

CAROLINE PALUDO CALIXTO

**ATIVIDADE ANTIULCEROGÊNICA DO EXTRATO AQUOSO BRUTO DAS
FOLHAS DA *Arctium lappa* L. (BARDANA)**

Monografia apresentada na
Disciplina Estágio em Farmacologia,
como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em
Ciências Biológicas. Trabalho
desenvolvido no Departamento de
Farmacologia do Setor de Ciências
Biológicas da Universidade Federal
do Paraná.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria
Consuelo Andrade Marques.

Co-orientadora: Prof^a Ms. Cristina
Setim Freitas.

**CURITIBA
2003**

AGRADECIMENTOS

- À Deus;
- À minha família: meus pais Sivoney e Aramis, meus irmãos Adriano e Ricardo e à Luciana. Vocês sempre serão as pessoas mais importantes para mim. Obrigada por tudo.
- À minha orientadora Maria Consuelo, por todos os ensinamentos e oportunidades.
- À amiga e co-orientadora Cris Setim, e a todos do lab 81: Gláucia, Thaís, Daniel, Cris Baggio, Carlos e Evelise. Obrigada pelos ensinamentos, pela ajuda essencial e pela amizade.
- Às minhas grandes amigas Li, Biba, Dy, Pati, Bibi, Karin, Ana, Mi, e a todos os amigos destes anos de faculdade.
- A todos que me ajudaram de alguma forma, mesmo sem saber.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS.....	iv
LISTA DE TABELAS.....	v
LISTA DE ABREVIATURAS.....	vi
RESUMO.....	vii
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1. <i>Arctium lappa</i> L. – Levantamento bibliográfico.....	03
1.2. Trato gastrointestinal.....	08
1.2.1. Secreção gástrica.....	08
1.2.2. Prostaglandinas no Estômago.....	10
1.2.3. Etiologia e Terapêutica Atual da Úlcera Péptica.....	11
2. OBJETIVOS.....	15
2.1. Objetivo Geral.....	15
2.2. Objetivos Específicos.....	15
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	16
3.1. Material botânico.....	16
3.2. Determinação do peso seco.....	16
3.3. Animais.....	17
3.4. Drogas e Reagentes.....	17
3.5. Equipamentos.....	18
3.6. Avaliação da atividade citoprotetora gástrica.....	18
3.6.1. Modelos de lesões gástricas agudas.....	18
3.6.1.1. Lesões gástricas induzidas por etanol.....	18

3.6.1.2. Lesões gástricas induzidas por Indometacina.....	19
3.6.2. Avaliação das lesões gástricas nos modelos agudos.....	19
3.6.2.1. Determinação do índice de lesões.....	19
3.6.2.2. Determinação do índice de úlceras.....	20
3.6.3. Quantificação do muco gástrico e de grupos sulfidrílicos não proteicos (NPSH).....	20
3.6.3.1. Quantificação do muco gástrico.....	21
3.6.3.2. Quantificação dos grupos sulfidrílicos não proteicos (NPSH).....	21
3.7. Avaliação da atividade anti-secretora gástrica.....	22
3.7.1. Ligadura do Píloro.....	22
3.7.2. Quantificação da secreção ácida gástrica.....	23
3.8. Análise Estatística.....	23
4. RESULTADOS.....	24
4.1. Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da <i>Arctium lappa</i> L. (EAAL) sobre as lesões gástricas induzidas por etanol, em ratos.....	24
4.2. Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da <i>Arctium lappa</i> L. (EAAL) sobre a concentração dos grupos sulfidrílicos não-proteicos (GSH) na mucosa gástrica, após lesões induzidas por etanol.....	26
4.3. Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da <i>Arctium lappa</i> L. (EAAL) sobre a quantidade de muco gástrico, após lesões induzidas por etanol.....	28
4.4. Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da <i>Arctium lappa</i> L. (EAAL) sobre lesões gástricas induzidas por Indometacina, em ratos.....	30

4.5. Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da <i>Arctium lappa</i> L. (EAAL) sobre a secreção ácida gástrica basal em ratas com ligadura de piloro.....	32
5. DISCUSSÃO.....	34
6. CONCLUSÕES.....	37
7. REFERÊNCIAS.....	38
8. ANEXO.....	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: <i>Arctium lappa</i> L.....	03
Figura 2: folha da <i>Arctium lappa</i> L.....	04
Figura 3: flores da <i>Arctium lappa</i> L.....	05
Figura 4: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da <i>Arctium lappa</i> L. (EAAL: 125 a 1500 mg/kg - vo) sobre as lesões gástricas induzidas por etanol 70%, 0,5 ml - vo, em ratas (n=6).....	25
Figura 5: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da <i>Arctium lappa</i> L. (EAAL: 250, 500 e 1000 mg/kg - vo) sobre as concentrações de grupos sulfidrílicos não proteicos (GSH) na mucosa gástrica de ratas (n=6) com lesões gástricas induzidas por etanol 70%, 0,5 ml - vo.....	27
Figura 6: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da <i>Arctium lappa</i> L. (EAAL: 250, 500 e 1000 mg/kg - vo) sobre a quantidade de muco gástrico em ratas (n=6) com lesões gástricas agudas induzidas por etanol 70%, 0,5 ml - vo.....	29
Figura 7: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da <i>Arctium lappa</i> L. (EAAL: 30 a 1500 mg/kg - vo) sobre as lesões gástricas induzidas por Indometacina (20 mg/kg - sc), em ratas (n=6).....	31
Figura 8: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da <i>Arctium lappa</i> L. (EAAL: 500, 1000 e 1500 mg/kg - id) sobre o volume, pH e acidez total da secreção gástrica basal, após 4 horas da ligadura do piloro em ratas (n=6)..	33

LISTA DE TABELAS

Tabela I: Parâmetros de quantificação dos índices de lesões induzidas por etanol e por Indometacina.....	45
Tabela II: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da <i>Arctium lappa</i> L. (EAAL: 125 a 1500 mg/kg - vo), do veículo (água: 0,1 ml/100 g - vo) e da ranitidina (60 mg/kg - vo) sobre as lesões gástricas induzidas por etanol 70%, 0,5 ml - vo, em ratas (n=6).....	46
Tabela III: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da <i>Arctium lappa</i> L. (EAAL: 250, 500 e 1000 mg/kg - vo), do veículo (água: 0,1 ml/100 g - vo) e da ranitidina (60 mg/kg - vo) sobre as concentrações de GSH e de muco na mucosa gástrica de ratas (n=6) com lesões agudas induzidas por etanol.....	46
Tabelas IV, V e VI: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da <i>Arctium lappa</i> L. (EAAL: 30 a 1500 mg/kg - vo), do veículo (água: 0,1 ml/100 g - vo) e da ranitidina (60 mg/kg - vo) sobre as lesões gástricas induzidas por Indometacina 20 mg/kg - sc, em ratas (n=6).....	47
Tabela VII: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da <i>Arctium lappa</i> L. (EAAL: 500, 1000 e 1500 mg/kg - vo), do veículo (água: 0,1 ml/100 g - vo) e da ranitidina (60 mg/kg - vo) sobre o volume, pH e acidez total da secreção gástrica basal, após 4 horas da ligadura do piloro em ratas (n=6).....	48

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs: antiinflamatórios não esteroidais

ATC: ácido tricloroacético

CCK: colecistocinina

COX: ciclooxigenase

DTNB: 5,5'-ditiobis (2-ácido nitrobenzóico)

EAAL: Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L.

ECL: células do tipo enterocromafins

EDTA: ácido etilenodiaminotetracético

GSH: glutationa reduzida

id: via intraduodenal

MDA: malondialdeído

NO: óxido nítrico

NPSH: grupos sulfidrílicos não proteicos

PG: prostaglandina

PGE₂: prostaglandina do tipo E₂

PGI₂: prostaglandina do tipo I₂ ou prostaciclina

ROS: espécies reativas do oxigênio

sc: via subcutânea

vo: via oral

RESUMO

A *Arctium lappa* L. (Asteraceae), conhecida como bardana, é indicada como antidiabética, diurética, laxativa e antimicrobiana e cicatrizante, além de ser utilizada popularmente para o tratamento de doenças gastrointestinais, segundo a Comissão E. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. (EAAL) sobre a mucosa gástrica, em modelos experimentais de indução aguda de úlceras, e verificar se o extrato produz alterações nos conteúdos de fatores protetores (muco e glutatona reduzida - GSH) e de fatores agressivos da mucosa gástrica (secreção ácida).

Após 1 hora do tratamento de ratas Wistar com o água (vo - grupo controle), com Ranitidina (vo - grupo controle positivo) ou com o EAAL (vo), foram induzidas lesões gástricas com etanol 70% (0,5 ml - vo) e Indometacina (20 mg/kg - sc). As lesões da mucosa gástrica foram quantificadas, respectivamente, 1 e 6 horas após esses procedimentos. Os conteúdos de muco e GSH gástricos foram quantificados após a indução de lesões por etanol. A secreção ácida gástrica basal de 4 horas foi quantificada através da ligadura do piloro de ratas anestesiadas.

O EAAL não influenciou nos índices de lesões gástricas agudas induzidas com Indometacina. Doses de 500, 1000 e 1500 mg/kg do EAAL reduziram o índice total de úlceras induzidas pelo etanol em 43%, 83% e 90%, respectivamente, comparadas ao grupo controle. O conteúdo gástrico de GSH foi mantido pelo EAAL nas doses de 250, 500 e 1000 mg/kg em 48%, 61% e 84%, respectivamente, e pelo grupo não lesado em 76%, relacionados ao grupo controle. A quantidade de muco, após a administração de 1000 mg/kg do extrato, foi mantida em 52%, e o grupo não lesado manteve 53%, em relação ao grupo controle. As doses de 1000 e 1500 mg/kg do EAAL diminuíram o volume (37% e 43%, respectivamente) e aumentaram o pH (27% e 31%, respectivamente) da secreção ácida gástrica, quando comparadas ao grupo controle. No entanto, a acidez total gástrica não foi alterada pelo EAAL em nenhuma dose testada. Este último resultado provavelmente foi prejudicado pela presença de sangue nas amostras obtidas experimentalmente.

Sugerimos que o extrato possui atividade antiulcerogênica através da proteção da mucosa gástrica, envolvendo a manutenção de fatores protetores, como GSH e muco gástricos, e provavelmente através da diminuição do fator agressivo secreção ácida.

1. INTRODUÇÃO

A necessidade sempre foi e continuará sendo a alavanca que impulsiona a humanidade na busca de novos descobrimentos. Desde o início de nossa existência, o homem conhece e utiliza os produtos naturais (vegetais, animais ou minerais) no combate às doenças. Os produtos naturais de origem animal e vegetal produzem metabólitos secundários que podem apresentar grande potencial terapêutico, e a sua utilização tem proporcionado o desenvolvimento de novos fármacos. (OLIVEIRA e AKISUE, 1997; FERRI, 1996).

A fitoterapia (do grego: *phyton* - planta e *therapeia* - tratamento) é um método de tratamento de enfermidades que utiliza produtos naturais de origem vegetal, como extratos e drogas vegetais ou vegetais frescos (OLIVEIRA e AKISUE, 1997).

