

Ação gastroprotetora do extrato etanólico das folhas de *Solanum lycocarpum* St. Hil. (Lobeira)

Ferreira, P.M.¹; Matos, L.G.¹; Nogueira, D.C.F.²; Costa, E.A.¹

¹ Laboratório de Farmacologia de Produtos Naturais, Depto. de Ciências Fisiológicas, ICB/UFG; ² Faculdade de Farmácia/UFG, Campus Samambaia, Goiânia/GO, 74001-970.

RESUMO: O objetivo deste trabalho foi estudar a ação do extrato etanólico das folhas de *S. lycocarpum* St. Hil. (ExtOH) na mucosa gástrica e seu(s) possível(eis) mecanismo(s) de ação. Em modelo de úlcera gástrica, em ratos, induzida por indometacina (30 mg/kg, s.c., 3 h), o tratamento prévio com o ExtOH (1 h), nas doses de 1 e 2 g/kg, reduziram o índice de ulcerações gástricas de $38,3 \pm 11,0$ para $13,8 \pm 2,7$ e $8,6 \pm 3,6$, respectivamente. Para avaliar se nesta atividade estavam envolvidos mecanismos clássicos de secretagogos, como a acetilcolina (ACh), mucosas gástricas de rãs foram incubadas na câmara de Ussing com ACh na presença de ExtOH, ou vice-versa. Para uma secreção basal de H^+ de $7,3 \pm 0,3 \mu\text{Eq/g/15min}$, a incubação prévia com ExtOH (224 e 448 $\mu\text{g/mL}$) reduziu a secreção de ácido induzida por ACh 4×10^{-4} M de $10,7 \pm 0,5$ para $7,8 \pm 0,4$ e $6,3 \pm 0,2 \mu\text{Eq/g/15min}$, respectivamente. Doses de ACh de até 4×10^{-3} M não revertem a inibição (de até 54%) produzida pelo ExtOH (448 $\mu\text{g/mL}$). Estes resultados demonstram que o extrato etanólico das folhas da *Solanum lycocarpum* St. Hil. possui uma ação antiulcerogênica e anti-secretória gástrica e que estas ações podem se dever a um bloqueio colinérgico de modo não competitivo.

Palavras-chave: *Solanum lycocarpum* St. Hil., antiulcerosos, fisiologia vegetal, folhas de plantas, plantas medicinais

ABSTRACT: Gastro-protective action of the extract of *Solanum lycocarpum* St. Hil. leaves (Lobeira). This paper aimed to study the gastro-protective activity and the mechanism of action of the ethanol extract of *S. lycocarpum* St. Hil. leaves (ExtOH) on gastric mucus. In rats, previously treated for 1 hour with ExtOH (1 and 2 g/kg p.o.), the index of gastric ulceration in an indomethacin-induced ulcers model (30 mg/kg, s.c., 3 h), was reduced from 38.3 ± 11.0 to 13.8 ± 2.7 and 8.6 ± 3.6 , respectively. To evaluate whether this gastro-protective activity was related to the classic cholinergic mechanism of gastric secretion, frog gastric mucosa was incubated in the chamber of Ussing. In this condition the basal secretion of H^+ was $7.3 \pm 0.3 \mu\text{Eq/g/15min}$, previous incubation with 224 and 448 $\mu\text{g/mL}$ of ExtOH reduced the acid secretion induced by ACh (4×10^{-4} M) from 10.7 ± 0.5 to 7.8 ± 0.4 and $6.3 \pm 0.2 \mu\text{Eq/g/15min}$, respectively. Increased doses of ACh (up to 4×10^{-3} M) did not revert the ExtOH (448 $\mu\text{g/mL}$) inhibition on gastric secretion. These results demonstrated the anti-ulcer and anti-secretory gastric effects of the ethanol extract of the *Solanum lycocarpum* St. Hil. leaves, probably via a non competitive cholinergic blockade.

