

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIULCEROGÊNICA DE *Hamamelis virginiana* L. E *Sambucus australis* Cham. & Schltdl.

EVALUATION OF ANTIULCER ACTIVITY OF *Hamamelis virginiana* L. AND *Sambucus australis* Cham. & Schltdl.

MARIA, M. D.^{1**}; DUDEK, D. N.²; TONETE, T. L.³ JORGE T. C. M.⁴;
SANCHES, A. C. C.⁵

^{1,2,3}Aluna do Curso de Farmácia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Unioeste, Cascavel, PR, Brasil. ⁴Professora de Química Orgânica, Unioeste. ⁵ Professora de Farmacologia, Unioeste.

** E-mail: marianadariomaria@hotmail.com

REC: 02/2010 AC: 03/2010

RESUMO

Úlcera é um tipo de inflamação que afeta um considerável número de pessoas no mundo, como muitas recorrem às plantas como um cuidado primário de saúde torna-se importante a realização de estudos sobre as mesmas. As plantas possuem componentes capazes de exercer ações farmacológicas. Já foram descritas para *Hamamelis virginiana* L. ação antiviral, antibacteriana, antiinflamatória, antioxidante. Enquanto para *Sambucus australis* Cham. & Schltdl. são conhecidas ações antiinflamatórias e antioxidantes, tendo grande popularidade no tratamento sintomático de moléstias eruptivas, gripes e resfriados. O objetivo desse trabalho foi avaliar a atividade antiulcerogênica dos extratos brutos de *H. virginiana* L. e *S. australis* Cham. & Schltdl., frente ao modelo de úlcera induzido por etanol, em ratos. O tratamento realizado foi de caráter preventivo, no qual se administrou cimetidina 100mg/Kg (controle positivo), água destilada (controle negativo), *H. virginiana* L. 100 e 200mg/Kg, *S. australis* Cham. & Schltdl. 150 e 200mg/Kg, posteriormente a úlcera foi induzida. Dos extratos avaliados apenas *H. virginiana* L. apresentou atividade antiulcerogênica significativa ($p<0,05$), *S. australis* Cham. & Schltdl. não apresentou a mesma atividade, porém mostrou uma tendência à ação anti-edematógenico na dose de 150mg/Kg.

Palavras chave: antiulcerogênica, *Hamamelis virginiana* L., *Sambucus australis* Cham. & Schltdl.

ABSTRACT

Ulcer is a type of inflammation that affects a considerable number of people in the world, many of them use medicine plants as a primary health care, so it is important to conduct studies about plants. The plants have components capable to exercise pharmacological actions. It has already been described for *Hamamelis virginiana* L. antiviral, antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant action. While *Sambucus australis* Cham. & Schltdl. has known anti-inflammatory and antioxidant action, with great popularity in the symptomatic treatment of eruptive diseases, colds and flu. The object of this study was to evaluate the antiulcerogenic activity of extracts of *H. virginiana* L. e *S. australis* Cham. & Schltdl., with the ulcer model induced by ethanol in rats. Preventive treatment was performed, which was administered cimetidine 100mg/kg (positive control), distilled water (negative control), *H. virginiana* L. 100 and 200mg/Kg, *S. australis* Cham. & Schltdl. 150 e 200mg/Kg and later the ulcer was induced. Only *H. virginiana* L. showed antiulcerogenic activity significant ($p<0,05$). *S. australis* Cham. & Schltdl. did not show the same activity, but showed a tendency an anti-edematogenic action at dose of 150mg/kg.

Keywords: evaluation, antiulcerogenic, *Hamamelis virginiana* L., *Sambucus australis* Cham. & Schltdl.

1. INTRODUÇÃO

A úlcera péptica era, até recentemente, considerada uma doença de etiologia desconhecida, de evolução em geral crônica, com surtos de ativação e acalmia (Coelho, 2001). É uma forma de inflamação caracterizada pela perda de tecido em uma superfície de pele ou das mucosas (Montenegro & Fecchio, 1999). Diferencia-se das erosões pelo fato de estas não atingirem a submucosa e, portanto, não deixarem cicatrizes ao se curarem (Coelho, 2001). Tem como causa principal, um desequilíbrio entre a taxa de secreção do suco gástrico e do grau de proteção, que é desempenhado pela barreira mucosa e pela neutralização do ácido gástrico, ocasionado pelo suco duodenal. As úlceras gástricas e duodenais são doenças que afetam um considerável número de pessoas no mundo e são induzidas por fatores severos como: fumo, estresse, deficiências nutricionais, ingestão de drogas anti-inflamatórias não-esteróides, álcool e infecção por *Helicobacter pylori* (Guyton & Hall, 2006).

Pesquisas desenvolvidas em Helsinque, na Finlândia, têm demonstrado que o *H. pylori* produz a enzima álcool-desidrogenase, ADH, que oxida o etanol em acetaldeído, catabólito altamente tóxico e potencialmente capaz de lesar o epitélio gástrico, especialmente quando o *H. pylori* é incapaz de produzir a enzima aldeído-desidrogenase, que metabolizaria o acetaldeído produzido (Coelho, 2001).