Em 1978, a Assembléia Geral da Organização Mundial de Saúde (OMS) deu início a um programa que incentivou o uso e o estudo de plantas medicinais com objetivos fitoterapêuticos. A grande variedade de espécies vegetais da flora brasileira fez com que a atenção de pesquisadores do mundo inteiro se voltasse para o Brasil. Porém, ainda há muito por ser feito, pois menos de 10% das plantas já foram pesquisadas (OLIVEIRA e AKISUE, 1997).

A busca de novos medicamentos fitoterápicos tem sido realizada através de inúmeras abordagens de estudo. A urgência de descobertas nessa área aumenta ao considerarmos as necessidades da maioria da população mundial, uma vez que 70% não participa do mercado consumidor de medicamentos por falta de poder aquisitivo (DI STASI, 1996). Nesse contexto, a pesquisa

farmacológica de plantas medicinais tem proporcionado não apenas importantes avanços na terapêutica de várias patologias, mas também tem fornecido ferramentas extremamente úteis para o estudo teórico de fisiologia e farmacologia (SOUZA BRITO, 1996).

Para o desenvolvimento de novos fármacos a partir de produtos naturais, objetivando o fornecimento de novas alternativas para a população de baixa renda, impossibilitada de adquirir medicamentos sintéticos pelo seu alto custo; temos o dever ético de conferir ao produto a garantia de sua qualidade. Só podemos recomendar o uso de uma planta como medicinal quando suas ações e eficácia estiverem comprovadas, e sua toxicidade for determinada como baixa ou totalmente tolerável.

Este estudo foi desenvolvido no Laboratório de Farmacologia e Toxicologia Pré-Clinica de Produtos Naturais do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Paraná, que busca validar produtos naturais com atividade protetora gástrica, e disponibilizar à população produtos alternativos com atividades comprovadas, através de metodologias científicas com validade internacional.

1.1. Arctium lappa L. – LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

A *Arctium lappa* L. é uma planta herbácea bienal pertencente à família Asteraceae (ou Compositae). Pode alcançar até dois metros de altura e possui ramos abundantes (figura 1), sendo as folhas inferiores cordiformes e podendo



Figura 1: *Arctium lappa* L.
(fonte: <http://www.plantes-comestibles.com/plante.php?ID=0bardane>)

medir até 50 cm de largura, e as superiores (jovens) são ovais e menores (figura 2). As flores são pequenas, azuladas a arroxeadas, e dispostas em inflorescências do tipo capítulo (figura 3). As raízes são tuberosas, e alcançam 25 a 75 cm de diâmetro. Desenvolve-se bem em lugares úmidos e onde há restos nitrogenados (SANTOS et al., 1988 ; ALONSO, 1998). É conhecida popularmente como bardana, bardana maior, lâmpago ou lâmpago maior no Brasil, como gobô na China, e como burdock ou great burdock em países de língua inglesa (ALONSO, 1998).

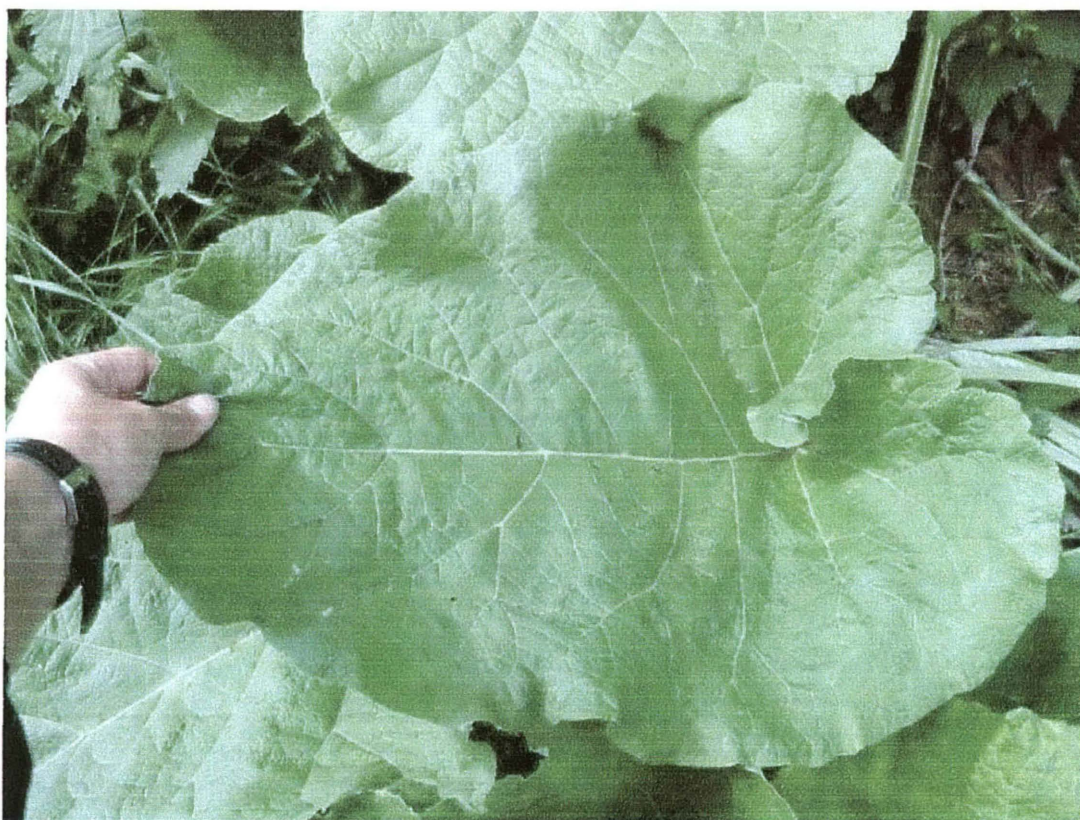


Figura 2: folha da *Arctium lappa* L.
(fonte: <http://www.plantes-comestibles.com/plante.php?ID=0bardane>)

A bardana é originária da Europa e da América do Norte, e é muito apreciada desde a Idade Média. Seu nome é originário do grego (arktos =

veludo e lappa = agarrar), devido à aderência dos seus frutos. Desde o século XVIII, esta planta é utilizada para tratar manifestações secundárias e terciárias da sífilis (ALONSO, 1998).

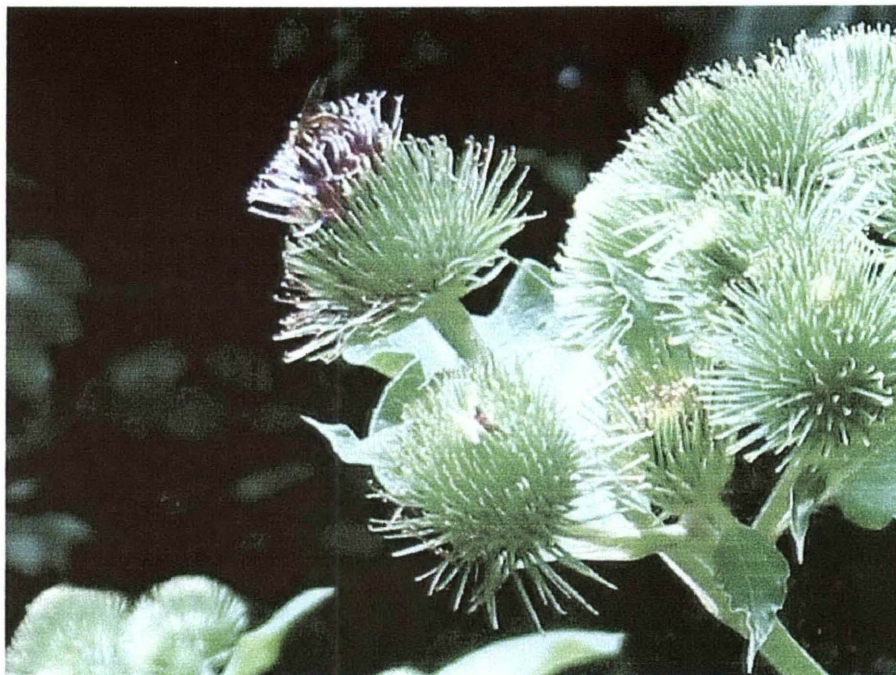


Figura 3: inflorescências da *Arctium lappa* L.
(fonte: <http://www.plantes-comestibles.com/plante.php?ID=0bardane>)

Alguns estudos químicos realizados com a *Arctium lappa* L. mostraram a presença de substâncias como inulina (40 - 60%), mucilagem, lignanas (lappaol A, B e F e neoarctina), terpenóides (arctiopicrina, taraxasterol), saponinas, taninos, catequinas, sais potássicos, ferredoxina, fuquinona, acetato e palmitato de dihidrofuquinona, fitohemaglutinina, bases quaternárias, esteróides livres, compostos insaturados ou poliacetilênicos (polienos), polifenóis e β -eudesmol (COSTA et al., 1986; ALONSO, 1998; SANTOS et al., 1998; BRADLEY, 1992; TAKRURI et al., 1982; WANG e YANG, 1993).

A *A. lappa* L. também é capaz de sintetizar um bitiofeno, que quando irradiado pela luz do sol, possui atividade significativa contra nematóides, algas, larvas e bactérias (D'AURIA et al., 1989).

Popularmente, a bardana é indicada como digestiva, laxativa, antimicrobiana, hipoglicemiante e diurética; e é utilizada em casos de doenças dermatológicas, caspa, feridas e úlceras dermatológicas (uso tópico), psoríase, eczema, reumatismo, gota, anorexia nervosa e cistite (ALONSO, 1998; MILLS, 1994; BRADLEY, 1992; HOFFMANN, 1990). As folhas também são utilizadas topicamente em picadas de insetos, micoses e afecções genitais (HOLETZ et al., 2002). A Comissão E (Alemanha) registrou as raízes da bardana, com indicação para o tratamento de doenças gastrointestinais (BLUMENTAL, 1998). A *Arctium lappa* é comercializada através de tintura, como diurético e antiséptico urinário; e de extrato aquoso associado com outras plantas, como protetor capilar (ALONSO, 1998).

Para comprovar algumas das indicações populares, foram realizados vários estudos com a bardana. Na Universidade Estadual de Maringá, foram testadas as atividades antimicrobianas do extrato hidroalcoólico de folhas da *A. lappa*, em um teste envolvendo 13 plantas utilizadas na medicina popular para este fim. O teste confirmou a atividade *in vitro* da bardana contra bactérias Gram (+) e contra fungos do gênero *Candida* (HOLETZ et al., 2002).

Foi sugerida atividade laxativa do extrato bruto das raízes da bardana, através dos estudos realizados por TERLUK et al. (1996), onde foi demonstrado o aumento do trânsito intestinal em camundongos.

Princípios ativos parcialmente purificados a partir das raízes da bardana apresentaram atividade desmutagênica, segundo estudos de MORITA et al. (1984).

