

Efeito de fermentado (utilizado como alimento funcional) sobre: a citoproteção gástrica, atividade anti-secretória e a motilidade intestinal em animais.

Ana Possenti¹

Dr. João Ernesto de Carvalho²

MSc. Karin Maia Monteiro³

Isabela Márcia Gibrim Dias⁴

Dra. Nádia Fátima Gibrim⁵

Dra. Helaine Beatriz Jacobucci⁶

1- Possenti, A. Bióloga da Divisão de Farmacologia do CPQBA da UNICAMP

2- Carvalho, J.E. Biomédico, Doutor em Farmacologia e Coordenador da Divisão de Farmacologia do CPQBA da UNICAMP

3- Monteiro, K.M. Veterinária, Mestre e Pesquisadora da Divisão de Farmacologia do CPQBA da UNICAMP

4- Dias, I.M.G. Licenciada em Educação Física e graduanda em Nutrição, ambas pela UNICAMP

5- Gibrim, N.F. Nutricionista, Doutora em Alimentos e Nutrição pela UNICAMP

6- Jacobucci, H.B. Nutricionista, Doutora em Alimentos e Nutrição pela UNICAMP

RESUMO

Objetivo: Confirmar o mecanismo de ação do fermentado, através da quantificação do muco gastroprotetor e da produção de secreção gástrica ácida em ratos *Wistar*, além de verificar a interferência na motilidade gastrointestinal em camundongos.

Métodos: Nesse estudo foi inicialmente utilizado o modelo de indução de úlcera com administração de solução salina (10mL/kg de peso) como controle negativo, carbenoxolona (200 mg/kg) como controle positivo e o produto fermentado em pó na dose de 2000 mg/kg de peso animal. Em seguida foi utilizado o modelo para determinação quantitativa do muco gastroprotetor e atividade anti-secretória em ratos. Para avaliação da atividade sobre a motilidade intestinal em camundongos cada grupo de animais recebeu, por via oral, solução salina (10mL/kg) como controle negativo, atropina (3mg/kg) como controle positivo e o produto fermentado em pó na dose de 2000mg/kg de peso corporal animal.

Resultados: O fermentado apresentou atividade antiulcerogênica de 57,1% e a carbenoxolona de 92,3%. Para a confirmação do mecanismo de ação via prostaglandinas foi realizado a quantificação do muco gástrico no qual o fermentado foi capaz de aumentá-lo em 48,9% e a carbenoxolona em 108,6%. Na avaliação da atividade anti-secretória em ratos e da motilidade intestinal em camundongos o fermentado não interferiu na secreção ácida gástrica e na motilidade.

Conclusão: Com base nos dados obtidos nesse experimento com ratos e camundongos, concluiu-se que o fermentado provavelmente promove a citoproteção da mucosa gástrica, através do aumento da produção de muco gastroprotetor especialmente por meio dos níveis de prostaglandinas.

Termos de indexação: Úlcera gástrica, prostaglandinas, suplementação alimentar, proteção gástrica, mucosa gástrica.

INTRODUÇÃO

O estômago é um órgão oco, grande, em forma de feijão e dividido em três partes: o cárdia, o corpo (fundo) e o antro¹. Este órgão é delimitado do esôfago e do duodeno pelos esfíncteres gastro-esofágico e esfíncter pilórico, respectivamente. Na região próxima ao cárdia e ao piloro existem as glândulas secretoras de muco². Na região do

corpo e fundo localizam-se as glândulas gástricas e na região antral (mucosa pilórica) as glândulas pilóricas³. As glândulas gástricas são formadas pelas células parietais, produtoras de ácido clorídrico (HCl) e fator intrínseco; pelas células principais, produtoras de pepsinogênio; pelas células mucosas, produtoras de muco; e pelas células D produtoras do maior inibidor parácrino da secreção ácida, a somatostatina⁴.

A regulação da secreção ácida gástrica envolve muitos tipos celulares, mediadores e hormônios, os quais convergem para a etapa final da secreção, ou seja, da atividade da H^+ , K^+ ATPase. O ácido gástrico, produto final desta cadeia, é responsável pela digestão de proteínas, absorção do ferro, cálcio e vitamina B_{12} , além de prevenir o crescimento bacteriano e a infecção entérica⁵.

A úlcera gástrica se dá por lesões causadas pela ação do HCl sobre a mucosa^{6,7} devido ao desequilíbrio entre os fatores agressores e os mecanismos de defesa da mucosa gástrica^{8,9}. O HCl é considerado o maior fator agressor da mucosa gastro-duodenal devido sua condição *sin qua non* pra formação da úlcera¹⁰.

