




UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Luciana Di Pietro Magri

**“DIETA RICA EM FONTES DE FIBRAS ALIMENTARES: EFEITOS
SOBRE A MUCOSA GASTROINTESTINAL ULCERADA DE RATOS”.**

Tese apresentada ao Instituto de Biologia
para obtenção do Título de Doutor em
Biologia Funcional e Molecular, na área de
Fisiologia


Orientadora Profa. Dra. Alba R. M. Souza Brito
Co-orientador Prof. Dr. Miguel Arcanjo Areas

Este exemplar corresponde à redação final
da tese defendida pelo(a) candidato (a)
Luciana Di Pietro
Magri
e aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas

2004

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	M276e
V	EX
TOMBO BC/	59138
PROC.	16-11F-04
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	22/07/04
Nº CPD	

CM00200879-1

Bibid:317756

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE BIOLOGIA - UNICAMP**

M276e

Magri, Luciana Di Pietro

Dieta rica em fontes de fibras alimentares: efeitos sobre a mucosa gastrointestinal ulcerada de ratos / Luciana Di Pietro Magri. --
Campinas, SP:[s.n.], 2004.

Orientadora: Alba Regina Monteiro Brito

Co-orientador: Miguel Arcanjo Areas

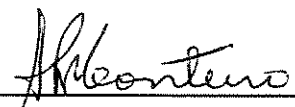
Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas.

Instituto de Biologia.

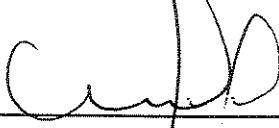
1. Úlcera gástrica. 2. Fibra. 3. Rato. I. Brito, Alba Regina Monteiro.
II. Areas, Miguel Arcanjo. III. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Biologia. IV. Título.

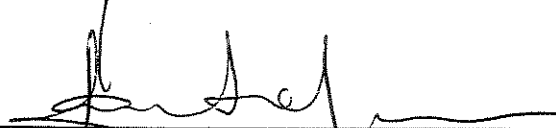
Data da Defesa 22 / 03 / 2004

Banca Examinadora

Profa. Dra. Alba Regina de Souza Brito (Orientadora) 

Profa. Dra. Clélia Akiko Hiruma-Lima 

Prof. Dr. Valdemiro Sgarbieri 

Profa. Dra. Eneida de Paula 

Profa. Dra. Flávia Maria Netto 

Prof. Dr. Mauro Fisberg _____

Prof. Dr. Jayme Antônio Aboin Sertié _____

ORAÇÃO NO TRABALHO

(Bezerra de Menezes)

Senhor!

Ensina-nos a trabalhar mais,
produzindo mais,
e a produzir mais, a fim de conquistarmos
recursos maiores, para distribuir o auxílio
sempre mais amplo de Tua Misericórdia.

E ensina-nos, Senhor, a descansar
menos, pedindo menos, e a pedir menos,
a fim de pesarmos menos em nossos
semelhantes, para exigir menos, de
modo a nos sentirmos menos fracos
para servir em Tua Bondade.

Senhor!

Tanto quanto nos seja possível
receber, concede-nos mais trabalho
para sermos mais úteis e que sejamos sempre menos nós,
diante de Ti, a fim de que
estejas mais em nós,
hoje e sempre.

Assim seja.

(Chico Xavier)

À minha mãe Martha, por me ensinar que sonhos tornam-se realidades; para isso é
preciso trabalhar e sempre servir ao próximo.
Ao meu padrasto Tio Francisco, por me ensinar que ter um título requer humildade.
Às minhas filhas Fabiana e Carolina, pela luz que irradiam na minha jornada.
Ao meu esposo Sérgio, por me ensinar que amar, é deixar sonhar.

À Profa. Dra. Alba R. M. Souza Brito por me proporcionar condições para o encontro de
mim mesma.

Ao Prof. Dr. Miguel Arcanjo Areas, por me demonstrar que idade física não é obstáculo
na conquista de um ideal.

À Ana Beatriz Albino de Almeida e Leônia Maria Batista, grandes amigas e irmãs em
todos os momentos do doutorado.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), através de sua Assessoria Científica, cujo inestimável apoio possibilitou a realização deste Doutorado.

Para que não sejam esquecidas as pessoas que foram importantes no decorrer do doutorado, ora me ajudando em técnicas ou apenas trocando sorrisos que me fortaleceram no dia a dia, farei os agradecimentos impessoais, a todos os Departamentos da Unicamp e a todos que neles estiveram nos anos de 2000 a 2004:

Ao Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Biologia da Unicamp

Ao Departamento de Nutrição da Faculdade de Engenharia de Alimentos da Unicamp

Ao Departamento de Anatomia do Instituto de Biologia da Unicamp

Ao Centro de Bioterismo da Unicamp (CEMIB)

À Faculdade de Estatística da Unicamp

À Faculdade de Matemática da Unicamp

Ao Departamento de Bioquímica do Instituto de Biologia da Unicamp

Ao Centro de Computação

Ao Departamento de Biologia Celular do Instituto de Biologia da Unicamp

À Faculdade Educação Física da Unicamp

Ao Instituto de Química da Unicamp

À Biblioteca do Instituto de Biologia da Unicamp

À Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

Ao xerox do Instituto de Biologia da Unicamp

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS.....	xi
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xiii
RESUMO.....	xiv
SUMMARY.....	xvi
1 - INTRODUÇÃO.....	1
A- Fibra Alimentar	1
B- Úlcera Péptica.....	3
C- Fibras alimentares e úlcera péptica.....	6
2 - OBJETIVOS.....	9
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	10
3.1. Preparação das fontes de fontes de fibras alimentares.....	10
3.2. Caracterização química das fontes de fontes de fibras estudadas	11
a) Teores de fontes de fibras.....	11
b) Proteína.....	11
c) Lipídios.....	12
d) Açúcares totais.....	12
e) Umidade.....	12
f) Cinza.....	12
g) Propriedades físico-químicas das fontes de fontes de fibras estudadas.....	13
Granulometria.....	13
Densidade aparente.....	13
Capacidade de hidratação.....	13
Viscosidade.....	13
3.3. Drogas.....	13
3.4. Procedimentos experimentais.....	14
A. Animais.....	14
B. Composição das dietas.....	14

C. Grupos experimentais.....	16
1. Administração crônica das fontes de fibras	16
2. Administração aguda das fontes de fibras	16
D. Atividade antiulcerogênica.....	17
1. Lesões gástricas	17
Úlcera gástrica induzida por etanol.....	18
Análise dos parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico de ratos submetidos à ligadura do piloro.....	18
Úlcera gástrica induzida por ácido acético.....	19
Úlcera gástrica induzida por indometacina.....	19
2. Lesões Intestinais.....	19
Úlcera duodenal por cisteamina.....	20
E. Determinação do mecanismo de ação antiulcerogênico.....	21
1. Determinação da síntese de prostaglandinas.....	21
2. Determinação de muco aderido à mucosa gástrica.....	21
3. Determinação de somatostatina e gastrina.....	22
F. Procedimento histológico.....	22
G. Avaliação da ansiedade.....	23
H. Análise estatística.....	24
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
4.1. Características químicas e físico-químicas das fontes de fibras.....	25
4.2. Administração crônica das fontes de fibras.....	27
a) Úlcera gástrica por etanol.....	27
b) Úlcera gástrica por indometacina,.....	29
c) Úlcera gástrica crônica, por ácido acético.....	29
d) Úlcera duodenal por cisteamina.....	30
e) Análise dos parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico de ratos submetidos á ligadura do piloro.....	31
f) Determinação de muco aderido à mucosa gástrica.....	33
g). Análise da ansiedade nos animais.....	34
4.3. Administração aguda das fontes de fibras.....	35
a) Úlcera gástrica por etanol.....	35

b) Úlcera gástrica por indometacina.....	36
c) Úlcera duodenal por cisteamina.....	36
d) Análise dos parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico de ratos submetidos á ligadura do piloro.....	37
e) Determinação de muco aderido à mucosa gástrica.....	39
1. Método de estresse.....	39
2. Método de ligadura do piloro.....	39
f) Determinação de somatostatina e gastrina.....	41
g) Síntese de prostaglandinas na mucosa gástrica.....	42
4.4. Parâmetros Morfológicos.....	43
5. DISCUSSÃO.....	46
6. CONCLUSÕES.....	55
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Composição das dietas utilizadas no ensaio biológico (g/ 100g).....	15
Tabela 2. Composição da mistura salina (Rogers e Harper, 1965).....	15
Tabela 3. Composição da mistura vitamínica (NBC, 1977 e 1978).....	16
Tabela 4. Composição química das fontes de fibras alimentares (g/ 100g).....	25
Tabela 5. Distribuição percentual dos tamanhos das partículas (10-60 mesh: > 200 μ ; 80 - fundo < 200 μ); densidade aparente (g/ mL); capacidade de hidratação (g de água/ g de material seco); viscosidade (cP).....	26
Tabela 6 Ingestão total de dieta (g), ganho de peso corpóreo (g) em gaiola metabólica (Me) e coletiva (Co), e peso fecal total fresco (g) de ratos após tratamento crônico de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).....	28
Tabela 7. Úlcera duodenal induzida por cisteamina em animais submetidos à tratamento crônico de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).....	31
Tabela 8: Análise dos parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico de ratos submetidos à ligadura do piloro após tratamento crônico dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).....	32
Tabela 9. Análise da ansiedade em ratos wistar alimentados cronicamente com dietas com fibra PL, GG e PLG (20% do total da dieta), mantidos em gaiolas coletivas.....	34
Tabela 10. Indução de úlcera duodenal por cisteamina em animais submetidos à tratamento agudo de fibras PL, GG e PLG (160 mg/ Kg).....	37
Tabela 11: Análise dos parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico de ratos submetidos à ligadura do piloro após tratamento agudo de fibras PL, GG e PLG (160 mg/ Kg).....	38
Tabela 12. Efeitos da tratamento agudo das fontes de fibras PL, GG e PLG (160 mg/ Kg), na concentração de somatostatina plasmática da mucosa gástrica, após indução de úlcera por etanol.....	41

Tabela 13. Efeitos da tratamento agudo das fontes de fibras PL, GG e PLG (160 mg/ Kg), na concentração de gastrina plasmática da mucosa gástrica, após indução de úlcera por etanol.....	41
Tabela 14. Efeitos do tratamento agudo das fontes de fibras PL, GG e PLG (160 mg/ Kg), na síntese de prostaglandina na mucosa gástrica de ratos.....	42
Tabela 15. Análise do perfil de espessura (x 40) das camadas da região fúndica do estômago de ratos, após tratamento crônico de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).....	43
Tabela 16. Análise do perfil de espessura (x 40) das camadas do duodeno de ratos, após tratamento crônico de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).....	43
Tabela 17. Análise do perfil de espessura (x 40) das camadas do ceco de ratos, após tratamento crônico de dietas com as fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).....	44
Tabela 18. Análise do perfil de espessura (x 40) das camadas do cólon de ratos, após tratamento crônico de dietas com as fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).....	44
Tabela 19. Análise do perfil da contagem (x 40) das células do estômago, secretoras de muco, de ratos, após tratamento crônico de dietas com as fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).....	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Secção transversal de uma laranja: a) glândula de óleo essencial; b) semente; c) vesícula de suco; d) albedo; e) polpa; f) membrana (adaptado de Huet, 1991).....	10
Figura 2. Representação esquemática do Labirinto em Cruz Elevado	23
Figura 3. Índice de Lesões Ulcerativas induzidas por etanol em ratos após tratamento crônico de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta) em gaiolas coletivas e metabólicas, respectivamente.....	28
Figura 4. Índice de Lesões Ulcerativas induzidas por indometacina em ratos após tratamento crônico de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).....	29
Figura 5. Índice de Lesões Ulcerativas induzidas por ácido acético a 30% em ratos após tratamento crônico de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).....	30
Figura 6. Índice de Lesões Ulcerativas induzidas por ligadura do piloro em ratos após tratamento crônico de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).....	32
Figura 7. Concentração de muco aderido à mucosa gástrica em ratos, após tratamento crônico de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta) e posterior ligadura do piloro.....	33
Figura 8 Índice de Lesões Ulcerativas induzidas por etanol em ratos após tratamento agudo das fibras PL, GG e PLG (160 mg/ Kg).....	35
Figura 9. Índice de Lesões Ulcerativas induzidas por indometacina em ratos após tratamento agudo das fibras PL, GG e PLG (160 mg/ Kg).....	36
Figura 10. Índice de Lesões Ulcerativas induzidas por ligadura do piloro em ratos após tratamento agudo de fibras PL, GG e PLG (160 mg/ Kg) em gaiolas coletivas.....	38
Figura 11. Concentração de muco aderido à mucosa gástrica em ratos, após tratamento agudo de fibras PL, GG e PLG (160 mg/ Kg) e posterior imobilização e contenção à frio.....	40
Figura 12. Concentração de muco aderido à mucosa gástrica em ratos, após tratamento agudo de fibras e posterior ligadura do piloro.....	40

RESUMO

Estudos têm relacionado o consumo de fibra alimentar, principalmente na forma solúvel, com o aumento da capacidade protetora das mucosas gástrica e duodenal. A polpa de laranja (PL), goma guar (GG) e a mistura (100:40) polpa de laranja/goma guar (PLG) foram utilizadas como fonte de fibras, e caracterizadas física e físico-quimicamente, apresentando as seguintes características: fibra total (82,6%, 71,1% e 76,1%, respectivamente); GG apresentou predominância da fração solúvel (75%), enquanto PL e PLG apresentaram 32,2% e 32,6% de fração insolúvel, respectivamente. Os efeitos antiulcerogênicos da PL, da GG e da mistura PLG foram verificados em experimentos agudos de úlcera gástrica por etanol, indometacina, ligadura do piloro, e na úlcera crônica por ácido acético, além do modelo de úlcera duodenal por cisteamina. Também investigou-se o efeito da PL, GG e PLG na determinação de muco aderido à mucosa gástrica, na síntese de prostaglandina e sobre as concentrações plasmáticas de gastrina e somatostatina. As fontes de fibras foram fornecidas: 1) por gavagem, em dose simples de 160 mg/Kg (tratamento agudo) diluída em salina, anteriormente ao agente indutor de úlcera; 2) incluídas na dieta (20%) em detrimento ao amido, durante 30 dias (tratamento crônico). PL, administrada cronicamente, protegeu a mucosa gástrica apenas no modelo de ligadura do piloro (64%) e reduziu a taxa de mortalidade dos animais no modelo de cisteamina, enquanto que GG e PLG mostraram significativa reparação no modelo de úlcera por ácido acético (37,3% e 39,4%, respectivamente), reduziram a incidência da úlcera duodenal (20% e 30%, respectivamente) e impediram a morte dos animais no modelo de cisteamina (0% para ambas). PL, administrada agudamente apenas inibiu lesão gástrica no modelo de indometacina (30%) e reduziu área da lesão intestinal no modelo de cisteamina (87,5%), enquanto que GG e PLG, apresentaram significativa proteção gástrica nos modelos de etanol (67,8% e 50,7%, respectivamente), indometacina (81,3% e 83,4%, respectivamente) e ligadura do piloro (67% e 58%, respectivamente). GG e PLG também produziram alteração significativa na secreção gástrica (aumento de 358% e 260%, respectivamente), no pH (aumento de 212% e 157%, respectivamente) e na concentração total de ácido (redução de 30% e 54%, respectivamente); entretanto, frente ao agente cisteamina, a PLG não ofereceu proteção significativa, e a GG reduziu em 68,8% a área da lesão ulcerativa. GG e PLG aumentaram significativamente a síntese de prostaglandina na mucosa gástrica (38% e

37%, respectivamente), assim como a concentração do muco citoprotetor (84% e 40%, respectivamente). GG e PLG promoveram ainda significativa redução (80%) nos níveis plasmáticos de gastrina e aumento nos níveis de somatostatina (210% e 300%, respectivamente). A análise morfológica dos estômagos dos ratos submetidos à tratamento crônico de dietas com GG e PLG não mostrou alterações significativas, enquanto que a PL reduziu em 42% a espessura da camada muscular gástrica em relação à dos animais controle. O número de células secretoras de muco da região gástrica foi significativamente maior nos animais que consumiram dietas ricas em GG e PLG (32,5% e 37,3%, respectivamente). A análise do duodeno mostrou que a fibra GG provocou aumento significativo de duas vezes na camada mucosa e submucosa do duodeno, enquanto que PL e PLG não produziram alterações significativas em nenhuma das camadas. O intestino grosso apresentou a camada muscular significativamente reduzida nos animais que ingeriram PL, GG e PLG (27,5%, 38,8% e 62,3%, respectivamente), enquanto que as vilosidades só apresentaram aumento significativo nos animais que receberam GG e PLG (145,7% e 197,7%, respectivamente). As demais camadas (mucosa e submucosa) não sofreram alterações significativas na presença das fibras em estudo. Em conclusão, os efeitos antiulcerogênicos das fibras GG e PLG devem-se, a um sinergismo entre ação mecânica local, aumento nos fatores de proteção da mucosa (muco, prostaglandina e somatostatina) e redução do fator agressivo da mucosa (ácido clorídrico).

SUMMARY

Works have related the consumption of dietary fibers, mainly in the soluble form, with the increase of the protective capacity of the gastric and duodenal mucous membranes. The orange pulp (OP), the guar gum (GG) and the (100:40) mixture orange pulp/guar gum (OPG) were used as fiber sources and the physical and physicochemical characteristics were characterized, presenting the following results: total fibers (82.6%, 71.1% and 76.1%, respectively); GG presented predominance of soluble fraction (75%), while OP and OPG presented 32.2% and 32.6% of insoluble fraction, respectively. The antiulcerogenic effects of OP, GG and OPG were verified in acute models of gastric ulcer by ethanol, indomethacin, pylorus ligation and chronic ulcer by acetic acid, besides the model of duodenal ulcer by cysteamine. The effect of OP, GG and OPG were also investigated in the determination of mucus adhered to gastric mucous, in the prostaglandin synthesis and under the plasmatic concentrations of gastrin and somatostatin. The fibers sources were provided by: 1) gavage in a single dose of 160 mg/Kg (acute treatment) diluted in saline, previously to the inductor agent of ulcer; 2) included in the diet (20%) replacing amidogen during 30 days (chronic ingestion). OP, chronically provided, protected the gastric mucous only in the model of pylorus ligation (64%) and reduced the mortality rate of the animals in the cysteamine model, while GG and OPG presented significant reparation in the acetic-acid ulcer model (37.3% and 39.4%, respectively), reduced the incidence of duodenal ulcer (20% and 30%, respectively) and avoided the death of animals in the cysteamine model (0% for both). OP, acutely provided, only inhibited gastric lesion in the indomethacin model (30%) and reduced the area of intestinal lesion in the cysteamine model (87.5%), while GG and OPG presented significant gastric protection in the ethanol (67.8% and 50.7%, respectively), indomethacin (81.3% and 83.4%, respectively) and pylorus ligation (67% and 58%, respectively) models. GG and OPG also produced significant change in the gastric secretion (increase of 358% and 260%, respectively), in pH (increase of 212% and 157%, respectively) and in the total acid concentration (decrease of 30% and 54%, respectively). However, considering the cysteamine agent, OPG did not offer significant protection and GG reduced in 68.8% the area of ulcerous lesion. GG and OPG increased significantly the synthesis of prostaglandin in the gastric mucous (38% and 37%, respectively), as well as the concentration of cytoprotector mucus (84% and 40%,

respectively). GG and OPG also promoted significant reduction (80%) in the plasmatic gastrin levels and increase in the somatostatin levels (210% and 300%, respectively). Morphologic analysis of the stomach of rats submitted to chronic ingestion of diets with GG and OPG did not show significant changes, while OP reduced in 42% the thickness of the gastric muscular layer compared to control animals. The number of secretor cells of the gastric-region mucus was significantly greater in the animals that were submitted to enriched GG and OPG diets (32.5% and 37.3%, respectively). The duodenum analysis showed that the GG fiber provoked a significant increase (double) in the mucous and submucous layer of the duodenum, while OP and OPG did not produce significant changes in any layer. The large intestine presented the muscular layer significantly reduced in the animals that ingested OP, GG and OPG (27.5%, 38.8% and 62,3%, respectively), while the vilosities only presented significant increase in the animals that received GG and OPG (145.7% and 197.7%, respectively). The other layers (mucous and submucous) did not suffer significant changes in the presence of the worked fibers. In conclusion, the antiulcerogenic effects of GG and OPG fibers are due to synergistic effects among local mechanic action, increase of mucous protection factors (mucus, prostaglandin and somatostatin) and reduction of the mucous aggressive factor (hydrochloric acid).

1. INTRODUÇÃO

A. FIBRA ALIMENTAR

Na Grécia Antiga já eram conhecidos os efeitos da alta ingestão de cereais sobre o trânsito intestinal e características fecais. Tinham no feijão um alimento que, em excesso, levava à flatulência (British Nutrition Foundation, 1990). Por muito tempo a ciência teve a fibra como componente sem função nutricional, até mesmo não recomendando seu uso em determinadas patologias (Kingma et al., 1981; Bijlani, 1985; Marshall, 1993). A partir dos dados epidemiológicos obtidos por Burkitt (1973), Walker (1974), Heller & Hacker (1978), Morgan et al. (1990) e Nelson et al. (1991), os quais observaram efeitos benéficos das fibras alimentares na prevenção e tratamento de diversas doenças, o interesse em estudar as fibras alimentares aumentou consideravelmente.

Entretanto, de acordo com Tattersall e Mansell (1990), o grande desenvolvimento tecnológico da indústria alimentícia que, proporcionando praticidade na aquisição e preparo dos alimentos em detrimento das suas características físico-químicas originais, produziu uma alteração drástica no hábito alimentar com conseqüente redução na ingestão de fibras pelas populações urbanas.

Segundo Marlett (1983), as fibras alimentares constituem uma mistura complexa de diferentes tipos de polissacarídeos e lignina, com estrutura química e morfológica diversas e, conseqüentemente, efeitos fisiológicos diferentes (Roberfroid, 1993). Já Trowell et al (1976) definiram as fibras como “o resíduo derivado das paredes das células vegetais, resistentes à hidrólise pelas enzimas digestivas do homem”. Atualmente, o termo considerado mais adequado é Fibra Alimentar Total (FAT), que acrescenta à definição anterior “polímeros resultantes da reação de Maillard, amidos resistentes (por exemplo, amido retrogradado) e polidextroses” (Gordon, 1989).

Assim, as fibras são compostas por celulose, hemiceluloses, lignina, substâncias pécnicas, gomas e mucilagens, podendo ser classificadas segundo a estrutura das paredes celulares, natureza química e solubilidade em água (Slavin, 1987). Quanto à solubilidade, as fibras podem ser: a) solúveis, como as pectinas, gomas, mucilagens e certas hemiceluloses; predominam em frutas, vegetais/hortaliças e leguminosas (Schinnick et al. 1991); b) insolúveis, como a celulose, lignina e algumas hemiceluloses; encontradas em hortaliças, verduras, leguminosas e cereais.

As gomas, um dos componentes da dieta do nosso estudo, são geralmente

polissacarídeos solúveis em água, extraídos de vegetais terrestres e marinhos ou de metabólitos de microorganismos; estes polissacarídeos contribuem em viscosidade ou geleificação para suas dispersões (Ma & Barbosa-Cánovas, 1993).

Devido à heterogeneidade das paredes celulares das células vegetais, torna-se necessário conhecer as características físico-químicas, tanto do material fibroso integral quanto de frações específicas, para que se possam compreender as respostas fisiopatológicas proporcionadas por tais fontes de fibras (Areas, 1994).

As principais propriedades físico-químicas das fibras, segundo Schneeman (1986) e Thibault et al (1992) são: a) Susceptibilidade à degradação bacteriana; as fibras alimentares solúveis sofrem degradação completa por fermentação bacteriana no intestino grosso, enquanto fibras insolúveis são apenas parcialmente degradadas. Essa degradação permite a formação de ácidos graxos de cadeia curta, a acidificação do pH do cólon distal e aumento de flatulência; b) Capacidade de hidratação (Ch); essa propriedade é característica dos polissacarídeos que apresentam resíduos de açúcar com grupos polares livres, contribuindo para aumentar a viscosidade do conteúdo intestinal interferindo, assim, no tempo de digestão e absorção de nutrientes. As pectinas, mucilagens e gomas são as que apresentam maior Ch; c) Adsorção de moléculas orgânicas; as fibras podem adsorver compostos tóxicos, colesterol e ácidos biliares. Lignina e pectina aumentam a excreção fecal de esteróides e ácidos biliares por adsorverem, com facilidade, essas substâncias enquanto que a celulose tem menor capacidade para tal função; d) Troca catiônica; essa propriedade está relacionada à presença de fitatos e compostos fenólicos na fibra, os quais se ligam a minerais e eletrólitos impedindo, assim, a absorção intestinal desses micronutrientes.