Lin et al. (2000) sugeriram efeitos hepatoprotetores do extrato das raízes da *Arctium lappa* em ratos. Estes pesquisadores observaram que a administração do extrato protegeu contra agressões hepáticas induzidas por tetracloreto de carbono (CCl₄) ou acetaminofeno. Os mecanismos hepatoprotetores envolvidos foram a reversão da redução de glutathiona (GSH) e do citocromo P-450, além da diminuição da quantidade de malondialdeído (MDA) nos ratos intoxicados. Lin e colaboradores sugeriram um efeito antioxidante da bardana.

Dentre os poucos estudos que descrevem os efeitos tóxicos da bardana, podemos destacar o de Costa et al. (1986), que observaram que o extrato hidroalcoólico 50% das folhas de *A. lappa*, na dose de 1g/kg (via oral), em camundongos, apresentou toxicidade, causando piloereção, cianose, dificuldade respiratória e morte entre 90 e 120 min.

Com base na indicação da Comissão E e na ampla utilização popular da bardana para doenças gastrointestinais, buscamos complementar algumas informações da literatura através de estudos das ações dos extratos das folhas da *Arctium lappa* L. como protetores da mucosa gástrica.

1.2. TRATO GASTROINTESTINAL

A mucosa gástrica pode ser dividida em três regiões distintas, com base nas estruturas glandulares presentes: a) a região cardíaca, que contém principalmente células glandulares secretoras de muco; b) a região oxíntica ou fundo, que possui células parietais (ou oxínticas) secretoras de ácido e fator intrínseco, células principais (ou pépticas) secretoras de pepsinogênio, e células secretoras de muco; e c) a região pilórica ou antro, que contém as mesmas células da região do fundo, além das células G, secretoras de gastrina. As células parietais são mais numerosas na região oxíntica, enquanto que as secretoras de muco ocorrem mais nas glândulas da região pilórica (BERNE e LEVY, 1998).

As células epiteliais colunares secretoras de muco estão presentes em toda a superfície da mucosa gástrica. Os outros tipos celulares estão, em sua maioria, presentes em glândulas gástricas, que se dispõem nas regiões oxíntica e pilórica (BERNE e LEVY, 1998).

1.2.1. Secreção Gástrica

O estômago humano secreta cerca de 2,5 litros de suco gástrico diariamente. As principais secreções gástricas consistem em pepsinogênios, íons hidrogênio, fator intrínseco, muco e bicarbonato. As células epiteliais da mucosa gástrica secretam um líquido alcalino, composto principalmente pelo íon bicarbonato e muco, os quais formam uma barreira protetora do epitélio contra possíveis lesões mecânicas e o ácido gástrico (BERNE e LEVY, 1998).

A membrana apical da célula parietal contém a proteína carreadora H^+,K^+ -ATPase, uma bomba primária para a secreção de H^+ , também conhecida como bomba de prótons (BERNE e LEVY, 1998). Durante a fase gástrica da digestão, a secreção ácida é regulada por vias neurovaginais, endócrinas, parácrinas e imunológicas (LIEBICH, 1985).

Os principais estimulantes de secreção ácida pelas células parietais são a acetilcolina (neurovagal), a gastrina (endócrina) e a histamina (parácrina). A histamina possui receptores (H_2) nas células parietais, e é sintetizada e armazenada nas células do tipo enterocromafins (ECL), sendo liberada em resposta a gastrina, acetilcolina ou epinefrina. Antagonistas de receptores H_2 , como a ranitidina, inibem a secreção ácida estimulada por via vagal, gastrinérgica e histaminérgica. Isto demonstra que a histamina possui função essencial na estimulação da célula parietal (LIEBICH, 1985; HIRSCHOWITZ et al., 1995).

A gastrina, um hormônio peptídico sintetizado nas células G, estimula a secreção ácida por interagir com os receptores de colecistocinina (CCK-B), elevando a concentração interna de cálcio nas células parietais. Quando o pH do conteúdo gástrico é de 2,5 ou menos, a secreção de gastrina é inibida (BERNE e LEVY, 1998).

A ativação dos receptores muscarínicos (M_3) das células parietais através da liberação vagal de acetilcolina também é responsável pela mobilização intracelular de cálcio, estimulando a secreção ácida através da bomba de prótons (HIRSCHOWITZ et al, 1995).

Na inibição endógena da secreção ácida, os principais antagonistas são as prostaglandinas das séries E (PGE₂) e I (PGI₂), a somatostatina (liberada pelas células D) e o fator de crescimento epidermal, os quais atuam nas células parietais, através da inibição da adenilato ciclase e da conseqüente diminuição da concentração de AMPc. A somatostatina também pode inibir a liberação de histamina pelas células ECL (BERNE e LEVY, 1998; HIRSCHOWITZ et al., 1995).

A maioria dos agentes que estimulam as células parietais a secretar íons H⁺ promovem também a liberação de pepsinogênio pelas células principais. Assim sendo, a acetilcolina, a gastrina, a secretina e a colecistocinina (CCK) são estimulantes da liberação de pepsinogênio. O ácido, em contato com a mucosa gástrica, também estimula a liberação de pepsinogênio, através do reflexo vago-vagal (BERNE e LEVY, 1998).

1.2.2. Prostaglandinas no Estômago

As prostaglandinas PGE₂ e PGI₂ (prostaciclina), sintetizadas a partir das ciclooxigenases (COX 1 e 2) na mucosa gástrica, inibem a secreção de ácido e estimulam a secreção de muco e bicarbonato, atuando como fatores citoprotetores da mucosa. A atividade endógena da COX é necessária para proteger a superfície gástrica através do controle do pH da camada alcalina pré-epitelial (BRUNTON, 1996; BAUMGARTNER et al., 2002).

Os fatores de crescimento aumentam a atividade da COX-2 e a formação de PGE₂ nas margens das úlceras, acelerando assim a cicatrização de úlceras. Além disto, as prostaglandinas (PGs) e o NO são os principais

reguladores do fluxo sanguíneo basal gástrico e do desenvolvimento de respostas hiperêmicas a agentes lesionantes da mucosa (KONTURECK, 2000; SAMONINA e ZHUIKOVA, 2001). Experimentos *in vitro* demonstraram que as PGE₂ aumentam a resistência celular contra lesões induzidas por etanol (NAGY et al., 2000).

No mecanismo de ação dos antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), como a aspirina e a indometacina, ocorre a inibição da atividade da COX-1 e conseqüente redução da síntese das prostaglandinas, o que leva à formação de úlceras gástricas (BRUNTON, 1996).

1.2.3. Etiologia e Terapêutica Atual da Úlcera Péptica

O termo úlcera péptica inclui úlceras gástricas e duodenais. As úlceras hemorrágicas gástricas são causadas principalmente pelo desequilíbrio entre os fatores agressores da mucosa gástrica (secreção ácida, radicais livres e infecção por *H. pylori*) e os fatores protetores (barreira de muco gástrico e os níveis endógenos de glutathiona e de prostaglandinas) (HUNG e WANG, 2002).

Atualmente, procura-se nos fármacos utilizados na terapia das úlceras pépticas o equilíbrio entre os fatores agressivos e os citoprotetores, porém há a disponibilidade apenas de fármacos que diminuem os fatores agressores ou de fármacos que aumentam a proteção da mucosa gástrica (BRUNTON, 1996).

Os fármacos que reduzem os agentes agressores da mucosa são os antagonistas do receptor de histamina (H₂) e os inibidores irreversíveis da H⁺, K⁺- ATPase da célula parietal, que reduzem a secreção ácida gástrica, promovendo a cicatrização de úlceras pépticas. Também são utilizados os

antiácidos, como o bicarbonato de sódio e o hidróxido de alumínio, que neutralizam a secreção ácida no lúmen do estômago. Dentre os agentes citoprotetores, temos o sucralfato, o bismuto coloidal e o análogo de prostaglandina, misoprostol (BRUNTON, 1996).

Os antagonistas dos receptores H_2 , introduzidos no mercado na década de 70, diminuem em 90% a secreção ácida, e as drogas mais usadas são a cimetidina e a ranitidina, sendo também disponíveis antagonistas mais novos, como a nizatidina e a famotidina (RANG et al., 2001).

O primeiro inibidor da bomba de prótons desenvolvido foi um benzimidazol substituído, o omeprazol. Este inibe irreversivelmente a bomba de prótons, que constitui a etapa terminal na via da secreção ácida. Outros inibidores da bomba de prótons atualmente aprovados, e de igual eficácia, incluem o lansoprazol e o pantoprazol (RANG et al., 2001; CHANDRANATH et al., 2002).

Os antiácidos atuam ao neutralizar o ácido gástrico, elevando o pH e diminuindo a atividade péptica, que é praticamente nula em pH 5. Quando administrados em quantidade suficiente por um longo período, podem cicatrizar as úlceras duodenais, mas são pouco eficazes no tratamento das úlceras gástricas (RANG et al., 2001).

Em relação aos agentes citoprotetores, o bismuto coloidal, além de ser usado em combinações no tratamento da infecção por *H. pylori*, exerce outras ações protetoras da mucosa: revestimento da base da úlcera, adsorção da pepsina, potencialização da síntese local de prostaglandinas e estimulação da solução de bicarbonato (RANG et al., 2001).

O sucralfato é um complexo de hidróxido de alumínio e sacarose sulfatada que, na presença de ácido, pode formar géis complexos com o muco – uma ação que reduz a degradação do muco pela pepsina e limita a difusão de íons hidrogênio. Pode inibir a ação da pepsina e estimular os mecanismos protetores da mucosa (RANG et al., 2001).

O misoprostol é um análogo estável da PGE₁ que inibe a secreção ácida gástrica, além de aumentar a secreção de muco e bicarbonato, porém demonstrou baixa eficácia em estudos clínicos, além de ser um composto potencialmente abortivo. Nos EUA é utilizado na prevenção de lesões gástricas que podem ocorrer com o uso crônico de AINEs (BRUNTON, 1996).

A infecção da mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* – um bacilo Gram-negativo que provoca gastrite crônica – é geralmente considerada uma importante causa da produção de úlceras pépticas. A *H. pylori* é capaz de colonizar a camada de muco do estômago e do duodeno, porém não chega a invadir realmente a mucosa. As agressões ocorrem por secretar proteínas que induzem respostas imunes celulares e humorais. Assim, a gastrite superficial crônica é induzida pela invasão da mucosa por macrófagos e outros imunócitos (BERNE e LEVY, 1998).

A erradicação da *H. pylori* promove a cicatrização e reduz a probabilidade de recorrência de úlceras. Para isto, utiliza-se normalmente uma terapia de combinação de três drogas: omeprazol, amoxicilina e metronidazol, podendo serem usadas outras combinações. Também pode ser utilizado o bismuto coloidal (RANG et al., 2001; BRUNTON, 1996).

A diminuição do uso de tabaco é um fator coadjuvante importante das terapias farmacológicas de úlceras pépticas, pois o cigarro interfere no desenvolvimento e na cura destas doenças. O fumo atinge o conteúdo endógeno de prostaciclina, que é diminuído mais acentuadamente em pacientes com úlceras gástricas que fumam, em relação aos não-fumantes (BALINT, 2002).