A mucosa gástrica apresenta como mecanismos protetores a barreira muco/bicarbonato, a barreira epitelial, as enzimas antioxidantes, o fluxo sanguíneo, as prostaglandinas e o óxido nítrico. Há também mecanismos agressores da mucosa gástrica que são capazes de contribuir para a ulcerogênese, como agentes químicos endógenos (HCl, pepsina) e exógenos (etanol e anti-inflamatórios não esteroidais – AINES), e agentes biológicos (*Helicobacter pylori*).

O muco tem como função atuar como primeira linha de defesa da mucosa gástrica além de protegê-la de fatores agressores endógenos e exógenos. O muco também possui papel importante na cicatrização das úlceras, acelerando a recuperação da mucosa lesada¹⁰.

A mucosa gástrica é recoberta por células epiteliais justapostas, contínuas à camada de muco no qual o HCO_3^- é secretado criando um gradiente de pH através do muco neutralizando qualquer difusão de H^+ do lúmen gástrico em direção às células epiteliais superficiais prevenindo assim a sua acidificação e danos¹¹.

A úlcera péptica foi considerada a maior causa de morbidade e mortalidade por mais de um século¹². Devido a importância clínica das úlceras pépticas houve o desenvolvimento de drogas que tem por objetivo aliviar os sintomas e até mesmo possibilitar a cura. Drogas pertencentes à família de antagonistas de receptores H_2 (cimetidina) ou inibidores de bomba protônica (Lansoprazol) são efetivas e muito utilizadas no tratamento dos sintomas; porém, o uso prolongado dessas drogas pode levar a efeitos adversos como risco de câncer^{13,14}.

Em estudo anterior foi verificado que o mecanismo de ação do produto fermentado (à base de trigo e soja fabricado pela empresa Aferbio Bioalimentos) responsável pela atividade antiulcerogênica constatada em ratos Wistar, parece estar relacionado com os níveis de prostaglandinas¹⁵. A confirmação das prostaglandinas no mecanismo de ação do fermentado poderá ser realizada através da quantificação do muco gástrico em animais tratados com o produto¹⁵ e da secreção gástrica ácida.

Desta forma este estudo teve como objetivo confirmar o mecanismo de ação do fermentado, através da quantificação do muco gastroprotetor e da produção de

secreção gástrica ácida em ratos *Wistar*, além de verificar a interferência na motilidade gastrointestinal em camundongos.

Métodos

Ensaio biológico

O estudo foi realizado pelo Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas da Universidade Estadual de Campinas-SP, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp para estudos em animais, sob o número 2536.1 de 07.11.2011. Para a realização do experimento foram utilizados ratos *Wistar* machos e camundongos *Swiss*, com peso corporal entre 200 e 250g e 20 e 25g, respectivamente, os quais foram fornecidos pelo Centro de Bioterismo (CEMIB) da Universidade Estadual de Campinas-SP (Unicamp) e utilizados nos experimentos após período mínimo de sete dias de adaptação ao biotério, com ciclo de claro e escuro de 12 horas e temperatura ambiente de 20°C, com água e ração para animais de laboratório (Nuvilab CR-1 autoclavável).

Teste Farmacológico

Úlcera Induzida por etanol em ratos

Após um período de 16 horas de jejum, com acesso livre a água, cada grupo de seis animais recebeu, por via oral, o tratamento correspondente, ou seja, solução salina 0,9% (10mL/kg), como controle negativo, carbenoxolona (200mg/kg), como controle positivo e o produto fermentado na dose de 2000mg/kg de peso corporal do animal, administrado previamente em três doses consecutivas, divididas em um período de 72 horas. Decorridos 30 minutos da última dose, foi feita a administração oral de 1 mL de etanol absoluto, de acordo com a metodologia descrita por Robert¹⁶.

O índice de lesões ulcerativas (ILU) foi calculado por meio da somatória dos parâmetros abaixo, de acordo com a metodologia descrita por Gamberini et al.¹⁷. Parâmetros para estabelecimento do Índice de Lesões Ulcerativas (ILU).

Parâmetros avaliados	Pontuação
Perda de pregas da mucosa	1 ponto
Descoloração da mucosa	1 ponto
Edema	1 ponto
Hemorragias	1 ponto
Petéquias	2 pontos
- Até 10	3 pontos
- Mais que 10	
Úlceras até 1 mm	Nx2 pontos
Úlceras maiores que 1 mm	Nx3 pontos
Úlceras perfuradas	Nx4 pontos

- Número de lesões observadas (n).