As fibras alteram a função do trato gastrointestinal, tanto física como quimicamente, através das suas frações insolúvel e solúvel (Spiller, 1994; Scheneeman, 1994; Rosado & Diaz, 1995; Gidenne, 1994; Forsum et al., 1990; Alabaster et al., 1997). Enquanto as fibras insolúveis, atuando principalmente no intestino grosso, aceleram o trânsito intestinal e aumentam o volume fecal (Ryden, 1995; Sloan, 1995), as solúveis atrasam o esvaziamento gástrico e diminuem as ações enzimáticas digestivas, reduzindo a absorção intestinal e interferindo com funções endócrinas como diminuição da secreção de peptídeo inibidor da gastrina (GIP), de glucagon e insulina (Rosado & Diaz, 1995; Johansen et al., 1996).

O tamanho da partícula da fibra também contribui para a diversidade dos efeitos fisiológicos causados por esse componente alimentar, uma vez que fibras insolúveis (grosseiramente moídas) foram mais eficazes em estimular a defecação do que aquelas

constituídas por partículas finas (Ellis & Davoud, 1991; McIntyre et al., 1997).

Assim, os países desenvolvidos, devido à evolução tecnológica, proporcionam alimentos altamente refinados para consumo; isto resulta em tempo de trânsito intestinal mais lento e menor volume fecal, podendo levar à constipação intestinal. A recomendação, óbvia nesse caso, é a ingestão de dietas ricas em fibras insolúveis constituídas por partículas grandes (Heller et al., 1980).

As alterações morfológicas intestinais causadas pelas fibras podem comprometer a absorção da glicose e de outros nutrientes, pelo fato de induzirem um espessamento da mucosa intestinal (Schwartz & Levine, 1980; Cardoso, 1998) e/ou reduzirem o número de vilosidades através da descamação celular (Johnson & Gee, 1986; Areas, 1994). Tais fatos podem levar a alterações no peso e comprimento dos intestinos delgado e grosso, na secreção de muco e na flora intestinal (Vahouny et al. 1987). Embora dietas ricas em fibras possam estar relacionadas à hipertrofia das regiões mais distais do intestino delgado, a região duodenal geralmente apresenta alterações atróficas (Jacobs & Schneeman, 1981), o que foi também verificado por Areas (1994) utilizando a polpa de laranja sem a adição de goma guar, como fonte de fibra. Magri (1999), adicionando goma guar à polpa de laranja, verificou que o aumento da fração solúvel proporcionou menor discrepância no formato das vilosidades intestinais e aumentou significativamente o peso e o comprimento do intestino delgado.

B. ÚLCERA PÉPTICA

O primeiro médico a sustentar que o estômago humano continha ácido foi Paracelsus, no século XVI, sendo que na Grécia antiga o ácido era definido como um líquido amargo e azedo. Entretanto, foi Jean Baptiste Van Helmont, no século XVII, quem sugeriu que o excesso de ácido, sem a adequada neutralização, causava desconforto gástrico. Somente no século XIX, Tiedemann e Gmelin constataram separadamente que o ácido gástrico era o ácido clorídrico sugerindo, então, novas técnicas para detectar a acidez e pesquisar doenças digestivas. Em 1910, Schawarz fez a primeira publicação sobre úlcera péptica, onde postulava que: a) úlcera não ocorre na ausência de ácido; b) úlcera ocorre quando há desequilíbrio entre o poder autodigestivo do suco gástrico e a resistência da mucosa; c) úlcera é apenas um sintoma (Baron, 1987).

O processo de secreção gástrica pode ser melhor compreendido considerando-se suas fases interrelacionadas e superpostas. Dessa forma, na fase cefálica (onde os centros

nervosos são estimulados, via hipotálamo, em resposta à visão ou ao aroma do alimento seguido de mastigação e deglutição), há indução de estímulo colinérgico do estômago e intestinos, e potencialização da liberação de gastrina - estimulante da secreção ácida. A fase gástrica ocorre quando o alimento está presente no estômago (principalmente aminoácidos ou peptídeos) estimulando receptores de estiramento e quimiorreceptores, aumentando o volume de secreção e a concentração de ácido clorídrico. A fase intestinal, por sua vez, ocorre devido a chegada do produto digestivo no intestino estimulando, então, quimiorreceptores e neurorreceptores para liberação de hormônios adicionais. Neste ponto, a secreção de ácido clorídrico no estômago pode chegar ao fim, provavelmente devido à ação de quimiorreceptores estimulados por gordura e ácido no duodeno (Brooks, 1985; Nicholl et al., 1985; Baron, 1987).

O ácido clorídrico é secretado pelas células parietais e o pepsinogênio pelas células principais zimogênicas, ambas localizadas no fundo e no corpo do estômago. Enquanto as células de gastrina estão presentes no antro, o restante da mucosa gástrica compõe-se de glândulas cárdicas e pilóricas, as quais contêm principalmente células secretoras de muco (Baron, 1987; Wolfe & Soll, 1988; Sachs, 2003).

A regulação da secreção ácida por células endócrinas gástricas envolve interações positivas e negativas entre as células G no antro, célula ECL ("enterocromafin like") na mucosa gástrica e células D no fundo e antro do estômago. A gastrina liberada pela célula G e a acetilcolina liberada a partir do nervo vago (Loewi, 1921) estimulam a célula ECL a liberar histamina. A somatostatina, contida nas células D, inibe a gastrina e, conseqüentemente, a estimulação da secreção ácida através de sua ligação às células ECL. Já foi claramente demonstrada a inibição ácida obtida com antagonistas específicos – atropina e agentes antimuscarínicos no caso da acetilcolina; cimetidina e antagonistas H₂ no caso da histamina (Lind et al., 1983; Hirschowitz et al., 1995).

As células da mucosa gástrica são cobertas, em sua face luminal, por uma fina camada de glicoproteína e polissacarídeos, que atuam como primeira barreira de defesa, enquanto que o muco age como segunda barreira, prevenindo a difusão de íons hidrogênio da luz do estômago para o espaço intersticial e a passagem de íons sódio em direção oposta. O muco, que é uma mistura viscosa de secreções glandulares, fragmentos de células mucosas, leucócitos livres e sais inorgânicos, age como barreira seletiva juntamente com o bicarbonato de sódio secretado pelas células mucosas, neutralizando íons hidrogênio que penetram nesta barreira.

A intensidade de neutralização ácida pelo bicarbonato depende, em parte, de fatores

mecânicos como a motilidade do estômago e duodeno (Forte, 1986; Sanioto, 1991; Kutchai, 1996). Além disso, as células da mucosa gástrica também secretam prostaglandinas que exercem papel protetor da mucosa. A maior parte da prostaglandina liberada pela mucosa gástrica humana parece ser do tipo E₂, chamada de PGE₂. A propriedade citoprotetora das prostaglandinas deve-se aos seus efeitos sobre o transporte de sódio para as células da mucosa fazendo com que: a) acumule AMP cíclico nas células não parietais mantendo o contínuo transporte de sódio para as células; b) estimule a secreção de muco; c) aumente o fluxo sangüíneo na mucosa mantendo sua integridade; d) promova renovação celular provavelmente por inibir a habilidade dos agentes agressores em interferir na síntese de DNA nas próprias células (Eberhart & Dubois, 1995; Tabata et al., 1996).

O efeito dos alimentos sobre a secreção ou hipersecreção ácida é de interesse devido ao papel da dieta no desenvolvimento da úlcera péptica (Brooks, 1985).

Em geral, alimentos protéicos são estimulantes da secreção ácida, mas atuam também como tampão neutralizando parte do ácido na luz gástrica. Enquanto as gorduras têm efeito inibitório sobre a secreção ácida, os carboidratos têm efeito obscuro já que, quando infundidos intragastricamente, apresentam a mesma influência estimulante das soluções salinas; entretanto, quando infundidos intraduodenalmente, inibem a secreção ácida (Brooks, 1985).

A úlcera péptica é uma lesão circunscrita à membrana mucosa que penetra até a camada muscular e que ocorre em áreas banhadas por ácido clorídrico e pepsina. Elas estão geralmente localizadas nos primeiros centímetros do duodeno e ao longo da pequena curvatura do estômago. As úlceras duodenais são quase sempre benignas, enquanto que algumas úlceras gástricas podem ser malignas (Baron, 1987).

À medida que a úlcera cicatriza, espontaneamente ou em resposta ao tratamento, a camada muscular permanece com cicatrização incompleta pois as glândulas de Brunner secretoras de urogastrona, não se regeneram e fazem com que haja predisposição às reincidências (Baron, 1987).

As úlceras duodenais localizam-se, freqüentemente, em pontos onde a musculatura subjacente está submetida a esforço excepcional, ao passo que as úlceras gástricas localizam-se em várias regiões do estômago, podendo estar associadas a diferentes padrões secretórios. Geralmente, as úlceras junto ao piloro tendem a aumentar o volume de secreção gástrica e da acidez titulável enquanto que úlceras no corpo do estômago estão associadas à secreção ácida reduzida com aumento de secreções alcalinas (Baron, 1987).

Por outro lado, a úlcera por estresse é definida como uma lesão aguda gástrica ou duodenal, única ou múltipla, relacionada a traumatismos, queimaduras, cirurgias, choque ou infecção grave. Em geral, são erosões e não propriamente úlceras, visto que não penetram na camada muscular sob a mucosa (Baron, 1987).

Vários são os mecanismos envolvidos na etiologia da úlcera péptica. São eles: a) refluxo do conteúdo duodenal causando úlcera gástrica devido à ação dos sais biliares que rompem a barreira gástrica mucoprotetora; b) esvaziamento gástrico acelerado que faz com que a mucosa duodenal seja atacada pelo ácido gástrico que não foi devidamente neutralizado; c) supressão de muco ou bicarbonato que permite que o ácido clorídrico e a pepsina atuem livremente sobre a superfície do estômago; d) presença de agonistas alfa-adrenérgicos, como a noradrenalina, que produz vasoconstrição impedindo a retirada do ácido coletado e contraindo os esfíncteres mantendo o ácido no estômago e diminuindo a secreção de bicarbonato (Sanioto, 1991; Kutchai, 1996; Wallace & Granger, 1996).

Os custos inerentes à úlcera péptica são tanto diretos (hospitalização, honorários médicos e de outros profissionais da saúde, medicamentos, cirurgia) quanto indiretos (perda da capacidade produtiva e dos ganhos profissionais). Nos Estados Unidos, por exemplo, foram gastos no ano de 1992, US\$ 4 bilhões em drogas para o tratamento desta patologia (Alper, 1993).

O mercado mundial tem estudado substâncias potencialmente úteis contra a úlcera péptica, como também procurado esclarecer a etiologia desta patologia (Sonnenberg, 1985; McIntosh et al., 1991; Alper, 1993; Petersen et al., 1995).

C. FIBRAS ALIMENTARES E ÚLCERA PÉPTICA

Dentre as doenças do trato gastrointestinal a úlcera péptica, que inclui tanto a duodenal quanto a gástrica, é a mais comum. De acordo com Katsura et al. (1991) e Szabo et al. (1995) as úlceras pépticas resultam do desequilíbrio entre fatores defensivos (muco e bicarbonato) e agentes agressivos (ácido clorídrico, pepsina e fator intrínseco) da mucosa gástrica.

A etiologia da úlcera péptica está associada a fatores sócio-econômicos, culturais, ambientais e antropométricos, além dos efeitos do fumo, estresse, alimentação e presença da bactéria *H. pylori* (Kurata, 1989; Taylor & Blaser, 1991; Lam, 1994; Hirschowitz, 1995; Aldoori et al., 1997^a).

A úlcera duodenal apresenta incidência similar entre homens e mulheres (Kurata,

1991) e tem diminuído em países ocidentais (Moshal et al., 1981, Ramirez Ramos et al., 2003). Entretanto, as complicações por hemorragias, perfurações e mortes têm se mantido constante (Kurata, 1991; Bloom, 1991, Lundell, 2003; Tangmankongworakoon et al., 2003).

A participação da *H. pylori* na etiologia de 75% das úlceras duodenais, não tem sido verificada, com a mesma intensidade, na úlcera gástrica. Tal fato leva a crer que existam fatores predisponentes, que atuam em conjunto com aqueles anteriormente citados, para a redução da defesa da mucosa gástrica (Taylor & Blaser, 1991; Nomura et al. 1994; Hirschowitz, 1995).

Devido à intolerância alimentar apresentada por portadores de úlcera péptica, Lenhartz (1901) sugeriu a importância de refeições com pequenas quantidades de alimentos, porém mais freqüentes, para atenuar a sintomatologia. Posteriormente, foram introduzidas modificações nutricionais como, dieta à base de leite, ovos, cremes e outros alimentos não irritativos à mucosa gástrica (Berstad, 1987). Entretanto, não foi observado efeito protetor da ingestão de leite e frutas na melhoria dos sintomas provocados pela úlcera péptica (Kato et al., 1992). Outros pesquisadores sugeriram ainda a ingestão de ácido linolênico (Grant et al., 1990; Hollander & Tarnawsky, 1991) e menor consumo de açúcares (Katschinski et al., 1990), como medidas complementares no tratamento das úlceras pépticas.

A utilização de fibras no tratamento de úlceras, concomitante ao uso de antiácido, não apresentou efeitos fisiológicos significativos, embora tenha melhorado o quadro de constipação intestinal (Rydning & Berstad, 1985; Rydning et al., 1986; Rydning, 1987). Entretanto, Malhotra (1978), Rydning et al. (1982) e Tadesse (1982 e 1986) verificaram que as fibras alimentares reduziram a acidez gástrica em indivíduos diabéticos e saudáveis, embora não tenham apresentado efeito significativo no volume da secreção gástrica. Esses autores atribuíram tal efeito ao fato das fibras ligarem-se a diferentes ácidos atenuando, assim, as conseqüências do processo ulcerativo (Shneeman, 1986; Thibault et al., 1992; Aldoori et al., 1997b).

A capacidade protetora das fibras solúveis foi verificada com goma guar, observando-se redução do conteúdo ácido total, da acidez do suco gástrico e da velocidade de esvaziamento gástrico (entre 60 e 120 minutos após a refeição), em indivíduos portadores de úlcera duodenal. Estes efeitos, provavelmente, devem-se à alta viscosidade apresentada por este tipo de fibra (Harju, 1984; Harju & Larmi, 1985). Por outro lado, Dunjic et al. (1993), estudando a pectina da banana verde em ratos, observaram que esta fibra solúvel pode proteger a mucosa gástrica por aumentar a camada de muco. Efeito

semelhante foi obtido por Souza Brito et al. (1997), ao estudarem a banana verde como agente antiulcerogênico em ratos.

2. OBJETIVOS

Tendo em vista a ação das fibras alimentares na úlcera péptica e os resultados anteriormente obtidos com a polpa de laranja e com a mistura polpa de laranja/ goma guar como fontes de fibra na dieta de animais diabéticos e hipercolesterolêmicos, nosso trabalho tem os seguintes objetivos:

- a) verificar os efeitos antiulcerogênicos da polpa de laranja, da mistura polpa de laranja / goma guar e da goma guar em modelos experimentais (agudos e crônicos) de úlcera induzida por diferentes agentes (químicos e físicos) em ratos Wistar adultos.
- b) avaliar os possíveis mecanismos de ação envolvidos com a atividade antiulcerogênica da polpa de laranja, da mistura polpa de laranja/ goma guar e da goma guar, utilizando modelos experimentais diversos tais como produção de muco citoprotetor, prostaglandinas, gastrina e somatostatina.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Preparação das fontes de fibras alimentares

As fontes de fibras foram dissolvidas em solução salina (0,9%), na concentração de 160 mg/Kg de peso corporal (Dunjic et al., 1993), na administração aguda de fibras alimentares.

A polpa de laranja (PL), constituída pelas vesículas que armazenam o suco e a membrana que separa as vesículas em gomos (figura 1), foi fornecida, na forma de pó, pela CITROSUCO PAULISTA S.A., Limeira, São Paulo, Brasil. A goma guar (GG), leguminosa cultivada na Índia, derivada do endosperma da *Cyamopsis tetragonoloba* (L.) Taub, é uma galactomanana (contém D-galactose e D-mannose, na proporção 1:2), foi adquirida na Novomar Distribuidora Ltda., Marília, São Paulo, Brasil, também na forma de pó.

A mistura polpa de laranja/ goma guar (PLG) foi preparada adicionando-se 100 g da polpa de laranja a 40 g de goma guar, aumentando assim a fração solúvel da polpa de laranja sem alterar significativamente a quantidade de fibra total da mesma.

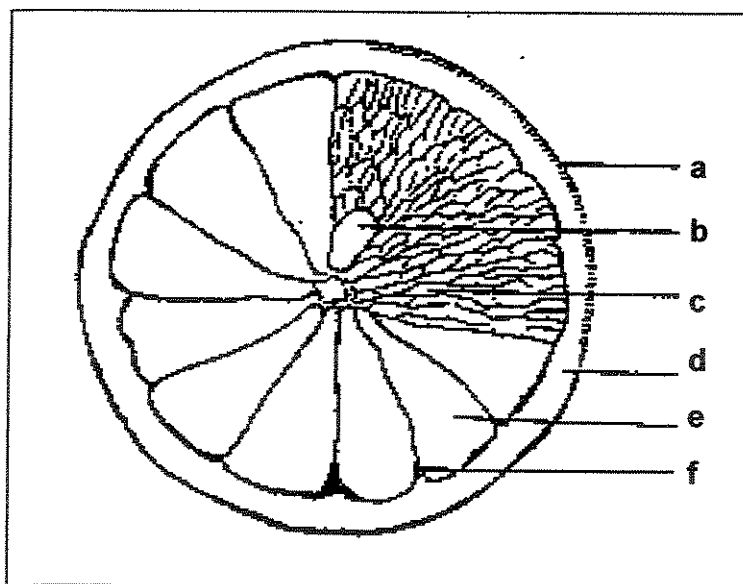


Figura 1: Secção transversal de uma laranja: a) glândula de óleo essencial; b) semente; c) vesícula de suco; d) albedo; e) polpa; f) membrana (adaptado de Huet, 1991).

Caracterização química das fontes de fibras estudadas

a) Teores de fontes de fibras

Os teores de fibra solúvel (Fas), insolúvel (FAI) e fibra total (FAT) dos componentes alimentares PL, GG e PLG foram determinados após eliminação do amido e da proteína, através da hidrólise enzimática e posterior precipitado das fibras solúveis na presença de etanol a 78%, segundo Prosky et al. (1984) e Cunniff (1998), método 985.29.

$\% \text{ FAT} = \frac{\text{RP} - \text{P} - \text{C} - \text{BT}}{m} \times 100$	RT= Média do Resíduo Total da Amostra (mg)
	P= Média de Proteína do RT (mg)
	C= Média de Cinzas do RT (mg)
$\text{BT} = \text{RT}_B - \text{P}_B - \text{C}_B$	m= Média do Peso das Amostras (mg)
	RT _B = Média do Resíduo Total do Branco (mg)
	P _B = Média de Proteína no RT _B (mg)
	C _B = Média de Cinzas no RT _B (mg)

$\% \text{ FAI} = \frac{\text{RI} - \text{P} - \text{C} - \text{BI}}{m} \times 100$	RI= Média do Resíduo Insolúvel da amostra (mg)
	RI _B = Média do Resíduo Insolúvel do Branco (mg)
$\text{BI} = \text{RI}_B - \text{P}_B - \text{C}_B$	P _B = Média de Proteína no RI _B (mg)
	C _B = Média de Cinzas no RI _B (mg)

$\% \text{ FAS} = \frac{\text{RS} - \text{P} - \text{C} - \text{BS}}{m} \times 100$	RS= Média do Resíduo Solúvel da amostra (mg)
	RI _B = Média do Resíduo Insolúvel do Branco (mg)
$\text{BS} = \text{RS}_B - \text{P}_B - \text{C}_B$	P _B = Média de Proteína no RS _B (mg)
	C _B = Média de Cinzas no RS _B (mg)

b) Proteínas

Foi determinado o teor de nitrogênio total através do método Micro-Kjeldahl, procedimento 46-12 da AACC (1976), utilizando-se como catalisadores sulfato de cobre, sulfato de potássio e dióxido de titânio. A porcentagem de nitrogênio é comumente multiplicada pelo fator 6,25 para expressá-la como proteína.

$$\% \text{ de proteínas} = \frac{\text{volume de ácido clorídrico} \times \text{Normalidade} \times 0,0124 \times 6,25 \times 100}{\text{g da amostra}}$$

c) Lipídios

A dosagem de lipídios foi feita segundo o método 30-25 da AACC (1976), por extração sem aquecimento, utilizando clorofórmio como solvente, metanol para facilitar o embebedimento da amostra e desfazer ligações lipídeo-proteína, e água (1:2:0,8 e 2:2:1,8 antes e após a diluição, respectivamente).

$$\% \text{ Lipídes Totais} = \frac{\text{Peso dos Lipídes} \times 4 \times 100}{\text{peso da amostra}}$$

d) Açúcares totais

Os açúcares totais foram determinados através de método colorimétrico utilizando fenol e ácido sulfúrico, como descrito por Dubois et al (1956).

$$\% \text{ Carboidratos} = 100 - (\% \text{ Proteína} + \% \text{ Umidade} + \% \text{ Cinza} + \% \text{ Gordura})$$

e) Umidade

Determinou-se o teor de umidade de acordo com o procedimento 14.004 da AOAC (1975), sendo que as amostras foram colocadas em estufa a 100° C durante seis horas.

$$\% \text{ Sólidos} = \frac{(\text{Peso sólidos c/ cadinho} - \text{cadinho}) \times 100}{\text{peso da amostra}}$$

$$\% \text{ Umidade} = 100\% - \% \text{ Sólidos}$$

f) Cinza

O teor de cinza foi obtido segundo o procedimento 14.006 da AOAC (1975).

$$\% \text{ Cinzas} = \frac{(\text{Peso da cinza c/ cadinho} - \text{peso do cadinho}) \times 100}{\text{peso da amostra}}$$

3.3. Propriedades físico - químicas das fontes de fibras

a) Granulometria

A granulometria foi determinada através de peneiragem de 100 gramas de amostra por 20 minutos usando agitador Produtest com peneiras de 10, 20, 32, 60, 80 e 100 mesh. O conteúdo das peneiras foi pesado para verificação da quantidade retida em cada uma delas, em relação ao peso total da amostra.

b) Densidade aparente

A densidade aparente foi determinada segundo o procedimento descrito por Parrot & Trall (1978).

c) Capacidade de hidratação

A capacidade de hidratação foi determinada de acordo com a metodologia desenvolvida por Robertson & Eastwood (1981).

d) Viscosidade

A viscosidade das fontes de fibras PL, GG e PLG foi determinada em reômetro Brookfield, modelo DV III LV, utilizando spindle T-A e SC4-18. As medidas foram realizadas em solução a 0,5% de cada fonte de fibra em 600 mL de água destilada, em temperatura de 36° C.

3.4. Drogas

Foram utilizadas: indometacina, etanol absoluto e cisteamina (Sigma Chemical Co, U.S.A.), lansoprasol e cimetidina. Todas as drogas foram preparadas imediatamente antes da administração nos animais.

Para análise de gastrina e somatostatina foram utilizados kits de radioimunoensaio GASK-PR (Cis bio international), e Euria-Somatostatin CAT.NO.RB 306 (Euor-Diagnostica), respectivamente. Já para dosagem de prostaglandina, o kit utilizado foi de ensaio imuno enzimático (EIA) RPN 222 (Amersham Biosciences).

3.5. Procedimentos Experimentais

a) Animais

Foram utilizados ratos Wistar, machos, adultos, provenientes do Centro Bioterismo da Universidade Estadual de Campinas (CEMIB/UNICAMP), com peso corporal de, aproximadamente, 250 gramas.