Atualmente, o tratamento da úlcera péptica se baseia, em sua maioria, na redução da acidez gástrica, através de antagonistas de receptor H_2 e de inibidores de bombas de prótons. Porém, o que se espera são avanços terapêuticos relacionados à maior especificidade e segurança dos fármacos utilizados, enfocando outros aspectos de proteção (BRUNTON, 1996). Além disso, a realidade de países como o Brasil mostra que a maioria da população não possui condições financeiras para adquirir estes medicamentos, e procuram fontes alternativas de tratamento, como chás e infusões de plantas medicinais tradicionalmente utilizados.

Buscando alternativas mais acessíveis para a população, realizamos estudos para a demonstração da eficácia do chá das folhas da bardana como protetor gástrico.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Investigar, através de modelos farmacológicos padronizados, os efeitos antiulcerogênicos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. sobre a mucosa gástrica.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o efeito protetor do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. contra lesões gástricas agudas produzidas por Indometacina;

Avaliar o efeito protetor do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. contra lesões gástricas agudas produzidas por etanol;

Avaliar as alterações quantitativas de muco produzidas pelo pré-tratamento com o Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L., após indução de lesões gástricas agudas por etanol;

Avaliar as alterações do conteúdo de grupos sulfidrílicos não-proteicos na mucosa gástrica, provocadas pelo pré-tratamento com o Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. após lesões gástricas agudas induzidas por etanol;

Avaliar os efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. sobre o volume, o pH e a acidez total da secreção ácida gástrica.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. MATERIAL BOTÂNICO

A *Arctium lappa* L. (UPCB nº 37173) foi cultivada, colhida e desidratada na FAS (Fazenda Solidariedade), localizada no município de Campo Magro, região metropolitana da Cidade de Curitiba, Paraná, em novembro de 2002. O Extrato Aquoso Bruto das Folhas foi obtido por extração a quente (70°C) durante 30 minutos a 10% (100 g de folhas por litro de água). O chá obtido foi concentrado em rotaevaporador (56°C), após três extrações sucessivas. Após conhecer a concentração do extrato, através da determinação do seu peso seco, este foi distribuído em alíquotas de 15 ml e armazenado sob temperatura de -20°C.

3.2. DETERMINAÇÃO DO PESO SECO

Alíquotas de 0,2 ml do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. foram colocados em 6 béqueres previamente marcados e pesados. O conteúdo foi evaporado durante 1 hora, a quente. Os béqueres foram então novamente pesados e levados para evaporação durante mais uma hora. Após não existir mais variação de peso entre a última e a penúltima pesagem dos béqueres (com evaporações de uma hora), foi determinada a quantidade de

resíduo seco em cada amostra, possibilitando o cálculo da quantidade de resíduo seco contido em 1 ml do extrato concentrado.

3.3. ANIMAIS

Foram utilizadas ratas fêmeas com pesos entre 180 e 250 g, da espécie *Ratus norvegicus*, variedade Wistar, da colônia do biotério do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, mantidas sob temperatura e iluminação controladas, e com acesso livre à água e ração.

3.4. DROGAS E REAGENTES

Acetato de Sódio Cristalizado – Merck, Alemanha; Alcian Blue – Sigma, EUA; Ácido Tricloroacético P.A. – Merck, Alemanha; Álcool Etílico P. A. 95% - Cinética, Brasil; Bicarbonato de Sódio – Merck, Alemanha; Cloreto de Magnésio P. A. – Reagen, Brasil; Cloreto de Sódio Cristalizado – Cinética, Brasil; Cloridrato de Ranitidina – União Química, Brasil; DTNB (Ditiobis ácido 2-nitrobenzóico) – Sigma ,EUA; EDTA (Ácido Etilenodiaminotetracético – sal di-sódico) – Reagen, Brasil; Éter Etílico P. A. Dietílico – Vetec, Brasil; Fenofaleína – Cinética, Brasil; Indometacina – Merck, Alemanha; Sacarose P. A. (Sucrose) – Vetec, Brasil; Tris – Sigma, EUA.

3.5. EQUIPAMENTOS

Agitador de tubos – Phoenix, modelo AP56; Agitador magnético – Fisatom, Brasil, modelo 752; Balança Analítica – Sartorius, modelo AC 210 S; Balança Eletrônica para animais – AND FX-6000; Centrífuga Refrigerada – Christ, Alemanha; Centrífuga – Sigma, Alemanha, modelo 2K15; Espectrofotômetro – Pharmacia Biotech – Ultrospec 2000; Homogeneizador – Potter; Lupa – Olympus, Japão; pHmetro digital – Gehaka – PG2000; Pipeta automática – Sci Tech 5-50µl e 50-200µl; Rotaevaporador – Suprilab.

3.6. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOPROTETORA GÁSTRICA

3.6.1. Modelos de lesões gástricas agudas

3.6.1.1. Lesões gástricas agudas induzidas por etanol e tratamento com o Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. (EAAL)

Para a indução de lesões gástricas agudas, foi utilizada a metodologia descrita por ROBERT et al., 1979. Cinco grupos de 6 ratas em jejum de 15 a 18 horas, recebendo água glicosada 5%, foram tratados com o veículo (água: 0,1 ml/100 g - vo), com ranitidina (60,0 mg/kg - vo) ou com o EAAL nas doses de 125, 250, 500, 1000 e 1500 mg/kg (vo). Uma hora após esses tratamentos, foi administrado 0,5 ml de etanol (70%, vo) em cada animal. Uma hora após a administração do etanol, os animais foram sacrificados, seus estômagos removidos e abertos ao longo da curvatura menor, a mucosa foi lavada com água destilada e então esticada para a leitura das lesões gástricas, com o

auxílio de uma lupa. A avaliação das lesões da mucosa foi feita segundo o item 3.6.2.

3.6.1.2. Lesões gástricas agudas induzidas por Indometacina e tratamento com o Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. (EAAL)

As lesões foram induzidas a partir do método seguido por Djahanguiri (1969). Cinco grupos de 6 ratas em jejum de 15 a 18 horas, com acesso livre à água glicosada (5%) foram tratados com o veículo (água: 0,1 ml/100 g, vo), com ranitidina (60,0 mg/kg, vo) ou com o EAAL nas doses de 125, 250 e 500 mg/kg (vo). Uma hora após esses tratamentos, foram injetados 20 mg/kg de Indometacina (sc) por animal. Seis horas após a administração da Indometacina, os animais foram sacrificados, seus estômagos removidos e abertos ao longo da curvatura menor; a mucosa foi lavada com água destilada, e então esticada para a leitura das lesões gástricas, com o auxílio de uma lupa. A avaliação das lesões da mucosa foi feita segundo o item 3.6.2.

3.6.2. Avaliação das lesões gástricas nos modelos agudos

3.6.2.1. Determinação do índice de lesões agudas

O índice de lesões foi calculado através da soma do total de pontos obtidos na observação da mucosa, considerando-se as seguintes pontuações, segundo o grau de lesão produzido: leve (1 ponto), moderado (2 pontos) ou intenso (3 pontos). Para isso foram avaliadas a presença de edema, a

presença de petéquias, a perda da camada de muco e o grau de hemorragia. Outras lesões consideradas, com uma pontuação, foram a descoloração ou a hipereremia da mucosa e a perda de pregas (tabela I - anexo).

3.6.2.2. Determinação do índice de úlceras

O índice de úlceras foi determinado por contagem direta das lesões menores ou iguais a 1 mm (1 ponto). Quando maiores, o comprimento de cada lesão na mucosa glandular foi medido, e a quantificação foi mensurada considerando 1,5 ponto/mm de úlcera.

A soma do índice de lesões agudas com o índice de úlceras foi considerada como o índice total de lesões na mucosa gástrica.

3.6.3. Quantificação de muco gástrico e de grupos sulfidrílicos não proteicos (NPSH)

Após indução de lesões gástricas por etanol, através do método descrito no item 3.6.1.1, foram retiradas dos estômagos as regiões do antro e da cárdia, sendo a região glandular separada em dois segmentos que foram pesados. Um segmento foi utilizado para a quantificação de muco e o outro para quantificar os grupos sulfidrílicos não proteicos da mucosa. A quantidade de muco aderido à parede da mucosa foi determinada através da metodologia modificada por Corne et al., 1974; e o conteúdo de NPSH foi medido através do método de Sedlak e Lindsay, 1988.

3.6.3.1. Quantificação do muco gástrico

Segmentos úmidos da mucosa gástrica foram incubados em 10 ml de solução de Alcian Blue 0,1%, onde permaneceram corando durante 2 horas. O excesso de Alcian Blue foi removido com Sacarose 0,25 mol/l (através de duas lavagens sucessivas, a primeira por 15 minutos e a segunda por 45 minutos). O corante complexado com o muco da parede glandular foi extraído com 5 ml de Cloreto de Magnésio (0,5 mol/l), agitando-se intermitentemente cada segmento, por 1 minuto a cada 30 minutos durante duas horas. Foram misturados 3 ml da solução sobrenadante azul obtida com 3 ml de éter dietílico, e agitou-se vigorosamente até a formação de uma emulsão. Centrifugou-se a 3600 rpm por 10 minutos, para separar a fase aquosa. A concentração de Alcian Blue nas amostras foi determinada por leitura espectrofotométrica da fase aquosa a 598 nm. A concentração de Alcian Blue ligado ao muco foi determinada por interpolação na curva padrão do corante e expressa em μg de Alcian Blue/ml/g de tecido glandular úmido.

3.6.3.2. Quantificação dos grupos sulfidrílicos não protéicos (NPSH) da mucosa gástrica

O outro segmento glandular do estômago foi homogeneizado em 5 ml de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) 0,02 mol/l gelado. Alíquotas de 4,0 ml do homogenato foram misturadas com 3,2 ml de água destilada e 0,8 ml de ácido tricloroacético (ATC) 50%. Os tubos foram agitados intermitentemente por 10 minutos e centrifugados a 3000 rpm por 15 minutos. Alíquotas de 2,0 ml do sobrenadante foram misturadas com 4 ml de tampão TRIS 0,4 mol/l com pH

8,9 e 0,1 ml de 5,5'-ditiobis (2-ácido nitrobenzóico) (DTNB) 0,01 mol/l. As absorbâncias foram lidas no espectrofotômetro a 412 nm, dentro de 5 minutos após a adição do DTNB. Os valores obtidos foram interpolados numa curva padrão de GSH e expressos em μg de GSH/ ml/ g de tecido glandular úmido.

3.7. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-SECRETORA GÁSTRICA

Utilizando a metodologia da ligadura do piloro, descrita por Shay et al., 1945, o conteúdo gástrico acumulado durante 4 horas foi avaliado em termos de volume secretado, pH e acidez total.

Ratas foram mantidas em jejum de 15 a 18 horas com acesso livre a água glicosada 5 %. Os animais foram, então, divididos em grupos e tratados com o veículo (controle: água, 0,1 ml/100g - id), com ranitidina (60 mg/kg, id) ou com o Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. nas doses de 500, 100 e 1500 mg/kg , pela via intraduodenal, logo após a ligadura pilórica.