Key words: *Solanum lycocarpum*, anti-ulcer agents, plant physiology, plant leaves, medicinal plants

INTRODUÇÃO

A produção e secreção gástrica de ácido, nos mamíferos, ocorre nas células parietais também denominadas de células oxínticas; enquanto que em rãs tal produção se dá nas células oxintopépticas que, além de ácido, também secretam pepsina. A secreção gástrica de ácido pela estimulação da célula parietal é centralmente mediada pelas fibras parassimpáticas vagais e, periféricamente, pela liberação de histamina (Hist) pelas células "enterochromaffin-like" (ECL), de acetilcolina (ACh) pelas terminações vagais e de gastrina pelas células D do antro gástrico (Prinz *et al.*, 1992). Esses secretagogos podem interagir entre si modulando a secreção de ácido (Soll, 1983).

A acetilcolina e a gastrina ligam-se a receptores específicos da membrana, receptores

tipo M_3 para acetilcolina e tipo CCK_B para gastrina, aumentando o cálcio citosólico livre da célula parietal. Já a histamina exerce sua ação por um mecanismo diferente, ligando-se a receptores histaminérgicos H_2 aumentando o AMPc intracelular. A estimulação vagal (mediadas por receptores muscarínicos M_1) e a gastrina estimulam a liberação de histamina pelas células enterocromafins. Tanto o aumento do cálcio quanto do AMPc na célula parietal levam a ativação de proteínas quinases que fosforilam proteínas envolvidas na ativação da bomba de prótons, H^+ - K^+ -ATPase, com conseqüente secreção de íons H^+ para o lúmen gástrico. Qualquer substância que interfira com a liberação e/ou com os receptores dos secretagogos também afetará a secreção gástrica de ácido.

Solanum lycocarpum St. Hil., popularmente conhecida como lobeira ou fruta-do-lobo,

Recebido para publicação em 25/08/01 e aceito para publicação em 17/04/02.

é uma planta de ampla distribuição no cerrado, sendo empregada na medicina popular, tanto a parte aérea como a raiz, em diferentes preparações. O chá das flores é indicado para tosse, bronquite e gripe, a infusão da raiz para a sífilis e o polvilho preparado através do fruto, para diabetes, gonorréia, maleita. A garrafada e o chá das folhas são usados para úlceras, bronquites, verminoses, e como calmante, sedativa, diurética, antiespasmódica e antiepiléptica (Ortencio, 1994; Septímio, 1994).

Tanto na região centro-oeste do Brasil como em outros países, o gênero *Solanum* é bastante pesquisado. Estudos no Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da UnB demonstraram que a *Solanum americanum* (erva-de-santa-maria) é usada no tratamento de ulcerações na pele causada por *Leishmania braziliensis* (Franca *et al.*, 1996). Outros estudos com plantas do gênero *Solanum* mostraram atividade antiinflamatória (Lin *et al.*, 1995), hepatoprotetora (Grace & Saleh, 1996), hipotensora (Ibarrola *et al.*, 1996), antifúngica (He *et al.*, 1994), além de inibir reações anafiláticas e a liberação de histamina (Kim & Lee, 1998).

As folhas e raízes da *Solanum paniculatum* L. apresentaram atividade antiácida (Diehl *et al.*, 1996) e inibiram a evolução de lesão gástrica induzida por ácido acético (Camilo *et al.*, 1997). Nos testes de atividades farmacológicas gerais e atividade depressora central tratamentos com doses de 0,01 a 2,0 g/kg por via oral de extratos aquoso ou etanólico das folhas de *Solanum lycocarpum* St. Hil. reduziram a movimentação espontânea e aumentaram o tempo para recuperação do sono induzido por barbitúrico, dos animais, sem ocorrência de óbito (Costa *et al.*, 1998; Ferreira *et al.*, 1998).

O objetivo deste trabalho foi estudar a ação do extrato etanólico de folhas de *Solanum lycocarpum* St. Hil. na mucosa gástrica e seu(s) possível(eis) mecanismo(s) de ação, buscando respaldo científico para o uso desta espécie vegetal.