São muitos os tratamentos para úlcera, mas, segundo Calixto (2000), devido à pobreza e à carência ao acesso à medicina moderna, 65-80% da população mundial, que vive em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, depende essencialmente das plantas como cuidado primário de saúde.

As plantas, além de seu uso na medicina popular com finalidades terapêuticas, têm contribuído, ao longo dos anos, para a obtenção de vários fármacos, até hoje amplamente utilizados na clínica. A avaliação do potencial terapêutico de plantas medicinais e de alguns de seus constituintes, tais como flavonóides, alcalóides, triterpenos, sesquiterpenos, taninos, lignanas, entre outros, têm sido objeto de incessantes estudos, nos quais já foram comprovadas as ações farmacológicas por meio de testes pré-clínicos com animais (Cechinel Filho & Yunes, 1998). A atividade biológica e farmacológica dos taninos vem sendo amplamente estudada, verificando seus efeitos em enzimas, vírus, microrganismos e outras mais (Esaki, 1985).

Hamamelis virginiana pertence à família botânica Hamamelidaceae. Suas cascas e folhas contêm uma mistura complexa de taninos condensados e hidrolisáveis, e o hamamelitanino (2',5-di-O-galolhamamelofuranose) é o principal constituinte da casca, mas outros taninos são conhecidos. Proantocianidinas diméricas também foram isoladas e identificadas (Santos & Mello, 1999). Os taninos são responsáveis pela adstringência de muitos frutos e plantas em geral, através da sua complexação com proteínas, que é à base de algumas de suas propriedades biológicas, tais como controle de insetos, fungos e bactérias (Aerts *et al.*, 1999). A fração de polifenol nas folhas é representada por uma mistura de galotaninos e proantocianidinas (Erdelmeier, 1996). Isolaram-se também, nas folhas, canferol, quercetina 3-O- β -D-glucuronideo, cianidina, catequina, entre outros polifenóis (Sagareishvili *et al.*, 1999).

Uma das ações relatadas de *H. virginiana*, é uma significante atividade *in vitro* contra o vírus *Herpes simplex* tipo 1 (HSV-1) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV). De qualquer forma, a presença de polifenóis na molécula tem uma forte influ-

ência tanto na capacidade antiviral como na polimerização. Consequentemente, o potencial de hidrólise dos taninos anti-HSV aumenta com o número de grupos polifenóis (Erdelmeier, 1996).

As folhas de *H. virginiana* foram avaliadas quanto à atividade antibacteriana, contra bactérias periodontais aeróbias e aeróbias facultativas (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Veillonella parvula*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus micros* e *Actinomyces odontolyticus*), e seu extrato metanolico apresentou uma atividade inibitória (MIC < ou = 2048mg/L), contra muitas dessas espécies testadas (Iauk, 2003).

A ação anti-inflamatória também foi observada, no modelo de edema de pata em ratos e os resultados confirmaram a presença de substâncias responsáveis por esse efeito, mas mostrou-se ativa apenas contra a fase crônica (Dwujeja, 1994).

O hamamelitanino e o ácido gálico são potentes antioxidantes, mostrando ação superior ao ácido ascórbico. Em uma cultura de células, na qual o dano foi induzido por oxigênio ativo, tal como os ânions superóxidos, o hamamelitanino mostrou maior atividade que o ácido gálico contra tais radicais. Os dois compostos também apresentam atividade contra os radicais hidroxil, mas, em contrapartida, o ácido gálico mostra-se mais efetivo. O hamamelitanino apresenta ainda atividade antioxidante e sequestradora contra radicais orgânicos como DPPH (2,2-difenil-1, picril-hidrazila) (Masaki, 1994).

Além desses radicais, o peróxido de nitrito (ONOO⁻) representa um ânion citotóxico com fortes propriedades oxidantes voltado a vários constituintes celulares, incluindo sulfidrilas, lipídios, aminoácidos e nucleotídeos, podendo causar a morte celular, a peroxidação lipídica, a carcinogênese e o envelhecimento. O extrato de *H. virginiana* exibiu atividade dose-dependente contra esse radical, sendo o hamamelitanino um componente com poderosos efeitos contra ONOO⁻ (Choi et al., 2002). Foram também identificados compostos antioxidantes voláteis, através da cromatografia gasosa acoplada a espectrofotometria de massas (Silva et al., 2000).

O gênero *Sambucus* possui cerca de 25 espécies. Entre estas, destacam-se *Sambucus canadensis* L., *Sambucus ebulus* L., *Sambucus nigra* L. e *Sambucus australis* Cham. & Schltdl., mencionadas como espécies medicinais em suas regiões de origem (Scopel et al., 2007). *S. australis* é nativo do Brasil, podendo ser encontrado nas regiões Nordeste e Sudeste até o Rio Grande do Sul, e *S. nigra* é uma espécie européia comercializada no país. Comparando-se *S. australis* com *S. nigra*, percebe-se que são discretas as diferenças entre estas espécies, que por vezes são consideradas como sinônimas (Nunes et al., 2007).