Os animais foram mantidos em duas condições distintas de administração das fibras:

a) administração crônica, onde os animais permaneceram durante 28 dias, em gaiolas coletivas e submetidos à dieta padronizada para ratos (Reeves et al., 1993), variando-se apenas o teor das fontes de fibras em estudo, em detrimento do amido. A caseína foi utilizada como fonte protéica;

b) administração aguda, onde os animais foram mantidos em gaiolas metabólicas individuais e submetidos à dieta industrializada (Nuvilab CR-1[®]), recebendo 160 mg/Kg da fonte de fibra através de gavagem (Dunjic et al., 1993), antes do agente indutor de úlcera.

Em ambos os casos, os animais tiveram acesso livre à água. O ambiente apresentou-se com temperatura média de $22 \pm 1^\circ \text{C}$ e ciclo claro-escuro controlado de 12 horas.

Todos os protocolos experimentais realizados foram submetidos à análise pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal do Instituto de Biologia (CEEA/IB) da UNICAMP, onde foram aprovados recebendo certificado nº 142-1.

b) Composição das dietas

As dietas foram preparadas conforme especificado na tabela 1. As fibras PL, GG e PLG foram adicionadas em detrimento do amido (Cruz & Jokl, 1986); a caseína foi utilizada como fonte protéica. Nas tabelas 2 e 3 estão apresentados, respectivamente, os componentes das misturas salina e vitamínica acrescentadas às dietas controle, PL, GG e PLG.

Tabela 1. Composição das dietas utilizadas no ensaio biológico (g/100g).

COMPONENTES	AIN-93 (C)	PL	GG	PLG	NUV
Caseína (*)	20,00	20,00	20,00	20,00	***
Óleo de soja	7,00	7,00	7,00	7,00	***
Mistura salina	3,50	3,50	3,50	3,50	***
Mistura vitamínica	1,00	1,00	1,00	1,00	***
Amido de milho	39,75	19,75	19,75	19,75	***
Dextrina	13,20	13,20	13,20	13,20	***
Sacarose	10,00	10,00	10,00	10,00	***
Celulose	5,00	5,00	5,00	5,00	***
Cistina	0,30	0,30	0,30	0,30	***
Colina	0,25	0,25	0,25	0,25	***
Fonte de fibras	0	20,00	20,00	20,00	***
Calorias (Kcal)**	428,14	450,15	451,57	461,59	362,1

(*) % de proteína = %N x 6,25.

(**) dados obtidos com 1,2g das amostras em calorímetro isoperibol (PARR 1261) com bomba de oxigênio (PARR 1108)

(***) composição básica do produto segundo fabricante: 12,5% umidade (máx), 22,0% proteína bruta (mín), 4,0% extrato etéreo (mín), 10,0% matéria mineral (máx), 8,0% matéria fibrosa (máx), 1,4% cálcio (máx), 0,6% fósforo (mín), 10 mg cobre, 1,5 mg cobalto, 50 mg ferro, 2 mg iodo, 60 mg manganês, 0,05 mg selênio, 60 mg zinco, 100 mg lisina, 300 mg metionina, 100 mg antioxidante, 25.200 UI vitamina A, 2.100 UI vitamina D₃, 14,4 mg vitamina B₁, 60 mcg vitamina B₁₂, 11 mg vitamina B₂, 12 mg vitamina B₆, 60 mg vitamina E, 12,5 mg vitamina K₃, 60 mg niacina, 0,26 mg biotina, 6 mg ácido fólico, 112 mg ácido pantotênico, 1.100 mg colina.

Tabela 2. Composição da mistura salina (Rogers e Harper, 1965).

COMPONENTES	g %
Molibdato de amônio - (NH ₄) ₆ Mo7029.4 H ₂ O	0,0030
Carbonato de cálcio - CaCO ₃	29,2975
Fosfato de cálcio - CaHPO ₄	0,4300
Sulfato cúprico - CuSO ₄ ⁺³	0,1560
Citrato férrico - Fe +(C ₆ H ₈)7.H ₂ O) _n	0,6200
Sulfato de magnésio - MgSO ₄ . 7H ₂ O	9,9800
Sulfato de manganês - MnSO ₄ .H ₂ O	0,1210
Iodeto de potássio - KI	0,0005
Fosfato de potássio - K ₂ HPO ₄	34,3100
Cloreto de sódio - NaCl	25,0600
Selenito de sódio - Na ₂ SeO ₃	0,0020
Cloreto de zinco - ZnCl ₂	0,0200

Tabela 3. Composição da mistura vitamínica (NBC, 1977 e 1978).

COMPONENTES	mg (*)
Vitamina A	90,000
Vitamina D	10,000
Biotina	2,00
Vitamina E	500,00
Vitamina K	225,00
Vitamina B6	100,00
Vitamina B12	0,13
Inositol	500,00
Niacina	450,00
Riboflavina	100,00
Cloridrato de tiamina	100,00
Ácido fólico	9,00
Pantotenato de cálcio	300,00
Ácido p-aminobenzóico	500,00
Cloridrato de colina	7.500,00
Ácido ascórbico	4.500,00
Dextrose para 100 g	85113,90

(*) Exceto para vitaminas A e D, que estão em unidades internacionais.

c) Grupos Experimentais

1. Administração Crônica

Os animais foram distribuídos, ao acaso, sendo que o número de animais variou de acordo com o modelo de úlcera, de 8 a 10 animais, alimentados por 28 dias com a dieta controle acrescida com 20% de PL, ou GG ou PLG. Tanto a dieta quanto a água foram fornecidas *ad libitum*. Para a indução dos modelos de úlcera os animais foram submetidos a jejum de 24 horas, com água *ad libitum*.

Na úlcera por ácido acético, durante 14 dias após a indução, os animais foram submetidos à dieta AIN-93 contendo as fontes de fibras em estudo.

2. Administração Aguda

Os animais foram distribuídos, ao acaso, em grupos de 5 a 8 animais cada, alimentados por 28 dias com ração Nuvlab (Nuv). Para a indução dos modelos de úlcera os animais foram submetidos a jejum de 24 horas, com água *ad libitum*. As fontes de fibras

foram fornecidas através de gavagem, 60 minutos antes da indução da úlcera pelos diferentes agentes, na dose de 160 mg/Kg de peso corporal (Dunjic et al. 1993). Os experimentos foram sempre realizados contando, adicionalmente, com um grupo controle (Nuv), que só recebeu o agente indutor da úlcera após pré-tratamento com o veículo (salina), utilizado na dissolução das fontes de fibras.

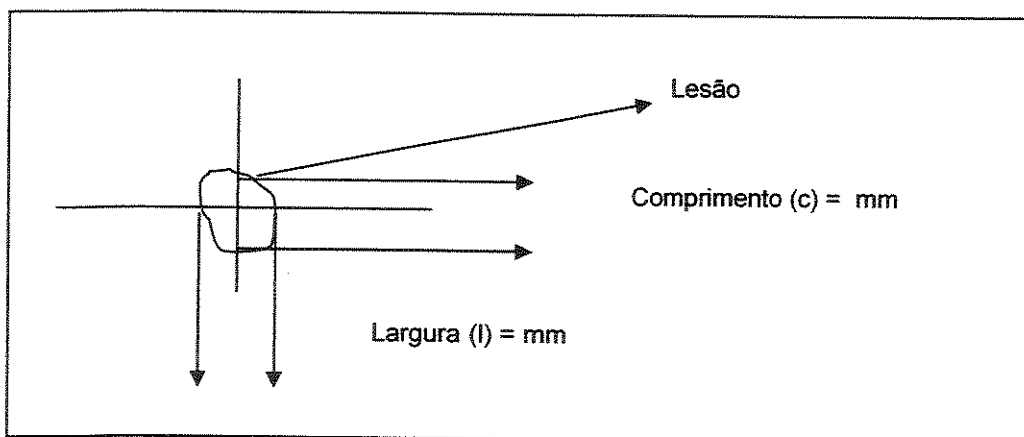
d) Atividade Antiulcerogênica

1. Lesões Gástricas

Nas induções de úlcera gástrica as lesões foram contadas e classificadas, de acordo com a severidade, sendo divididas em lesões do nível 1 (pontos hemorrágicos <1 mm), nível 2 (úlceras de 1 a 3 mm de extensão) e nível 3 (úlceras profundas > 3 mm de extensão), conforme descrito por Szelenyi & Thiemer (1978). Para cada grupo de tratamento foi calculado o Índice Ulcerativo (IU) de acordo com a equação abaixo:

$$IU = (n^{\circ} \text{ lesões } 1 \times 1) + (n^{\circ} \text{ lesões } 2 \times 2) + (n^{\circ} \text{ lesões } 3 \times 3)$$

Na úlcera induzida por ácido acético a área de lesão ulcerativa (ALU) representada a seguir, expressa em mm^2 foi o produto determinado através da medida do comprimento (c) pela da largura (l) da lesão, observando-se os dois maiores eixos em ângulo de 90° , com auxílio de um paquímetro digital Digimatic (Mitutoyo Corporation da Caliper-Japão)



$$\text{Área da Lesão Ulcerativa (ALU)} = (c) \cdot (l) = \text{mm}^2$$

O efeito de drogas sobre as lesões foi calculado pela fórmula:

$$(\%) \text{ da taxa de cura} = \frac{(\text{ALU}) \text{ C} - (\text{ALU}) \text{ T}}{(\text{ALU}) \text{ C}} \times 100$$

Onde: C = grupo controle

T = grupo tratado com dieta rica em fibras

Úlcera gástrica induzida por etanol

Grupos de 5 ratos/ cada foram tratados com 160 mg/Kg das fontes de fontes de fibras em estudo (PL, PLG e GG) uma hora antes da indução de lesão gástrica pela administração, via oral, de 1 ml de etanol absoluto (Morimoto et al., 1991). Trinta minutos após a administração do agente lesivo os animais foram sacrificados, os estômagos foram retirados e abertos no sentido da maior curvatura para contagem das lesões. As fontes de fibras não foram administradas uma hora antes da indução de lesão gástrica nos animais com administração crônica das fontes de fibras (n=7).

Análise dos parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico de ratos submetidos à ligadura do piloro

Os animais foram deixados em jejum por 48 horas e, então, anestesiados por injeção intramuscular de uma combinação de Copazine® (5 U/100 g de peso) e Francotar® (10 U/100 g de peso) para a cirurgia de ligação do piloro (Shay et al., 1945). As fibras foram administradas por via oral. Após 4 horas, os animais foram sacrificados e os estômagos removidos. A secreção gástrica foi coletada, centrifugada por 5 minutos a 3000 rpm e o volume do sobrenadante bem como o pH da solução foram determinados. As úlceras no estômago foram contadas e classificadas. Após determinação do pH em pHmêtro modelo Q 400 A, marca Quimis, e do volume da secreção gástrica, água destilada foi adicionada ao conteúdo gástrico até completar 10 mL e esta solução foi titulada com NaOH 0,05N, em bureta digital modelo EM, marca Hirschmam Laborgerate; usando-se fenolftaleína como indicador. A partir dos valores obtidos na titulação foi calculada a concentração total de ácido em mg/ mL/4h, segundo a equação:

$$[\text{ácida total}] = \frac{\text{Fator } 1,825 \times \text{Vol. NaOH (mL)}}{\text{Vol. Gástrico (mL)}}$$

Úlcera gástrica induzida por ácido acético

Os animais foram anestesiados por injeção intramuscular de uma associação de Copazine® (5 U/100 g de peso) e Francotar® (10 U/100 g de peso). Foi feita uma incisão no abdome (aproximadamente 2 cm abaixo da apófise xifóide do animal) e a parede anterior do estômago foi exposta. Uma injeção de 0,05 mL de ácido acético a 30%, com auxílio de uma microseringa, foi feita na camada subserosa da junção do fundo com o antro (Takagi et al., 1969). Após a cirurgia, os animais foram mantidos em gaiolas metabólicas, com tratamento crônico das fontes de fibras, por 14 dias. A cimetidina (100 mg/Kg) foi administrada por via oral, após dois dias de tratamento, e por 14 dias consecutivos. Após este período, os animais foram sacrificados após jejum de 12 horas, e tiveram os estômagos retirados e abertos no sentido da maior curvatura para determinação da área de lesão (ALU) conforme previamente descrito.

Úlcera gástrica induzida por indometacina

Grupos de ratos (n=8) com tratamento agudo das fontes de fibras foram tratados com 160 mg/kg de PL, PLG e GG uma hora antes do agente lesivo, indometacina. No grupo de animais com administração crônica das fontes de fibras (n=8) após 30 dias de administração das dietas, os animais permaneceram em jejum por 24 horas antes da indometacina. O agente lesivo indometacina (30 mg/kg) foi dissolvido em bicarbonato de sódio 5% e administrado por via subcutânea (Hayden et al., 1978). Após 4 horas da indução, os animais foram sacrificados e tiveram os estômagos retirados e abertos no sentido da maior curvatura para contagem das lesões como descrito anteriormente.

2. Lesões Intestinais

Na indução de úlcera duodenal por cisteamina, a intensidade ulcerativa recebeu valores de acordo com a escala de 0 a 3, onde 0 = sem úlcera; 1 = lesão superficial da mucosa; 2 = necrose transmural; 3 = úlcera penetrante (no pâncreas ou fígado), conforme

descrito por Desai & Parmar (1994).

O índice de úlcera foi calculado através de um índice de ulceração médio (IUM), para verificar a qualidade da ulceração e sua margem de erro, sendo obtido pela *média dos índices de cada tratamento* (soma dos produtos da frequência de cada intensidade pela intensidade), dividido pelo número de ratos sobreviventes mais ou menos o *erro padrão* (valor tabelado $(t_{\alpha/2})$ vezes o *desvio padrão da amostra* dividido pela raiz quadrada do número de ratos vivos), onde o *desvio padrão da amostra* é a somatória dos produtos da frequência pelo quadrado da diferença entre a intensidade correspondente e a média do tratamento, dividido pelo número de animais vivos menos um.

Simbolicamente:

$$\text{Média de cada tratamento} \Rightarrow \bar{x} = \frac{\sum f_i * x_i}{n}; \quad \text{erro padrão} \Rightarrow \varepsilon = \frac{(t_{\alpha/2}) * s}{\sqrt{n}}$$

$$\text{Desvio padrão da amostra} \Rightarrow s = \frac{\sum f_i (x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

A área da lesão ulcerativa foi obtida segundo método de Makovec et al. (1999).

Úlcera duodenal induzida por cisteamina

A úlcera duodenal foi induzida por duas administrações de cisteamina hidrocloreídrica (400 mg/kg de peso corporal) em 19% de solução aquosa em intervalos de 4 horas (Szabo, 1978) nos animais com tratamento crônico (n=10) e agudo (n=9) das fontes de fibras em estudo. A droga padrão cimetidina (100 mg/kg), salina (10 ml/kg), foram administradas 30 minutos antes de cada dose de cisteamina, assim como as fontes de fibras, quando fornecidas sob forma aguda. Os animais foram sacrificados 24 horas após a primeira dose da cisteamina, e o duodeno foi retirado e aberto ao longo do lado antimesentérico. As lesões foram analisadas como descrito anteriormente (item Lesões Intestinais).

e) Determinação do Mecanismo de Ação Antiulcerogênica

1. Determinação da síntese de Prostaglandinas na mucosa gástrica

O experimento foi realizado segundo metodologia descrita por Curtis et al. (1995). Os animais pesando em média 180 g foram sacrificados, por deslocamento cervical trinta minutos após o tratamento com 160 mg/kg de PL, GG e PLG por sonda orogástrica, e 20 mg/kg de indometacina (inibidor da síntese de prostaglandinas), por via subcutânea. O estômago foi retirado e aberto, a mucosa raspada até sua total remoção. O conteúdo foi pesado e extensivamente picotado, sendo logo depois suspenso em uma solução de 1 mL de tampão sódio fosfato (10 mM; pH 7,4); esta solução permaneceu incubada a 37° C por um período de 20 minutos. A prostaglandina presente no tampão foi determinada por kit de ensaio imuno enzimático (RPN 222 – Amersham), em espectrofotômetro a 450 nm.

2. Determinação de muco aderido à parede gástrica

Os animais permaneceram em jejum por 24 horas. O grupo usado como controle positivo foi tratado com carbenoxolona 200 mg/kg, por via oral. Após 30 minutos do tratamento (tratamento agudo das fontes de fibras), grupos de animais (n=5) foram imobilizados em contêntores especiais e mantidos em câmara fria a uma temperatura de 4° C por um período de 4 horas (Levine, 1971) ou tiveram o piloro ligado (n=6) conforme descrito anteriormente. Nos animais com administração crônica das fontes de fibras (n=7) optou-se pelo método da ligadura do piloro, já que os parâmetros bioquímicos obtidos no referido método, foram significativos. Após o período de 4 horas, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical e os estômagos retirados e abertos no sentido da maior curvatura. A porção glandular do estômago foi separada, pesada e imersa por 2 horas em 10 mL de solução de Alcian blue (Raffatullah et al., 1990). O excesso de alcian blue foi removido lavando-se o estômago por duas vezes sucessivas com 7 mL de solução de sacarose 0,25 mol/L; a primeira por 15 minutos e a segunda por 45 minutos. O corante complexado ao muco aderido à parede gástrica foi extraído com 10 mL de cloreto de magnésio 0,5 mol/L, agitando-se intermitentemente por um minuto a cada 30 minutos durante 2 horas. A 4 mL da mistura foram adicionados 4 mL de éter etílico e então procedeu-se à agitação por 2 minutos. A emulsão obtida foi centrifugada por 10 minutos a 3600 rpm. O precipitado foi descartado. As absorbâncias foram lidas em espectrofotômetro

a 598 nm. A leitura foi feita após realização de uma curva padrão com várias concentrações de alcian blue. Os resultados foram expressos em μg de Alcian blue/mL/g de tecido.

3. Determinação de somatostatina e gastrina

Lesões gástricas foram induzidas por etanol (Morimoto et al., 1991). Os animais (n=5) foram tratados com solução salina 0.9% (10 mL/kg), 160 mg/kg de PL, GG e PLG (tratamento agudo), o grupo controle positivo com lansoprazol (30 mg/kg), 30 minutos antes de receberem o agente ulcerativo. Uma hora após a administração do etanol, o sangue foi coletado pela aorta abdominal e colocado em tubos contendo EDTA. O sangue coletado foi centrifugado a 3000 rpm por 15 minutos e o plasma obtido de cada amostra foi armazenado em freezer a -20°C até a realização dos ensaios de gastrina e somatostatina.

A dosagem da gastrina no plasma dos animais foi realizada de acordo com Slingerland et al. (1984), usando um kit de radioimunoensaio CIS bio International. A radioatividade residual ligada aos tubos foi medida em contador de cintilação gama (Beckman, modelo G5500) por 1 minuto.

A dosagem da somatostatina no plasma dos animais foi realizada de acordo com Arimura et al. (1978), usando um kit de radioimunoensaio Euris Somatostatin (Eurodiagnóstica). A radioatividade residual ligada aos tubos foi medida em contador de cintilação gama (Beckman, modelo G5500) no tempo de 2-4 minutos.

f) Procedimento Histológico

Segmentos de 40 milímetros do estômago, do duodeno e do intestino grosso de ratos alimentados durante 30 dias com as fontes de fibras em estudo, foram analisados histologicamente segundo metodologia descrita por Brown et al. (1979). Após remoção cirúrgica, os segmentos foram lavados em solução salina 0,9% e fixados em Boin (24 horas), sendo então preparados para inclusão e microtomia em parafina. Os cortes foram corados por tricrômio de Masson.

A morfometria dos órgãos foi feita em Microscópio Leica (modelo 551505), sendo as imagens capturadas e analisadas através do programa Software Image Pro-Plus (Midia Cybernetics, 1996, Silver Spring, MD). Inicialmente, utilizou-se objetiva 20 para verificar o panorama da imagem; os detalhes das imagens foram observados com objetivas 40. Para análise do perfil de espessura e contagem de células, das camadas gastrointestinais,

utilizou-se a objetiva 40. A contagem das células foi realizada sempre em área de mesmo tamanho (632 μm^2). Foram utilizados 6 animais para cada grupo de dietas (PL, GG, PLG, AIN-93) e cada lâmina teve 3 imagens capturadas para análise.

Os cortes foram analisados de acordo com o Atlas Histológico de Ratos, encontrado no site <http://www.deltagen.com/histologyatlas/HistologyAtlas.html>.

Para análise das células secretoras de muco, os cortes foram corados em ácido periódico – Schiff (P.A.S.) e para remover o glicogênio nos cortes, as lâminas foram tratadas com diastase 1% a 37° C por 1 hora; para a remoção de lipídios dos cortes, as lâminas foram tratadas com desoxicolato de sódio 2% a 47° C por 2 horas.

g) Avaliação da Ansiedade

Os animais foram distribuídos em 5 grupos (n=10), mantidos em gaiolas coletivas, alimentados por 28 dias, com ração Nuvlab (grupo Nuv), com a dieta AIN – 93 (grupo C), e com as dietas contendo as fontes de fibras estudadas, constituindo os grupos PL, GG e PLG. Para análise da ansiedade (Almeida et al., 1993) foi utilizado aparelho labirinto de cruz elevada (LCE), que consiste em um aparato de madeira apresentando 2 braços abertos e 2 braços fechados (50 x 10 cm), sendo que os 2 braços fechados apresentam paredes de 40 cm de altura. Para evitar quedas, os braços abertos são circundados por uma barra de acrílico com 1 cm de altura. Todo o aparato é suspenso 50 cm do solo (figura 2). O labirinto foi localizado em uma sala experimental com iluminação central de 40 Lux. Os animais foram colocados individualmente no centro do LCE, com a cabeça direcionada para um dos braços fechados do labirinto. O tempo de permanência do animal no aparelho foi de 5 min, em uma única tentativa. Foram analisados os tempos de permanência nos braços abertos e fechados, números de entradas nos braços abertos e fechados e o índice de locomoção. A entrada nos braços somente foi considerada no momento em que o animal colocou as 4 patas no mesmo.

Os experimentos foram filmados através de uma câmara de vídeo Panasonic Modelo (VHS AG 450). O experimentador, ao colocar o animal no LCE, afastava-se imediatamente permanecendo em uma sala contígua de onde o animal poderia ser visualizado. Foram registradas as latências das respostas de fuga com um cronômetro digital.

1. RESULTADOS

4.1. Características químicas e físico-químicas das fontes de fibras

A substituição do amido de milho, fonte de carboidrato e responsável pelo fornecimento de energia (68,84 Kcal/ 20g de dieta) (Franco, 1986) pelas fontes de fibras PL, GG e PLG, não comprometeu o valor nutricional da dieta consumida pelos grupos de animais, com consumo médio estimado para os ratos adultos de laboratório de 12 a 15 g/dia (Saiz et al., 1983) é equivalente em calorias (60,8 Kcal; 61,0 Kcal; 62,3 Kcal, respectivamente) em relação ao controle (57,8 Kcal) (tabela 1).

Os teores de fibras da PL, GG e da PLG encontram-se na tabela 4. Observou-se elevado teor de fibra total (71,1%, 82,6% e 76,1%, respectivamente) com predominância da fração solúvel (38,9%, 75% e 43,5%, respectivamente) sobre a insolúvel (32,2%, 7,6% e 32,2%, respectivamente).

Tabela 4. Composição química das fontes de fibras alimentares (g/100g).

COMPONENTES	Fontes de fibras alimentares		
	PL	GG	PLG
Proteína	10,7	2,16	8,26
Lipídios	1,20	0,78	1,08
Açúcares solúveis totais	9,90	*	2,60
Fibra Alimentar Solúvel (FAS)	38,9	75,00	43,54
Fibra Alimentar Insolúvel (FAI)	32,2	7,60	32,58
Fibra Alimentar Total (FAT)	71,1	82,60	76,12
Umidade	5,90	9,55	5,00
Cinza	2,30	0,54	1,70

(*) não aplicável

Devido ao fato da PL, GG e PLG serem fontes de fibras não purificadas e apresentarem macronutrientes (proteínas, açúcares e lipídios) em sua composição cujas porcentagens encontram-se quantificados na tabela 5, tal fato provocou acréscimo cerca de 30 Kcal/ 100g de dieta em relação à dieta controle (AIN-93).

Tabela 5. Distribuição percentual dos tamanhos das partículas (10-60 mesh: > 200 μ ; 80-fundo < 200 μ); densidade aparente (g/mL); capacidade de hidratação (g de água/g de material seco); viscosidade (cP).