Para a determinação da porcentagem de inibição do ILU apresentados pelos grupos tratados em relação ao grupo controle foi utilizada a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Média}_{\text{controle}} - \text{Média}_{\text{tratado}} \times 100}{\text{Média}_{\text{controle}}}$$

Determinação quantitativa do muco gastroprotetor em ratos

Após um período de 16 horas de jejum, com acesso livre a água, cada grupo de seis animais recebeu, por via oral, o tratamento correspondente, ou seja, solução salina 0,9% (10mL/kg), como controle negativo, carbenoxolona (200mg/kg), como controle positivo e o produto fermentado na dose de 2000mg/kg de peso corporal do animal, administrado previamente em três doses consecutivas, divididas em um período de 72 horas. Após uma hora desta administração, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical. Os estômagos foram retirados, abertos ao longo da maior curvatura e lavados em solução salina 0,9% para posterior determinação quantitativa do muco gastroprotetor.

Assim foi retirada a região fúndica do estômago, sendo o corpo glandular pesado e mergulhado em 10mL de solução de Alcian Blue 0,1% por um período de duas horas. Em seguida, os estômagos foram submetidos à lavagem com 10mL de solução de sacarose 0,25M por duas vezes, sendo a primeira por 15 segundos e a segunda por 45 minutos.

A seguir, os estômagos foram transferidos para 10mL de solução de MgCl_2 0,5M por duas horas para a extração do corante complexado com o muco gástrico. Com a solução obtida foi feita uma emulsão com 10mL de éter etílico. Esta emulsão foi centrifugada por 15 minutos a 3600rpm, sendo a fase etérea desprezada e a fase aquosa, submetida à leitura espectrofotométrica em 598nm, conforme metodologia modificada de Corne et al.¹⁸.

Atividade anti-secretória em ratos (Modelo de ligadura do piloro)

Para a realização dos experimentos, foram utilizados grupo com oito ratos *Wistar* machos com peso corporal entre 200 e 250g. Os animais foram utilizados nos experimentos após período mínimo de sete dias de adaptação em biotério, com ciclo de claro-escuro de 12 horas e temperatura ambiente de 20°C.

Este experimento foi realizado segundo a metodologia de Shay et al., 1945. Após um período de jejum de 16 horas, com fornecimento de água *ad libitum*, os animais foram anestesiados por intermédio de inalação de éter etílico. Após tricotomia e incisão da parede abdominal, foi realizada a ligadura do piloro com linha cirúrgica de algodão.

Logo após a ligadura, cada grupo de animais recebeu por via intraduodenal, o tratamento correspondente, ou seja, solução salina (2mL/kg), como controle negativo, cimetidina (100mg/kg), como controle positivo e o produto fermentado na dose de 2000mg/kg. O abdômen foi então suturado e após quatro horas, os animais foram mortos por deslocamento cervical e o abdômen foi reaberto para a retirada do estômago.

Foi determinado o volume do conteúdo estomacal e a quantidade de íons H^+ (mEq/l/4h) através de titulação com solução de hidróxido de sódio 0,1N.

Avaliação da atividade sobre a motilidade intestinal em camundongos

Após o tratamento de 12 horas em jejum, com acesso livre à água, cada grupo de oito animais recebeu, por via oral, o tratamento correspondente, ou seja, solução salina (10mL/kg) como controle negativo, atropina (3mg/kg), como controle positivo e o produto fermentado na dose de 2000mg/kg de peso corporal animal. Após uma hora desta administração, os animais receberam 0,1mL de uma suspensão de carvão ativado (2%, v.o.). Passados 30 minutos, os animais foram mortos por deslocamento cervical, seus intestinos foram retirados e o percurso do marcador medido. A medida do trânsito intestinal foi expressa pela porcentagem do deslocamento do carvão ativado em relação ao comprimento total do intestino delgado, considerado desde o piloro até o ceco.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os resultados foram submetidos à análise de variância de uma única via (ANOVA), considerando-se como nível crítico $p < 0,05$ para que fosse considerada diferença significativa entre os grupos controle e tratados, seguida do Teste de *Duncan*, considerando-se o mesmo nível crítico.

RESULTADOS

No modelo de úlcera induzida por etanol, os animais foram tratados por via oral, com o produto fermentado em pó, na dose de 2000mg/kg e com carbenoxolona, na dose de 200mg/kg. O fermentado apresentou atividade antiulcerogênica, reduzindo em 57,1% o índice de lesões ulcerativas (ILU), enquanto que a carbenoxolona foi capaz de reduzir o ILU em 92,3%. Os resultados obtidos estão expressos no gráfico e tabela 1, como média desvio padrão da média do índice de lesões ulcerativas, para cada grupo de tratamento.