S. australis tem grande popularidade no tratamento sintomático de moléstias eruptivas, gripes e resfriados, por suas ações diaforética, anti-inflamatória e analgésica (Jorge et al., 1999).

Em screening realizado com amostra de *S. australis*, foi possível identificar a presença de flavonóides em grande quantidade, esteróis e triterpenos em menor quantidade (Alice et al., 1991, apud Scopel, 2005; Clemes et al., 2008). As flores dessa espécie apresentam flavonóides do tipo 3-O-monoglicosídeo de diidroflavonol, 3,7-O-diglicosídeo de flavonol, isoqueracetina, rutina e queracetina, ácidos caféico e clorogênico (Alice et al., 1990, apud Scopel, 2005).

Scopel (2005) observou atividade anti-inflamatória com o ensaio de inibição do

edema de pata em ratos, induzida por carragenina, para extratos aquosos e hidroetanólicos das flores de *S. Nigra* e *S. Australis* apresentando potência equivalente ao padrão indometacina. O mesmo autor analisou a atividade antioxidante *in vitro* por meio do método de doseamento colorimétrico do radical hidrato de 2,2-difenil-1, picril-hidrazila (DPPH) com os extratos aquosos e hidroetanólicos, verificando que o último apresentou atividade mais acentuada e maior percentual de rutina.

Alguns modelos estão disponíveis para testar substâncias e seus efeitos antiulcerogênicos (Goulart *et al.*, 2005). Assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar a atividade antiulcerogênica das drogas vegetais *H. virginiana* e *Sambucus australis* em um modelo animal, buscando-se comprovar sua etnofarmacologia.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Animais: foram usados ratos Wistar machos, adultos, pesando entre 100 e 250 gramas, provenientes do biotério central da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, UNIOESTE, campus de Cascavel. Os animais foram levados ao biotério setorial do laboratório de Farmacologia para ambientação, submetidos a ciclo claro-escuro de 12 horas e mantidos à temperatura controlada, com livre acesso à água (Mizui & Doteuchi, 1983) e à ração até 16h antes do experimento (Raphael & Kuttan, 2003).

Drogas vegetais: folhas de *H. virginiana* (hamamelis), usadas na forma de extrato bruto liofilizado, adquirido em uma farmácia de Cascavel, Paraná (laudo do controle de qualidade em anexo); e planta total, excluindo-se as flores, de *S. australis* (sabugueiro) na forma de extrato bruto, oriundo do laboratório de Farmacognosia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná e identificado pela Prof.^a Dr.^a Norma Catarina Bueno, cuja exsicata encontra-se depositada no herbário dessa universidade, sob nº 2622.

Indução da úlcera: os ratos receberam etanol (96%), por via oral (gavagem), como agente ulcerogênico (Del Soldato *et al.*, 1984; Gürbüz *et al.*, 2002), em doses de 1mL por animal.

Tratamento Preventivo: os animais foram divididos em seis grupos, com cinco animais cada, e tratados por gavagem (v.o). O controle negativo recebeu 1mL de água destilada. No segundo grupo, aplicou-se cimetidina (Teuto® 150mg/mL) na dose de 100mg/Kg via intraperitoneal (i.p), como controle positivo. O terceiro e quarto grupo receberam extrato bruto de sabugueiro nas concentrações de 150mg/Kg (8mg/mL) e 200mg/Kg (12mg/mL), respectivamente. Ao quinto e sexto grupo administrou-se o extrato bruto liofilizado de hamamelis nas concentrações de 100mg/Kg (6mg/mL) e 200mg/Kg (12mg/mL). Ambos os extratos, em todas as concentrações, foram dissolvidos com água destilada.

Após 1 hora, administrou-se o agente ulcerogênico em todos os grupos. Posteriormente (60 minutos), os ratos foram sacrificados com gás carbônico. O estômago foi removido e aberto ao longo da pequena curvatura, da cárda ao piloro, e lavados delicadamente com água destilada, para análise.

Análises macroscópicas: analisou-se coloração da mucosa, perda de pregas, edema, petéquias e úlceras.

As úlceras gástricas foram contadas e classificadas, segundo Bacchi *et al.* (1999) e Gonzalez *et al.* (2001), em 3 graus:

- Úlcera de grau superficial (I): presença de pontos hemorrágicos superficiais com área de até 1mm²;
- Úlcera grau moderado (II): presença de lesões hemorrágicas na submucosa com pequenas erosões com áreas entre 1 e 3mm²;
- Úlcera grau severo (III): presença de lesões erosivas hemorrágicas com área maior que 3mm².