COMPONENTES	Fontes de fibras alimentares		
	PL	GG	PLG
Tamanho (>200 μ)	70,2	1,28	10,3
Tamanho (<200 μ)	29,8	98,61	89,7
Densidade aparente	0,46	0,83	0,17
Capacidade de hidratação	8,61	0,14	16,3
Viscosidade	1,25*	110,0**	4,25*

(*) spindle SC4-18, 100 rpm, 36°, (**) spindle T-A, 10 rpm, 36°

A tabela 5 contém as propriedades físico-químicas das fontes de fibras. Observou-se que PL é constituída de partículas de tamanho médio (200 a 500 μ m), enquanto GG apresenta predominância de partículas de tamanho pequeno (menor que 200 μ m). por outro lado, a adição de GG à PL alterou a distribuição percentual do tamanho dos grânulos ocorrendo, assim, predominância das partículas pequenas, o que contribuiu para o aumento da capacidade de hidratação. A celulose e a hemicelulose presentes na fração insolúvel da PLG, contém acentuada capacidade de absorver água (Parrot & Thrall, 1978) e associadas à hidrofiliçidade das substâncias pécticas e gomas presentes na fração solúvel (Prosky et al., 1984) proporcionaram retenção de água entre as partículas, e podendo formar um gel coloidal no trato gastrointestinal. A goma guar apresentou viscosidade extremamente alta, impossibilitando que a mesma fosse determinada no spindle SC4-18. Assim, sua viscosidade foi determinada no spindle T-A variando-se a rpm de 30 a 130 a fim de se manter o torque na faixa de 10 à 100%, recomendado para tal medida. Observou-se que a adição da GG à PL proporcionou aumento significativo da viscosidade da PLG.

Em resumo, PL, GG e PLG apresentaram predominância da fração solúvel sobre a insolúvel, satisfazendo um dos objetivos deste trabalho que foi proporcionar fontes alternativas de fibras que apresentassem alta capacidade de hidratação e alta viscosidade, que pudessem ser utilizadas como componente alimentar na terapia da úlcera péptica.

4.2. Administração Crônica de Fibras

a) Úlcera gástrica por etanol

A tabela 6 apresenta os dados da administração total das dietas, o ganho de peso e o peso fecal fresco, dos animais mantidos com dieta sem adição (grupo C) e com adição da polpa de laranja (grupo PL), goma guar (grupo GG) e polpa de laranja/goma guar (grupo PLG).

Observou-se que os animais que consumiram PL, GG e PLG diminuíram, significativamente, a ingestão alimentar enquanto apenas GG inibiu, significativamente, o ganho de peso dos animais em relação aos respectivos controles. Por outro lado, como esperado, a PL aumentou significativamente o peso fecal fresco quando comparado aos valores obtidos para o controle.

Os resultados do índice de lesões ulcerativas (ILU) obtidos no experimento de úlcera gástrica induzida pela administração oral de 1 mL de etanol absoluto, em animais mantidos em gaiola coletiva (Co) e metabólica (Me), na ausência (C) e na presença das fibras em estudo (PL, GG, e PLG) estão apresentados na figura 3, na forma da média \pm d.p. da média.

Os resultados obtidos neste experimento demonstram que os animais mantidos em gaiolas individuais apresentaram ILU significativamente inferiores àqueles verificados nos animais que permaneceram em gaiolas coletivas. Tanto em gaiolas individuais quanto nas coletivas, as fibras em estudo não alteraram o ILU entre os grupos estudados.

Deste ponto do trabalho em diante, optamos por manter os animais em gaiolas coletivas porque as lesões gástricas determinadas através do ILU foram mais evidentes que aquelas que apareceram quando os animais foram acomodados em gaiolas individuais.

Tabela 6. Ingestão total de dieta (g), ganho de peso corpóreo (g) em gaiola metabólica (Me) e coletiva (Co), e peso fecal total fresco (g) de ratos após administração crônica de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).

GRUPO	GAIOLA	Ingestão de dieta (g)	Ganho de peso (g)		Peso fecal fresco (g)
		Me	Me	Co	Me
AIN-93		632,7 ± 82,0	86,0 ± 5,8	77,3 ± 14,3	108,2 ± 18,7
PL		539,0 ± 33,7 ^a	73,3 ± 8,1	85,9 ± 9,4	143,6 ± 25,5 ^b
GG		496,4 ± 54,0 ^c	57,9 ± 5,3 ^a	62,5 ± 7,5	101,4 ± 12,7
PLG		542,1 ± 52,1 ^a	63,3 ± 5,6	63,8 ± 13,8	114,6 ± 16,8

Resultados expressos em média ± d.p. (n= 8) ANOVA: F_{ingestão de dieta (3,32)} = 7,975; F_{ganho de peso (7,64)} = 5,378; F_{peso fecal fresco (3,32)} = 5,378; Teste de Tukey: ap < 0,05; bp < 0,01; cp < 0,001 comparado ao grupo controle.

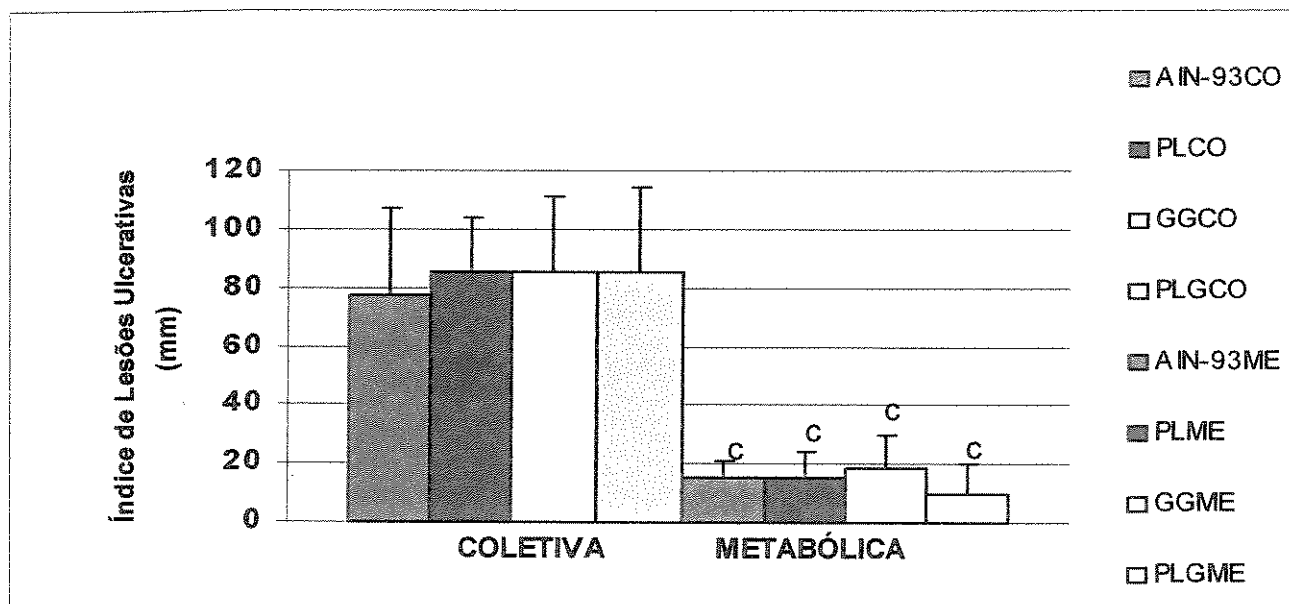


Figura 3. Índice de Lesões Ulcerativas induzidas por etanol em ratos após administração crônica de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta) em gaiolas coletivas e metabólicas, respectivamente. Resultados expresso em média ± d. p. ANOVA: F_(7,49) = 13,45; Teste de Tukey: ^cp < 0.001 comparado aos animais mantidos em gaiolas coletivas.

b) Úlcera gástrica por indometacina

Os resultados obtidos no modelo de úlcera gástrica induzida por indometacina (30 mg/kg v.sc.), com administração crônica de fibras, na ausência (C) e na presença das fibras em estudo (PL, GG, e PLG) estão apresentados na figura 4 na forma da média \pm d.p. da média.

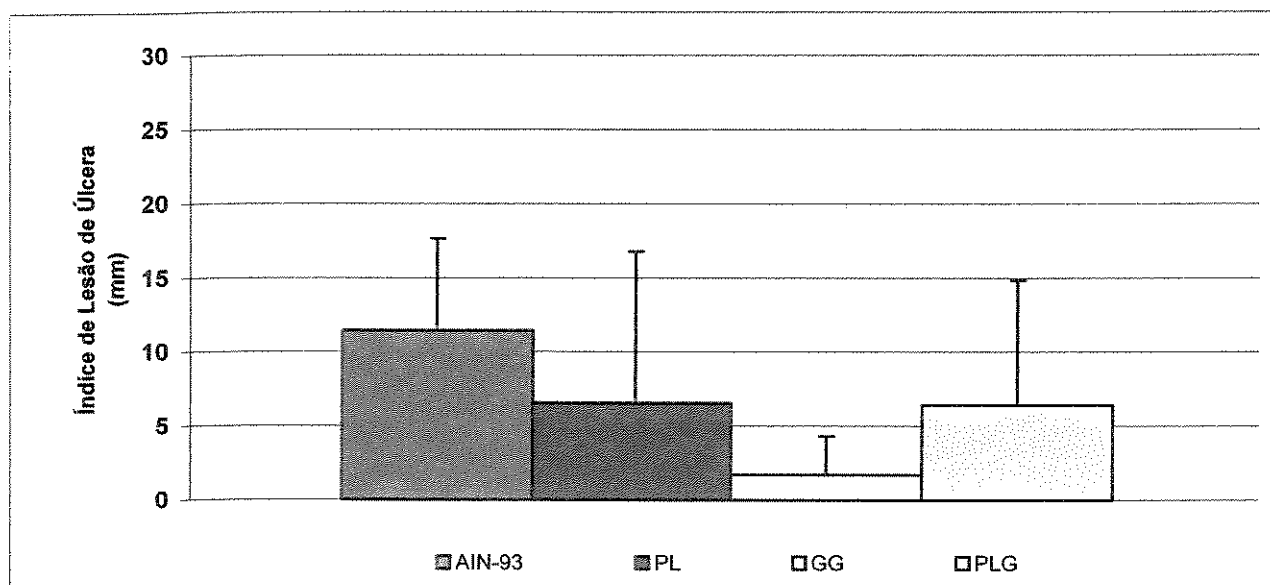


Figura 4. Índice de Lesões Ulcerativas induzidas por indometacina em ratos após administração crônica de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta). Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 7) ANOVA: $F_{(6,22)} = 1,002$; Teste de Tukey: não significativo.

Foi demonstrado que não houve redução significativa na formação das lesões ulcerativas na presença das fibras em estudo em relação aos animais do grupo controle (AIN-93).

c) Úlcera gástrica crônica por ácido acético

A atividade curativa das fibras PL, GG e PLG adicionadas à dieta, ingeridas cronicamente durante 14 dias consecutivos, foi avaliada em lesões induzidas por ácido acético (0,05 mL a 30%) na mucosa gástrica de ratos. Os resultados estão expressos na

figura 5 na forma da média \pm d.p. da média.

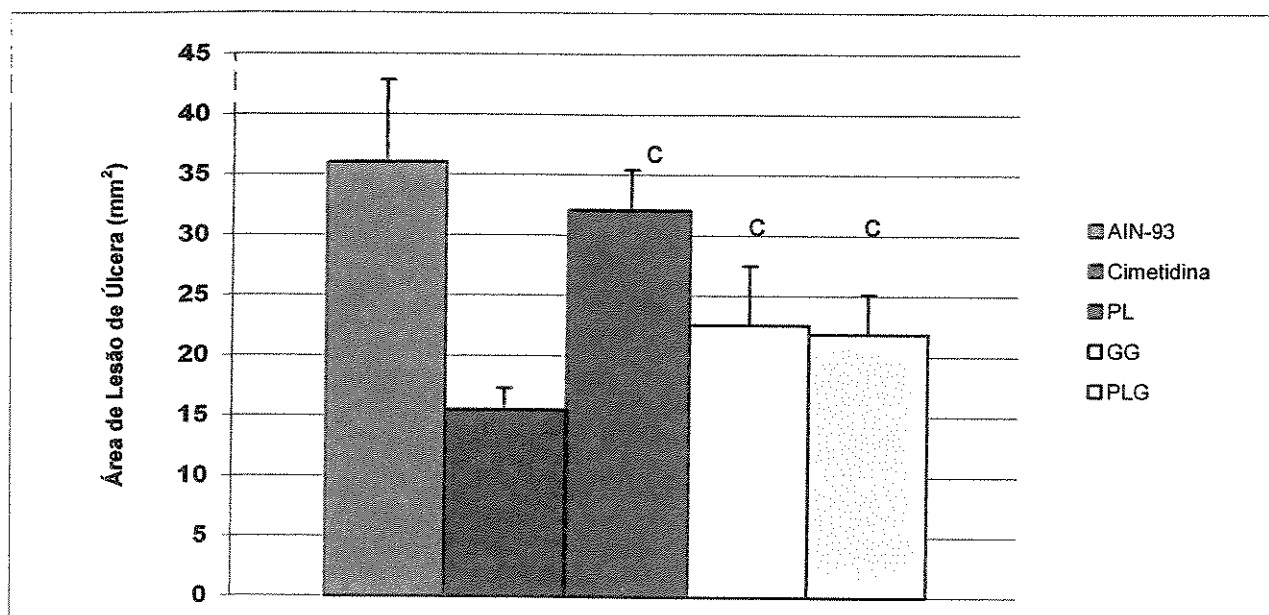


Figura 5. Área de Lesão Ulcerativa induzida por ácido acético a 30% em ratos após administração crônica de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta). Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 10) ANOVA: $F_{(9,44)} = 21,52$; Teste de Tukey: $^{\circ}p < 0,001$ comparado ao grupo controle (C).

Observou-se que a área média de lesão gástrica nos estômagos de animais controle (C), após 14 dias da injeção de ácido acético, foi de 36 mm². Por outro lado, nos estômagos de ratos tratados com as fibras PL, GG e PLG as lesões foram de 32, 22,6 e 21,8 mm², respectivamente. A droga utilizada, cimetidina (100 mg/kg), administrada por via oral durante o mesmo período, foi eficaz em promover a remissão da lesão em aproximadamente 57%, o que correspondeu a uma área média de lesão de 15,5 mm². Os resultados deste experimento sugeriram que as fibras GG e PLG, adicionadas à dieta AIN-93 (C) aumentaram a proteção gástrica em 37,3% e 39,4%, respectivamente, não apresentando diferenças significativas em relação ao grupo cimetidina.

d) Úlcera duodenal por cisteamina

Avaliou-se a atividade antiulcerogênica da administração crônica das fibras PL, GG e PLG em úlceras duodenais induzidas por cisteamina (400 mg/kg v.o), em ratos. Os

resultados do ILU obtidos para as dietas na ausência e na presença das fibras em estudo estão apresentados na tabela 7 na forma da média \pm d.p. da média.

Tabela 7. Úlcera duodenal induzida por cisteamina em animais submetidos à administração crônica de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).

Tratamentos	Incidência de Úlcera		Mortalidade		Área da Lesão mm ²	IUM
	Nº	%	Nº	%		
AIN-93 (C)	8/8	100	2/10	20	4,878 \pm 1,55	1,88 \pm 0,24
PL	9/9	100	1/10	10	7,971 \pm 4,46	1,89 \pm 0,39
GG	8/10	80	0/10	0	6,435 \pm 4,17	1,70 \pm 0,67
PLG	7/10	70	0/10	0	5,376 \pm 4,28	1,50 \pm 0,77

Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 10) ANOVA: F_(9,36) = 1,097: Teste de Tukey: não significativo.

Teste Qui-quadrado: $\chi^2_3 = 5,3419$, aceita hipótese das dietas fornecerem mesmo efeito com p < 0,05.

Os resultados mostraram que as dietas com as fibras estudadas não alteraram significativamente a área de lesão. Entretanto, animais mantidos com dieta controle (AIN-93) apresentaram 100% de incidência de úlcera encontrada, enquanto os grupos GG e PLG tiveram ausência de lesão duodenal em 20% e 30%, respectivamente. Observou-se, ainda, que a taxa de mortalidade dos animais que consumiram as fontes de fibras, 24 horas antes da administração de cisteamina, foi nula nos grupos GG e PLG e 10% no grupo PL, enquanto que aquela obtida para o grupo controle foi de 20%.

e) Análise dos parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico de ratos submetidos à ligadura do piloro

Foram avaliados os seguintes parâmetros do suco gástrico dos grupos experimentais: pH, volume da secreção gástrica, concentração de ácido total. Os resultados obtidos neste experimento, estão apresentados na forma da média \pm d.p. da média (tabela 8).

Os resultados do ILU obtidos no referido experimento, em animais mantidos sob as mesmas condições alimentares, encontram-se na figura 6 na forma da média \pm d.p. da média.

Tabela 8: Análise dos parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico de ratos submetidos à ligadura do piloro após administração crônica das dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).

Tratamento	Conteúdo Gástrico (mg)	pH (unidades)	[H ⁺] (mEq/mL ⁻¹ /4h)	Peso do Estômago (mg/kg peso)
AIN-93	0,66 ± 0,1	1,80 ± 1,1	7,28 ± 1,3	1,57 ± 0,3
PL	0,94 ± 0,3	3,40 ± 0,5 ^a	2,17 ± 0,4 ^c	1,65 ± 0,3
GG	1,36 ± 0,4 ^b	3,80 ± 0,8 ^b	1,80 ± 0,7 ^c	1,69 ± 0,1
PLG	0,79 ± 0,3	3,80 ± 0,4 ^b	1,46 ± 0,9 ^c	1,62 ± 0,1

Resultados expressos em média ± d. p. (n= 5) ANOVA: F_{conteúdo gástrico (4,16)} = 5,275; F_{pH (4,15)} = 7,556; F_{[H⁺] (4,16)} = 55,69; F_{peso do estômago (4,16)} = 0,4939; Teste de Tukey: ^ap < 0,05; ^bp < 0,01; ^cp < 0,001 comparado ao grupo controle.

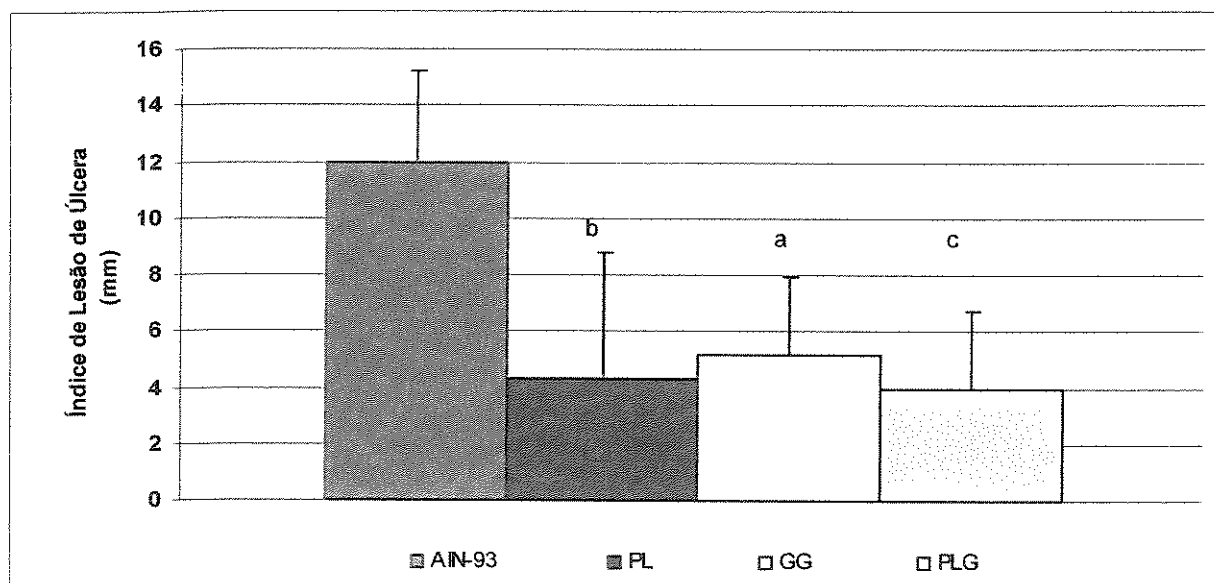


Figura 6. Índice de Lesões Ulcerativas induzidas por ligadura do piloro em ratos após administração crônica de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta). Resultados expressos em média ± d. p. (n= 5) ANOVA: F_(4,16) = 7,523; Teste de Tukey: ^ap < 0,05; ^bp < 0,01; ^cp < 0,001 comparado ao grupo controle.

A análise dos resultados revelou que PL, GG e PLG, quando adicionadas à dieta AIN-93 (C), proporcionaram valores do ILU 2 a 3 vezes menor do que aquele obtido para o grupo controle, o que corresponde a 64%, 57% e 67% de inibição das lesões gástricas, respectivamente.

Em relação aos parâmetros relativos ao conteúdo gástrico no modelo de ligadura do piloro, pode-se observar que não houve diferença no peso absoluto dos estômagos dos animais; o grupo GG apresentou maior volume do conteúdo gástrico; em relação à concentração do íon hidrogênio e valor do pH nos grupos, as dietas ricas em fibras apresentaram aumento significativo desses parâmetros quando os mesmos foram comparados aos do grupo controle.

f) Determinação de muco aderido à parede gástrica

Avaliou-se a capacidade das fibras em estudo, aumentar o muco aderido à mucosa gástrica de ratos submetidos à ligadura do piloro, quando comparados ao grupo controle (AIN-93). Os resultados estão expressos na figura 7, na forma da média \pm d.p. da média.

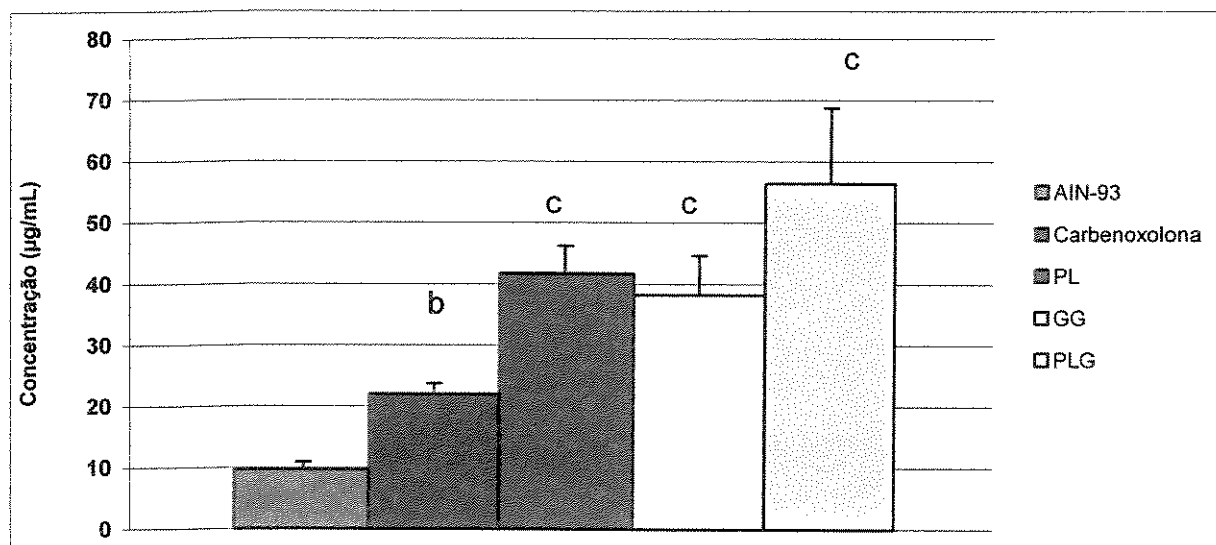


Figura 7. Concentração de muco aderido à mucosa gástrica em ratos, após administração crônica de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta) e posterior ligadura do piloro. Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 7) ANOVA: $F_{(6,36)} = 71,80$; Teste de Tukey: ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ comparado ao grupo controle (AIN-93).

De acordo com os dados obtidos na figura 7, a administração crônica das fibras PL, GG e PLG, e o tratamento realizado com carbenoxolona (200 mg/Kg) via oral, aumentaram significativamente a concentração do muco aderido à mucosa gástrica quando comparados ao grupo controle.