Já na determinação quantitativa do muco gastroprotetor o fermentado apresentou capacidade em aumentar a produção deste muco em 48,9% enquanto que a carbenoxolona elevou a quantidade de muco em 108,6%.

Os resultados obtidos estão expressos no gráfico e tabela 2, como média desvio padrão da média da quantificação do muco gastroprotetor, para cada grupo de tratamento.

No modelo de ligadura do piloro em ratos, os animais foram tratados, por via intraduodenal com o produto fermentado e com cimetidina. O fermentado não interferiu na concentração hidrogeniônica, por outro lado, a cimetidina foi capaz de reduzi-la em 50%. Os resultados obtidos estão expressos no gráfico e tabela 3, como média desvio padrão do volume da concentração hidrogeniônica, para cada grupo de tratamento.

O trânsito intestinal de camundongos tratados, por via oral, com o produto fermentado, na dose de 2000mg/kg e com atropina, na dose de 3mg/kg foi medido. O fermentado não apresentou capacidade em alterar a motilidade intestinal, enquanto que a atropina reduziu o deslocamento do marcador (carvão ativado) em 37,3%. Os resultados obtidos estão expressos no gráfico e tabela 4, como média desvio padrão da média do deslocamento intestinal, para cada grupo de tratamento.

DISCUSSÃO

As úlceras pépticas são lesões na mucosa gástrica e duodenal provocadas por um desequilíbrio entre os fatores protetores e lesivos e podem ser agravadas pelo estresse, consumo excessivo de álcool, tabagismo, uso de drogas antiinflamatórias do tipo não esteroidais (DAINEs) e pela presença de *Helicobacter pylori* no trato gastrointestinal^{10,19}.

Existem basicamente dois mecanismos de ação para as drogas antiulcerogênicas. O primeiro deles refere-se aos mecanismos que controlam o processo de secreção ácida gástrica e atuam como potentes antioxidantes. O segundo refere-se àqueles mecanismos que aumentam a resistência das células da mucosa gástrica aos fatores agressivos pelo aumento da síntese de prostaglandinas e/ou estimulando a secreção de muco e bicarbonato^{20,21,22}.

Em estudos anteriores foi averiguada a ação antiulcerogênica do produto fermentado em modelo de úlcera induzida por etanol. Os resultados obtidos demonstraram que os princípios ativos do fermentado apresentam atividade antiulcerogênica, provavelmente através da promoção de citoproteção gástrica, especialmente através do aumento dos níveis de prostaglandinas¹⁵. Neste trabalho foi avaliada a possível atuação dos princípios ativos do fermentado na produção aumentada do muco gastroprotetor além de avaliar a participação da secreção ácida gástrica na atividade antiulcerogênica do produto através da utilização de modelos de ligadura de piloro em ratos e motilidade intestinal em camundongos.

O etanol é responsável pela diminuição da defesa fisiológica da mucosa gástrica uma vez que provoca a diminuição da produção de muco, do fluxo sanguíneo local,

da secreção do bicarbonato e dos níveis de glutathione e prostaglandina endógena. O etanol também é capaz de ativar os mecanismos que são considerados fatores agressores que podem ocasionar ulceração, além de aumentar a liberação de histamina, o influxo de íons cálcio, a geração de radicais livres e a produção de leucotrienos²³.

A atividade antiulcerogênica promovida pelo fermentado no modelo de úlcera induzida por etanol em ratos sugere o envolvimento de fatores citoprotetores da mucosa gástrica, uma vez que neste modelo, as drogas que agem por mecanismos anti-secretórios não apresentam tal atividade²⁴.

A carbenoxolona tem sua atividade antiulcerogênica comprovada e seu mecanismo de ação consiste em aumentar a síntese de prostaglandinas na mucosa gástrica inibindo as enzimas que promovem seu catabolismo^{25,26}.

As prostaglandinas possuem um papel importante na mediação de diversos fatores da defesa da mucosa gastrointestinal¹⁰. Esse efeito citoprotetor da mucosa por meio das prostaglandinas ocorre por inibição da secreção ácida e de pepsinogênio, pela capacidade de aumentar a quantidade de muco, pela alteração na estrutura microvascular, além de serem consideradas substâncias vasodilatadoras que garantem o aporte nutricional necessário para o bom funcionamento celular^{27,28,29}.