3.7.1. Ligadura do Piloro

Para a realização destes experimentos, os animais foram mantidos sob constante anestesia etérea. Através de uma incisão de cerca de 2 cm no abdômen, localizou-se o estômago e procedeu-se a ligadura do piloro com linha cordonê. Por via intraduodenal, os animais receberam o veículo (água), ranitidina ou o extrato nas diferentes doses, como descrito no item 3.7. Em seguida, a parede abdominal foi suturada. Quatro horas após a cirurgia, os

animais foram sacrificados e tiveram seus estômagos removidos após pinçamento do esôfago para evitar perda do material secretado. O órgão foi lavado com água, secado com gaze e aberto ao longo da curvatura menor. A mucosa foi lavada com 3 ml de água, recolhendo-se, a seguir, o suco gástrico e o lavado em tubos de ensaio. Os tubos foram centrifugados (1500 rpm/30 min) antes da realização das medidas de volume, pH e acidez total.

3.7.2. Quantificação da secreção ácida gástrica

O volume gástrico e o pH (acidez livre) foram determinados por medida direta, em provetas de 20 ml e pHmetro, respectivamente. A acidez total foi determinada por titulação com NaOH 0,1 N, utilizando solução de fenolftaleína 2% como indicador da neutralização. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão das médias, em mEq[H⁺]/ml.

3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados que obedeceram uma distribuição normal foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguidos pelo teste de Tukey para análise de significância. Os resultados foram expressos como a média \pm epm (erro padrão das médias) de seis animais em cada grupo. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4. RESULTADOS

4.1. EFEITOS DO EXTRATO AQUOSO BRUTO DAS FOLHAS DA *Arctium lappa* L. (EAAL) SOBRE AS LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ETANOL, EM RATOS.

O tratamento com o EAAL por via oral, 1 hora antes da administração do etanol 70% (0,5 ml - vo), protegeu a mucosa gástrica reduzindo o índice de lesões com as doses de 1000 (36,49%) e 1500 mg/kg (38,45%), em comparação com o grupo tratado com o veículo (controle, C: $8,66 \pm 0,44$). O índice de úlceras foi reduzido em 45,32% com a dose de 500 mg/kg, em 86,49% com a dose de 1000 mg/kg, e em 94,09% com a dose de 1500 mg/kg do EAAL. O grupo Controle apresentou um índice de úlceras de $124,00 \pm 10,82$.

Além disso, ocorreu redução do índice total, que indica a soma do índice de lesões com o índice de úlceras, nas doses de 500 mg/kg (43,02%), 1000 mg/kg (83,23%) e 1500 mg/kg (90,45%) do EAAL, em relação ao grupo controle (C: $132,67 \pm 11,18$). Por sua vez, a ranitidina (grupo controle positivo, R) reduziu o índice de lesões em 28,75%, o índice de úlceras em 63,78%, e o índice total em 61,50% (figura 4 e tabela II - anexo).

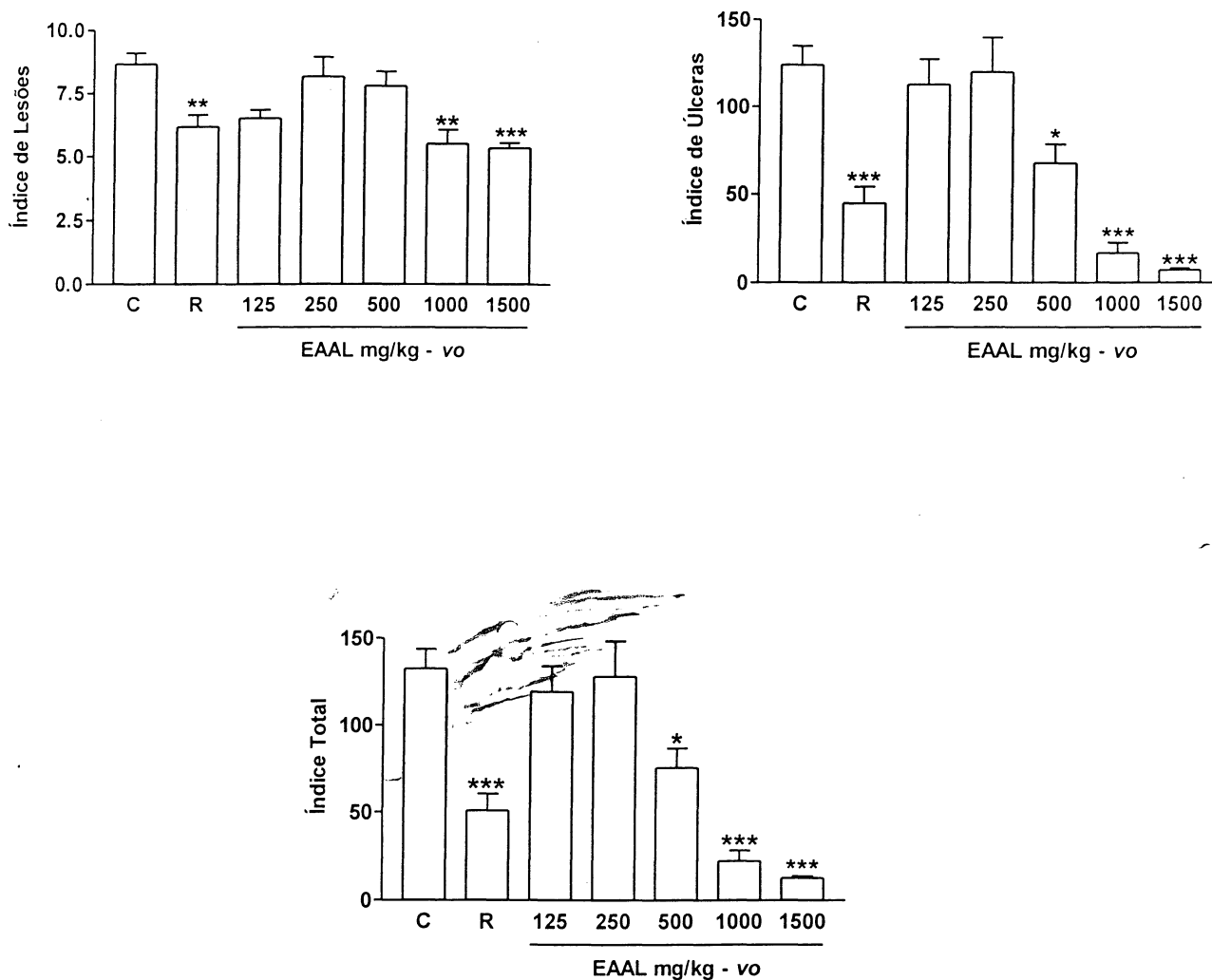


Figura 4: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. (EAAL: 125, 250, 500, 1000 e 1500 mg/kg - vo), do veículo (água, controle C: 0,1 ml/100g) e da ranitidina (R: 60 mg/kg - vo) sobre as lesões gástricas induzidas por etanol (70%, 0,5 ml - vo), em ratas (n=6). Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão das médias e representam os valores obtidos 1 hora após a administração do etanol. A comparação entre os grupos foi realizada através da análise de variância (ANOVA) seguida do Teste de Tukey. Diferente do grupo controle para: *p < 0,05, ** p < 0,01 e *** p < 0,001.

4.2. EFEITOS DO EXTRATO AQUOSO BRUTO DAS FOLHAS DA *Arctium lappa* L. (EAAL) SOBRE A CONCENTRAÇÃO DOS GRUPOS SULFIDRÍLICOS NÃO PROTEICOS DA MUCOSA GÁSTRICA EM RATOS, APÓS LESÕES INDUZIDAS POR ETANOL.

O tratamento prévio com o Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L., uma hora antes da indução de lesões gástricas agudas por etanol 70%, impediu a redução das concentrações dos grupos sulfidrílicos não protéicos na mucosa gástrica, induzida pelo etanol, nas doses de 250 (48,30%), 500 (61,38%) e 1000 mg/kg (83,88%), em comparação ao grupo controle (C: $31,51 \pm 3,10$) e ao grupo não lesado (NL: diferente do C em 76,04%) (figura 5 e tabela III – anexo).

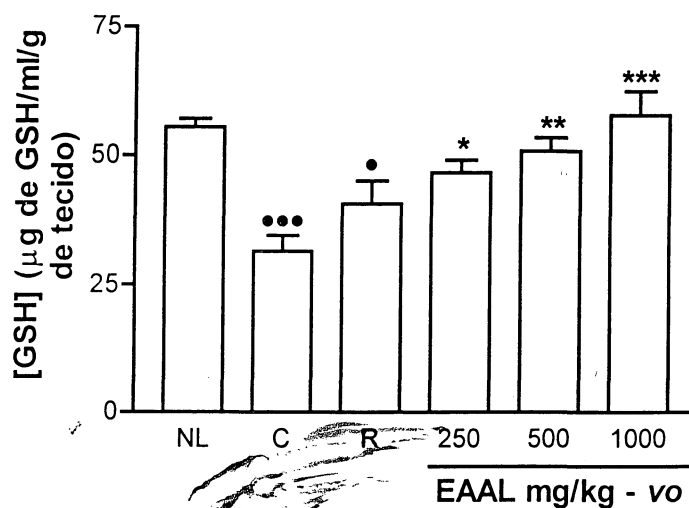


Figura 5: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. (EAAL: 250, 500 e 1000 mg/kg - vo), do veículo (água, controle, C: 0,1 ml/100g) e da Ranitidina (R: 60 mg/kg - vo), sobre as concentrações de grupos sulfidrílicos não proteicos (GSH) na mucosa gástrica de ratas (n=6) com lesões gástricas induzidas por etanol (70%, 0,5 ml - vo). Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão das médias e representam as concentrações de GSH. A comparação entre os grupos foi realizada através da análise da variância (ANOVA) seguida de Teste de Tukey. Diferente do grupo controle para: *p < 0,05, **p < 0,01 e ***p < 0,001. Diferente do grupo não lesado (NL) para: •p < 0,05 e ***p < 0,001.

4.3. EFEITOS DO EXTRATO AQUOSO BRUTO DAS FOLHAS DA *Arctium lappa* L. (EAAL) SOBRE A QUANTIDADE DE MUCO DA MUCOSA GÁSTRICA DE RATOS, APÓS LESÕES INDUZIDAS POR ETANOL.

O pré-tratamento de ratas (n=6) com o EAAL uma hora antes da indução de lesões gástricas agudas por 0,5 ml de etanol (70%, vo), manteve os níveis de muco gástrico na dose de 1000 mg/kg (52,28%), em comparação ao grupo controle (C: $74,43 \pm 3,61$) e ao grupo não lesado (NL: diferente do C em 53,63%) (figura 6 e tabela III - anexo).