As fibras PL e GG apresentaram aumento de 4 vezes na concentração de muco e PLG aumentou em 6 vezes o valor, em relação ao grupo controle. Pode-se, também, observar que as concentrações de muco aderido à mucosa gástrica dos animais que consumiram as dietas com fibras PL, GG e PLG foram 2 vezes maiores que aquelas do grupo carbenoxolona.

g) Análise da ansiedade nos animais

Neste experimento procurou-se constatar se a apresentação da dieta (pó ou pélete) era capaz de causar estresse nos animais e, conseqüentemente, interferir nos resultados das úlceras gástricas e duodenais. Assim, foram analisadas as dietas fornecidas em todos os modelos estudados neste trabalho. Os resultados da análise da ansiedade dos grupos experimentais, obtidos no método de labirinto de cruz elevada, estão apresentados na tabela 9, na forma da média \pm d.p. da média.

Tabela 9. Análise da ansiedade em ratos Wistar alimentados cronicamente com dietas com as fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta), mantidos em gaiolas coletivas.

Parâmetros Analisados (seg*)	Nuv	AIN-93	PL	GG	PLG
Tempo no Braço Aberto	8,5 \pm 14,1	24,9 \pm 44,9	21,6 \pm 28,1	3,2 \pm 6,8	10,3 \pm 19,9
Tempo no Braço Fechado	291 \pm 14,1	275 \pm 44,9	278 \pm 28,1	297 \pm 6,8	290 \pm 19,9
Nº Entrada Braço Aberto	0,7 \pm 0,9	1,2 \pm 1,7	1,6 \pm 1,4	0,4 \pm 0,7	0,8 \pm 1,1
Nº. Entrada Braço Fechado	4,0 \pm 2,8	3,7 \pm 3,0	5,1 \pm 3,4	2,8 \pm 2,1	3,4 \pm 2,7
Atividade Locomotora	42 \pm 21,2	42 \pm 17,7	60 \pm 22,6	32 \pm 17	42 \pm 18,4

Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 10) ANOVA: F_(9,45) = 424,5; Teste de Tukey: não significativo.
seg* = segundos

O experimento revelou que o tratamento crônico com as dietas Nuv, AIN-93, PL, GG e PLG, na forma de pélete ou em pó, não alteraram a ansiedade nos grupos estudados.

4.3 Administração Aguda de Fibras

a) Úlcera gástrica por etanol

O índice de lesão ulcerativa foi verificado, após administração de 160 mg/Kg das fibras PL, GG e PLG diluídas em salina (10 ml/Kg), fornecidas em dose única por gavagem. O grupo controle utilizado recebeu apenas o veículo diluente. Os resultados estão apresentados na figura 8 na forma da média \pm d.p. da média.

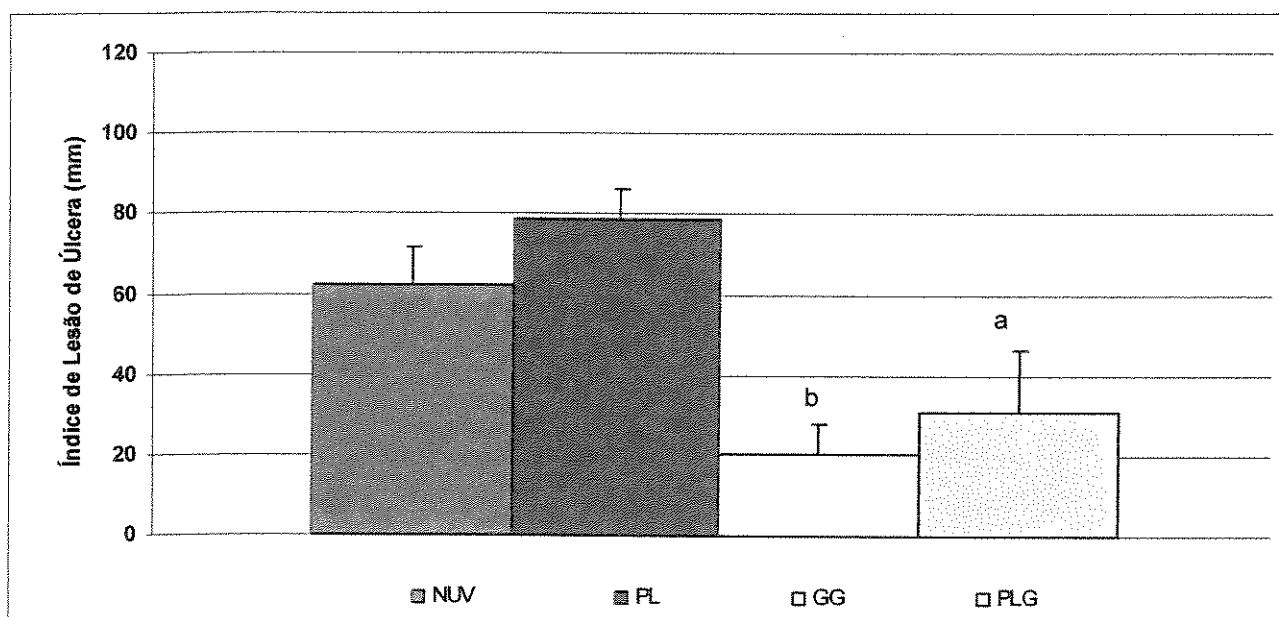


Figura 8 Índice de Lesões Ulcerativas induzidas por etanol em ratos após tratamento agudo das fibras PL, GG e PLG (160 mg/Kg). Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 5) ANOVA: $F_{(4,16)} = 17,49$; Teste de Tukey: ^ap < 0,05 e ^bp < 0,01 comparado ao grupo controle (Nuv).

A análise dos resultados obtidos no modelo de etanol, mostrou que as fibras GG e PLG inibiram significativamente a formação das lesões ulcerativa, apresentando valor do ILU três e duas vezes menor do que aquele obtido para o grupo controle, o que corresponde a 67,8% e 50,7% de inibição das lesões gástricas, respectivamente.

b) Úlcera gástrica por indometacina

Neste experimento foi avaliado o ILU causado pela indometacina (30 mg/Kg s.c) na presença das fibras PL, GG e PLG (160 mg/Kg) ou na ausência dos tratamentos (Nuv). Os resultados estão apresentados na figura 9 na forma da média \pm d.p. da média.

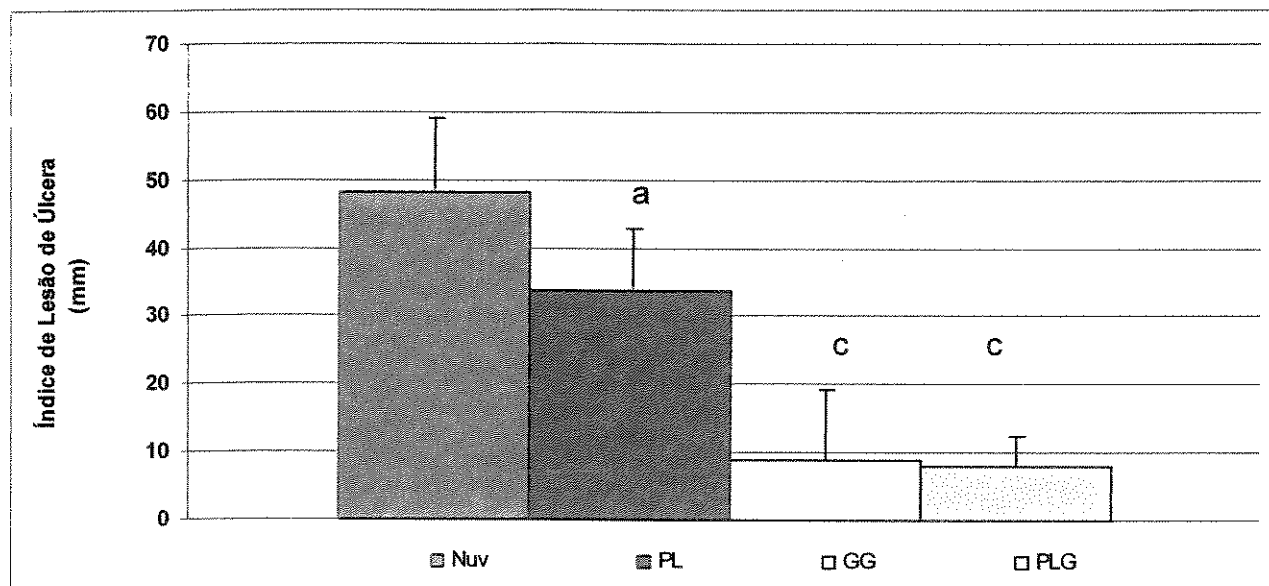


Figura 9. Índice de Lesões Ulcerativas induzidas por indometacina em ratos após administração aguda das fibras PL, GG e PLG (160 mg/ Kg). Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 8) ANOVA: $F_{(7,28)} = 37,83$; Teste de Tukey: ^a $p < 0,05$ e ^c $p < 0,001$ comparado ao grupo controle (Nuv).

Com base nos resultados foi possível observar que as fibras PLG, GG e PL inibiram significativamente a formação das lesões ulcerativas induzidas pela indometacina, apresentando inibição do ILU de 83,4%, 81,3% e 30%, respectivamente.

c) Úlcera duodenal por cisteamina

A área da lesão ulcerativa (ALU) no duodeno após administração de cisteamina (400 mg/Kg v.o) em animais submetidos à administração aguda de fibras, (PL, GG, e PLG) ou à salina estão representadas na tabela 10 na forma da média \pm d.p. da média.

Tabela 10. Indução de úlcera duodenal por cisteamina em animais submetidos à administração aguda de fibras PL, GG e PLG (160 mg/ kg).

Tratamentos	Incidência de Úlcera		Mortalidade		Área da Lesão	Índice Médio de Úlcera
	Nº	%	Nº	%	mm ²	
Nuv	7/7	100	2/9	22	11,68 ± 7,5	2,33 ± 0,46
PL	3/6	50	3/9	34	1,46 ± 2,2 ^b	0,67 ± 1,24
GG	6/6	100	3/9	34	3,64 ± 3,3 ^a	1,00 ± 1,05
PLG	6/6	100	3/9	34	11,9 ± 4,9	2,05 ± 0,70

Resultados expressos em média ± d. p. (n= 9) ANOVA: $F_{(3,27)} = 7,483$; Teste de Tukey: ^ap < 0,05; ^bp < 0,01; comparado ao grupo controle. Teste Qui-quadrado: $\chi^2_3 = 8,223$, rejeita hipótese das dietas fornecerem mesmo efeito com p < 0,05.

A área da lesão (ALU) foi significativamente menor nos grupos tratados agudamente com PL e GG (76% e 29% respectivamente). A administração de cisteamina produziu úlcera duodenal em todos os animais, exceto em 50% dos animais que receberam a PL.

d) Análise dos parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico de ratos submetidos à ligadura do piloro

No experimento de ligadura do piloro, com administração aguda das fibras em estudo foram avaliados os parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico, os quais encontram-se na tabela 11 na forma da média ± d.p. da média. O ILU obtido está apresentado na figura 10 na forma da média ± d.p. da média.

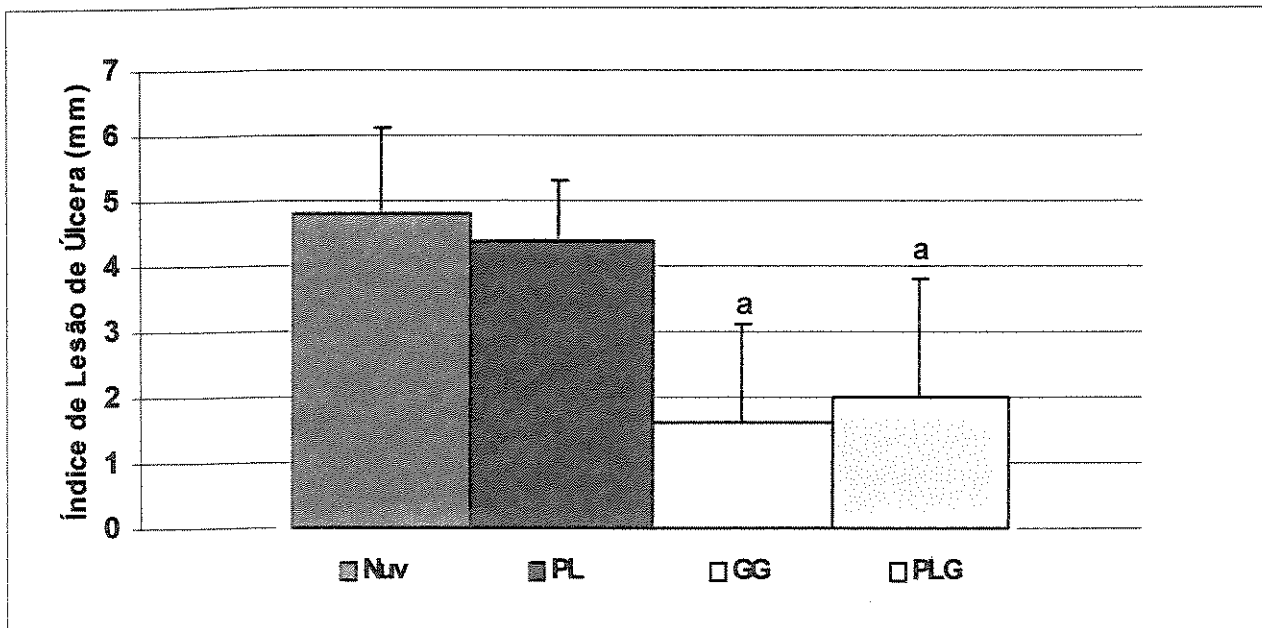


Figura 10. Índice de Lesões Ulcerativas induzidas por ligadura do piloro em ratos após administração aguda de fibras PL, GG e PLG (160 mg/ kg) em gaiolas coletivas. Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 5) ANOVA: $F_{(4,16)} = 6,426$; Teste de Tukey: $^a p < 0,05$ comparado ao grupo controle (Nuv).

Tabela 11: Análise dos parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico de ratos submetidos à ligadura do piloro após administração aguda de fibras PL, GG e PLG (160 mg/ kg).

Tratamento	Conteúdo Gástrico (mg)	pH (Unidades)	[H ⁺] (mEq/mL ⁻¹ 4h)	Peso do estômago (mg/ kg peso)
Nuv	0,58 \pm 0,3	2,03 \pm 0,4	9,85 \pm 3,2	1,24 \pm 0,1
PL	0,94 \pm 0,5	2,56 \pm 0,3	6,61 \pm 1,5	1,19 \pm 0,1
GG	2,08 \pm 0,6 ^c	4,30 \pm 0,3 ^c	2,94 \pm 1,3 ^b	1,23 \pm 0,1
PLG	1,51 \pm 0,3 ^a	3,19 \pm 0,7 ^b	5,30 \pm 2,8 ^a	1,16 \pm 0,1

Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 5) ANOVA: $F_{\text{conteúdo gástrico (4,16)}} = 10,18$; $F_{\text{pH (4,16)}} = 21,10$; $F_{[\text{H}^+]} (4,16) = 7,557$; $F_{\text{(peso do estômago)}} = 0,7652$; Teste de Tukey: $^a p < 0,05$; $^b p < 0,01$; $^c p < 0,001$.

Os resultados demonstraram que o ILU dos grupos GG e PLG foram significativamente reduzidos em 2,5 vezes, em relação ao grupo Nuv (salina), proporcionando 67% e 58% de proteção à mucosa gástrica dos animais, respectivamente.

Na análise do conteúdo gástrico no modelo de ligadura do piloro, pode-se observar que não houve diferença no peso absoluto dos estômagos entre os grupos experimentais, o volume do conteúdo gástrico foi significativamente maior para os grupos GG e PLG e, em relação à concentração de íons hidrogênio e valor de pH, as fibras GG e PLG apresentaram

aumento significativo quando comparadas ao grupo Nuv tratado com salina.

e) Determinação de muco aderido à parede gástrica

1. Método de estresse

A úlcera gástrica induzida pelo estresse é provavelmente, mediada pelo aumento da secreção ácida induzida pela histamina e por uma redução na produção de muco. Assim, verificou-se a concentração de muco aderido à mucosa gástrica, no método de estresse, em animais com administração aguda de fibras. Os resultados encontram-se na figura 11, na forma da média \pm d.p. da média.

Os resultados mostram que PL não foi capaz de alterar a concentração de muco; entretanto, no grupo GG, a concentração de muco aderido à parede gástrica aumentou em 75% em relação ao grupo controle (Nuv), e 19% em relação ao grupo controle positivo (carbenoxolona).

2. Método de ligadura do piloro

Os resultados da concentração de muco aderido à mucosa gástrica, obtidos no método de ligadura do piloro em animais com administração aguda de fibras, estão apresentados na figura 12, na forma da média \pm d.p. da média.

Os resultados demonstram que GG e Carbenoxolona, apresentaram aumento nas concentrações de muco aderido à mucosa gástrica em relação ao grupo salina em 84% e 40%, respectivamente.

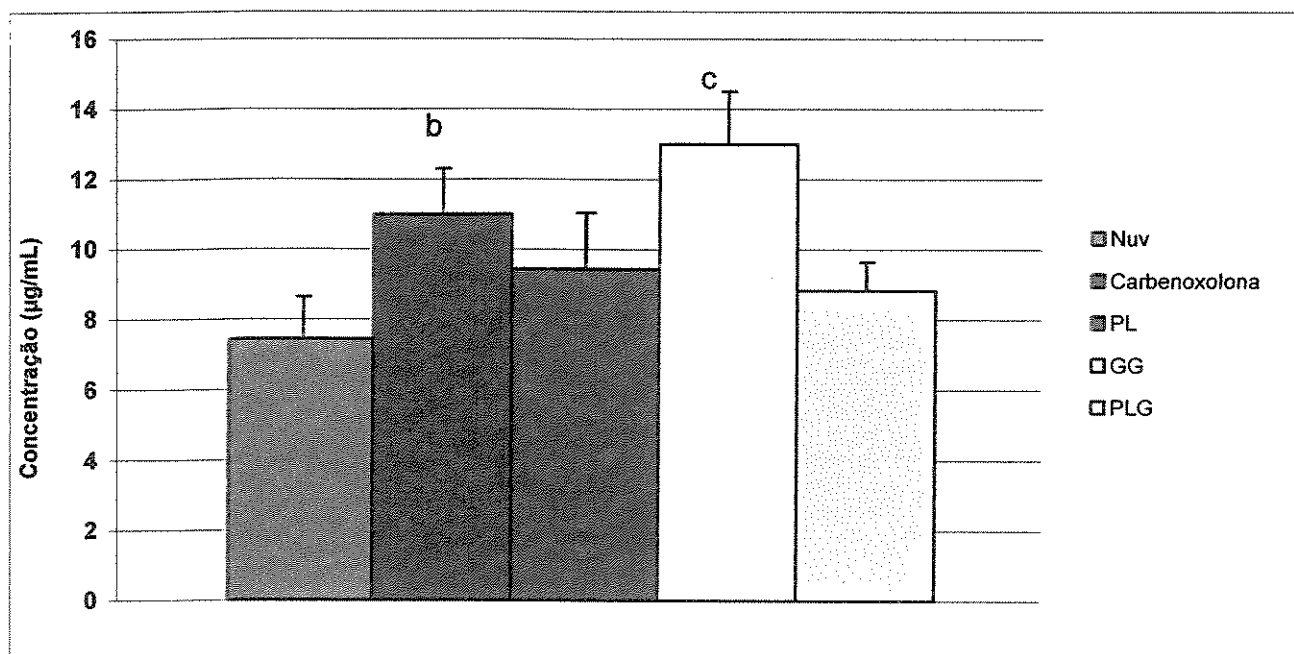


Figura 11. Concentração de muco aderido à mucosa gástrica em ratos, após administração aguda de fibras PL, GG e PLG (160 mg/ Kg) e posterior imobilização e contenção à frio. Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 5) ANOVA: $F_{(4,20)} = 13,16$; Teste de Tukey: ^bp < 0,01 e ^cp < 0,001 e comparado ao grupo controle.

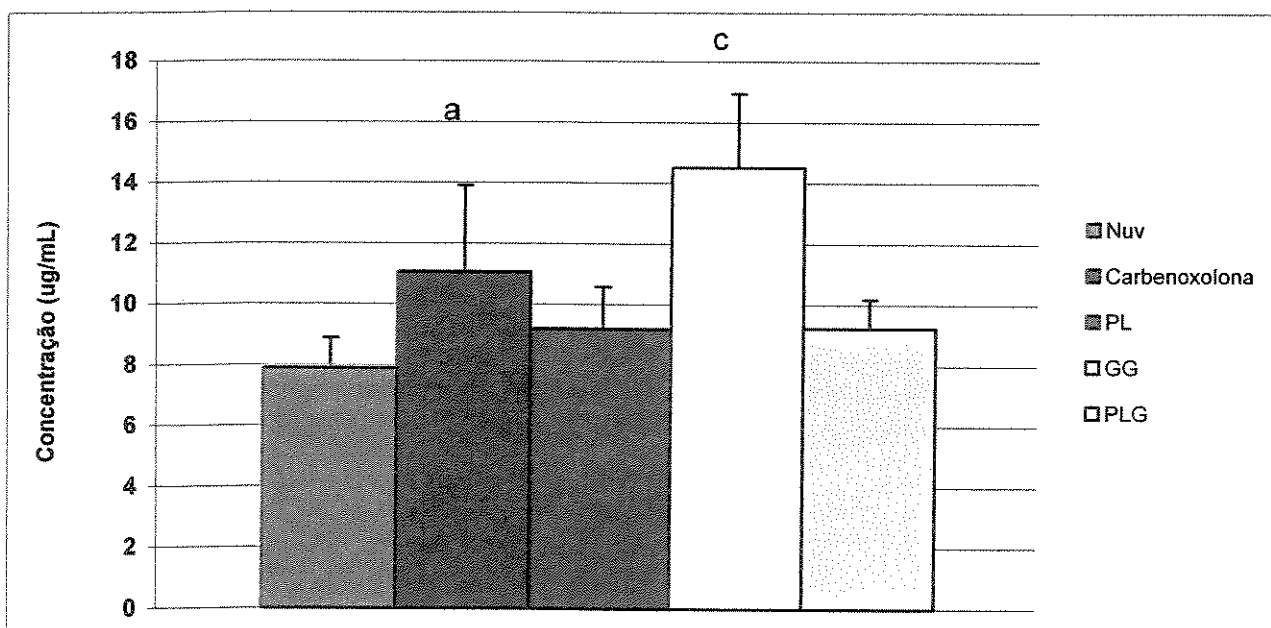


Figura 12. Concentração de muco aderido à mucosa gástrica em ratos, após administração aguda de fibras e posterior ligadura do piloro. Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 6) ANOVA: $F_{(5,37)} = 12,87$; Teste de Tukey: ^ap < 0,05 e ^cp < 0,001 comparado ao grupo controle.

f) Determinação de somatostatina e gastrina

A ação das fibras PL, GG e PLG, administradas agudamente, foi avaliada em relação sobre os níveis plasmáticos de somatostatina e gastrina de animais submetidos à indução de úlcera gástrica por etanol. Os resultados obtidos são expressos nas tabelas 12 e 13.

Tabela 12. Efeitos da administração aguda das fontes de fibras PL, GG e PLG (160 mg/Kg), na concentração de somatostatina plasmática, após indução de úlcera por etanol.

Grupos	Somatostatina (pmol/L)	Estimulação (%)
Sham*	20,8 ± 1,53	—
Salina	20,0 ± 7,49	—
Lansoprasol	87,7 ± 22,13 ^a	334,6
PL	17,0 ± 3,82	0
GG	61,8 ± 28,2 ^c	208,7
PLG	81,0 ± 18,5 ^b	304,6

Resultados expressos em média ± d. p. (n= 4) ANOVA: $F_{(3,18)} = 13,6$; Teste de Tukey: ^ap < 0,05; ^bp < 0,01; ^cp < 0,001 comparado ao grupo controle. (* Grupo Sham é o grupo duplo negativo).

Tabela 13. Efeitos da administração aguda das fontes de fibras PL, GG e PLG (160 mg/Kg), na concentração de gastrina plasmática, após indução de úlcera por etanol.

Grupos	Gastrina (μU/mL)	Inibição (%)
Sham	333,6 ± 15,8	—
Salina	349,2 ± 22,2	—
Lansoprasol	46,61 ± 7,06 ^c	86,6
PL	403,8 ± 51,4	0
GG	69,76 ± 21,9 ^c	80,0
PLG	70,81 ± 13,3 ^c	79,7

Resultados expressos em média ± d. p. (n= 4) ANOVA: $F_{(3, 16)} = 140,2$; Teste de Tukey: ^cp < 0.001 comparado ao grupo controle.