Drogas pertencentes à família dos antagonistas de receptores de H2, como a cimetidina, ou os inibidores de bomba proteômica, como o Lansoprazol, são efetivas e bastante utilizadas no tratamento dos sintomas da úlcera péptica, porém se utilizadas por um tempo prolongado pode haver sérios efeitos adversos como o aumento do risco de câncer^{13,14}.

Na secreção ácida gástrica estão envolvidos os mediadores como histamina, gastrina e acetilcolina. A histamina é um autacóide que aumenta a secreção ácida gástrica através de estimulação dos receptores H2 presentes nas células parietais da mucosa gástrica^{30,31}. A pentagastrina corresponde à extremidade funcional da molécula de gastrina, a qual foi acrescentado uma -alanina substituída. Este composto age sobre os receptores CCK-B da gastrina, aumentando a liberação de ácido gástrico e ainda a secreção de histamina das células enterocromafins³¹. A acetilcolina é um agonista seletivo para receptores muscarínicos, que estão envolvidos no aumento da secreção ácida gástrica³².

Foi avaliado o parâmetro concentração hidrogeniônica do conteúdo gástrico dos animais tratados com o fermentado, por via intraduodenal, na dose de 2000 mg/Kg, em modelo de ligadura de piloro em ratos. A análise dos resultados demonstrou que este produto não foi capaz de reduzir a concentração hidrogeniônica, enquanto que a cimetidina, droga de referência, produziu uma diminuição de 50%. Estes resultados sugerem que a atividade antiulcerogênica do produto fermentado não envolve mecanismo anti-secretor. Para confirmar estes resultados, foi avaliada a interferência deste produto sobre a motilidade

intestinal de camundongos, já que os movimentos peristálticos são fisiologicamente controlados pela interação do neurotransmissor acetilcolina com seu receptor muscarínico do subtipo M₃ e a redução desta motilidade poderia sugerir um efeito anticolinérgico e consequentemente anti-secretor³³. A análise dos resultados revelou que o fermentado, administrado oralmente na dose de 2000 mg/kg, não alterou a motilidade intestinal dos animais, enquanto que a atropina, droga de referência, administrada pela mesma via na dose de 3 mg/kg, produziu uma diminuição de cerca de 40% da motilidade intestinal.

CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos nesse experimento com ratos e camundongos, concluiu-se que o fermentado provavelmente promove a citoproteção da mucosa gástrica, através do aumento da produção de muco gastroprotetor especialmente por meio dos níveis de prostaglandinas.

Declaração de Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado ao presente artigo.