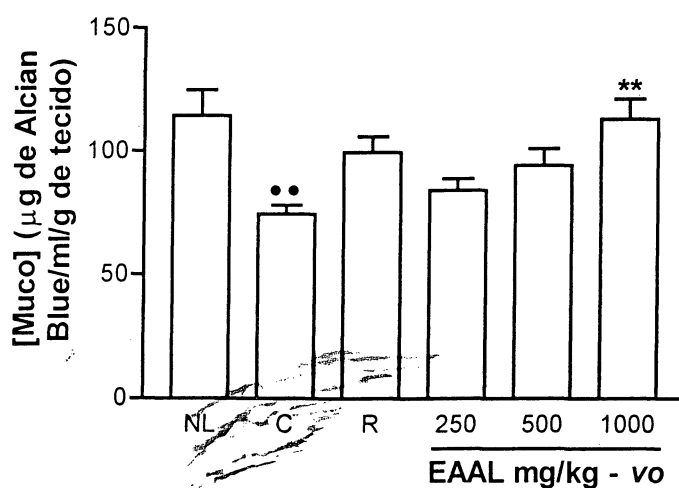


Figura 6: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. (EAAL: 250, 500 e 1000 mg/kg - vo), do veículo (água, controle, C: 0,5 ml/100g) e da ranitidina (R: 60 mg/kg - vo), sobre a quantidade de muco gástrico em ratas (n=6) com lesões gástricas agudas induzidas por etanol (70%, 0,5 ml - vo). Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão das médias e representam a concentração de muco gástrico. A comparação entre os grupos foi realizada através da análise da variância (ANOVA) seguida de Teste de Tukey. Diferente do grupo controle para **p < 0,01. Diferente do grupo não lesado (NL) para **p < 0,01.

4.4. EFEITOS DO EXTRATO AQUOSO BRUTO DAS FOLHAS DA *Arctium lappa* L. (EAAL) SOBRE AS LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS POR INDOMETACINA, EM RATOS.

O tratamento dos animais com o EAAL nas doses de 30, 125, 250, 500, 1000 e 1500 mg/kg por via oral no modelo de lesão gástrica induzida por indometacina (20 mg/kg, sc), não alterou os índices de lesões, de úlceras e índice total de lesões comparativamente àqueles observados no grupo tratado apenas com o veículo (C: água, 0,5 ml/100g). A administração oral de 60 mg/kg de ranitidina uma hora antes do tratamento com a indometacina, reduziu o índice de úlceras (94,88%) e o índice total (89,13%) de lesões na mucosa gástrica, comparados ao grupo controle (C: índice de úlceras de $64,60 \pm 6,19$ e índice total de $70,73 \pm 6,22$) (figura 7 e tabelas IV, V e VI - anexo).

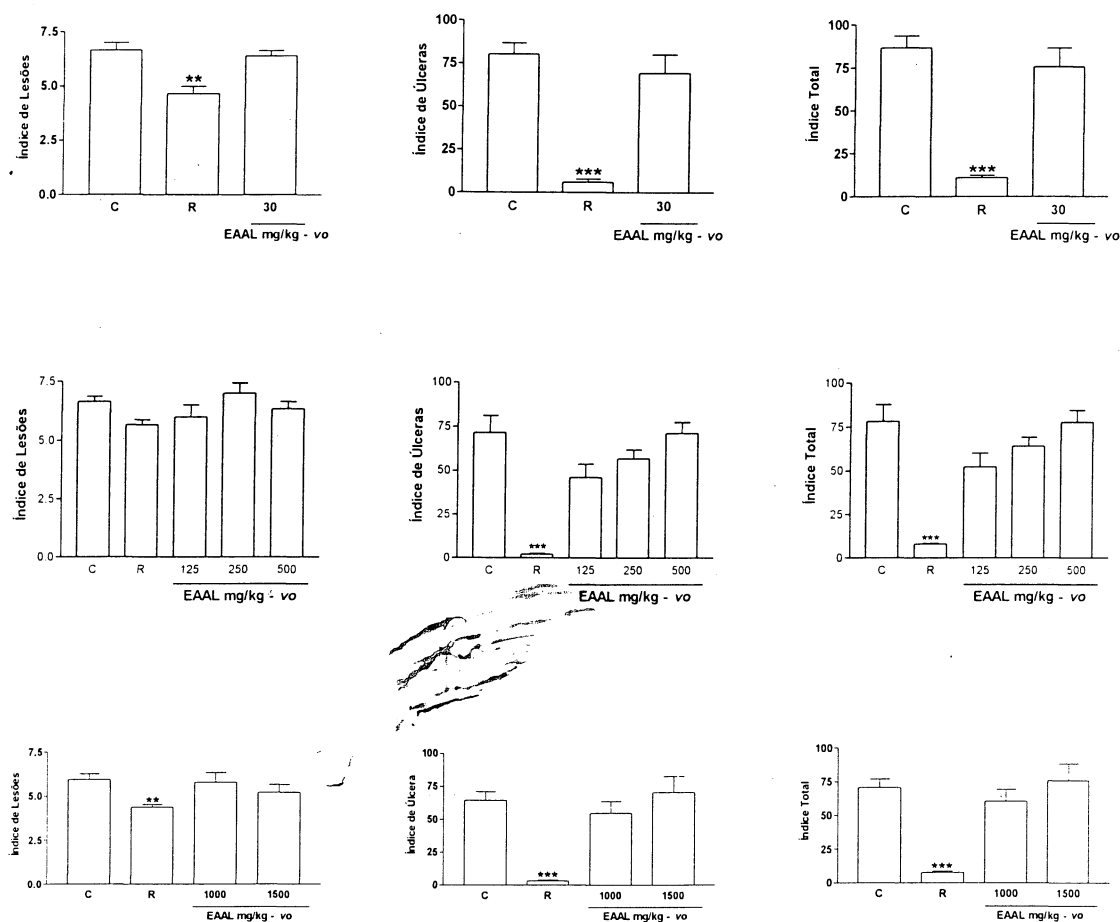


Figura 7: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. (EAAL: 30, 125, 250, 500, 1000 e 1500 mg/kg - vo), do veículo (água, controle, C: 0,1 ml/100g) e da ranitidina (R: 60 mg/kg - vo), sobre as lesões gástricas induzidas por indometacina (20 mg/kg - sc), em ratas (n=6). Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão das médias e representam os valores obtidos 6 horas após a administração da indometacina. A comparação entre os grupos foi realizada através da análise da variância (ANOVA) seguida de Teste de Tukey. Diferente do grupo controle para ***p < 0,001.

4.5. EFEITOS DO EXTRATO AQUOSO BRUTO DAS FOLHAS DA *Arctium lappa* L. (EAAL) SOBRE A SECREÇÃO ÁCIDA GÁSTRICA BASAL EM RATAS.

As doses de 1000 e 1500 mg/kg do EAAL, injetadas via intraduodenal, diminuíram o volume do conteúdo gástrico secretado após 4 horas da ligadura do piloro em 36,67% e 42,66%, respectivamente, em relação ao grupo controle (C: $11,37 \pm 0,81$ ml). Aumentaram o pH da secreção gástrica em 27,42% (1000 mg/kg) e 31,45% (1500 mg/kg) (C: $1,58 \pm 0,07$). A acidez total do conteúdo gástrico não sofreu interferência do extrato em nenhuma dose testada. O tratamento dos animais com ranitidina (R: 60 mg/kg, id) reduziu o volume (42,83%), aumentou o pH (55,64%) e diminuiu a acidez total do suco gástrico (48,94% em relação ao C: $0,094 \pm 0,004$ mEq $[H^+]$ /ml) (figura 8 e tabela VII - anexo).

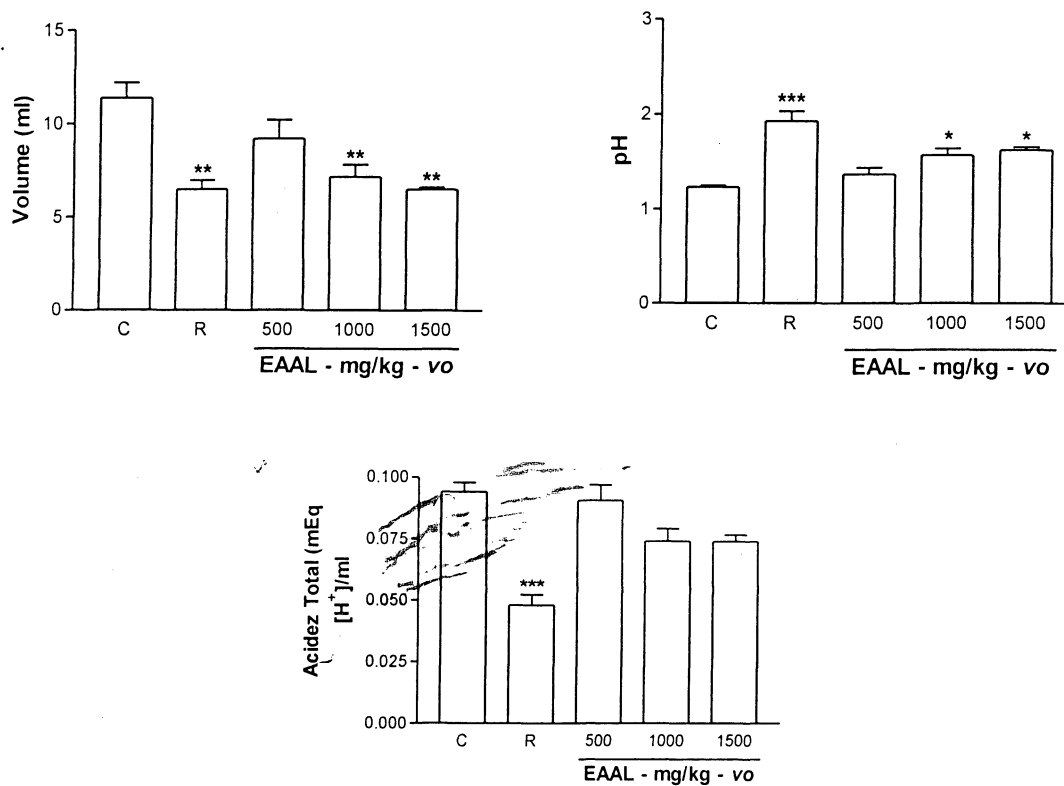


Figura 8: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. (EAAL: 500, 1000 e 1500 mg/kg - id), do veículo (água, controle, C: 0,5 ml/100g - id) e da ranitidina (R: 60 mg/kg - id), sobre o volume, pH e acidez total da secreção gástrica basal, após 4 horas da ligadura do piloro em ratos (n=6). Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão das médias e a comparação entre os grupos foi realizada através da análise de variância (ANOVA) seguida do Teste de Tukey. Diferente do grupo controle para: *p < 0,05, **p < 0,01 e ***p < 0,001.

5. DISCUSSÃO

Com base nas descrições da literatura e nas indicações de uso popular, desenvolvemos estudos para testar os possíveis efeitos antiulcerogênicos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. (EAAL). Para isto, utilizamos modelos *in vivo* de lesões agudas na mucosa gástrica de ratos, onde foram observados os efeitos do EAAL contra lesões induzidas por indometacina e etanol, além de terem sido testados os seus efeitos na manutenção dos fatores de proteção, como o muco e o GSH (após as lesões induzidas por etanol) e na redução do fator agressivo secreção ácida.