MATERIAL E MÉTODO

1. Material Botânico: As folhas da *S. lycocarpum* St. Hil., da família das Solanáceas, foram coletadas em janeiro de 1998, nos arredores do campus da Universidade Federal de Goiás (UFG), e a identificação feita pelo Prof. Heleno Dias Ferreira, do Departamento de Biologia Geral da UFG e a excisada encontra-se depositada no herbário da mesma instituição sob o número 22150.

2. Extração: As folhas da *S. lycocarpum* St. Hil. foram secas em estufa aberta a 50 °C, e moídas

em moinho de martelo passando o pó por um tamis de 2 mm. O extrato bruto etanólico (ExtOH) foi obtido por maceração a frio por 72 horas na proporção de 30 gramas de pó para 1 litro de etanol 70%. Esse método permitiu extrair princípios ativos de características polares e apolares. O filtrado foi concentrado em rotaevaporador sob pressão reduzida, a 50°C, até a secura. Para os testes farmacológicos as alíquotas do ExtOH livre de solvente foram dissolvidas em água

3. Animais: Foram utilizados ratos Wistar machos com aproximadamente 250 g e rãs (*Rana catesbeiana*) com aproximadamente 100 g.

4. Testes de atividades farmacológicas

4.1. Úlcera induzida por indometacina

Neste modelo descrito por Hayden *et al.* (1978), as úlceras são induzidas por inibição da síntese de prostaglandinas, cuja função é estimular a secreção de muco e inibir a secreção de ácido.

Ratos Wistar, após 18 horas de jejum, foram tratados com veículo (água 10 mL/kg n = 6), ou cimetidina (100 mg/kg n = 6), usada como controle positivo do teste, ou ExtOH (0,5; 1 e 2 g/kg n = 5), via oral (v.o.). Decorridos 60 minutos, cada animal recebeu indometacina (30 mg/kg), via subcutânea. Após uma latência de 4 horas, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical, sendo seus estômagos retirados, lavados com água destilada, abertos ao longo da pequena curvatura e estendidos em placa com base de parafina para avaliação das lesões gástricas.

De acordo com metodologia descrita por Gamberini (1992), o índice de lesões ulcerativas (ILU) de cada animal foi obtido pela soma dos valores atribuídos aos seguintes parâmetros:

- Até 10 petéquias: 1 ponto.
- Até 20 petéquias: 2 pontos.
- Até 30 petéquias: 3 pontos.
- Úlceras de até 1 mm: resultado da contagem multiplicado por dois.
- Úlceras maiores que 1 mm: resultado da contagem multiplicado por três.
- Hemorragia: 1 ponto.
- Perda das pregas: 1 ponto.
- Perda da coloração: 1 ponto.

Posteriormente, foi feita uma média destes índices para cada grupo experimental, permitindo a comparação dos diferentes tratamentos aos quais foram submetidos os grupos de animais. Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (EPM).

4.2. Determinação da quantidade de H⁺ secretado

Mucosas isoladas de estômagos de rãs foram incubadas em câmara de Ussing (Villegas, 1968; Ferreira, 1995) para o estudo da secreção gástrica de H^+ . Após a destruição do sistema nervoso central das rãs, o abdome era aberto longitudinalmente e o estômago removido e divulsionado, obtendo-se a mucosa que era lavada com 15 ml de solução de Ringer sem tampão. A mucosa foi, então, adaptada à câmara de Ussing, sendo o lado luminal preenchido com solução de Ringer sem tampão e o lado seroso com Ringer tamponado. A oxigenação foi feita por borbulhamento destas soluções com oxigênio comercial. Concentrações de 28 a 896 $\mu\text{g/mL}$ do ExtOH ($n = 3$) foram obtidas no Ringer em contato com o lado seroso, após um período de estabilização de 60 minutos. O pH da solução em contato com o lado luminal foi monitorado por um peagmetro e ajustado para 6,5 (pH inicial) com NaOH 0,01 N, ao longo de todo o experimento. Doses de ExtOH (224 e 448 $\mu\text{g/mL}$ $n = 3$) foram testadas em associação com o agonista acetilcolina (4×10^{-4} M $n = 3$). Dose elevada de acetilcolina (4×10^{-3} M $n = 5$) foi testada em associação com uma dose média do ExtOH (224 $\mu\text{g/mL}$). Os resultados foram expressos pela média $\pm$ erro padrão da média em microequivalentes grama de H^+ por grama de peso seco da mucosa e por período de incubação em minutos ($\mu\text{Eq/g/15min}$).