O índice de úlcera (IU) foi calculado para cada animal, segundo Goulart *et al.* (2005) e Gonzalez *et al.* (2001):

$IU = (n \text{ úlcera I}) + 2(n \text{ úlcera II}) + 3(n \text{ úlcera III})$, em que n representa o número de úlceras.

Análise Estatística: os resultados dos índices de úlceras foram analisados pela média \pm erro padrão da média para cada grupo. Os grupos foram avaliados entre si usando o teste ANOVA, acompanhado pelo Dunnett's. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando $p \leq 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio da avaliação macroscópica foi possível observar que, com relação a edema (Tabela 1), 25% dos animais tratados com hamamelis 100mg/kg, apresentaram alteração e, nesse mesmo grupo, 75% dos animais apresentaram a presença de pregas. Isso mostra que são sinais inversamente proporcionais ao edema. A coloração esteve alterada em 20% dos animais tratados com sabugueiro 150mg/kg e em 25% dos animais tratados com hamamelis 100mg/kg. Sabe-se que esses são sinais devido à injúria no tecido causado pelo álcool (Gaskil *et al.*, 1982, apud Goulart *et al.*, 2005), que aumenta a permeabilidade vascular e aumenta o fluxo sanguíneo na região inflamada (Smyth, Burke & Fitzgerald, 2007). Tais alterações são características de inflamação, devido à agressão provocada por esse agente.

Tabela 1 – Comparação de alguns parâmetros analisados: edema, pregas e coloração.

	Presença de Edema (%)	Presença de Pregas (%)	Alteração na Coloração (%)
Controle Negativo	75	25	50
Controle Positivo	50	75	25
Hamamelis 100mg/Kg	25	75	25
Hamamelis 200mg/Kg	20	60	60
Sabugueiro 150mg/Kg	20	20	20
Sabugueiro 200mg/Kg	40	40	60

Com relação à presença de petéquias, não houve alterações estatisticamente significativas.

Quanto ao índice de úlcera, foi possível observar que os animais tratados com cimetidina 100mg/kg tiveram redução nesse parâmetro, quando comparados ao grupo controle negativo (água destilada), o que mostra a validade dessa metodologia. As

diferentes concentrações de hamamelis mostraram resultados estatisticamente significativos para o índice de úlcera ($p=0,0281$), quando comparados ao controle negativo. Entretanto, os extratos de sabugueiro não foram efetivos, $p>0,05$ (Figura 1).

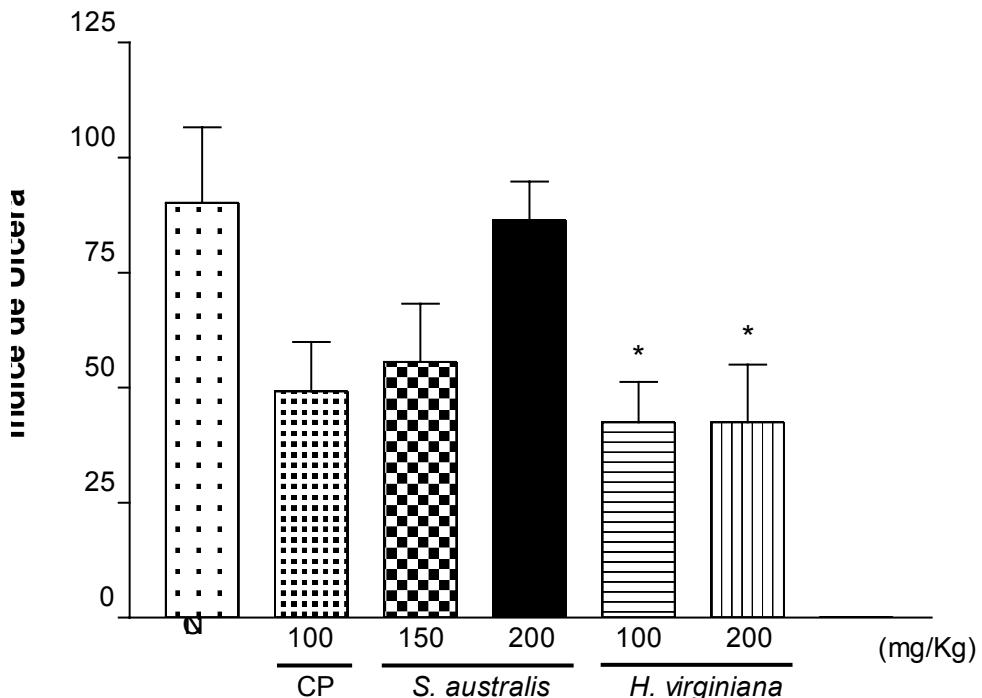


Figura 1 – Ação antiulcerogênica dos extratos de *Sambucus australis* Cham. & Schlcht. e *Hamamelis virginiana* L. comparados com o controle negativo (CN, água destilada). ANOVA/ Dunnett's, * $p=0,0281$.