As lesões gástricas agudas induzidas experimentalmente por etanol e indometacina foram quantificadas seguindo-se a padronização de MESIA (1998), que considera como ulcerações as áreas necro-hemorrágicas, além de considerar como lesão outros fatores, como hiperemia, descoloração, petéquias, hemorragia, edema, perda de pregas e diminuição de muco (tabela I - anexo).

A administração oral ou subcutânea de indometacina em ratos, através da inibição da atividade das ciclooxigenases (COX-1 e COX-2) e da síntese das prostaglandinas, que são agentes protetores da mucosa gástrica, causa injúrias vasculares e hemorragia, formando lesões gástricas na mucosa (GYOMBER, 1996).

A exposição da mucosa gástrica a fatores agressivos, como o etanol, gera processos inflamatórios, erosões hemorrágicas e úlceras agudas. Estas lesões são causadas por distúrbios nos mecanismos protetores gástricos, como secreção de muco, formação de prostaglandinas, óxido nítrico e no fluxo

sangüíneo (KONTUREK, 1996; BRZOZOWSKI, 1997), além de formarem espécies reativas do oxigênio (ROS), que produzem peróxidos de lipídeos, prejudicando a atividade das enzimas antioxidantes das células (KWIECIEN et al., 2002).

O muco e o bicarbonato proporcionam um gradiente de pH 1-2 na luz e 6-7 na superfície da mucosa, formando uma camada inerte, semelhante a um gel, que protege a mucosa contra o suco gástrico. O álcool pode destruir essa camada (BERNE e LEVY, 1998).

A glutathiona reduzida (GSH) é o componente mais importante dos grupos sulfidrílicos não proteicos (NPSH), e na maioria das células é encontrada no citosol, onde é sintetizada, e possui várias funções bioquímicas, como a proteção contra agressões provocadas por radicais livres, metabólitos eletrofílicos e ROS, liberados pelo etanol (MEISTER, 1991; SIMMONS et al., 1990).

O Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. protegeu a mucosa gástrica contra lesões induzidas por etanol, mas não foi capaz de impedir as lesões gástricas induzidas por indometacina.

Para verificarmos se a proteção da mucosa gástrica proporcionada pelo extrato ocorre através da redução de fatores lesivos ou do aumento de fatores de proteção, utilizamos estudos com as metodologias de avaliação da secreção ácida gástrica (ligadura do piloro) e de quantificação de muco e GSH gástricos. Os resultados obtidos demonstraram a eficácia deste extrato em manter as concentrações de muco e de GSH em mucosas lesadas com etanol, sugerindo

uma importante ação na manutenção dos fatores protetores da mucosa gástrica.

Os efeitos da bardana na manutenção dos níveis de GSH já haviam sido observados em estudos anteriores, como o de Lin e cols. (2000), que demonstraram que o extrato das raízes da *Arctium lappa* manteve o conteúdo de GSH em hepatócitos de ratos, sugerindo um efeito antioxidante da bardana.

Sugerimos que os princípios ativos obtidos através da extração aquosa bruta das folhas da bardana possam estar apresentando uma atividade antiulcerogênica, através da manutenção de fatores protetores da mucosa gástrica, como GSH e muco; e que esta ação protetora da bardana não está envolvendo a participação de prostaglandinas/COX, já que este extrato não protegeu contra lesões induzidas pela indometacina.

A redução do volume de secreção ácida gástrica observada experimentalmente após a ligadura pilórica sugere que o Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. também é capaz de reduzir o conteúdo ácido gástrico. No entanto, não foi possível confirmar esta hipótese, pois os resultados de acidez total e pH da secreção ácida ficaram prejudicados pela presença de sangue nas amostras.

A partir destes dados, sugerimos que o Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. possui atividade antiulcerogênica da mucosa gástrica em lesões agudas induzidas por etanol através de citoproteção, provavelmente pela manutenção dos níveis de GSH e de muco alcalino.

6. CONCLUSÕES

Através dos resultados obtidos, sugerimos que:

- O EAAL protegeu a mucosa gástrica de ratos contra lesões agudas induzidas pelo etanol;
- O EAAL impediu a redução do conteúdo de grupos sulfidrilícos não proteicos na mucosa gástrica, provocada pelas lesões gástricas induzidas por etanol em ratos;
- O EAAL manteve a camada de muco gástrico em estômagos de ratos com lesões gástricas induzidas por etanol;
- O EAAL não foi capaz de proteger a mucosa gástrica contra lesões induzidas por indometacina;
- O EAAL diminuiu o volume da secreção ácida gástrica de ratos.

7. REFERÊNCIAS

ALONSO, J. R. **Tratado de Fitomedicina**. Buenos Aires: Isis, 1998, p. 292-297.

BALINT, G. A. On a possible interrelationship among smoking, gastric ulceration and endogenous prostacyclin. **Exp. Toxicolol. Pathol.** v. 54, n. 1, p. 39-41, jul. 2002.

BAUMGARTNER, H. K.; KIRBIYIK, U.; COSKUN, T.; CHU, S.; MONTROSE, M. H. Endogenous cyclo-oxygenase activity regulates mouse gastric surface pH. **J. Physiol.**, v. 1;544 (pt 3), p. 871-882, nov. 2002.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Coogan, 1998.

BLUMENTAL, M. **The Complete German Commission & Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines**. Austin: American Botanical Council, 1998, p. 318.

BRADLEY, P. R. **British Herbal Compendium Vol. 1**. British Herbal Medicine Association, 1992. Disponível em: <<http://www.ann.com.au/herbs/Monographs/arctium.htm>> Acesso em: 10 jul. 2003.

BRUNTON, L. L. Fármacos para o Controle da Acidez Gástrica e Tratamento de Úlceras Pépticas. In: HARDMAN, J. G. ; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Guilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 9. ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana Editores, 1996. p. 663 - 674.

BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, P. Ch.; SLIWOWSKI, Z; DROZDOWICZ, D.; HAHN, E. G.; KONTURECK, S. J. Importance of nitric oxide and capsaicin-sensitive afferent nerves in healing of stress lesions induced by epidermal growth factor. **J. Clin. Gastroenterol.** v. 25, n. 1, p. 28-38, 1997.

CHANDRANATH, S. I.; BASTAKI, S. M. e SINGH, J. A comparative study on the activity of lansoprazole, omeprazole and PD-136450 on acidified ethanol- and indomethacin-induced gastric lesions in the rat. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 29, n. 3, p. 173-180. mar. 2002.

CORNE, S. J.; MORRISEY, S. M. & WOODS, R. J. A method for the quantitative estimation of gastric barrier mucus. **J. Physiol. Lond.**, v. 224, p. 116-117, 1974.

COSTA, M.; DI STASI, L. C.; TROLIN, G.; TROLIN, C. G.; KIRIZAWA, M.; MENÇAOLLI, S. L. Y. Efeito Tóxico de *Arctium lappa* L. (Bardana). In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 9., 1986, Rio de Janeiro. **Anais**. Rio de Janeiro: Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais. Centro de Ciências da Saúde – UFRJ, 1986. p. 34.

D'AURIA, M.; DE MICO, A.; D'ONOFRIO, F.; MENDOLA, D.; PIANCATELLI, G. Photochemical behaviour of halogeno-thiophenes: Synthesis of 5-arylthiophene-2-carboxylic esters. **Journal of Photochemistry and Photobiology, A: Chemistry**, v. 47, p. 191-201, 1989.

DI STASI, L. C. **Plantas Mediciniais: Arte e Ciência. Um Guia de Estudo Interdisciplinar**. São Paulo: Editora UNESP, 1996.

FERRI, P. H. Química de Produtos Naturais: Métodos Gerais. In: DI STASI, L. C. **Plantas Mediciniais: Arte e Ciência. Um Guia de Estudo Interdisciplinar.** São Paulo: Editora UNESP, 1996. p. 129-156.

GYOMBER, E.; VATTAY, P.; SZABO, S.; RAINSFORD, K. D. Role of early vascular damage in the pathogenesis of gastric haemorrhagic mucosal lesions induced by indomethacin in rats. **Int. J. Exp. Pathol.** v. 77, n. 1, p. 1-6, fev. de 1996.

HIRSCHOWITZ, B. I.; KEELING, D.; LEWIN, M.; OKABE, S.; PARSONS, M.; SEWING, K.; WALLMARK, B.; SACHS, G. Pharmacological aspects of acid secretion. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 40, n. 2, p. 3S-23S. fev. 1995.

HOFFMANN, D. **The New Holistic Herbal.** Dorset: Element, 1990. Disponível em: <<http://www.ann.com.au/herbs/Monographs/arctium.htm>> Acesso em: 10 jul. 2003.

HOLETZ, F. B.; PESSINI, G. L.; SANCHES, N. R.; CORTEZ, A. G.; NAKAMURA, C. V.; DIAS FILHO, B. P. Screening of Some Plants Used in the Brazilian Folk Medicine for the Treatment of Infectious Diseases. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.97, n. 7, p.1027-1031, out. 2002.

HUNG, C. R.; WANG, P. S. Role of acid back-diffusion, glutathione, oxyradical, and histamine in antral hemorrhagic ulcer in rats: the protective effect of lysozyme chloride and antioxidants. **J. Lab. Clin. Med.** v. 140, n. 3, p. 142-151, set. 2002.

KONTURECK, S. J.; BRZOZOWSKI, T.; KONTURECK, P. C.; SCHUPPAN, D.; SLIWOWSKI, Z.; KWIECIEN, S.; PAJDO, R.; HAHN, E. G. Role of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 derivatives in acceleration of the ulcer

healing by growth factors. **Regulatory Peptides**, v. 94, ns. 1-3, p. 63; 25 out. 2000.

KONTUREK, S. J.; PAWLIK, W. Physiology and pharmacology of prostaglandins. **Dig. Dis. Sci.** v. 31, p. S6-S19, 1986.

KWIECIEN, S.; BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, S. J. Effects of reactive oxygen species action on gastric mucosa in various models of mucosal injury. **J. Physiol. Pharmacol.**, v. 53, n. 1, p. 39-50, mar, 2002.

LIEBICH, H. G. Functional morphology of stomach secretions. **Tierarztl. Prax.** v. 13, n. 4, p. 455-469, 1985.

LIN, S.C.; CHUNG, T. C.; LIN, C.C.; UENG, T. H.; LIN, Y. H.; LIN, S. Y; WANG, L. Y. Hepatoprotective effects of *Arctium lappa* on carbon tetrachloride - and acetaminophen - induced liver damage. **Am. J. Chin. Med.**, v. 28, n. 2, p. 163-173, 2000.

MEISTER, A. Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal; applications in research and therapy. **Pharmacol. Ther.** v. 51, n. 2, p. 155-194, 1991.

MILLS, S. **The Complete Guide to Modern Herbalism**. Thorsons, 1994.
Disponível em: <<http://www.ann.com.au/herbs/Monographs/arctium.htm>>
Acesso em: 10 jul. 2003.

