

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIULCEROGÊNICA DA *Baccharis trimera* (LESS) DC. EM RATOS

Natalia Mucci Mendonça

Discente do Curso de Farmácia no Centro Universitário de Maringá – CESUMAR; E-mail: naty_mendonca@hotmail.com

Camila Silveira

Discente do Curso de Farmácia no Centro Universitário de Maringá - CESUMAR

Juliano Mathias de Oliveira

Discente do Curso de Farmácia no Centro Universitário de Maringá - CESUMAR

Claudenice Francisca Providelo Sartor

Mestre e Docente do Curso de Farmácia no Centro Universitário de Maringá - CESUMAR

Daniele Fernanda Felipe

Mestre e Docente do Curso de Farmácia no Centro Universitário de Maringá - CESUMAR

Valéria do Amaral

Mestre e Docente do Curso de Farmácia no Centro Universitário de Maringá - CESUMAR

Lucia Elaine Ranieri Cortez

Orientadora, Doutora e Docente do Curso de Farmácia no Centro Universitário de Maringá - CESUMAR

RESUMO: O presente trabalho tem como objetivo avaliar a atividade antiulcerativa da *Baccharis trimera* (Less) DC. em ratos machos da linhagem Wistar, contribuindo desta maneira para o avanço das pesquisas sobre plantas medicinais com propriedades antiulcerativa. Foram realizados protocolos experimentais distintos para a indução da úlcera, o estresse a frio e uso de etanol 90%. Os animais dos grupos tratados receberam gavagem extrato da *Baccharis trimera* (Less) DC. (carqueja) nas concentrações de 100, 200 e 400 mg/kg. Na metodologia de indução por estresse, os animais (ratos Wistar, de 220-280 g) foram colocados no freezer a -18°C por 45 minutos e na indução por etanol os animais receberam 1 ml de agente ulcerativo. Na indução por estresse a ranitidina 0,1g/kg (controle positivo) reduziu em 64,84% e os grupos tratados mostraram uma redução no índice da ulceração de 71,34% (100mg/kg), 79,67% (200mg/kg) e 83,34% (400mg/kg). O controle positivo (lansoprazol) na indução por etanol 90% reduziu em 32,5% o índice de ulceração e o extrato da *Baccharis trimera* (Less) DC. reduziu em 35% (100mg/kg), 28,35% (200mg/kg) e 39,2% (400mg/kg) a área total de lesão ulcerativa. Verifica-se que o extrato da *Baccharis trimera* (Less) DC. sugere potencial farmacológico como agente antiulcerogênico, quando utilizado em animais tratados com etanol 90% e animais submetidos ao estresse a frio.

PALAVRAS-CHAVE: Úlcera Péptica; *Baccharis*; Extrato.

EVALUATION OF ANTIULCEROGENIC ACTIVITY OF *Baccharis trimera* (LESS) DC. IN RATS

ABSTRACT: Current research evaluates the antiulcer activity of *Baccharis trimera* (Less) DC. in Wistar male rats and contributes towards more advanced work on antiulcer medicinal plants. Different experimental protocols were undertaken for ulcer induction by cold stress and ethanol 90%. Animals received *Baccharis trimera* (Less) DC. extract gavage at concentrations 100, 200 and 400 mg/kg. In induction by stress, Wistar rats weighing 220-280 g were placed in a freezer at -18°C for 45 minutes, whereas in induction by ethanol the animals received 1 ml of an ulcerative agent. In the case of induction by stress, ranitidine 0.1g/kg (positive control) reduced ulcer in 64.84% and treated groups featured ulcer reduction of 71.34% (100mg/kg), 79.67% (200mg/kg) and 83.34% (400mg/kg). Positive control (lansoprazole) in the case of induction by ethanol 90% reduced 32.5% of ulceration, whereas *Baccharis trimera* (Less) DC. extract reduced 35% (100mg/kg), 28.35% (200mg/kg) and 39.2% (400mg/kg) of total area of ulcerous lesion. Results show that *Baccharis trimera* (Less) DC. extract is an antiulcerogenic agent when used in animals treated with ethanol 90% and in animals under cold stress.