As células hepáticas convertem o etanol em um composto de maior toxicidade, o etanaldeído, que reduz os níveis de glutationa no fígado, ocasionando peroxidação lipídica e desencadeando a produção de radicais livres (Raphael & Kuttan, 2003), tornando-se importante a presença de compostos antioxidantes, como taninos e flavonóides, nas drogas vegetais. Vennat *et al.*, (1992); Masaki *et al.*, (1994); Haslam (1996); Sagareishvili *et al.*, (1999); Silva *et al.*, (2000); Choi *et al.*, (2002); Tourino *et al.*, (2008); relataram a existência de compostos responsáveis por essa atividade em *H. virginiana*. Já foi também demonstrado que os taninos estão associados com atividade antiulcerogênica em outras plantas (Esaki *et al.*, 1985) e que auxiliam na cicatrização, devido à sua capacidade de complexação com proteínas, formando uma película sobre a região danificada (Lopes *et al.*, 2005).

A comparação da mucosa gástrica, após o tratamento preventivo com as drogas vegetais, pode ser realizada por meio da figura 2.

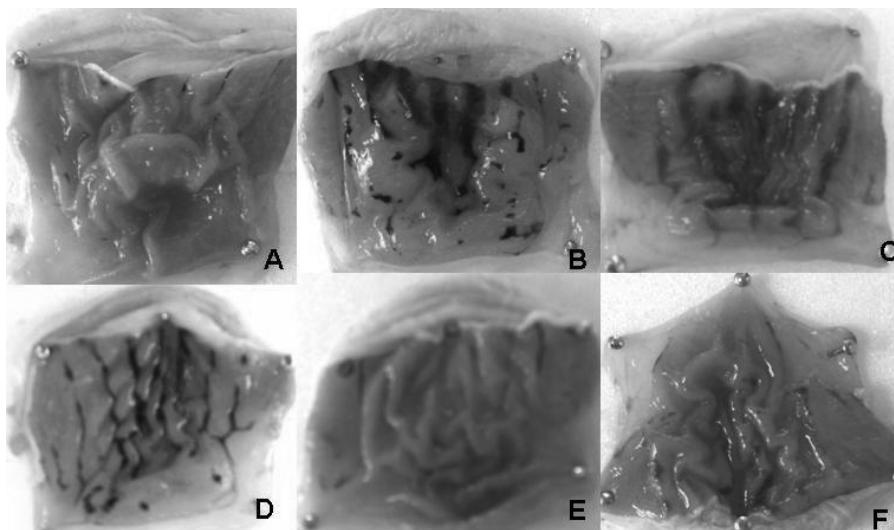


Figura 2 – Comparação da mucosa gástrica após tratamento preventivo entre: controle positivo (A, cimetidina 100mg/Kg), controle negativo (B, água destilada), *S. australis* Cham. & Schlcht. 150 e 200mg/Kg (C e D, respectivamente), *H. virginiana* L. 100 e 200mg/Kg (E e F, respectivamente).

Takahashi *et al.* (2002) encontrou, em extrato isolado de pelo menos uma planta selecionada de vários gêneros, incluindo *H. virginiana*, compostos antagonistas do receptor histamínico H2. Assim, o extrato em questão é útil para essa atividade farmacológica, podendo inibir a secreção gástrica, prevenindo úlceras pépticas.

Com relação à espécie de sabugueiro avaliada, não foi encontrada atividade antiulcerogênica, mesmo essa droga apresentando flavonóides que são substâncias com ação antioxidante, sequestradora de radicais livres e quelante de oxigênio (Scopel, 2005; Harborne & Williams, 2000).

Ainda que haja estudos da presença de polifenóis nas folhas de *S. australis* (Clemes *et al.*, 2008), a literatura mostra, principalmente, a existência de compostos como flavonóides, isoqueracetina, rutina, entre outros, nas flores dessa planta (Alice *et al.*, 1990, apud Scopel, 2005), o que poderia justificar a ausência de ação antiulcerogênica, já que o extrato foi produzido com a planta inteira, porém excluindo-se as flores.

Entretanto, outra espécie desse mesmo gênero, *Sambucus ebulus*, demonstrou significante atividade antiulcerogênica quando administrado oralmente seu extrato aquoso em ratos (Yesilada *et al.*, 1992).

Adicionalmente, fatores protetores da mucosa gástrica, bicarbonato e muco, são produzidos graças à ação das prostaglandinas (PGEs, PG_I₂), compostos que também inibem a secreção de ácido e aumentam o fluxo sanguíneo.