Como esperado, os resultados são completamente opostos em relação aos níveis plasmáticos de somatostatina (Tabela 12). Enquanto o lansoprasol produziu uma

estimulação de cerca de 3.3 vezes nos níveis plasmáticos de somatostatina, GG e PLG produziram aumentos de 2 e 3 vezes, respectivamente. Como aconteceu com a gastrina, PL não produziu modificação significativa nos níveis de somatostatina.

Com relação à gastrina (Tabela 13), os resultados mostraram que, enquanto a administração de lansoprasol reduziu significativamente os níveis plasmáticos de gastrina em cerca de 87%, a administração aguda das fibras GG e PLG provocou uma menor redução, embora bastante significativa, da concentração de gastrina de cerca de 80%, para as duas fibras quando comparadas aqueles do grupo controle. PL não alterou, significativamente, os valores obtidos para o grupo controle.

g) Síntese de prostaglandinas na mucosa gástrica

Foi avaliada a propriedade das fibras PL, GG e PLG, administradas de maneira aguda por gavagem, de aumentar a síntese de prostaglandina na mucosa gástrica, na presença ou ausência de um antiinflamatório não esteroideal. Os resultados obtidos estão expressos na Tabela 14 na forma da média \pm d.p. da média.

Os dados demonstraram que o tratamento prévio dos animais com indometacina reduziu a quantidade de prostaglandina sintetizada na mucosa gástrica em aproximadamente 41%, em relação aos níveis quantificados na mucosa dos animais tratados com salina (73,75 – 30,0 pg/ mg).

A fibra PL não foi capaz de elevar a quantidade de prostaglandina, enquanto que as fibras GG e PLG quando comparadas ao controle, foram eficientes em elevar a quantidade de prostaglandina sintetizada na mucosa gástrica em aproximadamente 38% (73,75 – 101,8 pg/ mg) e 37% (73,75 – 101,3 pg/ mg), respectivamente.

Tabela 14. Efeitos da administração aguda das fontes de fibras PL, GG e PLG (160 mg/ Kg), na síntese de prostaglandina na mucosa gástrica de ratos.

Tratamentos	Prostaglandina (pg/mg)	% de aumento
Sham	71,7 \pm 18,9	-
Salina	73,7 \pm 7,3	-
Indometacina	30,0 \pm 8,5 ^c	-40,8
PL	77,0 \pm 18,3	4,4
GG	101,8 \pm 15,9 ^a	38,0
PLG	101,3 \pm 9,1 ^a	37,0

Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 4) ANOVA: $F_{(3,18)} = 33,35$; Teste de Tukey: ^ap< 0,05; ^cp< 0,001

4.4. Parâmetros morfológicos

Foram avaliados histologicamente segmentos da região fúndica do estômago, e das regiões proximais dos intestinos delgado (duodeno) e grosso (ceco e cólon). Os resultados obtidos foram expressos nas tabelas 15, 16, 17 e 18, respectivamente, na forma da média \pm d.p. da média, em relação àquelas obtidas nos animais do grupo controle.

Tabela 15. Análise do perfil de espessura (μm) (x 40) das camadas da região fúndica do estômago de ratos, após administração crônica de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).

Camadas	PL	GG	PLG	AIN-93
Mucosa	51,8 \pm 27,3	59,7 \pm 28,3	50,2 \pm 48,4	64,4 \pm 35,8
Submucosa	32,7 \pm 25,0	40,1 \pm 18,8	45,0 \pm 24,3	30,8 \pm 18,3
Muscular	21,0 \pm 12,1 ^a	23,4 \pm 4,06	37,5 \pm 16,3	50,4 \pm 17,7
Glandular	59,4 \pm 32,1	33,5 \pm 20,4	33,9 \pm 20,0	49,1 \pm 14,3

Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 6) ANOVA: F_{mucosa (5,20)} = 0,1392; F_{submucosa (5,20)} = 0,3618; F_{muscular (5,20)} = 4,014; F_{glandular (5,20)} = 0,3618; Teste de Tukey: ^ap < 0,05 comparado ao grupo controle

Observou-se que a administração de dieta rica em fibra PL reduziu em 42% a espessura da camada muscular do estômago, em relação ao grupo controle; as outras fibras GG e PLG não provocaram alterações morfológicas significativas na região fúndica do estômago (Tabela 15).

Tabela 16. Análise do perfil de espessura (μm) (x 40) das camadas do duodeno de ratos, após administração crônica de dietas com fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).

Camadas	PL	GG	PLG	AIN-93
Mucosa	68,37 \pm 29,86	200,1 \pm 47,90 ^a	109,0 \pm 27,63	92,10 \pm 22,51
Submucosa	12,09 \pm 2,99	52,26 \pm 13,43 ^a	39,62 \pm 1,43	26,81 \pm 4,34
Muscular	31,03 \pm 10,71	45,0 \pm 4,0	51,59 \pm 23,6	32,95 \pm 8,39
Vilosidades	560,5 \pm 168,2	967,8 \pm 116,7	772,1 \pm 67,38	799,7 \pm 199,1

Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 6) ANOVA: F_{camada mucosa (5,20)} = 10,76; F_{camada submucosa (5,20)} = 16,94; F_{camada muscular (5,20)} = 1,527 F_{vilosidades (5,20)} = 3,894; Teste de Tukey: ^ap < 0,05 comparado ao grupo controle.

A análise histológica do duodeno (Tabela 16), revelou que a fibra GG provocou aumento significativo de duas vezes na camada mucosa e submucosa do duodeno, enquanto que PL e PLG não proporcionaram alterações significativas em nenhuma das

camadas, quando comparadas às do grupo controle.

Tabela 17. Análise do perfil de espessura (μm) (x 40) das camadas do ceco de ratos, após administração crônica de dietas com as fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).

Camadas	PL	GG	PLG	AIN-93
Mucosa	53,14 \pm 6,76	63,37 \pm 6,80	51,18 \pm 17,12	53,45 \pm 3,98
Submucosa	61,16 \pm 25,07	120,2 \pm 26,11	192,4 \pm 34,47	117,6 \pm 41,16
Muscular	30,24 \pm 15,63 ^c	42,73 \pm 16,73 ^b	72,93 \pm 13,16 ^a	110,1 \pm 6,4
Vilosidades	169,5 \pm 15,69	258,9 \pm 33,78 ^a	351,3 \pm 27,93 ^b	177,7 \pm 13,9

Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 6) ANOVA: $F_{\text{mucosa (5,20)}} = 0,8987$; $F_{\text{submucosa (5,20)}} = 8,685$; $F_{\text{muscular (5,20)}} = 20,56$; $F_{\text{vilosidades (3,24)}} = 36,57$; Teste de Tukey: ^ap < 0,05; ^bp < 0,01; ^cp < 0,001 comparado ao grupo controle.

Pode-se observar, na Tabela 17, que a camada muscular do ceco foi significativamente reduzida nos animais que ingeriram PL, GG e PLG (27,5%, 38,8% e 62,3%, respectivamente), e que as vilosidades apresentaram aumento significativo nos animais com administração de GG e PLG (145,7% e 197,7%, respectivamente). As demais camadas (mucosa e submucosa) não sofreram alterações significativas na presença das fibras, quando comparadas às do grupo controle.

Tabela 18. Análise do perfil de espessura (μm) (x 40) das camadas do cólon de ratos, após administração crônica de dietas com as fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta).

Camadas	PL	GG	PLG	AIN-93
Mucosa	504 \pm 332,7	704,7 \pm 66,59	1123 \pm 160,1	762,3 \pm 183
Submucosa	27,17 \pm 4,33 ^a	35,88 \pm 12,07 ^a	89,19 \pm 30	82,65 \pm 3,96
Muscular	87,82 \pm 7,06 ^c	102,8 \pm 8,50 ^c	266,2 \pm 49,22	274,4 \pm 32,7

Resultados expressos em média \pm d. p. (n= 6) ANOVA: $F_{\text{mucosa (5,20)}} = 4,583$; $F_{\text{submucosa (5,20)}} = 11,18$; $F_{\text{muscular (5,20)}} = 33,87$; Teste de Tukey: ^ap < 0,05; ^cp < 0,001, comparada ao grupo controle.

Com relação à espessura do cólon (tabela 18), foi demonstrado que em relação ao grupo controle, as fibras PL e GG produziram significativa redução nas camadas: submucosa (32,9% e 43,4%, respectivamente) e muscular (32% e 37,5%, respectivamente). A fibra PLG não promoveu alteração morfológica significativa no cólon dos animais, e a camada mucosa não apresentou alteração na presença das fibras em estudo.

Tabela 19. Análise do perfil da contagem (x 40) das células do estômago, secretoras de muco, de ratos, após administração crônica de dietas com as fibras PL, GG e PLG (20% do total da dieta), em área de 632 μm^2 .

PL	GG	PLG	AIN-93
216,8 ± 16,2	254,0 ± 20,4 ^a	263,3 ± 30,3 ^b	191,7 ± 10,5

Resultados expresso em média ± d. p. (n= 6) ANOVA: Kruskal-Wallis = 16,03; Dunns ^ap< 0,05 e ^bp< 0,01 comparado ao grupo controle

Os resultados obtidos demonstraram que o número de células estomacais secretoras de muco, foi significativamente maior nos animais que consumiram as dietas ricas em GG e PLG (32,5% e 37,3%, respectivamente). A fibra PL, embora tenha produzido aumento do número das células (13%), não se mostrou diferente estatisticamente daquele obtido com os estômagos dos animais do grupo controle (Tabela 19).

5. DISCUSSÃO

Vários são os mecanismos envolvidos na etiologia da úlcera péptica. São eles: a) refluxo do conteúdo duodenal causando úlcera gástrica devido à ação dos sais biliares que rompem a barreira gástrica mucoprotetora; b) esvaziamento gástrico acelerado que faz com que a mucosa duodenal seja exposta ao ácido gástrico que não foi devidamente neutralizado; c) supressão de muco ou de bicarbonato permitindo assim, que o ácido clorídrico e a pepsina atuem livremente na superfície do estômago; d) presença de agonistas alfa-adrenérgicos, como a noradrenalina, que produzem vasoconstricção impedindo a retirada do ácido coletado, contraindo também, os esfíncteres mantendo o ácido no estômago e diminuindo a secreção de bicarbonato (Sanioto, 1991; Kutchai, 1996; Wallace & Granger, 1996).

Estudos epidemiológicos demonstram que a incidência de úlceras pépticas é menor em populações que têm o hábito de consumir fibras (Malhotra, 1978; Rydning & Berstad, 1985). Aldoori et al. (1997b) observaram que dietas ricas em fibras alimentares, principalmente as solúveis, reduziram a incidência de úlcera duodenal em humanos. Entretanto, outras pesquisas relatam ineficácia das fibras na terapêutica da úlcera péptica (Rydning & Berstad, 1985; Emerson, 1987).

Nesse trabalho utilizou-se polpa de laranja (PL) obtida durante o processamento industrial da fruta para produção do suco. Como a PL é utilizada na composição de ração animal e, portanto, não totalmente explorada como componente regular da dieta humana, decidiu-se estudar a viabilidade desse material fonte de fibras. Inicialmente, foram avaliados os efeitos da PL em animais diabéticos (Areas, 1994) e, posteriormente, em animais diabéticos, acrescentando-se goma guar (GG) para aumentar a fração solúvel e, assim, a viscosidade da PL, sem alterar a quantidade de fibras totais (Magri, 1999).

Neste trabalho, foram investigados os efeitos da PL, GG e da mistura PLG como componente alimentar na dieta, na prevenção ou tratamento da úlcera péptica.

O etanol tem a propriedade de solubilizar o muco do estômago reduzindo assim, a diferença de potencial transmucoso, aumentando o fluxo de Na^+ e K^+ , da secreção de pepsina, e da perda de íons H^+ e de histamina no lúmen (Kalia et al., 1997). Além disso, o etanol diminui os níveis teciduais de DNA, RNA e proteínas, bem como promove estase do fluxo sangüíneo na área injuriada (Szabo, 1987); é tido ainda como potente estimulador da secreção gástrica, através da liberação de gastrina e histamina (Cherri et al. 1993).

O efeito do etanol sobre a mucosa gástrica, na concentração em que é empregado,

pode ser deletério por possibilitar estase e ruptura da parede dos vasos sangüíneos, favorecendo hemorragia e necrose da mucosa. Seu dano à mucosa gástrica, também, pode ocorrer por retrodifusão de íons H^+ ; ocorre espoliação das células epiteliais da superfície, acentuada pela presença do suco gástrico ácido, rompendo a barreira mucosa do estômago com conseqüente retrodifusão de H^+ (Mincis et al. 1995).

Drogas antagonistas de receptores H_2 não inibem lesões produzidas pelo etanol; entretanto, substâncias que aumentam as defesas da mucosa gástrica tem efeito importante inibindo o desenvolvimento de lesões (Souza Brito et al., 1998).

Nossos resultados mostraram que os grupos que consumiram cronicamente dietas suplementadas com as fibras PL, GG e PLG, apresentaram menor ingestão alimentar devido, provavelmente, ao fato da fração solúvel presente nessas fontes de fibra reduzirem a velocidade de esvaziamento gástrico, o que provocaria maior saciedade nesses animais. De fato, diversos autores observaram redução da ingestão alimentar em humanos (Tattersall & Mansell, 1990; Hockaday, 1990) e animais (Areas, 1994) alimentados com dieta rica em fibras.

Embora vários estudos tenham demonstrado que a baixa ingestão alimentar, levando a uma redução do peso corpóreo, contribua para desenvolvimento e severidade das úlceras pépticas (Tsuda & Tanaka, 1990; Yi et al., 1993; Yi & Stephan, 1998), a menor ingestão alimentar proporcionada pelas fontes de fibras em estudo, consumidas cronicamente, em gaiolas metabólicas individuais, não confirmaram estes achados. Os índices de lesões ulcerativas por etanol, nos grupos tratados com dieta rica em fibras, não apresentaram diferença em relação àqueles obtidos nos animais do grupo controle.

Por outro lado, os animais mantidos em gaiolas metabólicas, independentemente do grupo ao qual pertenciam, apresentaram-se menos suscetíveis à ulcerogênese (25 mm de IU na média); já os animais mantidos em gaiolas coletivas apresentaram IU de cerca de 75 mm na média, em qualquer um dos grupos analisados. Estes achados demonstraram que a convivência com outros indivíduos, no mesmo espaço físico, nas nossas condições experimentais, agravou as lesões ulcerosas induzidas agudamente por etanol. Já foi demonstrado anteriormente que a privação do contato com outros animais (Fuste & Vidal, 1993), proporcionado pelo tipo de gaiola utilizado, provoca alterações comportamentais e/ou endócrinas (Ehlers et al., 1993; Ouagazzal et al., 2003) que poderiam explicar os resultados obtidos nesse trabalho. Componentes alimentares da dieta têm papel importante na variação das mudanças hormonais de animais (Hartley et al., 2003). Entretanto, a adição das fontes de fibras PL, GG e PLG à dieta controle, não provocou alterações

comportamentais nos animais, comparados ao controle, avaliadas no teste de labirinto em cruz, já que as dietas consumidas pelos nossos animais não apresentaram diferenças no grau de ansiedade, avaliadas no teste de labirinto em cruz elevada.

Pelo fato da ingestão alimentar ter sido significativamente menor na presença das fibras, o ganho de peso dos animais tratados com fibras foi inferior a aquele do grupo controle; no entanto, só GG proporcionou redução estatisticamente significativa no ganho de peso dos animais. Esses resultados estão de acordo com aqueles obtidos por Delargy et al. (1997) que observaram menor ganho de peso em humanos, decorrente da redução do apetite proporcionado pelas fibras alimentares.

Quanto à evolução ponderal, em relação ao tipo de acomodação, os grupos que consumiram as fibras se comportaram de acordo com os resultados observados por Pérez et al. (1997), que também não verificaram diferenças significativas na evolução do peso corporal dos animais devido ao tipo de gaiola, ou seja, os animais ingerem menores quantidades de alimentos devido ao tipo de dieta; porém, o tipo de acomodação, coletiva ou individual, dos animais não modifica a evolução ponderal.

Enquanto as fibras solúveis são rapidamente degradadas por bactérias que penetram em sua matriz estrutural (Stephen & Cummings, 1980), as fibras insolúveis (por serem mais resistentes à ação das bactérias) podem incorporar-se às fezes aumentando o peso das mesmas (Stephen, 1985). Assim sendo, as diferenças significativas obtidas nos pesos fecais frescos foram maiores nos grupos que receberam PL e PLG, e menores no grupo que consumiu GG, pelo fato das mesmas apresentarem maior fração de fibras insolúveis. Além da incorporação dos resíduos fibrosos, a retenção de água proporcionada pela fração solúvel, também é importante na composição fecal (Eastwood et al., 1984).

Com relação às úlceras induzidas por etanol, verificou-se que a administração crônica das fibras PL, GG e PLG na dieta não proporcionou redução das lesões gástricas, provavelmente devido ao fato de que, as fontes de fibra em estudo não proporcionaram barreira mecânica protetora local, conseqüente à alteração morfológica da mucosa gástrica. El-Salhy & Spangeus (1998) também observaram que a mucosa gástrica de roedores alimentados com fibras não apresentou alteração morfológica.

Por outro lado, a proteção gástrica exercida pela GG, administrada agudamente, foi devido, provavelmente, à sua alta solubilidade e elevada viscosidade, o que proporciona a formação de um gel coloidal (Heading, 1980) que, em contato com a mucosa gástrica, pode impedir a ação do agente agressor à mesma. De outra parte, a proteção gástrica pela PLG mas não pela PL ocorreu, provavelmente, devido ao aumento de sua fração solúvel em

relação à PL. Além disso, tanto GG quanto PLG podem ter apresentado efeito tampão ao ácido clorídrico, fato descrito anteriormente por Tadesse (1986), que verificou esse efeito para as fibras celulose e pectina, em humanos.

Embora Figler et al. (1999), trabalhando com a pectina como fonte de fibra em ratos, não tenham observado proteção significativa da mucosa gástrica contra a ação lesiva do etanol. Souza Brito et al. (1997), encontraram proteção significativa contra este agente, utilizando banana verde, rica em fibra solúvel.

É bem conhecida a ação da indometacina, um agente antiinflamatório não esteroidal, na indução de lesões gastrointestinais, tanto em animais, quanto em humanos (Polisson 1996). Assim, tem-se observado que esta droga reduz a atividade da ciclo-oxigenase (COX) gástrica, diminuindo os níveis de prostaglandinas endógenas, um importante fator de proteção da mucosa gástrica (Konturek et al. 1984; Rainsford, 1987; Hawkey, 2000). Portanto, as úlceras causadas por indometacina ocorrem devido à menor citoproteção da mucosa gástrica gerada pela inibição de prostaglandinas (Morimoto et al., 1994; Evans, 1996).

Nossos resultados mostraram que a administração crônica de dietas contendo as fibras PL, GG e PLG não promoveu proteção da mucosa gástrica em lesões ulceradas por indometacina. Entretanto, quando a administração das dietas contendo fibras foi feita de forma aguda, tanto a GG quanto a PLG protegeram significativamente o estômago (81,3% e 83,4%, respectivamente). Souza Brito et al. (1997) também verificaram proteção significativa da mucosa gástrica à indometacina, com banana verde, Reddy et al. (2000) verificaram que as fibras alimentares da dieta aumentam significativamente COX total e atividade enzimática de COX-2.

Dentre os diferentes fatores que contribuem para ação protetora das prostaglandinas sobre a mucosa do estômago estão: fosfolípidios ativos superficiais, muco e secreção de bicarbonato, manutenção de fluxo sanguíneo durante a exposição ao agente irritante, além da inibição tanto de mediadores liberados por mastócitos quanto na produção de radicais livres (Guth et al. 1984). As prostaglandinas endógenas também são capazes de modular a proteção gástrica devido à inibição da secreção ácida, estimulação da secreção de muco e bicarbonato (Takeuchi et al. 1997) e elevação do fluxo sanguíneo da mucosa (Whittle et al., 1990). A síntese de prostaglandina gástrica pode ser modulada por fatores como estresse, presença de agentes irritantes no lúmen gástrico e por ativação de nervos aferentes sensoriais ou nervos eferentes colinérgicos (Kato et al. 1997).

Os resultados obtidos nesse trabalho demonstram que enquanto a indometacina

reduziu (41%) os níveis gástricos de prostaglandina do tipo E₂ (PGE₂), o pré-tratamento agudo dos animais com as fibras alimentares aumentou significativamente a síntese de PGE₂ (38% e 37%, respectivamente) para GG e PLG.

A úlcera duodenal induzida por cisteamina (H₂NCH₂CH₂SH) é unitária; ela ocorre dentro de 24 horas após a primeira administração e dista 2 a 4 mm da junção piloro-duodenal. Esta úlcera desenvolve-se no lado antimesentérico do duodeno e, freqüentemente, perfura a cavidade peritoneal ou penetra no fígado (Kirkegaard et al. 1980). Esse tipo de lesão tem como patogênese a hipersecreção de ácido gástrico e pepsina devido à liberação de gastrina, aumento da atividade colinérgica e liberação de histamina, além de uma mudança nos níveis central e periférico de catecolaminas, aumento da insulina plasmática e hipoglicemia (Drago & Montoneri, 1997). Também foi observado retardo no esvaziamento gástrico, inibição da secreção de bicarbonato, muco e fator de crescimento epidermal (EGF) (Poulsen et al. 1985, Kauffman et al. 1988). Pihan et al. (1985) observaram que a secreção pancreática e de bile influenciam o desenvolvimento de úlcera duodenal por cisteamina. Sabe-se também que a administração de cisteamina aumenta o índice de mortalidade entre os animais após 24 horas devido à perfuração da úlcera (Desai & Parmar, 1994; Drago & Montoneri, 1997).

No modelo de úlcera duodenal por cisteamina, a administração aguda de PL e GG promoveu 87,5% e 68,8% de proteção, respectivamente. A prevenção dos danos à mucosa duodenal produzida pelas fibras pode estar relacionada à diminuição dos efeitos produzidos pelo excesso de ácido causado pela cisteamina. Aldoori et al. (1997_a) e Misciagna et al. (2000) também verificaram menor incidência de úlcera duodenal induzida pela cisteamina, relacionada a consumo de fibra alimentar.

A administração crônica das fibras não produziu redução significativa dos danos à mucosa duodenal, quando comparados aos danos produzidos no grupo controle. Entretanto, observando a taxa de mortalidade após 24 horas da administração de cisteamina nos diversos grupos, verificou-se que nos animais tratados cronicamente com dieta contendo PL a taxa foi de 10% contra 20% naqueles animais que receberam agudamente dieta com PL. Ainda, os animais alimentados com dietas contendo as fibras GG e PLG, ingeridas cronicamente, apresentaram 0% de mortalidade em relação à administração das mesmas agudamente (34% para cada uma delas, respectivamente).

Provavelmente, esta menor taxa de mortalidade pode ter sido decorrente: a) fermentação da fração solúvel das fibras pelas bactérias da flora intestinal, produzindo ácido graxo de cadeia curta, principalmente o ácido butírico, com papel importante na

regulação e proliferação celular do epitélio intestinal, diminuindo, assim os danos produzidos pela cisteamina (Noack et al., 1998; McCullough et al. 1998); b) maior liberação de somatostatina, que tem papel fundamental na úlcera duodenal por cisteamina (Karmeli et al. 1994), verificada pela ação das dietas contendo as fibras PL, GG e PLG (8, 23 e 18 vezes, respectivamente), como discutiremos posteriormente.

A ligadura do piloro induz lesões gástricas por estímulo e acúmulo da secreção ácida no lúmen do estômago (Shay et al., 1945; Lewis & Hanson, 1991; Raffatullah et al., 1994).

Alterações significativas nos parâmetros bioquímicos do suco gástrico de animais mantidos com administração crônica de dietas contendo as fibras PL, GG e PLG refletiram-se em ILU significativamente menor que aquele do grupo controle, provavelmente devido ao fato das fibras proporcionarem aumento no número de células secretoras de muco; o aumento na secreção de muco atenuaria as conseqüências do processo ulcerativo (Scheeman, 1986; Thibault et al., 1992; Aldoori et al., 1997b).

Os resultados da administração aguda das fibras alimentares em estudo, na ligadura do piloro, devem-se, provavelmente, à capacidade de hidratação destes componentes fibrosos contribuindo, assim, para aumentar a viscosidade do conteúdo gastrointestinal (Schneeman, 1986; Thibault et al., 1992). De fato, Mikhail et al. (1977), reportaram que as propriedades físicas do alimento fornecido aos animais devem ser consideradas na redução ou prevenção das lesões. Dunjic et al. (1993), ainda estudando a pectina da banana verde em ratos, observaram que esta fibra solúvel pode proteger a mucosa gástrica por aumentar a camada de muco, Malhotra (1978), Rydning et al. (1982) e Tadesse (1982 e 1986), verificaram que as fibras alimentares reduziram a acidez gástrica em indivíduos diabéticos e saudáveis, embora não tenham apresentado alteração significativa no volume da secreção gástrica.

