Science**, v. 25, p.373-375. 1996.

PAPICH, M.G. Antiulcer therapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 23, n.3, p. 497-512. 1993.

PARKASH, A., NG, T.B., TSO, W.W. Purification and characterization of charantin, a napin-like ribosome-inactivating peptide from bitter gourd (*Momordica charantia*) seeds. **Journal of Peptide Research**, v. 59, p. 197-202. 2002.

PETROVIC, S.D., DOBRIC, S., BOKONJIC, D., NIKETIC, M., GARCÍA-PIÑERES, A., MERFORT, I. Evaluation of *Tanacetum larvatum* for anti-inflammatory activity and for the protection against indomethacin-induced ulcerogenesis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 87, p. 109-113. 2003.

PLATEL, K., SHURPALEKAR, K.S., SRINIVASAN, K. Influence of bitter gourd (*Momordica charantia*) on growth and blood constituents in albino rats. **Nahrung**, v. 37, p. 156-160. 1993.

RAMAN, A., LAU, C. Anti-diabetic properties and phytochemistry of *Mormodica charantia* L. (Cucurbitaceae). **Phytomedicine** v. 2, p.349-362. 1996.

RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J. M., GARDER, P. **Pharmacology**. 4 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001.

REPETTO, M. G., LLESUY, S. F. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, p. 523-534, 2002.

ROBBINS, S.L.; KUMAR, V.; COTRAN R.S. **Pathologic Basis of Disease**. 5 ed. Philadelphia: Sauders Company, 1994.

ROSS, I. A. **Medicinal plants of the world – chemical constituents, traditional and modern medicinal uses**. New Jersey: Human press Totowa, 1999.

RYBAK, S. M., LIN, J. J., NEWTON, D.L. In vitro anti-tumor activity of the plant ribosome inactivating proteins MAP30 and GAP31. **International Journal of Oncology**, n. 5, p. 88-94. 1994.

SAIRAM, K., RAO, C. V., DORA BABU, M., KUMAR, K. V., AGRAWAL, V. K., GOEL, R. K. Antiulceratogenic effect of methanolic extract of *Em blica officinalis*: na experimental study. **Journal of Ethnopharmacology** v. 82, p.1-9. 2002.

SARKAR, S., PRANAVA, M., MARITA, R., Demonstration of the hypoglycemic action of *Momordica charantia* in a validated animal model of diabetes. **Pharmacology Research**, v. 33, p. 1-4. 1996.

SCHMEDA-HIRSCHMANN, G., RODRIGUES, J., ASTUDILLO, L. Gastroprotective activity of the diterpene solidagenone and its derivatives on experimentally induced gastric lesions in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 81, p. 111-115, 2002.

SHAN, A.H., KHAN, Z.A., Gastroprotective effect of pretreatment with *Zizyphus sativa* fruits against toxic damage in rats. **Fitoterapia** v. 3, p. 226-234. 1997.

SHIBIB, B.A., KHAN, L.A., RAHMAN, R. Activity of *Coccinia indica* and *Momordica charantia* in diabect rats: depresion of the hepatic gluconeogenic enzymes

glucose-6-phosphatase and fructose-1-6-bisphosphatase and elevation of both liver and red-cell shunt enzyme glucose-6-phosphatase dehydrogenase. **Biochemistry Journal**, v. 292, p. 267-270. 1993.

SATYAWATI, G.V., GUPTA, A.K., TANDON, N., Medicinal plants of India. **India Council of Medical Research** v. 33, p.1-4.1987.

SCARTEZZINI, P. & SPERONI, E. Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 71, p. 23-43. 2000.

SOUCCAR, C. Métodos utilizados para validação de plantas medicinais com atividade gastrintestinal. In: XVII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 2002, Cuiabá.

SOUZA, J. A. L. **Plantas medicinais usadas como anti-helmintícas estudo químico de *Spigelia anthelmia* Linn.** Fortaleza, 2001. Monografia (título de bacharelado em Química), Universidade Estadual do Ceará.

SPINOSA, H. S., GÓRNIK, S. L., BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária.** 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

SUJA PANDIAN, R., ANURADHA, C. V., VISWANATHAN, P. Gastroprotective effect of fenugreek seeds (*Trigonella foenum graecum*) on experimental gastric ulcer in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 81, p. 393-397, 2002.

SZELENYI, I., BRUNE, K. Possible role of sulfhydryls in mucosal protection induced by aluminum hydroxide. **Digestive Disease Science**, v. 31, p. 1207-1210. 1986.

TARANTO, J. R. Síndrome das úlceras pépticas em equinos. **A hora veterinária**, n.130. 2002.

TWEDT, D.C.; MAGNE, M.L. **Moléstia do estômago**. In: ETTINGER, J. S. Tratado de Medicina Interna Veterinária. 3ª ed. São Paulo: Manole, 1992. 1353-1386.

VERGIN, H., KORI-LINDNER, C. Putative mechanism of cytoprotective effect of certain antacids and sucralfate. **Digestive Disease Science**, v. 35, p. 1320-1327. 1990.

VIRDI, J., SIVAKAMI, S., SHAHANI, S., SUTHAR, A.C., BANAVALLIKAR, M.M., BIYANI, M.K. Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*, **Journal of Ethnopharmacology** v. 88, p.107-111. 2003.

WALLMARK, B. Mechanism of action of omeprazole. **Scandinavian Journal Gastroenterology**, v.21, supl. 118, p. 11-16. 1986.

WOLFE, M.M., SOLL, A.H. The physiology of gastric acid secretion. **New England Journal of Medicine**, v. 319, p. 1707-1715. 1989.

XIE, H., HUANG, S., DENG, H., WU, Z., JI, A. Study on chemical components of *Momordica charantia*. **Zhong Yao Cai**. v. 21, p. 458-459. 1998.

YESILADA, E., SEZIK, E., HONDA, G., TAKAISHI, Y., TAKEDA, Y., TANAKA, T. Traditional medicine in Turkey IX: folk medicine in north-west Anatolia. **Journal of Ethnopharmacology** v. 64, p.199-206, 1999 a.

YESILADA, E., GÜRBÜZ, I., SHIBATA, H. Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* activity. **Journal of Ethnopharmacology** v. 66, p. 289-293, 1999 b.

YUAN, Y.R., Y.N., XIONG, J.P., XIA, Z.X. Three-dimensional structure of beta-momorcharin at 2.55 Å resolution. **Acta Crystallographica Section D-Biological Crystallography** v. 55, p.1144-1151. 1999.

ANEXOS

Extrato hexânico de partes aéreas de *Momordica charantia* apresenta efeito gastroprotetor
(Hexanic extract from aerial parts of *Momordica charantia* presents gastroprotection effect)

Karine Lins LEITE, Diana Célia Sousa Nunes PINHEIRO e Cláudio Cabral CAMPELLO

Universidade Estadual do Ceará/ Faculdade de Veterinária

diana@uece.br

Artigo submetido à Revista Ciência Animal