Enquanto esses compostos e a prostaciclina são citoprotetores, o tromboxano A₂ (TXA₂) é ulcerogênico no cão. Já os leucotrienos podem desempenhar um papel na inflamação e na lesão tissular. Portanto, substâncias que inibem as enzimas ciclo-oxigenases (COX) e lipoxigenases (LOX) têm importante efeito anti-inflamatório (Silva, 2006). Contudo, a inibição de COX-1, expressada constitutivamente, provoca redução da proteção gástrica (Carvalho, 2006). Isso pode ter ocorrido no presente estudo, visto que segundo Harborne & Williams (2000), os flavonóides podem interferir na rota das enzimas COX e/ou 5-LOX do metabolismo do ácido araquidônico e estes comp-

ostos são encontrados nas duas plantas analisadas. Hartisch (1997) demonstrou que o hamamelitanino e a proantocinidina com radical galoil de *H. virginiana* são potentes inibidores da 5-LOX.

4. CONCLUSÃO

Dos extratos testados, apenas *H. virginiana* demonstrou atividade antiulcerogênica, quando comparado ao controle negativo, e uma tendência à atividade superior à cimetidina. Provavelmente isso se deve ao fato de haver vários componentes com atividades biológicas em sua composição, os quais podem agir sinergicamente. Nesse estudo, não se observou um possível efeito dose-dependente, já que as concentrações de 100 e 200mg/Kg obtiveram índices de úlceras muito semelhantes. Apesar do edema é favorável à concentração maior, possivelmente por uma ação mecânica protetora do extrato na mucosa gástrica. Entretanto, logicamente, esse único fator não justificaria o uso da droga nessa concentração, principalmente porque, aumentando a dose, pode-se aumentar a toxicidade.

O extrato de *S. australis* não apresentou atividade antiulcerogênica mesmo possuindo polifenóis, possivelmente por não estarem na concentração adequada para atingir tal ação. Nessa droga também não se observou possível efeito dose-dependente, tendo em vista que o índice de úlcera dos ratos que receberam a concentração de 200mg/Kg não foi superior à concentração de 150mg/Kg, e os parâmetros edema e coloração também foram piores com relação à menor concentração. Entretanto, na dose de 150mg/Kg, mostrou uma tendência à ação antiedemogênica e manteve a coloração da mucosa gástrica normal na maioria dos estômagos analisados.

Sendo assim, sugerimos trabalhos futuros que avaliem a toxicidade das duas plantas e a repetição desse próprio teste, principalmente no caso de *S. australis*, usando extrato que inclua as flores em sua preparação, já que as mesmas não estavam presentes no extrato em estudo.

5. AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Biotério Central, ao Laboratório de Farmacologia e ao Laboratório de Farmacognosia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

REFERÊNCIAS

AERTS, T. J.; BARRY, T. N.; MCNABB, W. C. Polyphenols and agriculture: beneficial effects of proanthocyanidins in forages. **Agriculture, Ecosystems and Environment**. 1999, 75, 1-12.

ALICE, C. B.; SIQUEIRA, N. C. S.; HALBIG, J. C.; MENTZ, L. A.; SILVA, G. A. A. B.; GOETTEMS, E. I. Diagnose comparativa de compostos polifenólicos de *Sambucus nigra* L. e *Sambucus australis* Cham. & Schlecht. **Revista Brasileira de Farmácia**. 1990, 71(4), 88-90. apud SCOPEL, M.; Análise Botânica, Química e Biológica Comparativa entre Flores das Espécies *Sambucus nigra* L. e *Sambucus australis* Cham.

& Schiendl. e Avaliação Preliminar da Estabilidade. Tese de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.

ALICE, C. B.; VARGAS, V. M. F.; SILVA, G. A. B.; SIQUEIRA, N. C. S.; SCHAPOVAL, E. E. S.; GLEYDE, J.; HENRIQUES, J. A. P.; HENRIQUES, A. T. Screening of plants used in south Brazilian folk medicine. **Journal of Ethnopharmacology**. 1991, 35(2), 165-171. apud SCOPEL, M.; Análise Botânica, Química e Biológica Comparativa entre Flores das Espécies *Sambucus nigra* L. e *Sambucus australis* Cham. & Schiendl. e Avaliação Preliminar da Estabilidade. Tese de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.

BACCHI, E.M.; SERTIÉ, J.A.A.A.; SUFFREDINI, I.B. Antiulcer action of *Microgramma squamulosa* (Kaulf.) Sota. **Journal of Ethnopharmacology**. 1999, 65(3), 217-223.

CALIXTO, J. B.; Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. 2000, 33(2), 179-189.

CARVALHO, W. A. Antiinflamatórios não-esteróides, analgésicos, Antipiréticos e drogas utilizadas no tratamento da gota In **Farmacologia**, Silva, P. Ed.: Guanabara Koogan (7ed.). Rio de Janeiro, 2006, 443.

CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Quím. Nova**. 1998, 21(1), 99-105.

CHOI, H. R.; CHOI, J. S.; HAN, Y. N.; BAE, S. J.; CHUNG, H. Y. Peroxynitrite scavenging activity of herb extracts. **Phytotherapy Research**. 2002, 16(2), 364-367.

