

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

LINAH PESSATTI ARAUJO PEDROLI
Cirurgiã-Dentista

**INFLUÊNCIA DAS DROGAS: ÁCIDO ACETILSALICÍLICO,
ÁLCOOL, INDOMETACINA, CAFEÍNA E DO FLUORETO
DE SÓDIO NA SECREÇÃO GÁSTRICA DE RATOS *in vivo*.**

*Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
de Piracicaba, da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do Título de Mestre
em Ciências, Área de Fisiologia e Biofísica do
Sistema Estomatognático.*

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Pinheiro

PIRACICABA - SP
1997

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	P343i
N.º DE FOLHAS	33502
N.º DE VOLUMES	355/58
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	16/04/98
N.º CDD	

CM-00108692-6

Ficha Catalográfica Elaborada pela Biblioteca da FOP/UNICAMP

P343i	<p>Pedrolli, Linah Pessatti Araújo.</p> <p>Influência das drogas : ácido acetilsalicílico, álcool, indometacina, cafeína e do fluoreto de sódio na secreção gástrica de ratos in vivo / Linah Pessatti Araújo Pedrolli. - Piracicaba : [s.n.], 1997.</p> <p>76f. : il.</p> <p>Orientador : Carlos Eduardo Pinheiro.</p> <p>Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>1. Secreção estomacal. 2. Drogas. 3. Rato como animal de laboratório. I. Pinheiro, Carlos Eduardo. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">19.CDD - 615.1</p>
-------	---

Índices para o Catálogo Sistemático

I. Drogas

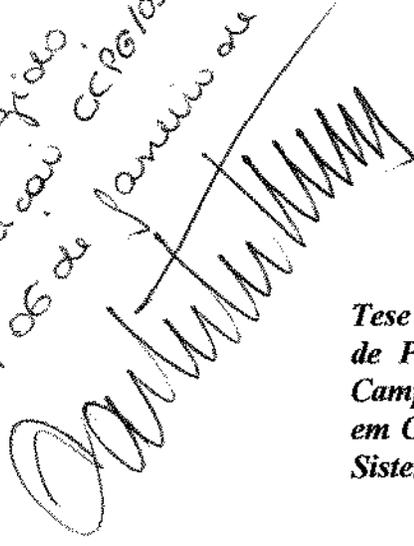
615.1

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

LINAH PESSATTI ARAUJO PEDROLI
Cirurgiã-Dentista

**INFLUÊNCIA DAS DROGAS: ÁCIDO ACETILSALICÍLICO,
ÁLCOOL, INDOMETACINA, CAFEÍNA E DO FLUORETO
DE SÓDIO NA SECREÇÃO GÁSTRICA DE RATOS *in vivo*.**

*Este exemplar foi
devolvido devidamente
conforme verificação
Piracicaba, 06 de Janeiro de 1998.*



*Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
de Piracicaba, da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do Título de Mestre
em Ciências, Área de Fisiologia e Biofísica do
Sistema Estomatognático.*



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de **Mestrado**, em sessão pública realizada em 10/12/97, considerou o candidato aprovado.

1. Carlos Eduardo Pinheiro

A handwritten signature in cursive script, written over a horizontal line.

2. Célia Marisa Rizzatti Barbosa

A handwritten signature in cursive script, written over a horizontal line.

3. Maria Cecília Ferraz de Arruda Veiga

A handwritten signature in cursive script, written over a horizontal line.

*Ao Júnior, pelo apoio, carinho,
compreensão e companheirismo
sempre presentes.*

*Ao meu filho Lucas, por representar
minha motivação e minha força.*

*Aos meus pais, César e Vanda
pelo estímulo constante.*

*Às minhas irmãs, Cassiana e Maria
Fernanda, pela preciosa amizade.*

Dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Pinheiro, pela orientação segura, amizade e pelos ensinamentos, que permitiram a realização e concretização deste trabalho.

À Profa. Dra. Maria Cecília Ferraz de Arruda Veiga, Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Fisiologia e Biofísica do Sistema Estomatognático, pelo incentivo e amizade.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor José Ranali, Digníssimo Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Ao Professor Doutor Mário Fernando de Góes, Digníssimo Coordenador dos Cursos de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Aos Professores Doutores Alcides Guimarães, Cláudia Herrera Tambeli, Fernanda Klein Marcondes e Professores Colaboradores do Curso de Mestrado em Fisiologia e Biofísica do Sistema Estomatognático.