5. Análise estatística

A análise estatística dos resultados foi realizada empregando-se a análise de variância (ANOVA) seguido do teste de Dunnet, e o teste "T" de Student para diferenças entre dois grupos, tomando-se o valor de $p < 0,05$ como nível máximo de aceitação de significância estatística (Sokal & Rohlf, 1981).

RESULTADO E DISCUSSÃO

Na úlcera gástrica pode haver envolvimento de diferentes fatores lesivos, tais como HCl, pepsina, sais biliares, tromboxanos e leucotrienos (Caldwell & McCallum, 1993; Szabo & Nagy, 1992; Wallace & Neil-Granger, 1996) além da redução de fatores de citoproteção tais como: as prostaglandinas (PGE_2 , PGI_2), o óxido nítrico, os neuropeptídeos (CGRP) e as taquicinas (substância P, neurocinina A-NKA) (Parmar & Ghosh, 1981; Cohen, 1987; Konturek *et al.* 1999; Holzer, 1998, 2000). O aumento na secreção gástrica de ácido, diminuição da síntese de muco e bicarbonato, estão envolvidos na formação de lesões da mucosa induzidas por indometacina e outros anti-inflamatórios não-esteroidais (Feldman & Coltrui, 1984; Rainsford, 1992). Essas drogas por inibirem a biossíntese

de prostaglandinas reduzem a proteção da mucosa gástrica que fica exposta à ação do ácido clorídrico. No modelo de úlcera induzida por indometacina, o extrato etanólico das folhas da *S. lycocarpum* reduziu em até aproximadamente 78% o índice de lesões ulcerativas (ILU) (Fig. 1). A cimetidina, droga que bloqueia os receptores H_2 reduzindo o ácido secretado, também reduziu o ILU em 92%, no mesmo modelo experimental.

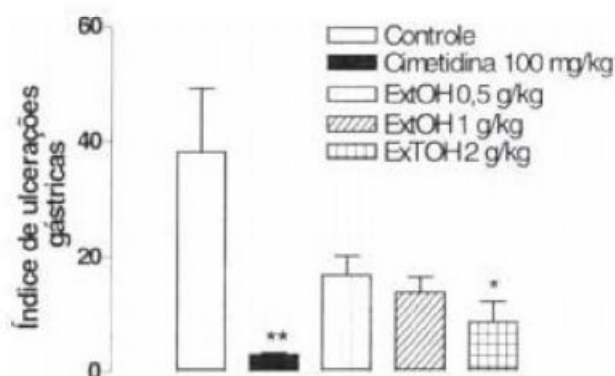


FIGURA 1: Atividade do ExtOH da cimetidina em modelo de úlcera induzida por indometacina. As barras representam as médias $\pm$ EPM do índice de ulcerações induzidas por indometacina. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ em relação ao controle.

Como o aumento da secreção gástrica de ácido pode ser considerado um importante fator na úlcera gástrica, esta redução das lesões ulcerativas pelo ExtOH poderia estar relacionada com a diminuição da secreção gástrica de ácido ou ainda, com o aumento dos mecanismos de citoproteção da mucosa gástrica. Diferentes espécies do gênero *Solanum* tem apresentado atividade biológica no trato gastrointestinal, o extrato aquoso da raiz da *Solanum paniculatum* L. (jurubeba) reduziu a secreção ácida gástrica, por intervir com a via colinérgica, sem afetar a bomba de próton da célula parietal, sendo os princípios responsáveis por esta atividade antissecretores concentrados em uma fração diclorometano do extrato (Santos, 1996).