KEY WORDS: Peptic Ulcer; *Baccharis*; Extract.

INTRODUÇÃO

Em todas as civilizações, no seu desenvolvimento, sempre existiu um estreito relacionamento entre o homem e as plantas. O primeiro estudo realizado pelo homem sobre as plantas medicinais, foi cerca de 2700 a.C., onde foram descritas 365 drogas (DAVID; DAVID, 2006). Vários procedimentos clínicos, realizados ao longo do tempo, são realizados com plantas medicinais. A fácil obtenção e a grande tradição do uso de plantas medicinais fazem com que essas sejam muito utilizadas pelas populações dos países em desenvolvimento (VEIGA-JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

As plantas medicinais são utilizadas, na maioria das vezes, pela população para tratar resfriados, gripe, doenças do trato digestivo ou intestinal, dores de cabeça, insônia, nervosismo, bronquite, doenças de pele, fadiga, exaustão e úlcera estomacal (CALIXTO, 2000).

De acordo com os escritos nos pilares do Templo de Esculápio, a humanidade tem convivido com úlcera péptica desde o século IV a.C (HOOGERWERF; PASRICHA, 2003). A mesma é uma desordem do trato gastrointestinal que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, e tem sido, há muito tempo, uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade (BIRDANE et al., 2007).

O gênero *Baccharis* pertence à família Asteraceae, sendo descrita por Teofrasto há 300 anos a.C. (KATINAS et al., 2007) e esta família possui mais de 500 espécies distribuídas por todo o continente Norte e Sul americano (KATINAS et al., 2007; ABAD; BERMEJO, 2007). A *Baccharis trimera* (Less) DC. também é conhecida como *Baccharis genistelloides* var. *trimera* Backer e como carqueja amarga. Esta é uma composta dióica sub-arbustiva, mede até 80 centímetros de altura, erecta, ramosa, com ramos triplados, capítulos solitários ou reunidos e possui um pequeno número de flores amarelas (ABAD; BERMEJO, 2007).

Estudos químicos realizados na *Baccharis trimera* (Less) DC. verificaram a presença de nopineno, car-

quejol, acetato de carquejilo, sequiterpenos bi e tricíclicos, álcoois sesquiterpênicos, ledol em poucas quantidades, monoterpênicos, diterpenos, esteróis, flavonóides, e saponinas (ABAD; BERMEJO, 2007; COSTA, 2002; SOUSA et al., 1991). O decocto desta planta apresenta atividade bacteriostática e bactericida (GENÉ et al., 1996). Possui propriedades amargas, sendo utilizada como antiinflamatória, analgésica, anti-helmíntica, antirreumática, na em diabetes, lepra, chagas ulceradas, tônico e problemas estomacais (GENÉ et al., 1996; SIMÕES-PIRES et al., 2005; COSTA, 2002).

Para aliviar os sintomas da úlcera péptica, na terapia clínica, são utilizadas drogas que atuam como antagonistas de receptores H₂ (ranitidina) e inibidores da bomba de prótons (lansoprazol). O problema das mesmas está no uso prolongado, já que os antagonistas de receptores H₂ podem aumentar o risco de câncer gástrico e os inibidores da bomba de prótons podem levar ao câncer e a atrofia gástrica (LA VECCHIA; TAVANI, 2002; RAGHUNATH; O'MORAIN; MCLOUGHLIN, 2005).