À Professora Marinéia Lara Hadad pela orientação na elaboração da análise estatística.

Ao Sr. Carlos Alberto Aparecido Feliciano, Técnico de Laboratório, pelo auxílio e atenção dispensados durante a execução deste trabalho.

À Sra. Luzia de Fátima da Silva, pela correção das referências bibliográficas.

À Sra. Vera Maria Barbosa Luporini, pela revisão do texto.

Às Sras. Shirley Rosana Sbravatti Moreto e Miris Cristina Recchia, pela colaboração, atenção e amizade dispensadas.

Aos colegas do curso de pós-graduação, em especial Almenara, Luciane e Rogério, pela amizade e companheirismo.

Ao CNPq, pelo auxílio financeiro concedido.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram na execução deste trabalho.

SUMÁRIO

	<i>Páginas</i>
<i>LISTA DE TABELAS</i>	01
<i>LISTA DE QUADROS</i>	07
<i>LISTA DE GRÁFICOS</i>	09
<i>LISTA DE ABREVIATURAS</i>	12
<i>RESUMO</i>	14
<i>1. INTRODUÇÃO</i>	17
<i>2. REVISÃO DA LITERATURA</i>	20
<i>3. MATERIAL E MÉTODOS</i>	33
<i>3.1. Animais</i>	34
<i>3.2. Distribuição dos Grupos Experimentais</i>	35
<i>3.3. Procedimento Cirúrgico</i>	36
<i>3.4. Análise Estatística</i>	38
<i>4. RESULTADOS</i>	39
<i>4.1. Análise do Peso</i>	40
<i>4.2. Análise do Volume do Suco Gástrico</i>	40
<i>4.3. Análise do pH do Suco Gástrico</i>	42
<i>4.4. Análise da Acidez Livre do Suco Gástrico</i>	44
<i>4.5. Análise da Acidez Total do Suco Gástrico</i>	46
<i>5. DISCUSSÃO</i>	49
<i>6. CONCLUSÃO</i>	56
<i>APÊNDICE</i>	58
<i>SUMMARY</i>	69
<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	72

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

	Páginas
Tabela 1 - Distribuição dos animais segundo os grupos experimentais e drogas administradas.	36
Tabela 2 - Valores médios do volume (ml) do suco gástrico, segundo o grupo.	41
Tabela 3 - Valores médios do pH do suco gástrico, segundo o grupo.	43
Tabela 4 - Valores médios da acidez livre ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico, segundo o grupo.	45
Tabela 5 - Valores médios da acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico, segundo o grupo.	47
Tabela 6 - Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de NaCl a 0,9%.	59

- Tabela 7 - Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de álcool a 25%. 59
- Tabela 8 - Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de álcool a 50%. 60
- Tabela 9 - Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de ácido acetilsalicílico a 0,2%. 60
- Tabela 10 - Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de indometacina a 0,25%. 61
- Tabela 11 - Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de indometacina a 0,5%. 61
- Tabela 12 - Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de cafeína a 0,1%. 62

- Tabela 13 - Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de cafeína a 0,2%. 62
- Tabela 14 - Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de fluoreto de sódio a 10ppm. 63
- Tabela 15 - Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de fluoreto de sódio a 20ppm. 63
- Tabela 16 - Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de NaCl a 0,9%. 64
- Tabela 17 - Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de álcool a 25%. 64

- Tabela 18 - Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de álcool a 50%. 65
- Tabela 19 - Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de ácido acetilsalicílico a 0,2%. 65
- Tabela 20 - Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Indometacina à 0,25%. 66
- Tabela 21 - Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Indometacina à 0,5%. 66
- Tabela 22 - Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de cafeína a 0,1%. 67

- Tabela 23 - Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de cafeína a 0,2%. 67
- Tabela 24 - Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de fluoreto de sódio a 10ppm. 68
- Tabela 25 - Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de fluoreto de sódio a 20ppm. 68