Para verificar a hipótese de uma atividade envolvendo mecanismos de secreção ácida, o ExtOH foi avaliado em modelo experimental com mucosa gástrica de rã. Doses superiores a 224 $\mu\text{g/mL}$ do ExtOH reduziram a secreção gástrica de ácido de forma dose-dependente (Fig. 2). Tal redução pode contribuir para a atividade antiulcerogênica observada.

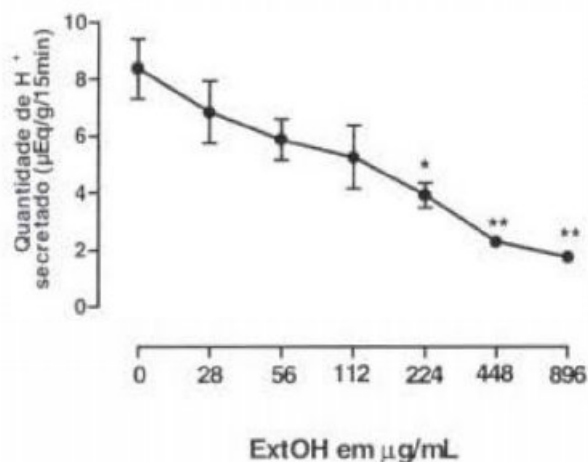


FIGURA 2: Determinação da quantidade de H⁺ na presença do ExtOH em mucosas de estômago de rãs incubadas em câmara de Ussing. Os símbolos representam as médias e as barras os EPM. * p < 0,05; ** p < 0,01 em relação ao controle (liberação basal, na ausência do ExtOH)

No mesmo modelo experimental, o aumento da secreção de HCl causado por dose média de acetilcolina (4×10^{-4} M) foi bloqueada pela adição de doses efetivas do ExtOH (Fig. 3). Por outro lado, a adição de ACh (4×10^{-3} M) não reverteu a redução da secreção produzida pelo ExtOH (224 µg/mL). Esses resultados podem sugerir o envolvimento de receptores muscarínicos que estariam bloqueados pela ação do extrato. No entanto, a não reversão pela acetilcolina descarta uma atividade competitiva reversível, nos receptores muscarínicos, mas não descarta a possibilidade de que o ExtOH esteja inibindo outras vias que, em última análise, afetariam a secreção de ácido. Essas vias incluem, por exemplo, uma possível redução do Ca²⁺ citosólico, ou a inibição da liberação da histamina pelas células enterocromafins ou bloqueio de receptores H₂, levando a uma diminuição da conversão de ATP em AMP_c que ativa proteínas quinases (PK) envolvidas na ativação da bomba de prótons (H⁺.K⁺-ATPase) ou ainda um bloqueio direto da bomba, como o omeprazol (Hersey & Sachs, 1995).

Nossos resultados sugerem que o extrato etanólico das folhas da *Solanum lycocarpum* St. Hil. possui princípios ativos com ação antiulcerogênica. Esta atividade pode estar relacionada a um bloqueio colinérgico não competitivo e conseqüente redução da secreção ácida gástrica. O estudo fitoquímico, o fracionamento biomonitorado e o isolamento e identificação dos princípios ativos do ExtOH irá permitir melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na atividade protetora gástrica verificada.