O objetivo do presente trabalho é avaliar a atividade antiulcerativa da *Baccharis trimera* (Less) DC. em ratos machos da linhagem Wistar, contribuindo desta maneira para o avanço das pesquisas sobre plantas medicinais com propriedades antiulcerativa.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A espécie *Baccharis trimera* (Less) DC., Asteraceae, foi cultivada no horto de plantas medicinais do Centro Universitário de Maringá. A identificação botânica foi feita pelo Dr. Gustavo Heiden e uma exsicata foi depositada no herbário da Universidade Estadual de Maringá, registrada com o número 20487.

O extrato bruto da *Baccharis trimera* (Less) DC. foi elaborado a partir de folhas previamente coletadas, no mês de março, e secas a temperatura ambiente e, em seguida, foram trituradas. A extração foi realizada por maceração a frio com etanol 70%, até exaustão e o material obtido foi concentrado à pressão reduzida no rotaevaporador e o extrato foi liofilizado.

Foram utilizados 60 ratos da linhagem Wistar,

com peso corporal médio de 220-280g, adquiridos no biotério da Universidade Estadual de Maringá e estes foram divididos em grupos de 6 animais, na hora do procedimento. Os animais permaneceram em sala climatizada a 22°C e foram submetidos a ciclos claro-escuro de 12 horas. Os mesmos receberam ração padrão para roedores e água *ad libitum*. Os experimentos foram realizados de acordo com o protocolo experimental aprovado pelo Comitê de Bioética em Pesquisa do Centro Universitário de Maringá, sob o número de protocolo 010/2011 e parecer 010A/2011.

Na indução de úlcera por estresse, os animais dos grupos tratados receberam, por gavagem, 1ml do extrato concentrado liofilizado da *Baccharis trimera* (Less) DC. para cada 100g de animal, nas concentrações de 100, 200 e 400 mg/kg. No controle positivo, foi administrado ranitidina (0,1g/kg) e no controle negativo administrouse 1ml de água destilada para cada 100g de animal. Antes do procedimento os animais permaneceram em jejum por 17 horas. Após 4 horas os animais foram transferidos para um freezer (-18°C), em caixas individuais, e mantidos por 45 minutos. Ao final deste período, os animais foram sacrificados com dose letal de tiopental (100 mg/kg), por via intraperitoneal, e o estômago removido (SILVA et al., 2005).

Na indução de úlcera por etanol, após jejum de 24 horas, os animais receberam 1ml de etanol (90%) gavagem, 30 minutos antes e três horas após a administração de etanol foram administrados água (grupo controle negativo), extrato da carqueja nas doses de 100, 200 e 400 mg/kg (grupo tratado) e lansoprazol 30 mg/kg (grupo controle positivo). Ao final de 1 hora, pós-indução, os animais foram submetidos à eutanásia com dose letal de tiopental (100 mg/kg), por via intraperitoneal, e o estômago retirado (COELHO; SANTOS; LIRA, 2009).

Os estômagos foram lavados com água destilada, pesados e abertos ao longo da grande curvatura. As ulcerações foram analisadas macroscopicamente. As lesões ulcerativas foram quantificadas através do número médio de úlceras/animal e baseado nesses valores o índice de ulceração foi representado graficamente (CARLINI; BRAZ, 1988), o qual se refere à soma total de pontos, levando em conta a seguinte escala: tabela 1.

Tabela 1. Escala para avaliação da ulceração na mucosa do estômago

Parâmetro	Pontuação
Perda de pregas da mucosa	1 ponto
Descoloração da mucosa	1 ponto
Edema	1 ponto
Hemorragias	1 ponto
Até 10 petéquias	2 pontos
Mais de 10 petéquias	3 pontos
Úlceras ou erosões de até 1mm	n x 2 pontos
Úlceras ou erosões maiores de 1mm	n x 3 pontos
Úlceras perforadas	n x 4 pontos

Fonte: Carlini e Braz (1988)

n = número de úlceras encontradas

A análise estatística utilizada neste experimento foi a ANOVA e quando o p-valor obtido foi significativo ao nível de 5%, o teste de comparações múltiplas LSD foi realizado. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na indução de úlcera por estresse, quando comparada com o controle negativo (água) a ranitidina 0,1g/kg (controle positivo) reduziu em 64,84% o índice de ulceração (Figura 1). Os grupos tratados com o extrato da *Baccharis trimera* (Less) DC., quando confrontados com o controle negativo, mostraram uma redução no índice da ulceração de 71,34% (100mg/kg), 79,67% (200mg/kg) e 83,34% (400mg/kg) (Figura 1).