Na análise do peso dos estômagos dos animais estudados, tanto daqueles submetidos à administração aguda de dietas contendo fibras quanto crônica, revelou que aqueles que receberam dietas com fibras por administração crônica tiveram um peso de estômago maior que aqueles que receberam as dietas com fibras sob forma aguda. Estes resultados, provavelmente, deveram-se ao papel das fibras na estimulação da proliferação celular (Macrare et al., 1997; McCullough et al., 1998; Dvir et al., 2000; Szabo & Vincze, 2000).

Dentre os modelos de úlceras, o que mais se assemelha clinicamente às úlceras humanas é aquele induzido por ácido acético (também chamado de úlceras crônicas intratáveis) pois as lesões permanecem por mais de 150 dias quando não tratadas (Takagi

et al., 1969; Monfort et al., 1973). Motilva et al. (1996) verificaram que radicais derivados do oxigênio, têm importante papel na lesão ulcerativa crônica. Assim, substâncias com atividade antioxidante podem reduzir este tipo de lesão gástrica. Além disso, as úlceras induzidas por ácido acético têm o processo de cicatrização acelerado por agentes que: a) reepitalizam o tecido gástrico (Halter et al., 1995); b) diminuem a secreção de gastrina (Ito et al., 1994); c) aumentem o fluxo sanguíneo mucoso em torno das úlceras levando a um aumento na síntese de prostaglandinas vasodilatadoras (Sharstein, 1996).

Na avaliação da capacidade das dietas contendo as fibras PL, GG e PLG de promoverem cicatrização das lesões gástricas pré-estabelecidas por ácido acético, verificou-se que as dietas contendo GG e PLG, administradas durante 14 dias, foram tão efetivas em promover a remissão das lesões (63 e 61%, respectivamente) quanto a droga-padrão, cimetidina (57%).

Vários compostos antiulcerogênicos de origem vegetal, tais como flavonóides, são antioxidantes e, portanto, podem apresentar-se como seqüestradores ou "scavengers" de ânions superóxido e de outras espécies reativas de oxigênio, os quais participam no processo inflamatório gástrico como agentes nocivos (Lewis & Hanson, 1991; Das Banerjee, 1993; Suffredini et al., 1999). Moller et al. (1988) e Eastwood (1999) relatam o papel de seqüestrador de espécies reativas de oxigênio para as fibras alimentares.

Portanto, a dieta contendo GG (uma fibra solúvel) e aquela com PLG (cuja fração solúvel é significativa), apresentaram remissão das lesões provavelmente devido ao conjunto de fatores dados por estimulação da proliferação celular, atividade antioxidante (Macrare et al., 1997; McCullough et al., 1998; Dvir et al., 2000; Szabo & Vincze, 2000) e alteração na secreção de gastrina (Goodlad et al., 1987), que será a seguir.

Dentre os mecanismos de proteção da mucosa gástrica que impedem instalação de lesões e até auxiliam o reparo das mesmas, está o aumento da produção de muco citoprotetor (Garner et al., 1984). A atividade do muco dá-se por antagonismo às forças mecânicas da digestão, retendo água e reduzindo a difusão de íons H^+ da luz para a membrana apical das células parietais, além de lubrificar a superfície gástrica (Forte, 1986). A carbenoxolona, utilizada como controle positivo neste experimento, tem sido estudada tanto farmacologicamente quanto bioquimicamente; sua eficácia está baseada na habilidade de estimular a síntese de muco (Bolton et al., 1978; Lewis & Hanson, 1991).

As dietas contendo as fibras PL, GG e PLG, quando fornecidas de forma crônica, aumentaram a produção de muco aderido à parede gástrica no modelo de ligadura do piloro. Na administração aguda destas dietas, entretanto, apenas aquelas com GG

aumentaram significativamente a produção de muco, tanto no modelo de estresse quanto no de ligadura do piloro. Tais diferenças, provavelmente, estão relacionadas às mudanças ocorridas na morfologia do trato gastrointestinal, as quais poderiam alterar a atividade enzimática, a secreção e liberação de muco e de hormônios gastrointestinais (Ikegami et al., 1990; Savory, 1992; Goodlad et al., 1995).

O suco gástrico é uma mistura da secreção parietal (ácido clorídrico e fator intrínscico) e secreções não parietais (muco, HCO_3^- , Na^+ , K^+ e pepsinogênio). Três substâncias químicas endógenas são agonistas no estímulo à célula parietal para secretar ácido clorídrico: acetilcolina, gastrina e histamina (Kutchai, 1996). Como mecanismos de proteção da mucosa gástrica e duodenal contra a secreção ácida gástrica, destacam-se: muco, bicarbonato, prostaglandinas, fluxo sanguíneo e somatostatina (Wallace & Granger, 1996; Kutchai, 1996; Curtis, 1995; Kalia et al., 1997; Sachs et al., 1994).

O controle da secreção ácida gástrica é particularmente dependente da interrelação entre somatostatina, GRP (peptídeo liberador de gastrina) e gastrina. A ativação vagal, induzida pela presença do alimento, provoca liberação de GRP por fibras nervosas no estômago; estes eventos culminam na secreção ácida local aumentando a liberação de gastrina pelas células G (Lehmann et al., 2003). Assim, a liberação de gastrina, hormônio secretado pelas células G da mucosa gástrica, está sujeita à distensão do antro estomacal, contato da mucosa gástrica com alimentos, regulação central através do nervo vago e liberação de hormônios gastrointestinais. O pH antral é o melhor regulador da secreção de gastrina, sendo sua secreção suprimida em pH menor que 3.

A gastrina estimula tanto a secreção ácida, quanto aquela de fator intrínscico; adicionalmente, também estimula a secreção de bicarbonato no estômago, liberação de insulina pelo pâncreas e de calcitonina pelas células C da tireóide. Indiretamente, a gastrina tem ainda efeito trófico sobre as células da mucosa, além de desempenhar papel importante na motilidade gastrointestinal (Dockray, 1999; Schubert & Shamburek, 1990; Slingerland et al., 1984).

Os resultados aqui obtidos demonstraram que as dietas ricas em GG e PLG, mas não aquelas com PL, reduziram em cerca de 80% os níveis plasmáticos de gastrina, quando o modelo de indução de úlcera utilizado foi o de etanol, agente necrótico da mucosa gástrica que requer menos a participação da secreção ácida para seu efeito deletério sobre as células gástricas (Evans, 1996) e mais a participação indireta da secreção ácida através do aumento da liberação de gastrina e histamina (Cherri et al., 1993).

Conforme discutido anteriormente no experimento com administração aguda de dieta contendo fibras, na indução por etanol, as fibras GG e PLG inibiram significativamente a formação das lesões ulcerativas (68% e 81%, respectivamente); a dieta com a fibra PL, por outro lado, não apresentou proteção na úlcera induzida por esse agente. Assim, é provável que as fibras GG e PLG, por reduzirem os níveis plasmáticos de gastrina no estômago (80%, para ambas as fibras), tenham proporcionado maior proteção à mucosa gástrica contra a ação ulcerogênica do etanol. De fato, estudos anteriores já haviam demonstrado que as fibras podem interferir na secreção de peptídeo inibidor de gastrina (GIP), diminuindo a secreção de gastrina, além de alterar a secreção de glucagon e insulina (Rosado & Diaz, 1995; Johansen et al., 1996). Desse modo, os resultados aqui discutidos estão de acordo com aqueles previamente obtidos para fibras solúveis.

Somatostatina é um tetradecapeptídeo cíclico, amplamente distribuído através do trato gastrointestinal, sendo armazenado nas células D da mucosa do estômago e no pâncreas. A somatostatina é um forte inibidor da liberação de gastrina (Karmeli et al., 1994), podendo modular secreção de hormônios e proliferação celular. Outros efeitos da somatostatina no estômago incluem aumento da secreção de pepsinogênio, do esvaziamento gástrico e da secreção de muco (Lucey & Yamada, 1989).

A inibição da secreção de gastrina aqui obtida sob ação das fontes de fibras alimentares pode ter sido consequência, também, do aumento da liberação de somatostatina. Parte do efeito da PLG sobre as secreções de gastrina e somatostatina, pode ser creditado ainda à sua significativa fração de fibra insolúvel, uma vez que esse tipo de fibra pode interferir na secreção do GIP (polipeptídeo inibidor de gastrina) e de somatostatina, hormônios intestinais que, como discutiu-se anteriormente, participam do controle da secreção gástrica (Johansen et al., 1996).

Assim, a administração aguda de fibras protegeu a mucosa gastrointestinal de ratos dos danos causados pelo etanol, sendo que o mecanismo parece estar relacionado a uma proteção mecânica associada à inibição da secreção de gastrina; esta, por sua vez, parece estar provavelmente relacionada ao aumento da liberação de somatostatina ou aumento da produção de GIP, ou a ambos.

6. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente estudo permitem concluir:

- 1) Com administração crônica de dietas com as fibras em estudo (20% do total da dieta):
 - 1.1. no experimento de úlcera gástrica crônica induzida por ácido acético, apenas GG e PLG mostraram significativa reparação da mucosa;
 - 1.2. nos modelos experimentais agudos de úlcera gástrica por etanol e indometacina, as fibras em estudo não ofereceram proteção à mucosa gástrica;
 - 1.3. na ligadura do piloro, modelo experimental agudo, PL, GG e PLG protegeram a mucosa gástrica; d) nos parâmetros bioquímicos do conteúdo gástrico no modelo de ligadura do piloro, apenas GG aumentou o volume do conteúdo gástrico; PL, GG e PLG diminuíram a concentração do íon hidrogênio e aumentaram o pH;
 - 1.4. no modelo de úlcera duodenal aguda por cisteamina, PL reduziu a taxa de mortalidade dos animais, enquanto que GG e PLG reduziram a incidência da úlcera e impediram a morte dos animais;
 - 1.5. PL, GG e PLG aumentaram a concentração de muco aderido à mucosa gástrica
 - 1.6. as dietas com as fibras PL, GG e PLG, apresentaram graus variáveis de alterações morfológicas: aumento na camada muscular do estômago, do duodeno e do intestino grosso; aumento da mucosa do duodeno, vilosidades intestinais e no número de células gástricas secretoras de muco;
- 2) Com administração aguda das fontes de fibras em estudo (160 mg/ Kg):
 - 2.1. no modelo de úlcera gástrica aguda por etanol, apenas GG e PLG protegeram a mucosa gástrica;
 - 2.2. PL, GG e PLG ofereceram proteção à mucosa gástrica no modelo de úlcera aguda induzida por, indometacina;
 - 2.3. PL e GG mas não PLG reduziram a área de lesão intestinal no modelo de

úlcera duodenal por cisteamina;

2.4. GG e PLG produziram aumento na secreção gástrica, no pH e redução na concentração total de ácido, no modelo de ligadura do piloro;

2.5. GG e PLG reduziram o índice de lesão ulcerativa no modelo de úlcera gástrica por ligadura do piloro

2.6. GG e PLG aumentaram a síntese de prostaglandina e muco aderido à mucosa gástrica;

2.7. GG e PLG reduziram os níveis plasmáticos de gastrina e aumentaram os níveis plasmáticos de somatostatina

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AACC (American Association of cereals Chemists) – **Approved methods**, 8th ed., St Paul Minn, 1976.
- Alabaster, O., Tang, Z., Shivapurkar, N. Inhibition by wheat bran cereals of the development of aberrant crypt foci and colon tumours. **Food Chem Toxicol**; 35: 517 - 522, 1997.
- Aldoori, W.H., Giovannucci, E.L., Stampfer, M.J., Rimm, E.B., Wing, A.L., Willett, W.C. – A prospective study of alcohol, smoking, caffeine, and risk of duodenal ulcer in men, **Epidemiol**, 8: 420 – 424, 1997^a.
- Aldoori, W.H., Giovannucci, E.L., Stampfer, M.J., Rimm, E. B., Wing, A.L. & Willett, W.C. Prospective study of diet and risk of ulcer in men. **Am Epidemiol**, 145: 42 – 50, 1997^b.
- Almeida, S.S., Garcia, R.A., De Oliveira, L. M. – Effects of early protein malnutrition and repeated testing upon locomotor and exploratory behaviors in the elevated plus-maze. **Physiol Behav**, 54: 749 - 752, 1993.
- Alper, J. – Ulcer as an infectious disease. **Sci**, 260: 159 - 160, 1993.
- AOAC (Association of Official Agriculture Chemists). **Official methods of analysis** 11th ed. *Washington, D.C.*; 1975.
- Areas, M.A. - Estudo dos efeitos da polpa de laranja sobre parâmetros fisiológicos em ratos normais e diabéticos. - **Tese de doutorado em Ciências de Alimentos, Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas**, 158p, 1994.
- Arimura, A., Lundqvist, G. Et al. Radioimmunoassay of somatostatin. **Metabolismo** 27 (suppl 1): 1139 - 44, 1978.
- Baron, J.H. Acidez Gástrica e Distúrbios Digestivos. In **Conceitos Básicos em Gastroenterologia**. Smith Kline & French International Co, vol 1, pp 1 - 49, 1987.
- Berstad, A. – Dietary treatment of peptic ulcer. **Scand Gastroenterol**, 129: 228 – 231, 1987.
- Bijlani, R.L. - Dietary fibre: consensus and controversy. **Progress in Food and Nutrition Science**, 9: 343 - 345, 1985.
- Bloom, B.S. – Cross- national changes in the effect of peptic ulcer disease. **Ann Intern Med**, 114: 558 – 562, 1991.
- Bolton, J.P., Palmer, D. & Cohen, M. Stimulation of Mucus and Nonparietal Cell Secretion by the E2 Prostaglandins. **Dig Dis** 23: 359 - 364, 1978.
- British Nutrition Foundation - **Complete carbohydrates in foods**. Chapman and Hall,

- London, 1990.
- Brooks, F.P. – Effect of diet on gastric secretion. **Am Clin Nutr**, 42: 1006 - 1019, 1985.
- Brown, N.C., Kelleher, H. & Losowski, M.S. – The effect of pectin on structure and function of rat small intestine. **Br Nutr**, 42: 357 – 365, 1979.
- Burkitt, D.P. – Some diseases characteristic of modern western civilization. **Br Med**, 1: 274 - 276, 1973.
- Cardoso, S.M.G. Efeito da polpa de laranja sobre parâmetros fisiológicos, morfológicos e a absorção intestinal de glicose e metionina em ratos normais jovens e adultos, **Tese de mestrado em Fisiologia, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas**, 68p, 1998.
- Cherri, S., Teyssen, S., Singer, M.V. Alcohol and gastric secretion in humans. **Gut**, 34: 843 - 7, 1993.
- Cruz, A.F. & Jokl, L. - Efeito do farelo de trigo na dieta de ratos diabéticos por aloxana e normais sobre alguns parâmetros bioquímicos. **Rev Farm Bioq UFMG**, 7: 43 - 51, 1986.
- Cunniff, P. (Ed.) Official Methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists – **AOAC, 16 ED.**, Arlington, Virginia, 1998.
- Curtis, G.H., Macnaughton, W.K, Gall, D.G.; Wallace, J.L. Intraluminal pH modulates gastric prostaglandin synthesis. **Can Physiol Pharmacol**, 73: 130 - 134, 1995.
- Das, D. & Banerjee, R.K. – Effect of stress on the antioxidant enzymes and gastric ulceration, **Molec Cel Biochem**, 125: 115 - 125, 1993.
- Delargy, H.J., O' Sullivan, K.R., Fletcher, R.J., Blundell, J.E. – Effects of amount and type of dietary fibre (soluble and insoluble) on short-term control of appetite. **Int J Food Sci Nutr**, 48: 67 - 77, 1997.
- Desai, J.K. & Parmar, N.S. – Gastric and duodenal anti- ulcer activity of sulpride, a dopamine D2 receptor antagonist, in rats. **Agents Actions** 42: 149 - 153, 1994,
- Dockray, G.J. Topical review, Gastrin and gastric epithelial physiology, **J Physiol**, 15: 315 - 324, 1999.
- Drago, F., Montoneri, C. – Growth hormone and somatostatin interaction in the ulcerogenic effect of cysteamine in female rats, **Physiol (Paris)** 91: 127-130, 1997.
- Dubois, M., Gilles, K.A., Hamilton, J.K., Rebers, P.A.& Smith, F. Colorimetric method for determination of sugars and related substances, **Anal Chem**, 28: 350 - 356, 1956.
- Dunjic, B.S., Stevensson, I. Axelson, J. Adlercreutz, P. Arrajab, A. Larsson, K. & Bengmark, S. - Green Banana Protection of Gastric Mucosa against Experimentally Induced

- Injuries in Rats, A Multicomponent Mechanism? – **Scand Gastroenterol**, 28: 894 – 898, 1993.
- Dvir, I., Chayoth, R., Sod-Moriah, U., Shany, S., Nyska, A., Stark, A.H., Madar, Z., Arad, S.M. – Soluble polysaccharide and biomass of red microalga *Poryphyridium* sp, alter intestinal morphology and reduce serum cholesterol in rats. **Br Nutr**, 84: 469 - 476, 2000.
- Eastwood, M.A. – Interaction of dietary antioxidants in vivo: how fruit and vegetables prevent disease? **QJM**, 92(9): 527 - 530, 1999.
- Eastwood, M.A., Brydon, W.G., Baiard, J.D., Elton, R.A., Helliwell, S., Smith, J.H. & Pritchard, J.L. – Faecal weight and composition, serum lipids, and diet among subjects age 18 to years not years not seeking healyh care. **Am Clin Nutr**, 40: 628 – 34, 1984.
- Eberhart, C.E. & Dubois, R.N. – Eicosanoids and the gastrointestinal tract. **Gastroenterol**, 109: 285 - 301, 1995.
- Ehlers, C.L., Kanebo, W.M., Owens, M.J., Nemeroff, C.B. – Effects of gender and social isolation on eletroencephalogram and neuroendocrine parameters in rats. **Biol Psy**, 33: 358 – 366, 1993.
- Ellis, P.R. & Davoud, F. M. - Blood glucose plasma insulin and sensory responses to guar-containing wheat breads: effects of molecular weight and particle size of guar gum. **Br Nutr**, 65: 363 - 379, 1991.
- El-Salhy, M., Spangeus, A. – Antral endocrine cells in obese diabetic mice. **Dig Dis Sci**, 43: 1031 – 7, 1998.
- Emerson, A.P.; M.S., R.D. – Foods high in fiber and phytobezoar formation, **J Am Diet Assoc**, 87: 1675 – 1677, 1987.
- Evans, F. – The Gastro-intestinal tract. In: **Selection, Preparation and Pharmacological Evalution of Plant material**. Ed, E, M, Williamson, D, T, Okpako & F, J, Evans, John Wiley and Sons, Ltda, ChicHEster, p, 25 - 45, 1996.
- Figler, M., Szabo, I. & Mozsik, G. Effects of pectin-induced passive linkage of gastric H⁺ on the gastric acid secretion and the development of ethanol- and salicylate-induced gastric mucosal lesions in rats. **Physiol (Paris)**, 93: 495 - 499, 1999.
- Forsum, E., Erikson, C., Goranzon, H., Sohlstrom, A. - Composition of faeces from human subjects consuming diets based on conventional foods containing different kinds and amounts of dietary fibre. **Br Nutr**; 64: 171 - 86, 1990.
- Forte, J.G. – Gastrointestinal Physiology. **Annu Rev Physiol**, 48: 73, 1986.
- Franco, G. **Tabela de Composição Química dos Alimentos**. 7^a ed, Livraria Atheneu,

1986.

- Fuste, A., Vidal, J. – Antibody response to rat erythrocytes and some behaviors in two strains of mice after social isolation. **J Gen Psy** 120: 165 – 176, 1993.
- Garner, A., Flemstron, G., Allen, A., Heylings, J.R., McQueen, S. – Gastric mucosal protective mechanisms: roles of epithelial bicarbonate and mucus secretion. **Scand Gastroenterol**, 19: 78 - 86, 1984.
- Gidenne, T. - Effect of dietary fiber content reduction on digestive transit in the rabbit, Comparison and validation of models fitted to fecal marker excretion kinetics. – **Reprod Nutr Dev**, 34: 295 - 307, 1994.
- Goodlad, R.A., Lenton, W., Ghatei, M.A., Adrian, T.E., Bloom, S.R., Wright, N.A. – Proliferative effects of fibre on the intestinal epithelium: relationship to gastrin, enteroglucagon and PYY. **Gut**, 28: 221 - 226, 1987.
- Goodlad, R.A., Ratcliffe, B., Lee, C.Y, & Wright, N.A. – Dietary fibre and the gastrointestinal tract: differing trophic effects on muscle and mucosa of the stomach, small intestine and colon. **Eur Clin Nutr**, 49: 5178 - 5181, 1995.
- Gordon, D.T. - Functional properties vs physiological action of total dietary fiber cereal foods. **World Minneapolis**, 34: 517 - 525, 1989.
- Grant, H.W., Palmer, K.R., Riermesma, R.R., Oliver, M.F. – Duodenal ulcer is associated with low dietary linoleic acid intake. **Gut**, 31: 997 – 998, 1990.
- Guth, P.H.; Paulsen, G. & Nagata, H. Histologic and microcirculatory changes in alcohol-induced gastric lesions in the rat: effect of prostaglandin cytoprotection. **Gastroenterol**, 87, 1083 - 1090, 1984.
- Halter, F., Keeling, D., Lewin, M. Okabe, S., Parsons, M., Sewing, K., Wallmark, B., Sachs, G. – Pharmacological aspects of acid secretion. **Dig Dis Sci** 40: 3S - 23S, 1995.
- Harju, E. –Guar gum benefits duodenal ulcer patients by decreasing gastric acidity and rate of emptying of gastric contents 60 to 120 minutes postprandially. **Am Surg**; 50: 668 – 672, 1984.
- Harju, E.J., Larmi, T.K. – Effect of guar gum added to the diet of patients with duodenal ulcer. **J Parenter Enteral Nutr**, 9: 496 – 500, 1985.
- Hartley D.E., Edwards J.E., Spiller C.E., Alom N. T. S., Seth, P., Forsling, M.L., File S.E. The soya isoflavone content of rat diet can increase anxiety and stress hormone release in the male rat. **Psychopharm (Berl)**, 167: 46 - 53, 2003.
- Hawkey, C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. **Gastroenterol**, 119: 521 - 435, 2000.

- Hayden, L.J.; Thomas, G. & West, G.B. Inhibitors of gastric lesions in the rat. **J Pharmac**, 30: 244 - 246, 1978.
- Heading, R.C. Gastric motility. **Fint Gastroent Res**, 6: 35 - 56, 1980.
- Heller, S,H, & Hacker, L,R, - Changes in the crude fiber content of the American diet. **Am Clin Nutr**, 31:1510 - 1514, 1978.
- Heller, S.N.; Hackler, L. R. & Rivers, J.M. - Dietary fiber: the effect of particle size of wheat bran on colonic function in young adult men, **Am Clin Nutr**, 33: 1734 - 1744, 1980.
- Hirschowitz, B.I., Keeling, D., Levwin, M., Okabe, S., Parsons, M., Sewing, K., Wallmark, B. & Sachs, G. - Pharmacological aspects of acid secretion. **Dig Dis Sci**, Vol, 40: 3S - 23S, 1995.
- Hockaday, T.D.R. - Fibre in management of diabetes, 1, Natural fibre useful as part of total dietary prescription. **Br Med**, 300: 1334 - 35, 1990.
- Hollander, D. Tarnawski, A. - Is there a role for dietary essential fatty acids in gastroduodenal mucosal protection? **J Clin Gastroenterol**, 13: S72 - S74, 1991.
- Huet, R, - Les huilles essentielles dagrumes **Fruits** 46: 551 - 555, 1991.
- Ikegami, S., Tsuchihashi, F., Harada, H., Tsuchihashi, N., Nishide, E. & Innami, S, - Effect of viscous indigestible polysaccharides on pancreatic-biliary secretion and digestive organs in ratas. **J Nutr**, 120: 353 - 360, 1990.
- Jacobs, L.R. & Schneeman, B.O. Effect of dietary wheat bran on rat colonic struture and mucosal cell growth. **J Nutr**, 11: 798 - 803, 1981.
- Johansen, H.N., Knudsen, K.E.; Sandstrom, B., Skjoth, F. - Effects of varying content of soluble dietary fibre from wheat flour and oat milling fractions on gastric emptying in pigs. **Br Nutr**, 75: 339 - 51; 1996.
- Johnson, T,O, & Gee, J,M, - Gastrointestinal adaptation in response to soluble non-available polyaccharides in the rat, **Br Nutr**, 55: 497 - 505, 1986.
- Kalia, N., Brown, N.J., Jacob, S., Reed, M.W.R., Bardhan, K,D, Studies on gastric mucosal microcirculation, The nature of regional variations induced by ethanol injury. **Gut**, 40: 31 - 35, 1997.
- Karmeli, F., Eliakim, R., Okon, E. & Rachmilewitz, D. - Cimetidine and omeprazole accelerate gastric ulcer healing by an increase in gastrin secretion. **Eur Pharm**, 263: 253 - 259, 1994.
- Kato, I., Nomura, A.M., Stemmermann, G.N., Chyou, P.H. - A prospective study of gastric and duodenal ulcer and its relation to smoking, alcohol, and diet, **Am Epidemiol**, 135: 521 - 530, 1992.