CLEMES, S. M.; ZENI, A. L. B.; KRETZSCHMAR, M. Chemical evaluation of leaves from medicinal native plants used in Itajai Mountainrange National Park and surroundings. **Revista Brasileira de Farmácia**. 2008, 89(1), 10-12.

COELHO, L. G. V. Úlcera Péptica Gastroduodenal In **Gastroenterologia Essencial**, Dani, R. Ed.: Guanabara Koogan (2ed.). Rio de Janeiro, 2001; 149-153.

DEL SODATO, P.; FOSCHI, D.; VARIN, L.; DANIOTTI, S. Comparison of the gastric cytoprotective properties of atropine, ranitidine and PGE2 in rats. **Journal European of Pharmacology**, 1984, 106(1), 53-58.

DUWIEJUA, M.; ZEITLIN, I. J.; WARWEMAN, P. G.; GRAY, A. I. Anti-inflammatory activity of *Polygonum bistorta*, *Guaiacum officinale* and *Hamamelis virginiana* in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 1994, 46(4), 286-290.

ERDELMEIER, C. A. J.; CINATL, J., JR.; RABENAU, H.; DOERR, H. W.; BIBER, A.; KOCH, E. Antiviral and anti-inflammatory activities of *Hamamelis virginiana*. **Planta Medica**. 1996, 62(3), 241-245.

ESAKI, N.; KATO, M.; TAKIZAWA, N.; MORIMOTO, S.; NOKARA, G. I.; NISHIOKA, I.

Pharmacological studies on *Lindera umbellatae* Ramus, IV. Effects of condensed tannin related compounds on peptic activity and stress-induced gastric lesions in mice. **Planta Medica.** 1985, 46, 34-38.

GASKIL, D. L.; SCRINCK, K. L.; LEVINE, V. A. Effect of prostacyclin on mucosal blood flow. **Surgery.** 1982, 92, 220-224. apud GOULART, Y. C. F.; SELA, V. R.; OBICI, S.; MARTINS, J. V. C.; OTOBONE, F.; CORTEZ, D. A.; AUDI, E. A. Evaluation of gastric anti-ulcer activity in a hydroethanolic extract from *Kielmeyera coriacea*. **Brazilian Archives of Biology and Technology.** 2005, 48(1), 211-216.

GONZALEZ, F. G.; PORTELA, T. Y.; STIPP, E. J.; DI STASI, L. C. Antiulcerogenic and analgesic effects of *Maytenus aquifolium*, *Sorocea bomplandii* and *Zolernia ilicifolia*. **Journal of Ethnopharmacology.** 2001, 77(1), 41-47.

GOULART, Y. C. F.; SELA, V. R.; OBICI, S.; MARTINS, J. V. C.; OTOBONE, F.; CORTEZ, D. A.; AUDI, E. A. Evaluation of gastric anti-ulcer activity in a hydroethanolic extract from *Kielmeyera coriacea*. **Brazilian Archives of Biology and Technology.** 2005, 48(1), 211-216.

GÜRBÜZ, I.; ÜSTÜN, O.; YESILADA, E.; SEZIK, E.; AKYÜREK, N. In vivo gastroprotective effects of five Turkish folk remedies against ethanol-induced lesions. **Journal of Ethnopharmacology.** 2002, 83, 241-244.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Fisiologia dos Distúrbios Gastrointestinais In **Tratado de Fisiologia Médica**. Ed.: Elsevier (11ed.). Rio de Janeiro, 2006; 820-821.

HARBORNE, J. B.; WILLIAMS, C. A. Advances in flavonoid research since 1992. **Phytochemistry.** 2000, 55(6), 481-504.

HARTISCH, C.; KOLODZEIJ, H.; VON BRUCHHAUSEN, F. Dual inhibitory activities of tannins from *Hamamelis virginiana* and related on 5-lipoxygenase and lyso-PAF. Acetyl-CoA acetyltransferase. **Planta Medica.** 1997, 63(2), 106-110.

HASLAM, E. Natural Polyphenols (Vegetable Tannins) as Drugs: Possible Modes of Action. **J. Nat. Prod.** 1996, 59 (2), 205-215.

IAUK, L.; LO BLUE, A. M.; MILAZZO, I.; RAPISARDA, A.; BLANDINO, G. Antibacterial activity of medical plant extracts against periodontopathic bacteria. **Phytotherapy Research.** 2003, 17(6), 599-604.

JORGE, L. I. F.; GRACIANO, R. A. S.; PRADO, S. P. T.; PEREIRA, U. Identificação histológica de *Sambucus australis* Cham. & Schlecht. (Sabugueiro). **Rev. Ciênc. Farm.** 1999, 20(1), 117-123.

LOPES, G. C.; SANCHES, C. C. A.; NAKAMURA, C. V.; DIAS FILHO, B. P.; HERNANDES, L.; MELLO, J. C. P. Influence of extracts of *Stryphnodendron polypyllum* Mart. and *Stryphnodendron obovatum* Benth. on the cicatrization of cutaneous wounds in rats. **Journal of Ethnopharmacology.** 2005, 99(2), 265-272.