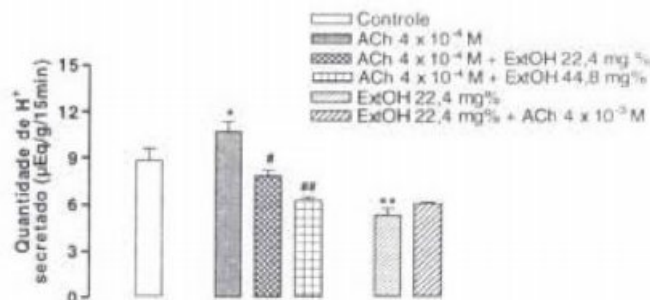


FIGURA 3: As barras representam as médias ± EPM da quantidade de H⁺ secretado: Basal, na presença de ACh, na presença de ACh e do ExtOH, na presença de ExtOH, na presença de ExtOH e de ACh, por mucosas de estômagos de rãs incubadas em câmara de Ussing. * p < 0,05; ** p < 0,01 em relação à liberação basal (controle); e # p < 0,05; ## p < 0,01 em relação ao efeito da ACh na ausência de ExtOH.

AGRADECIMENTO

À Ekaterina A. F. B. Rivera, Diretora do Biotério Central da Universidade Federal de Goiás. À FUNAPE/UFG pelo apoio financeiro na divulgação de nossos resultados

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- CALDWELL, S.H., McCALLUM, R.W. Hypothesis of peptic ulcer: a modern classification of a multifactorial disease. In: COLLEN, M.J., BENJAMIN, S.B. (Ed.). **Pharmacology of peptic ulcer disease**. Berlin: Springer Verlag, 1993. p.189-227.
- CAMILO, A.M., YAMANE, P.C., LIMA-LANDMAN, M.T. et al. Efeito do extrato aquoso da *Solanum paniculatum*, L. na prevenção e cicatrização da lesão gástrica crônica. In: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, 12., 1997, Caxambu. **Resumos...** Caxambu, 1997. p.356.
- COHEN, M.M. Role of endogenous prostaglandins in gastric secretion and mucosal defense. **Clinical Investigate Medical**, v.10, n.3, p.226-31, 1987.
- COSTA, E.A., GARCIA-DE-MATOS, L., NOGUEIRA, D.C.F. et al. Avaliação das atividades farmacológicas dos extratos aquoso e etanólico das folhas da *Solanum lycocarpum* (Lobeira). In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15., 1998, Águas de Lindóia. **Resumos...** Águas de Lindóia, 1998. p.68.