- Kato, S., Hirata, T., Takeuchi, K. Nitric oxide, prostaglandin and sensory neurons in gastric mucosal blood flow response during acid secretion in rats. **Gen Pharmacol**, 28: 513 - 519, 1997.
- Katschinski, B.D., Logan, R.F., Edmond, M., Langman, M.J. – Duodenal ulcer and refined carbohydrate intake: a case-control study assessing dietary fibre and refined sugar intake. **Gut**, 31: 993 – 996, 1990.
- Katsura, Y., Nishino, S. & Takasugi, H. – Studies on antiulcer drugs, I, Synthesis and antiulcer activities of imidazol (1,2 – alpyridinyl-2-oxobenzoxazolidines-3-oxo-2H-1,4-benzoxazines and related compounds. **Chem Pharm Bull**, 39: 2937 – 2943, 1991.
- Kauffman, G.L., Kolve, E., Walfisch, S. & Mangus, J. – Role of prostanoids in experimental duodenal ulcer in rat. **Dig Dis Sci**, 33: 667-672, 1988.
- Kingma, J.J., Silva, J.N. & Santos, H.F.T. - Constipação, fibra alimentar e fecaloma. In: Dani, R, e Castro, L,P, (ed.) **Gastroenterologia Clínica** Ed, Guanabara, R,J, (1): 541, 1981.
- Kirkegaard, P., Poulsen, S.S., Loud, F.B., Halse, C. & Christiansen, J. – Cysteamine-induced duodenal ulcer and acid secretion in the rat. **Scand Gastroent**, 15:621 - 624, 1980.
- Konturek, S.J.; Kuriecien, N.; Obtulowicz, W.; Olesky, J.; Sito, E.; Kopp, B. – Prostagalndins in peptic ulcer disease: effect of non-steroidal anti-inflammatory compounds. **Scand Gastroenterol**, 92: 250 - 254, 1984.
- Kurata, J.H. – Epidemiology of peptic ulcer disease. In: Szabo S., Edward E. eds, **Ulcer disease investigation and basis for therapy**. New York: Marcel Dekker, 31 – 53, 1991.
- Kurata, J.H. – Ulcer epidemiology: An overview and proposed research framework. **Gastroenterol**, 569 – 580, 1989.
- Kutchai, H.C. – Gastrointestinal secretions, In: **Principles of Physiology**, Ed, By R. M. Berne & M. N. Levy, 2nd Edition, Mosby-Year Book Inc, St, Louis, Missouri, p, 516 - 589, 1996.
- Lam, S.K. A etiological factors of peptic ulcer: perspectives of epidemiological observations this century. **J Gastroenterol Hepatol**, 9: S93 – 98, 1994.
- Lehmann, F.; Hildebrand, P.; Beglinger, C. New molecular targets for treatment of peptic ulcer disease. **Drugs**, 63:1785-97, 2003.
- Levine, R.J. A method for rapid production of stress ulcers in rats. In: **Peptic Ulcer**. C.J. Pfeiffer (Ed.), Munksgaard, Copenhagen, pp 92 - 97, 1971.

- Lewis, D.A. & Hanson, P.J. – Anti-ulcer drugs of plant origin. In: **Progr Med Chem.** 28: 201 - 231, 1991.
- Lind, T., Cederberg, C., Ekenved, G., Hagland, U. & Obe, L. – Effect of omeprazole (a gastric proton pump inhibitor) on pentagastrin stimulated acid secretion in man. **Gut**, 24: 270 - 276, 1983.
- Loewi, O.H. Uber humorale ubertragbarkeit der Herznervenwirkung. **Plugers Arch** 189: 239 - 242, 1921.
- Lucey, M.R. & Yamada, T. Biochemistry and physiology of gastrointestinal somatostatina. **Dig Dis Sci**, 34: 5S - 13S, 1989.
- Lundell L. Upper gastrointestinal hemorrhage-surgical aspects. **Dig Dis Sci**, 21:16 - 8. 2003.
- Ma, L. & Barbosa-Cánovas, G.V. - Review: Rheological properties of food gums and food gum mixture. **Rev Esp Cien Tecnol Alim**, 33: 133 - 163, 1993.
- Macrara, F.A., Kiliyas, D., Selbie, L., Abbot, M., Sharpe, K., Young, G.P. – Effect of cereal fibre source and processing on rectal epithelial cell proliferation. **Gut** 41: 239 - 244, 1997.
- Magri, L.D.P. – Efeito da mistura polpa de laranja / goma guar sobre parâmetros nutricionais, fisiológicos e morfológicos em ratos wistar adultos diabéticos, **Tese de mestrado em Biologia Funcional e Molecular, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas 144p**, 1999.
- Makovec, F., Revel, L., Letari, O., Mennuni, L. & Impicciatore, M. Characterization of antisecretory and antiulcer activity of CR 2945, a new potent and selective gastrin/CCK receptor antagonist. **Eur Pharm**, 369, 81 – 90, 1999.
- Malhotra, S.L. – A comparison of unrefined wheat and rice diets in the management of duodenal ulcer. **Postgrad Med J**, 54: 6 – 9, 1978.
- Marlett, J.A. - Analysis of dietary fiber. **Aim Feld Sci Tech**, 31: 1 - 13, 1983.
- Marshall, J.A., Weiss, N.S. & Hamman, R.F. - The role of dietary fiber in the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus, The San Lins Valley Diabetes study. **Ann Epidemiol**, 3: 18 -26, 1993.
- McCullough, J.S., Ratcliffe, B., Mandir, N., Carr, K.E., Goodlad, R.A. - Dietary fibre and intestinal microflora: effects on intestinal morphometry and crypt branching. **Gut** 42: 799 - 806, 1998.
- McIntosh, J.H.; Byth, H. & Piper, D.W. – Causes of death amongst a population of gastric

- ulcer patients in New South Wales, Australia. **Scand Gastroenterol**, 26: 806 - 811, 1991.
- McIntyre, A., Vincent, R.M., Perkins, A.C., Spiller, R.C.- Effect of bran, ispaghula, and inert plastic particles on gastric emptying and small bowel transit in humans: the role of physical factors. **Gut**, 40: 223 - 7, 1997.
- Mikhail, A.A., Roy, M. Gabriel & Gary B. Glavin – Ulcer reduction by non-nutritive bulk in pylorus ligated rats. **Physiology & Behav** 19: 437 - 439, 1977.
- Mincis, M., Chebli, J.M., Khouri S.T, Mincis, R. Ethanol and the gastrointestinal tract. **Arg Gastroenterol**, 32:131 - 139, 1995.
- Misciagna, G., Cisternino, A.M., Freudenhein, J. – Diet and duodenal ulcer. **Dig Liver Dis**, 32: 468 - 472, 2000.
- Moller, M.E., Dahl, R., Bockman, O.C. – A possible role of dietary fibre product, wheat bran, as a nitrite scavenger. **Food Chem Toxicol**, 26: 841 - 845, 1988.
- Monfort, A.R., Alarcon, S.C., Ontiveros, J.R.A., Lopez, J.A. – Evolution de la secreción clorhidropéptica em ratas com úlceras subaguda de estômago y de duodeno, Nuevo modelo experimental. **Rev Esp Enf Ap Digest**, 41: 771 - 7718, 1973.
- Morgan, L.M., Tredger, J.A., Wright, J. & Harks, V. - The effect of soluble-and-insoluble-fibre supplementation ond post-prandial glucose tolerance insulin and gastric inhibitory polypeptide secretion in healty subjects, **Br Nutr**, 64: 103 - 110, 1990.
- Morimoto, Y., Shimohara, K., Oshima, S., Hara, H., & Sukamoto, T. – Effects of KB-5492, a new anti-ulcer agent with selective affinity for the sigma receptor, on aspirin-induced disruption of the rat gastric mucosal barrier. **Jap Pharmacol**, 64: 49 - 55, 1994.
- Morimoto, Y.; Shimohara, K.; Oshima, S. & Sukamoto, T. Effects of the new anti- ulcer agent KB- 5492 on experimental gastric mucosal lesions and gastric mucosal defensive. **J Pharmacol**, 57: 495 - 505, 1991.
- Moshal, M.G., Spitaels, J.M., Robbs, J.V., et al. – Eight- year experience of 3392 endoscopically proven duodenal ulcers in Durban. **Gut**, 22: 327 – 331, 1981.
- Motilva, V., Martín, M.J., Luque, M.I. & de la Lastra, C.A. – Role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in chronic gastric lesion induced by acetic acid in rat. **Gen Pharma**, 27(3): 545 - 55, 1996.
- NBC- Nutritional Biochemicals Corporations Diet 1977 and 1978, **Catalog of ICN**, Cleveland, Ohio, EUA, p, 24.
- Nelson, R.N.; Ihle, S.L.; Lewis, L.D.; Scilislriry, S.K.; Miller, T.; Bergdall, V. & Bottoms, G.D. - Effects od dietary fiber supplementation on glycemic control in dogs with alloxan-

- induced diabetes mellitus. **Am Res**, 52: 2060 - 2066, 1991.
- Nicholl, C.G.; Polak, J.M. & Bloom, S.R. – The hormonal regulation of food intake, digestion and absorption. **Ann Rev Nutr**, 5: 213 - 239, 1985.
- Noack, J., Kleesen, B., Proll, J., Dongowski, G. & Blaut, M. – Dietary guar gum and pectin stimulate intestinal microbial polyamine synthesis in rats. **J Nutr**, 128: 1385 - 1391, 1998.
- Nomura, A., Stemmermann, G.N., Chyou, P.H., et al. – *Helicobacter pylori* infection and the risk of duodenal and gastric ulceration. **Ann Intern Med**, 120: 977 - 981, 1994.
- Ouagazzal A.M., Moreau J.L., Pauly-Evers M., Jenck F. Impact of environmental housing conditions on the emotional responses of mice deficient for nociceptin/orphanin FQ peptide precursor gene. **Behav Brain Res**, 144:111 - 117, 2003.
- Parrot, M.E. & Thrall, B.E. - Functional properties of various fibers: physical properties, **J Food Sci**, 43: 759 - 764, 1978.
- Pérez, C., Canal, J.R., Domínguez, E., Campillo, J.E., Guillén, M. & Torres, M.D. – Individual housing influences certain biochemical parameters in the rat. **Lab Anim**, 31: 357 – 361, 1997.
- Petersen, H.; Kristensen, P.; Johannessen, T.; Kleveland, P.M.; Dybdahl, J.H. & Myrvold, H, – The natural course of peptic ulcer disease and its predictors. **Scand Gastroenterol**, 30: 17 - 24, 1995.
- Pihan, G., Gallagher, G.T., Szabo, S. Biliary and pancreatic secretions influence experimental duodenal ulcer without affecting gastric secretion in the rat. **Dig Dis Sci**, 30: 240 - 246, 1985.
- Polisson, R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: practical and theoretical considerations in their selection. **Am J Med** 100:31 S – 36 S, 1996.
- Poulsen, S.S., Olsen, P.S. & Kirkgaard, P. – Healing of cysteamine-induced duodenal ulcers in the rat. **Dig Dis Sci**, 30: 161 - 167, 1985.
- Prosky, L.; Aspa, N.G., Furda, I.; Devries, J. W.; Schweizer, T. F. & Harland, F. - Determination of total dietary fiber in foods, food products and total diets: interlaboratorial study. **J Assoc Anal Chem**, 67: 1044 - 52; 1984.
- Raffatullah, S., Tarig, M., Al-Yahya, M.A., Mossa, J.S. & Ageel, A. M. – Evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) for gastric and duodenal antiulcer activity in rats. **J Ethnopharmacol**, 29: 25 - 34, 1990.
- Raffatullah, S., Tariq, M., Mossa, J.S., Al-Yahya, M.A., Al-Said, M.S., Ageel, A.M. – Anti-secretagogue, anti-ulcer and cytoprotective properties of *Acorus calamus* in rats.

- Fitoterapia**, 65: 19 - 23, 1994.
- Rainsford, K.D. – The effect of 5-lipoxygenase inhibitors and leukotriene antagonists on development of gastric lesions induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs in mice. **Agents Actions**, 21: 316 – 319, 1987.
- Ramirez Ramos A., Chinga Alayo E., Mendoza Requena D., Leey Casella J., Segovia Castro M.C., Otoyá C. Changes in the prevalence of *H. pylori* in Peru; during the 1985-2002 period in medium and upper socio-economic strata. **Rev Gastroenterol Peru**, 23:92 - 8, 2003.
- Reddy, B.S; Hirose, Y.; Cohen, L.A.; Simi, B.; Cooma, I.; Rao, C.V. – Preventive potential of wheat bran fractions against experimental colon carcinogenesis: implications for humans colon cancer prevention. **Cancer Res**, 60: 4792 - 4797, 2000.
- Reeves, P.G.; Nielsen, F.H.; Fahey & J, Jr.G.G. AIN 93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition and hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76 rodent diet. **J Nutr**, 123: 1939 – 1951, 1993.
- Roberfroid, M. - Dietary fiber, insulin and oligofructose: a review comparing their physiological effects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **Boca Raton**, 33: 103 - 148, 1993.
- Robertson, J.A, & Eastwood, M.A.- An examination of factors which may affect the water holding capacity of dietary fiber. **Brit Nutr**, 45: 83 - 88, 1981.
- Rogers, Q.P. & Harper, A.E. Amino acid diets and maximal growth in the rat. **J Nutr**, 87: 267 - 271, 1965.
- Rosado, J.L.; Diaz, M,- Physico-chemical properties related to gastrointestinal function of 6 sources of dietary fiber. **Rev Invest Clin**, 47: 283 - 9, 1995.
- Ryden, P. - The effects of dietary fiber from *Lagenaria scineraria* (Yugão-melom) on colonic carcinogenesis in mice. **Cancer**, 75:1505 - 1508, 1995.
- Rydning, A. – Dietary fibre and peptic ulcer. **Scand Gastroenterol**, Suppl.; 232 – 240, 1987.
- Rydning, A. & Berstad, A. – Influence of fibre on acidity, pepsin and bile acids in human gastric juice in vitro. **Scand Gastroenterol**, 19:953- 959, 1984.
- Rydning, A., Berstad, A. – Fiver diet and antacids in short –term treatment of duodenal ulcer. **Scand Gastroenterol**, 20: 1078 – 1082, 1985.
- Rydning, A., Berstad, A., Adland, E. & Odegaard, B. – Prophylactic effect of dietary fibre in duodenal ulcer disease. **Lancet**, 2: 736 – 738, 1982.
- Rydning, A., Weberg, R., Lange, O., Berstad, A. – Healing of benign gastric ulcer with low –

- dose antacids and fiber diet. **Gastroenterol**, 91: 56 – 61, 1986.
- Sachs, G. Physiology of the parietal cell and therapeutic implications. **Pharmacotherapy**, 23: 68 - 73, 2003.
- Sachs, G., Prinz, C., Lood, D., Bamerg, K., Besancon, M., Shin, J.M. Gastric acid secretion: activation and inhibition. **Yale J Biol Med**, 67: 81 - 95, 1994.
- Saiz Moreno, L. Garcia De Osma, J.L.; Compaire Fernandez, C. **Animales de laboratório: produção, manejo y control sanitário**. Madrid: INIA, p 207 - 238, 1983.
- Sanioto, D.L. – Sistema digestivo: secreção e digestão. In: **Fisiologia**, Ed, Por M, Mello Aires, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1991.
- Savory, C.J. – Gastrointestinal morphology and absorption of monosacharides in fowls conditioned to different types and levels of dietary fibre. **Brit Nutr**, 67: 77 - 89, 1992.
- Schinnick, F.L.; Matheus, R. & Ink, S. - Serum cholesterol reduction by oats and others fiber source. **Cereal Foods World**, 36: 815 - 821, 1991.
- Schneeman, B.O. - Dietary fiber: physical and chemical properties methods and analysis, and physiological effects, **F Technol**, 40: 104 – 110, 1986.
- Schneeman, B.O.- Carbohydrates: significance for energy balance and gastrointestinal function. **J Nutr**, 124: 17479 - 17539, 1994.
- Schubert, M.L., Shamburek, R.D. Control of acid secretion gastroenterol, **Clin North Am**, 19: 1-25, 1990.
- Schwartz, S.E. & Levine, G.D. - Effects of dietary fiber on intestinal glucose absorption and glucose tolerance in rats. **Gastroenterol**, 79: 37 - 41, 1980.
- Sharstein, A. – Effect of indomethacin on blood flow distribution in the stomach of cat with acute gastric ulcer. **Scand Gastroenterol**, 14: 905 - 911, 1996.
- Shay, H. komarov, S.A., Fels, S.S., Meranze, D., Gruenstein, M. & Sipler, H. – A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. **Gastroenterol**, 5: 43 - 61, 1945.
- Slavin, J. - Dietary fiber: classification, chemical analyses, and food sources, **J Am Diet Ass**, 87: 1164 - 1171, 1987.
- Slingerland, D.W., Carderalli, J.A. et al.; The utility of serum gastrin levels in assessing the significance of low serum B₁₂ levels, **Arch Intern Med**, 144: 1167-1168, 1984.
- Sloan, A.E. - Not just another oat bran, **Food Technol**, 49: 32, 1995.
- Sonnenberg, A. – geographic and temporal variations in the occurrence of peptic ulcer disease, **Scan J Gastroenterol**, 110: 11- 24, 1985.
- Souza Brito, A.R.M., Rodriguez, J.A., Hiruma-Lima, C.A., Haun, M., Nunes, D.S.

- Antiulcerogenic activity of *trans*- dehydrocrotonin from *Croton cajucara*. **Planta Medica**, 64: 126 - 129, 1998.
- Souza Brito, A.R.M.; Costa, M.; Antônio, M.A. – Effects of prolonged administration of *Musa paradisiaca* L, (banana), an antiulcerogenic substance, in rats, **Phytoth Res**, 2: 28 – 31, 1997.
- Spiller, R.C. – Pharmacology of dietary fibre. **Pharmacol Ther** , 62: 407 - 427, 1994.
- Stephen, A.M. – Constipation, In: **"Dietary fibre: Fibre Depleted Foods and Diseases"**, Academic Press, London, 1985.
- Stephen, A.M. & Cummings, J.H. – Mechanism of action of dietary fibre in the human colon, **Nature 284**: 283 – 284, 1980.
- Suffredini, I.B., Bacchi, E.M., Sertié, J.A.A. – Antiulcer action of *Microgramma squamulosa* (Kaulf) Sota, **J Ethnopharmacol**, 65: 217 - 223, 1999.
- Szabo, S. – Animal models of human disease: Cysteamine induced acute and chronic duodenal ulcers in the rat, **Am Pathol**, 93: 273 - 276, 1978.
- Szabo, S. -Mechanisms of mucosal injury in the stomach and duodenum: Time-sequence analysis of morphologic, functional, biochemical and histochemical studies. **Scand Gastroenterol**, 22: 21 - 28, 1987.
- Szabo, S., Kusstatscher, S., Sakoulas, G., Sandor, Z., Vincze, A. & Jadus, M. – Growth Factors: new endogenous drugs for ulcer healing. **Scand Gastroenterol**, 30: 15 – 18, 1995.
- Szabo, S., Vincze, A. – growth factors in ulcer healing: lessons from recent studies, **Physiol, (Paris) 94**: 77 - 81, 2000.
- Szelenyi, L. & Thiemer, K. Distention ulcer a model for testing of drugs for ulcerogenic side effects. **Arch Toxicol**, 41: 99 - 105, 1978.
- Tabata, M.; Tomomasa, T.; Itoh, K. & Morikawa, A. - Effect of 10% ethanol and sofalcone on prostaglandin E₂ content, mucus gel thickness, and experimental ulcers in stomach of developing rats. **Digestion**, 57: 47 - 53, 1996.
- Tadesse, K. – The effect of dietary fibre on gastric secretion and emptying in man. **Physiol Soc**, jul: 102 – 103, 1982.
- Tadesse, K. – The effect of dietary fibre isolates on gastric secretion, acidity and emptying.– **Brit Nutr**, 55: 507 – 513, 1986.
- Takagi, K.; Okabe, S. & Saziki, R. – A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and effect of several drugs on its healing. **Pharmac**, 19: 418 - 426, 1969.
- Takeuchi, K., Yagi, K., Kato, S. Roles of prostaglandin E-receptor subtypes in gastric and

- duodenal bicarbonate secretion in rats. **Gastroenterol**, 113: 1553:1559, 1997
- Tangmankongworakoon, N., Rerknimitr, R., Aekpongpaisit, S., Kongkam, P., Veskitkul, P., Kullavanijaya, P. Results of emergency gastroscopy for acute upper gastrointestinal bleeding outside official hours at King Chulalongkorn Memorial Hospital. **J Med Assoc Thai**, Jun;86:S 465 - S471, 2003.
- Tattersall, R. & Mansell, P. - Fibre in management of diabetes² benefits of fibre itself are uncertain. **Br Med**, 300: 1336 - 1337, 1990.
- Taylor, D.N., Blaser, M.J. – The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Epidemiol Rev**, 13: 42 – 59, 1991.
- Thibault, J.F.; Lahaye, M, & Guillon, F. – Physico-chemical properties of food plant cell walls. In Schweizer, T.F. & Edwards, C.A. (eds). **Dietary Fibre: a Component of Food**. Springer-Verlag, N. York, pp 21 - 39, 1992.
- Tovey, F.I. – Aetiology of duodenal ulcer. An investigation into the buffering action and effect of pepsin of bran and unrefined carbohydrate foods. **Postgrad Med J**, 50: 683 - 688, 1974.
- Trowell, H. Southgate, D.A.; Wolever, T.M.S.; Leeds, A.R.; Gassul, M.A. & Jenkins, D.J.A. -Dietary fibre redefined. **Lancet**, 1: 967, 1976.
- Tsuda A. Tanaka M. Neurochemical characteristics of rats exposed to activity stress. **Ann N Y Acad Sci**, 597:146 - 158, 1990.
- Vahouny, E.V., Khalafi, R. Satchithanandam, S., Watkins, D.W.; Story, J.A.; Cassidy, M.M. & Kritchevsky, D. - Dietary fiber supplementation and faecal bile acids, neutral steroids and divalent cations in rats. **J Nutr**, 117: 2009, 1987.
- Walker, A.R.P. - The effect of recent changes of food habits and bowel motility. **S Afr Med J**, 21: 590 - 596, 1974.
- Wallace, J.L. & Granger, D.N. – The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense. **FASEB J**, 10: 731 - 740, 1996.
- Whittle, B.J.R., Lopez-Belmonte, J., Moncada, S. Regulation of gastric mucosal integrity by endogenous nitric oxide: interactions with prostanoids and sensory neuropeptides in the rat. **Br Pharmacol**, 99, 607:611, 1990.
- Wolfe, M.M. & Soll, A.H. – The physiology of gastric acid secretion, **N Engl Med**, 319 (2): 1707 - 1715, 1988.
- Yi I., Bays M.E., Stephan F.K. Stress ulcers in rats: the role of food intake, body weight, and time of day. **Physiology & Behav**, 54: 375 - 381, 1993.
- Yi, I., Stephan, F.K. – The effects of food deprivation, nutritive and non-nutritive feeding and

wheel running on gastric stress ulcers in rats. **Physiology & Behav** 63: 219 – 225, 1998.