REFERÊNCIAS

1. MANUAL MERCK. Biologia do sistema digestivo. In: Distúrbios Digestivos. Disponível em: http://www.msdonline.com.br/pacientes/manual_merck/paginas/manual_merck.aspx.
2. Ganog WF. Review of medical physiology. 21ª ed. San Francisco: Lange Medical Books; 2003.
3. Contran RS, Kumar V, Robbins SL. Patologia Estrutural e Funcional. 5ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1996.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacologia, 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
5. Horn J. The Proton-Pump Inhibitors: Similarities and Differences. Clin Ther. Therapeutics. 2000 Mar; 22(3):266-80.
6. Chapadeiro E, Lopes ER, Raso P, Tafuri W. L. Bogliolo PATOLOGIA. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1987.
7. Vander A J, Sherman JH, Luciano DS. Human physiology. 8ª ed. Boston: McGraw-Hill; 2001.
8. Holzer P. Gastrointestinal mucosal defense. Current Opinion in Gastroenterology. 2000; 26(6):469-478.
9. Natale G, Lazzeri G, Lubrano V, Colucci R, Vassale C, Fornai M, et al. Mechanisms of gastroprotection by lansoprazole pretreatment against experimentally induced injury in rats: role of mucosal oxidative damage and sulfhydryl compounds. Toxicol Appl Pharmacol. 2004Feb; 195(1):62-72. Maity P
10. Biswas K, Roy S, Banerjee RK, Bandyopadhyay U. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer – recent mechanistic update. Mol Cell Biochem. 2003 Nov; 253(1-2):329-38.
11. Konturek SJ, Konturek PC, Pawlik T, Sliwowski Z, Ochmański W, Hahn EG. Duodenal mucosal protection by bicarbonate secretion and its mechanisms. J Physiol Pharmacol. 2004 Jul; 55 Suppl 2:5-17.
12. Chan FK, Leung WK. Peptic-ulcer disease. Lancet. 2002; 360:933-941.
13. La Vecchia, C.; Tavani, A. A review of epidemiological studies on cancer in relation to the use of anti-ulcer drugs. Eur. J. Cancer Prev. 11(2), 117-123, 2002.
14. Raghunath, A.S.; O'Morain, C.; Mcloughlin, R.C. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. Aliment and Pharmacology Therapy, 22 (1), 55-63, 2005.
15. Possenti A. et al. Atividade antiulcerogênica e mecanismo de ação de alimento Fermentado à base de trigo e soja utilizado como alimento Funcional. GED gastroenterol.endosc.dig. 2011 30(4):125-131.
16. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterology 1979; 77:761-767.
17. Gamberini MT, Shorupa LA, Soucar C, Lapa AJ. Inhibition of gastric secretion by a water extract from Baccharis triptera, Mart. Mem. Ins. Oswaldo Cruz, 1991, 86: Suppl. II, 137-139.
18. Corne SJm Morrisey SM, Woods RJ. A method for the quantitative estimation of gastric barrier mucus. J Physiol Lond 1974, 242:116-117.
19. Wallace JL, Granger DN. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense. FASEB J. 1996 May; 10(7):731-40.
20. Ferreira AL: Atividade Antiulcerogênica da espécie Anacardium humile St. Hil. (Anacardiaceae). Dissertação de mestrado – UNICAMP, Campinas-SP, 2005; 46-47.
21. Calam J, Baron JH: Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer. BMJ 2001; 323:980-982.
22. Brunton LL: Agents for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. Goodman e Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th edition. New York: McGraw-Hill, 1996, pp 663-691.
23. Barros MP, Lemos M, Maistro EL, Leite MF, Sousa JPB, Bastos JK, Andrade SF: Evaluation of antiulcer activity of the main phenolic acids found in Brazilian Green Propolis. J Ethnopharmacol 2008; 120: 372-377.
24. Dias PC, Flogio MA, Possenti A, Carvalho JE: Antiulcerogenic activity of crude hidroalcoholic extract of Rosmarinus officinalis L. J. Ethnopharmacol 2000; 69(1):57-62.
25. Das D, Banerjee RK: Effect of stress on the antioxidant enzymes and gastric ulceration. Mol Cell Biochem 1993; 125(2):115-25.
26. Lewis DA, Hanson PJ: Anti-ulcer drugs of plant origin. Prog Med Chem 1991; 28:201-31.
27. Wallace JL: Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. Amer. J. Med 2001. 110 (1A):19S-23S.
28. Vinagre AM: Efeito anti-ulcerogênico do extrato de *Chorella vulgaris*. Dissertação de mestrado – UNICAMP, Campinas-SP, 2005.
29. Fornai M, Natale G, Colucci R, Tuccori M, Carazzina G, Antonioli L, Baldi S, Lubrano V, Abramo A, Blandizzi C, Del Tacca M. Mechanisms of protection by pantoprazole against NSAID-induced gastric mucosal damage. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2005 Jul; 372(1):79-87.
30. Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and antagonism of histamine H2 receptors. Nature 1972; 236: 385-390.

31. Hersey SJ, Sachs G. Gastric acid secretion. *Physiol* 1995; 75:155-189.
32. Angus JA, Black JW. The interaction of choline esters, vagal stimulation and H2-receptor blockade on acid secretion in vitro. *Eur J Pharmacol* 1982; 80(2-3):217-224.
33. Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: JG Hardman and E.E. Limbird. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9^a ed. New York: McGraw-Hill, 1996.

Recebido: 16/12/2011
 Revisado: 16/02/2012
 Aceito: 15/02/2012

Endereço para correspondência:
 CPQBA / UNICAMP. Caixa Postal: 6171.
 CEP - 13081-970 - Campinas - SP.
 Fone:(19) 2139-2850 / Fax: (19) 2139-2852
 E-mail: anap@cpqba.unicamp.br

Gráfico 1 - Efeito da administração oral do fermentado em modelo experimental de úlcera induzida por etanol, em ratos (ANOVA ($F_{2,13}$): 68,76 $p < 0,001$; Teste de Duncan: * $p < 0,001$).