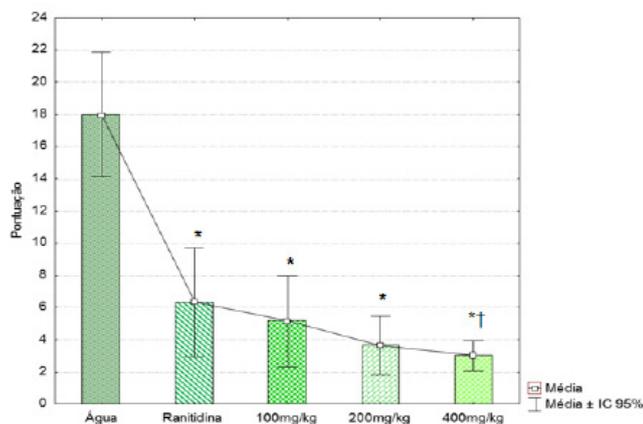


Figura 1. Pontuação quanto ao número de úlceras/animal produzido pelo ensaio antiulcerogênico agudo através do modelo de indução por estresse a 90% após a administração oral de água (controle negativo), 0,1g/kg de ranitidina, 100, 200 e 400mg/kg de extrato bruto liofilizado de *Baccharis trimera*. Os valores estão expressos como a média \pm desvio padrão (n = 6). *p < 0,05 em relação ao grupo controle negativo (água); †p < 0,05 em relação ao controle positivo (ranitidina)

Tais resultados sugerem que o extrato da *Baccharis trimera* (Less) DC., tem ação antiulcerogênica em todas as concentrações (100, 200 e 400mg/kg), demonstrando maior efeito antiulcerogênico que a ranitidina 0,1g/kg (controle positivo), na concentração de 400mg/kg (p < 0,05).

No modelo da indução de úlcera por etanol 90% o extrato liofilizado de *Baccharis trimera* (Less) DC. quando comparado com o grupo do controle negativo (água) foi capaz de reduzir em aproximadamente 35% (100mg/kg), 28,35% (200mg/kg) e 39,2% (400mg/kg) a área total de lesão ulcerativa (Figura 2). Desta forma, o extrato sugeriu apresentar atividade significativa como agente antiulcerogênico nas concentrações de 100, 200 e 400mg/kg.

O lansoprazol 30mg/kg (controle positivo) quando comparado com o controle negativo (água) reduziu em 32,5% o índice de ulceração (Figura 2).

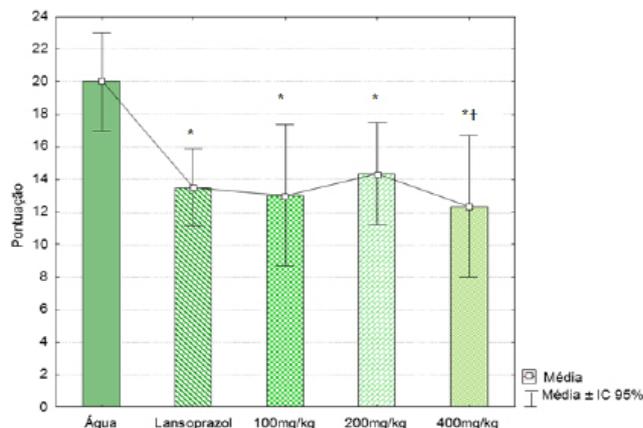


Figura 2. Pontuação quanto ao número de úlceras/animal produzido pelo ensaio antiulcerogênico agudo através do modelo de indução por etanol a 90% após a administração oral de água (controle negativo), 30mg/kg de lansoprazol, 100, 200 e 400mg/kg de extrato bruto liofilizado de *Baccharis trimera*. Os valores estão expressos como a média \pm desvio padrão (n = 6). *p < 0,05 em relação ao grupo controle negativo (água)