MORITA, K ; KADA, T ; NAMIKI, M. A desmutagenic factor isolated from burdock (*Arctium lappa* Linne). **Mutation Research**, Nayoga, Japão, v. 129, p. 25-31, 1984.

NAGY, L.; MORALES, R. E.; BEINBORN, M.; VATTAY, P.; SZABO, S. Investigation of gastroprotective compounds at subcellular level in isolated gastric mucosal cells. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.** v. 279, n. 6, p. G1201-1208, dez. 2000.

OLIVEIRA, F. de; AKISUE, G. **Fundamentos de Farmacobotânica**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1997.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Coogan, 2001.

ROBERT, A.; NEZAMIS, J. E.; LANCASTER, C. & HAUCHAR, A. J. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. **Gastroenterology**, v. 77, p. 433-443, 1979.

SAMONINA, G. E.; ZHUIKOVA, S. E. Homeostasis in the gastric mucosa and blood circulation. Part 1. Mechanisms of the adequate blood flow maintenance in the gastric mucosa. **Usp. Fiziol. Nauk.** v. 32, n. 4, p. 60-72, out.-dez. 2001.

SANTOS, C. A. de M.; TORRES, K. R.; LEONART, R. **Plantas Mediciniais (Herbarium, Flora et Scientia)** 2. ed. São Paulo: Ícone: Curitiba: Scientia et Labor, 1988.

SEDLAK, J. & LINDSAY, R. H. Estimation of total protein bound and nonprotein sulphhydryl groups in tissues with Ellman's reagent. **Anal. Biochem.**, v. 25, p. 192-205, 1988.

SENAY, S. E. & LEVINE, R. J. Synergism between cold and restraint for rapid production of stress ulcer in rats. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 124, p. 1221-1223, 1967.

SHAY, H.; KOMAROV, S. A.; FELS, S. E.; MERAZE, D.; GRUENSTEIN, M. & SIPLET, H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in rat. **Gastroenterology**, v. 19, p. 1-25, 1945.

SIMMONS, H. F.; JAMES, R. C.; HARBISON, R. D.; ROBERTS, S. M. Depression of glutathione by cold-restraint in mice. **Toxicology**, v. 61, p. 59-71, 1990.

SOUZA BRITO, A. R. M. Farmacologia de Plantas Mediciniais. In: DI STASI, L. C. **Plantas Mediciniais: Arte e Ciência. Um Guia de Estudo Interdisciplinar**. São Paulo: Editora UNESP, 1996. p. 87-98.

TAKRURI, I. A. H.; GILROY, J.; BOULTER, D. Amino acid sequence of ferredoxin from *Arctium lappa*. **Phytochemistry**, v. 21, n. 2, p. 325-327, 1982.

TERLUK, M. R.; SANTOS, J. E. S.; SBOLLI, K. C.; CORDEIRO, S.; HASHIMOTO, V. M.; SILVA, E. L.; RIECK, L.; MARQUES, M. C. A. Estudo Farmacológico da *Arctium lappa* (Bardana): Influências sobre a Musculatura Lisa e o Peristaltismo Intestinal. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 14., 1996, Florianópolis. **Anais**. Florianópolis, SC, 1996. p. 104.

WANG, H. Y.; YANG, J. S. Studies on the chemical constituents of *Arctium lappa* L. **Yao Xue Xue Bao**. v. 28, n. 12, p. 911-917, 1993.

8. ANEXO

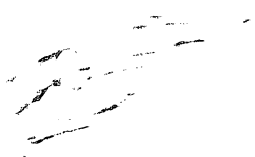


Tabela I: Parâmetros de quantificação das lesões induzidas por etanol e por indometacina.

Animais	1	2	3	4	5	6
Mucosa descorada (1 ponto)						
Mucosa hiperêmica (1 ponto)						
Perda de pregas (1 ponto)						
Petéquias – Leve (1 ponto)						
Petéquias – Moderada (2 pontos)						
Petéquias – Intensa (3 pontos)						
Edema – Leve (1 ponto)						
Edema – Moderado (2 pontos)						
Edema – Intenso (3 pontos)						
Hemorragia – Leve (1 ponto)						
Hemorrag. – Moderada (2 pontos)						
Hemorragia – Intensa (3 pontos)						
Perda de muco – Leve (1 ponto)						
Perda de muco – Mod. (2 pontos)						
Perda de muco - Inten. (3 pontos)						
ÍNDICE DE LESÕES						
Úlceras até 1 mm (1 ponto)						
Úlceras > 1 mm (1.5 pontos x mm)						
Úlceras perfuradas (5 pontos x mm)						
ÍNDICE DE ÚLCERAS						
ÍNDICE TOTAL						

Tabela II: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. (EAAL: 125, 250, 500, 1000 e 1500 mg/kg - vo), do veículo (água, Controle: 0,1 ml/100 g) e da Ranitidina (60 mg/kg - vo) sobre as lesões gástricas produzidas por etanol (70%, 0,5 ml - vo) em ratas (n=6). Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão das médias e representam os valores obtidos 1 hora após a administração do etanol. A comparação entre os grupos foi realizada através da análise de variância (ANOVA) seguida do Teste de Tukey.

Tratamentos	Índice de lesões	Índice de Úlceras	Índice Total
Controle	8,66 \pm 0,44	124,00 \pm 10,82	132,67 \pm 11,18
Ranitidina	6,17 \pm 0,47**	44,91 \pm 9,32***	51,08 \pm 9,49***
EAAL – 125 mg/kg	6,50 \pm 0,34	113,08 \pm 14,51	119,58 \pm 14,74
EAAL – 250 mg/kg	8,17 \pm 0,79	120,25 \pm 19,78	128,42 \pm 20,32
EAAL – 500 mg/kg	7,80 \pm 0,57	67,80 \pm 11,16*	75,60 \pm 11,18*
EAAL – 1000 mg/kg	5,50 \pm 0,56**	16,75 \pm 5,95***	22,25 \pm 6,10***
EAAL – 1500 mg/kg	5,33 \pm 0,21***	7,33 \pm 0,95***	12,67 \pm 0,99***

Diferente do grupo Controle para: *p < 0,05; **p < 0,01 e ***p < 0,001.

Tabela III: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. (EAAL: 250, 500 e 1000 mg/kg - vo), do veículo (água, Controle: 0,1 ml/100 g) e da Ranitidina (60 mg/kg - vo) sobre as concentrações de grupos sulfidrílicos não proteicos (GSH: μ g de GSH/ml/g de tecido) e de muco (μ g de Alcian Blue/ml/g de tecido) na mucosa gástrica de ratas (n=6) com lesões gástricas produzidas por etanol (70%, 0,5 ml - vo). Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão das médias. A comparação entre os grupos foi realizada através da análise de variância (ANOVA) seguida do Teste de Tukey.

Tratamentos	GSH	Muco
Não Lesado	55,47 \pm 1,64	114,35 \pm 10,45
Controle	31,51 \pm 3,10***	74,43 \pm 3,61**
Ranitidina	40,72 \pm 4,41*	99,62 \pm 6,44
EAAL – 250 mg/kg	46,73 \pm 2,41*	84,01 \pm 4,87
EAAL – 500 mg/kg	50,85 \pm 2,70**	94,41 \pm 6,76
EAAL – 1000 mg/kg	57,94 \pm 4,64***	113,34 \pm 8,17**

Diferente do grupo Não Lesado para *p < 0,05; **p < 0,01 e ***p < 0,001.

Diferente do grupo Controle para: *p < 0,05; **p < 0,01 e ***p < 0,001.

Tabelas IV, V e VI: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. (EAAL: 30, 125, 250, 500, 1000 e 1500 mg/kg - vo), do veículo (água, Controle: 0,1 ml/100 g) e da Ranitidina (60 mg/kg - vo) sobre as lesões gástricas produzidas por indometacina (20 mg/kg, sc) em ratas (n=6). Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão das médias e representam os valores obtidos 6 horas após a administração da indometacina. A comparação entre os grupos foi realizada através da análise de variância (ANOVA) seguida do Teste de Tukey.

Tratamentos	Índice de Lesões	Índice de Úlceras	Índice Total
Controle	6,67 \pm 0,33	80,08 \pm 6,60	86,75 \pm 6,75
Ranitidina	4,67 \pm 0,33**	6,17 \pm 1,51***	10,83 \pm 1,42***
EAAL – 30 mg/kg	6,40 \pm 0,24	69,1 \pm 10,85	75,50 \pm 10,96

Tratamentos	Índice de Lesões	Índice de Úlceras	Índice Total
Controle	7,00 \pm 0,22	72,50 \pm 12,53	78,51 \pm 11,05
Ranitidina	5,64 \pm 0,22	4,57 \pm 0,77***	10,21 \pm 0,79***
EAAL – 125 mg/kg	6,00 \pm 0,52	46,17 \pm 7,57	52,17 \pm 7,92
EAAL – 250 mg/kg	7,00 \pm 0,45	57,00 \pm 4,99	64,00 \pm 5,21
EAAL – 500 mg/kg	6,33 \pm 0,33	71,33 \pm 6,36	77,67 \pm 6,63

Tratamentos	Índice de Lesões	Índice de Úlceras	Índice Total
Controle	5,94 \pm 0,33	64,60 \pm 6,19	70,73 \pm 6,22
Ranitidina	4,38 \pm 0,15**	3,31 \pm 0,84***	7,69 \pm 0,87***
EAAL – 1000 mg/kg	5,80 \pm 0,53	54,70 \pm 9,07	60,50 \pm 8,77
EAAL – 1500 mg/kg	5,22 \pm 0,46	70,50 \pm 12,33	75,72 \pm 12,47

Diferente do grupo Controle para: **p<0,01 e ***p < 0,001.

Tabela VII: Efeitos do Extrato Aquoso Bruto das Folhas da *Arctium lappa* L. (EAAL: 500, 1000 e 1500 mg/kg - vo), do veículo (água, Controle: 0,1 ml/100 g) e da Ranitidina (60 mg/kg - vo) sobre o volume (ml), o pH e a acidez total (mEq[H⁺]/ml) da secreção ácida gástrica basal, após 4 horas da ligadura do piloro em ratas (n=6). Os resultados estão expressos como média ± erro padrão das médias. A comparação entre os grupos foi realizada através da análise de variância (ANOVA) seguida do Teste de Tukey.

Tratamentos	Volume	pH	Acidez
Controle	11,37 ± 0,81	1,24 ± 0,02	0,094 ± 0,004
Ranitidina	6,50 ± 0,49**	1,93 ± 0,11***	0,048 ± 0,004***
EAAL – 500 mg/kg	9,22 ± 0,99	1,38 ± 0,06	0,091 ± 0,006
EAAL – 1000 mg/kg	7,20 ± 0,61**	1,58 ± 0,07*	0,074 ± 0,005
EAAL – 1500 mg/kg	6,52 ± 0,11**	1,63 ± 0,03*	0,074 ± 0,002

Diferente do grupo Controle para: *p < 0,05; **p < 0,01 e ***p < 0,001.