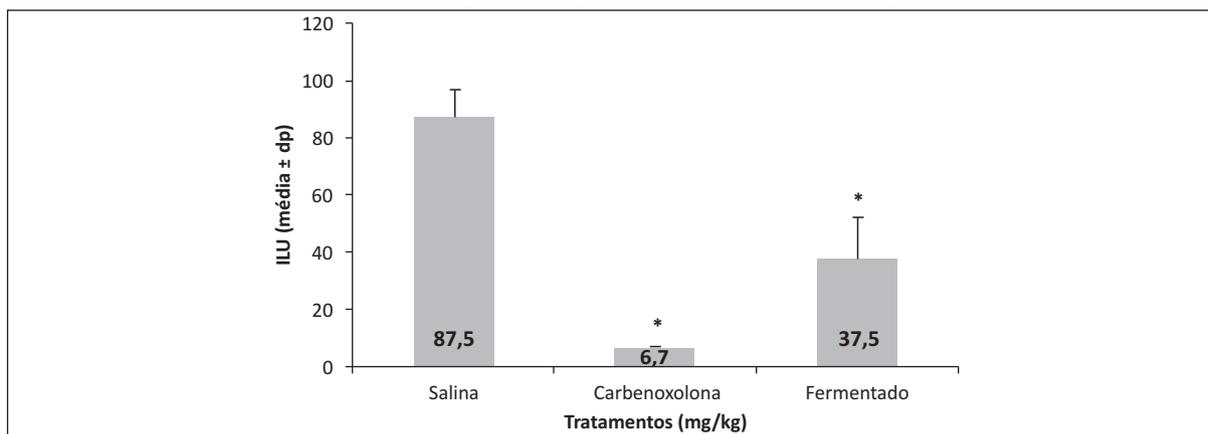


Tabela 1 - Efeito da administração oral do fermentado em modelo experimental de úlcera induzida por etanol, em ratos.

Tratamento	Dose (mg/kg)	N	ILU (média ± epm)	Inibição do ILU (%)
Salina	-	6	87,5 ± 9,6	-
Carbenoxolona	200	6	6,7 ± 0,8*	92,3
Fermentado	2000	6	37,5 ± 15,3*	57,1

ANOVA ($F_{2,13}$): 68,76 $p < 0,001$; Teste de Duncan: * $p < 0,001$.

Gráfico 2 - Efeito da administração oral do produto fermentado na produção do muco gastroprotetor em modelo experimental de úlcera induzida por etanol em ratos (ANOVA ($F_{2,12}$): 11,5 $p < 0,001$; Teste de Duncan: * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$).

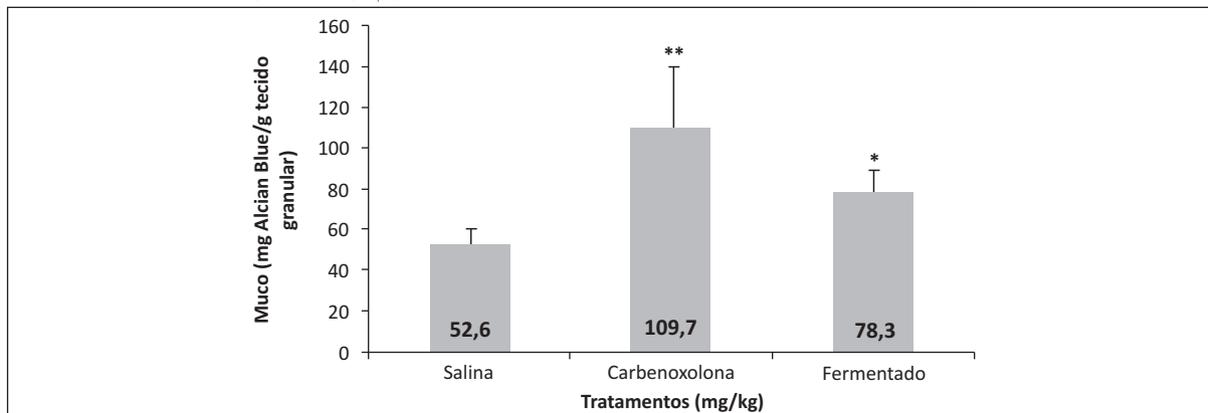


Tabela 2 - Efeito da administração oral do produto fermentado na produção do muco gastroprotetor em modelo experimental de úlcera induzida por etanol em ratos.

Tratamento	Dose (mg/kg)	N	Muco (μg Alcian Blue/g tecido glandular)	Aumento do muco (%)
Salina	-	6	52,6 \pm 7,8	-
Carbenoxolona	200	6	109,7 \pm 29,8**	108,6
Fermentado	2000	6	78,3 \pm 10,9*	48,9

ANOVA ($F_{2,11}$): 11,5 $p < 0,001$; Teste de Duncan: * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$.

Gráfico 3 - Efeito da administração intraduodenal do produto fermentado em modelo de ligadura do piloro em ratos (ANOVA: Volume: ($F_{2,11}$) = 20,21 $p < 0,001$; H^+ : ($F_{2,12}$) = 18,03 $p < 0,001$. Teste de Duncan: * $p < 0,001$).