A patogenia da úlcera péptica se baseia no desequilíbrio entre os fatores agressivos (secreção gástrica de ácido, pepsina, infecção pelo *H. pylori*) e protetores (bicarbonato, mucina, prostaglandinas, óxido nítrico, outros peptídeos e fatores de crescimento) da mucosa gastroduodenal. As úlceras relacionadas ao estresse surgem no contexto de uma doença profunda ou de traumatismo exigindo terapia intensiva, presentes no estômago ou no duodeno. Este tipo de úlcera difere das outras úlceras pépticas em relação à etiologia, envolvem a presença de ácido e isquemia da mucosa (HOOPERWERF; PASRICHA, 2010).

A droga padrão utilizada foi a ranitidina, um antagonista dos receptores de H_2 muito utilizado na clínica para evitar a ocorrência de úlceras de estresse. Os antagonistas dos receptores H_2 inibem a produção de ácido ao competir reversivelmente com a histamina pela sua ligação aos receptores H_2 na membrana basolateral das células parietais (HOOPERWERF; PASRICHA, 2010).

A administração oral da *Baccharis trimera* (Less) DC. no modelo de úlcera provocada por estresse, demonstrou melhor atividade citoprotetora na concentração de 400mg/kg quando comparada à ranitidina. O comportamento dose-efeito da planta citada nos faz sugerir que tal atividade bloqueadora possa ser do tipo não competitivo, mas tal afirmativa só poderá ser comprovada mediante estudos posteriores do extrato da *Baccharis trimera* (Less) DC. Além disso, os dados mostram tendência

de aumento de efeito protetor em relação ao aumento da concentração de *Baccharis trimera* (Less) DC.

Quando comparamos os resultados obtidos, verificamos que outras plantas medicinais com flavonóides em sua composição, como a *Baccharis trimera* (Less) DC., também demonstraram atividade antiulcerativa na indução por estresse ao frio (AGUWA; LAWAL, 1988; SILVA et al., 2005).

O uso de álcool, de ácido acetilsalicílico e de outros fármacos que inibem a formação de prostaglandinas, diminui a secreção de muco e predispõe ao desenvolvimento de doença ácido-péptica (HOOGERWERF; PASRICHA, 2010). O etanol estimula as secreções gástricas por meio da excitação dos nervos sensoriais das mucosas oral e gástrica e da estimulação da liberação de gastrina e histamina (FLEMING; MIHIC; HARRIS, 2010).

O lansoprazol foi utilizado como droga padrão na indução por etanol 90%, pois constitui um inibidor da bomba de prótons muito utilizado na terapia de pacientes com úlceras hemorrágicas agudas. Na forma ativada (pró-fármaco) liga-se de modo covalente a grupos sulfidrila de cisteínas no sistema H^+ , K^+ - ATPase, inativando irreversivelmente a molécula da bomba, promovendo uma supressão ácida prolongada de 24 a 48 horas (HOOGERWERF; PASRICHA, 2010).

O extrato da *Baccharis trimera* (Less) DC. demonstrou apresentar efeito antiulcerogênico comparável ao lansoprazol. Esses achados podem corroborar com a hipótese de que o extrato da planta pode apresentar em sua constituição agente(s) capaz(es) de modular diferentes mecanismos antiulcerogênicos, desde que também apresente efeito comparável ao bloqueador de receptores histaminérgicos do subtipo H_2 .