- DIEHL, E.E., RODRIGUES, P.A., NICOLAU, M. Avaliação da atividade anti-secretora gástrica de produtos fitoterápicos comercializados como jurubeba. Comparação com as espécies *Solanum paniculatum* e *Solanum fastigiatum*. In: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, 11., 1996, Caxambu. **Resumos...** Caxambu, 1996. p.80.
- FELDMAN, M., COLTURI, T.J. Effect of indomethacin on gastric acid and bicarbonate secretion in humans. **Gastroenterology**, v.87, p.1339-43, 1984.
- FERREIRA, P.M., GARCIA-DE-MATOS, L., BATAUS, L.A. et al. Avaliação farmacológica do extrato bruto aquoso das folhas da *Solanum lycocarpum* (Lobelia). In: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL, 1998, Caxambu. **Resumos...** Caxambu, 1998. p.111.
- FERREIRA, P.M. **Mecanismo de ação do extrato bruto da *Maytenus ilicifolia* e efeito das substâncias isoladas sobre a secreção gástrica de ácido**. 1995. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- FRANCA, F., LAGO, E.L., MARSDEN, P.D. Plants used in the treatment of leishmanial ulcers due to *Leishmania* (Viannia) *braziliensis* in an endemic area of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.29, n.3, p.229-32, 1996.
- GAMBERINI, M.T. **Atividades anti-úlcer e antiácida do extrato aquoso e frações obtidas da *Baccharis trimera* Mart. (carqueja)**. 1992. Dissertação (Mestrado) – INFAR, Universidade Federal do Estado de São Paulo, São Paulo.
- GRACE, M.H., SALEH, M.M. Hepato-protective effect of daturaolone isolated from *Solanum arundo*. **Pharmazie**, v.51, n.8, p.593-5, 1996.
- HAYDEN, L.J., THOMAS, G., WEST, G.B. Inhibitors of gastric lesions in the rat. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.30, p.244-6, 1978.
- HE, X.G., MOCEK, U., FLOSS, H.G. et al. An antifungal compound from *Solanum nigrescens*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.43, n.3, p.173-77, 1994.
- HERSEY, S.J., SACHS, G. Gastric acid secretion. **Physiology Review**, v.75, p.155-89, 1995.
- HOLZER, P. Gastroduodenal mucosal defense. **Current Opinion Gastroenterology**, v.16, p.469-78, 2000.
- HOLZER P. Neural emergency system in the stomach. **Gastroenterology**, v.114, n.4, p.823-39, 1998.
- IBARROLA, D.A., IBARROLA, M.H., VERA, C. et al. Hypotensive effect of crude root extract of *Solanum sisymbriifolium* (Solanaceae) in normo and hypertensive rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v.51, n.1, p.07-12, 1996.
- KIM, H.M., LEE, E.J. *Solanum lyratum* inhibits anaphylaxis reaction and suppresses the expression of L-histidine decarboxylase mRNA. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v.20, n.1, p.135-46, 1998.
- KONTUREK, J.W., FISCHER, H., GROMOTKA, P.M. et al. Endogenous nitric oxide in the action of gastric secretory and motor activity in humans. **Aliment Pharmacology Therapeutics**, v.13, p.1683-9, 1999.
- LIN, C.C., LIN, W.C., YANG, S.R. et al. Anti-inflammatory and hepatoprotective effects of *Solanum alatum*. **American Journal of Chinese Medicine**, v.23, n.1, p.65-9, 1995.
- ORTENCIO, W.B. **Medicina popular do centro oeste**. Brasília: Thesaurus, 1994. p.63.
- PARMAR, N.S., GHOSH, M.N. Gastric anti-ulcer activity of (+)-cyanidanol-3, a histidine decarboxylase inhibitor. **European Journal of Pharmacology**, v.69, p.25-32, 1981.
- PRINZ, C., KAJIMURA, M., SCOTT, D. et al. Acid secretion and the H,K ATPase of stomach. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v.65, p.577-96, 1992.
- RAINSFORD KD. Mechanisms of NSAID-induced ulcerogenesis: structural properties of drugs, focus on the microvascular factors, and novel approaches for gastro-intestinal protection. **Acta Physiologia Hungarica**, v.80, n.1-4, p.23-8, 1992.
- SANTOS, M.T. **Atividades gastrointestinais e hepáticas da Jurubeba (*Solanum paniculatum* L.)**. 1996. Dissertação (Mestrado) – INFAR, Universidade Federal do Estado de São Paulo, São Paulo.
- SEPTÍMIO, L.R. **A fitoterapia baseada em ervas medicinais do cerrado**. Brasília: Ministério da Cultura, SIPE, 1994. p.27- 90.
- SOKAL, R.R., ROHLF, F.J. Biometry: the principles and practice of statistics. In: _____. **Biological research**. 2.ed. New York: W.H. Freeman and Company, 1981. p.859.
- SOLL, A.H. Histamina e secreção gástrica. In: _____. **Conceitos básicos em gastroenterologia**. São Paulo: Smith Kline & French, 1983. v.3, p.1-52.
- SZABO, S., NAGY, L. Pathways, mediators and mechanisms of gastroduodenal mucosal injury. **Acta Physiologia Hungarica**, v.80, n.1-4, p.9-21, 1992.
- VILLEGAS, L., SANANES, L. Independence between ionic transport and net water flux in frog mucosa. **American Journal of Physiology**, v.214, n.5, p.997-1000, 1968.
- WALLACE, J.L., NEIL-GRANGER, D.N. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense. **Faseb Journal**, v.10, n.7, p.731-40, 1996.