- MASAKI, H.; ATSUMI, T.; SAKURAI, H. Hamamelitannin as a new potent active oxygen scavenger. **Phytochemistry**. 1994, 37(2), 337-343.
- MIZUI, T.; DOTEUCHI, M.; Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. **Journal of Pharmacology**. 1983, 33, 939-945.
- MONTENEGRO M. R.; FECCHIO, D. Inflamação: Conceitos Gerais e Inflamação Aguda In **Patologia: Processos Gerais**, M. R. Montenegro, M. Franco. Ed. Atheneu (4ed.). São Paulo, 1999; 127.
- NUNES, E.; SCOPEL, M.; VIGNOLI-SILVA, M.; VENDRUSCOLO, G. S.; HENRIQUES, A. T.; MENTZ, L. A. Caracterização farmacobotânica das espécies de *Sambucus* (Caprifoliaceae) utilizadas como medicinais no Brasil. Parte II. *Sambucus australis* Cham. & Schltdl. **Rev. Brasileira de Farmacognosia**. 2007, 17(3), 414-425.
- RAPHAEL, K.R.; KUTTAN, R. Inhibition of experimental gastric lesion and inflammation by *Phyllanthus amarus* extract. **Journal of Ethnopharmacology**. 2003, 87, 193-197.
- SAGAREISHVILI, T. G.; YAROSH, E. A.; KEMERTELIDZE, E. P. Phenolic compounds from leaves of *Hamamelis virginiana*. **Chemistry of Natural Compounds**. 1999, 35(5), 585
- SANTOS, S. C.; MELLO, J. C. P. Taninos In **Farmacognosia: da planta ao medicamento**, C. M. O. Simões, E. P. Schenkel, G. Gosmann, J. C. P. Mello, L. A. Mertz, P. R. Petrovick (orgs.). Ed.: Editora da Universidade-Editora da UFSC (1ed.). Porto Alegre-Florianópolis, 1999; 536.
- SCOPEL, M.; Análise Botânica, Química e Biológica Comparativa entre Flores das Espécies *Sambucus nigra* L. e *Sambucus australis* Cham. & Schltdl. e Avaliação Preliminar da Estabilidade. Tese de Mestrado, **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2005.
- SCOPEL, M.; NUNES, E.; VIGNOLI-SILVA, M.; VENDRUSCOLO, G. S.; HENRIQUES, A. T.; MENTZ, L. Caracterização farmacobotânica das espécies de *Sambucus* (Caprifoliaceae) utilizadas como medicinais no Brasil. Parte I. *Sambucus nigra* L. **Rev. Brasileira de Farmacognosia**. 2007, 17(2), 249-261.
- SILVA, A. P.; ROCHA, R.; SILVA, C. M. L.; MIRA, L.; DUARTE, M. F.; FLORENCIO, M. H. Antioxidants in medicinal plant extracts. A research study of the antioxidant capacity of *Crataegus*, *Hamamelis* and *Hydrastis*. **Phytotherapy Research**. 2000; 14(8), 612-616.
- SILVA, P. Autacóides In **Farmacologia**, Silva, P. Ed.: Guanabara Koogan (7ed.). Rio de Janeiro, 2006, 574-575.
- SMYTH, E. M.; BURKE, A.; FITZGERALD, G. A. Autacóides derivados de lipídios: eicosanóides e fator de ativação das plaquetas In **As Bases Farmacológicas da**

Terapêutica, Goodman, L. S.; Gilmam, A. Ed.: McGraw-Hill (11ed.). Rio de Janeiro, 2007, 596.

TAKAHASHI, Y.; YAMAGUCHI, S.; INOUE, S.; YOSHIDA, M. Histamine H2 receptor antagonistic agent and skin care preparation. J.P. Patent 2002029979 A 20020129, 2002.

TOURINO, S.; LIZARRGA, D.; CARRERAS, A.; LORENZO, S.; UGARTONDO, V.; MITJANS, M.; VINARDELL, M. P.; LUIS, J.; CASCANTE, M.; TORRES, J. L. Highly galloylated tannin fractions from witch hazel (*Hamamelis virginiana*) bark: electron transfer capacity, in vitro antioxidant activity, and effects on skin-related cells. **Chemical research in toxicology**. 2008, 21(3), 696-704.

VENNAT, B.; GROSS, D.; POURRAT, H. *Hamamelis virginiana*: identification and assay of proanthocyanidins, phenolic acids and flavonoids in leaf extracts. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**. 1992, 67(1), 11-14.

YESILADA, E.; SEZIK, E.; FUJITA, T.; TANAKA, S.; TABATA, M. Screening of some Turkish medicinal plants for their antiulcerogenic activities. **Phytotherapy Research**. 1992, 7(3), 263-265.