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desse estudo pode-se concluir que o extrato da *Baccharis trimera* (Less) DC. sugere forte potencial farmacológico como agente antiulcerogênico, quando utilizado em animais com úlcera induzida pelo tratamento com etanol 90% e animais submetidos ao estresse a frio. Contudo, sugere-se a continuidade do traba-

lho na investigação, caracterização e elucidação sobre os mecanismos responsáveis por tal fato.

REFERÊNCIAS

ABAD, M. J.; BERMEJO P. *Baccharis (Compositae): a review update*. 2007. 20f. Monografia (Conclusão de curso) – Universidade Complutense, Madri, 2007.

AGUWA, C. N.; LAWAL, A. M. Pharmacological studies on the active principles of *Calliandra portoricensis* leaf extracts. *J. Ethnopharmacol.*, v.22, p.63-71, 1988.

BIRDANE, F. M. et al. Beneficial effects of *Foeniculum vulgare* on ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats. *World J Gastroenterol*, China, v.13, n.4, p.607-611, 2007.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res.*, Florianópolis, v.33, n.2, p.179-189, 2000.

CARLINI, E. A.; BRAZ, S. **Efeito protetor do liofilizado obtido do abafado de *Maytenus sp.* (Espinheira-Santa) contra úlcera gástrica experimental em ratos**. Brasília: CEME/AFIP, 1988. p.21-35.

COELHO, P. F. B.; SANTOS, V. L.; LIRA, E. C. Antiulcer gastric activity evaluation of the *Cissampelos parreira* L. (parreira-brava). *Rev. Bras. Farm.*, v.90, n.3, p.241-244, 2009.

COSTA, A. F. **Farmacognosia**. 6. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002. v. 2

DAVID, J. P. L.; DAVID, J. M. Plantas medicinais: fármacos derivados de plantas. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 148.

FLEMING, M.; MIHIC, S. J.; HARRIS, R. A. Etanol. In: BRUNTON, L. L. et al. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2010. p. 532.

GENÉ, R. M. et al. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Baccharis trimera*: identification of its active constituents. **Planta Med.**, Barcelona, v. 62, p. 232-235, 1996.

Recebido em: 13 de março de 2012

Aceito em: 18 de outubro de 2012

HOOPERWERF, W. A.; PASRICHA, P. J. Farmacoterapia da acidez gástrica, úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico. In: GILMAN, A.; LIMBIRD, L. E.; HARDMAN, J. G. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003. p. 757.

_____. Farmacoterapia da acidez gástrica, úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico. In: BRUNTON, L. L. et al. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2010. p. 869-881.

KATINAS, L. et al. Panorama de la familia Asteraceae (= Compositae) en la Republica Argentina. **Bol. Soc. Argent. Bot.**, Argentina, v.42, n.1-2, p.113-129, 2007.

LA VECCHIA, C.; TAVANI, A. A review of epidemiological studies on câncer in relation to the use of anti-ulcer drugs. **Eur. J. Câncer Prev.**, v.11, n.2, p.117-123, 2002.

RAGHUNATH, A. S.; O'MORAIN, C.; MCLOUGHLIN, R. C. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. **Aliment Pharmacol. Ther.**, v.22, n.1, p.55-63, 2005.

SILVA, J. L. et al. Avaliação da atividade antiulcerogênica da *Maytenus truncata* Reiss (Celastraceae). **Rev. Bras. Farm.**, v.15, n.1, p.30-35, 2005.

SIMÕES-PIRES, C. A. et al. Isolation and on-line identification of antioxidant compounds from three *Baccharis* species by HPLC-UV-MS/MS with post-column derivatisation. **Phytochem. Anal.**, v.16, n.5, p.307-314, 2005.

SOUSA, M. P. et al. **Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras**. Fortaleza: UFC, 1991.

VEIGA-JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura? **Quím Nova**, Rio de Janeiro, v.28, n.3, p.519-528, 2005.