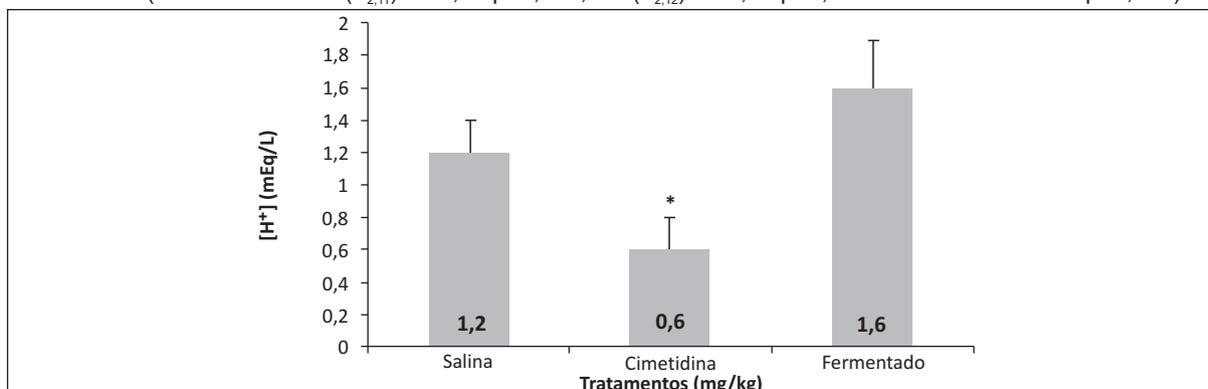


Tabela 3 - Efeito da administração intraduodenal do produto fermentado em modelo de ligadura do piloro em ratos.

Tratamento	Dose (mg/kg)	N	[H ⁺] (mEq/L)
Salina	-	8	1,2 \pm 0,2
Cimetidina	100	8	0,6 \pm 0,2*
Fermentado	2000	8	1,6 \pm 0,3

ANOVA: Volume: ($F_{2,11}$) = 20,21 $p < 0,001$; H^+ : ($F_{2,12}$) = 18,03 $p < 0,001$. Teste de Duncan: * $p < 0,001$.

Gráfico 4 - Efeito da administração oral do produto fermentado no deslocamento intestinal em camundongos (ANOVA($F_{2,16}$) = 9,29 $p < 0,001$; Teste de Duncan: * $p < 0,01$).

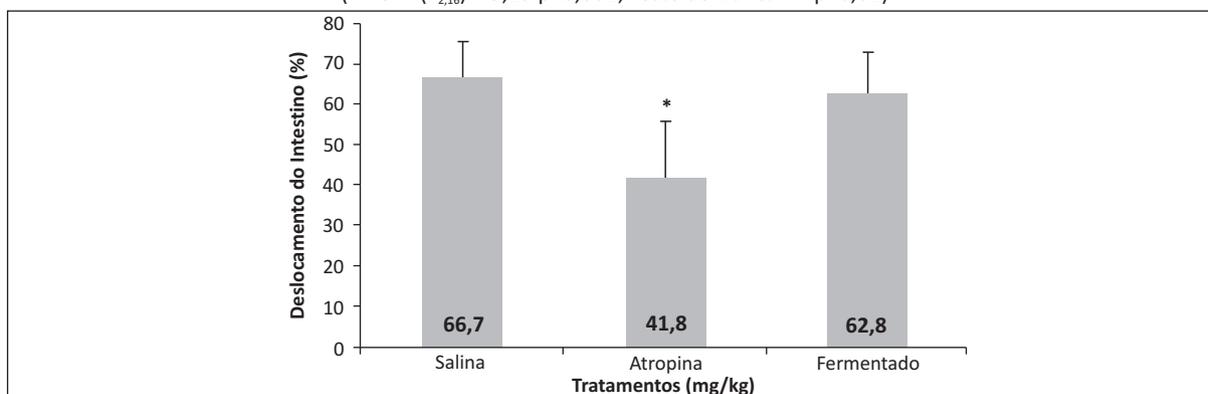


Tabela 4: Efeito da administração oral do produto fermentado no deslocamento intestinal em camundongos.

Tratamento	Dose (mg/kg)	N	Deslocamento do Intestino (%)	Redução do Trânsito(%)
Salina	-	8	66,7 \pm 8,7	-
Atropina	3	8	41,8 \pm 14,0*	37,3
Fermentado	2000	8	62,8 \pm 10,0	5,8