LISTA DE QUADROS

LISTA DE QUADROS

	Páginas
Quadro 1 - Análise de variância do volume (ml) do suco gástrico.	41
Quadro 2 - Análise de variância do pH do suco gástrico.	43
Quadro 3 - Análise de variância da acidez livre ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico segundo o grupo.	45
Quadro 4 - Análise de variância da acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico.	47

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE GRÁFICOS

	Páginas
Gráfico I - Valores médios do volume (ml) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: NaCl 0,9% (N), álcool 25% (A1), álcool 50% (A2), AAS 0,2%, indometacina 0,25% (I1), indometacina 0,5% (I2), cafeína 0,1% (C1), cafeína 0,2% (C2), NaF 10ppm (F1), NaF 20ppm(F2).	42
Gráfico II - Valores médios do pH do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: NaCl 0,9% (N), álcool 25% (A1), álcool 50% (A2), AAS 0,2%, indometacina 0,25% (I1), indometacina 0,5% (I2), cafeína 0,1% (C1), cafeína 0,2% (C2), NaF 10ppm (F1), NaF 20ppm(F2).	44
Gráfico III - Valores médios da acidez livre ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: NaCl 0,9% (N), álcool 25% (A1), álcool 50% (A2), AAS 0,2%, indometacina 0,25% (I1), indometacina 0,5% (I2), cafeína 0,1% (C1), cafeína 0,2% (C2), NaF 10ppm (F1), NaF 20ppm(F2).	46

Gráfico IV - Valores médios da acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: NaCl 0,9% (N), álcool 25% (A1), álcool 50% (A2), AAS 0,2%, indometacina 0,25% (I1), indometacina 0,5% (I2), cafeína 0,1% (C1), cafeína 0,2% (C2), NaF 10ppm (F1), NaF 20ppm(F2).

48

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	- Ácido Acetilsalicílico
AINES	- Antiinflamatórios não Esteroidais
AMP _c	- Adenosina Monofosfato Cíclico
CNS	- Substrato Bismuto Coloidal
EGF	- Fator de Crescimento Epidermal
HCO ₃ ⁻	- Bicarbonato
LTC ₄	- Leucotrieno C ₄
M	- Molar
NaCl	- Cloreto de Sódio
NaF	- Fluoreto de Sódio
PGE ₂	- Prostaglandina E ₂
PGI ₂	- Prostaglandina I ₂
ppm	- Parte por Milhão
SS	- Salicilato de Sódio
SUC	- Sucralfato
T _α A ₂	- Tromboxano A ₂
TGF ₂	- Fator de Crescimento
μEq	- Micro Equivalentes

RESUMO

Inúmeros trabalhos têm sido relatados na literatura objetivando demonstrar a interação entre drogas e secreção gástrica. Com o objetivo de apresentar alguma contribuição nesta área de pesquisa é que nos propusemos a investigar a influência *in vivo* de algumas drogas de interesse terapêutico sobre o pH, volume e acidez da secreção gástrica em ratos. Foram utilizados, neste experimento, 100 ratos machos adultos pesando em média 300 gramas, os quais foram divididos aleatoriamente em dez grupos experimentais. Os animais foram deixados em jejum por 48 horas, anestesiados por inalação de éter e submetidos à cirurgia para ligação do piloro. Após 4 horas foi coletada a secreção gástrica para análise. As drogas foram administradas por sonda gástrica, num volume de 0,5ml, após a ligadura do piloro, de acordo com a seguinte distribuição:

- Grupo I : cloreto de sódio (NaCl) 0,9%
- Grupo II : álcool 25%
- Grupo III : álcool 50%
- Grupo IV : ácido acetilsalicílico (AAS) 0,2%
- Grupo V : indometacina 0,25%
- Grupo VI : indometacina 0,5%
- Grupo VII : cafeína 0,1%
- Grupo VIII : cafeína 0,2%
- Grupo IX : fluoreto de sódio (NaF) 10 ppm
- Grupo X : fluoreto de sódio (NaF) 20 ppm

Após o experimento, o suco gástrico foi coletado para a avaliação do pH, volume, acidez livre e total. Após análise estatística, pelo teste de Tukey, os resultados obtidos demonstram que todas as drogas estudadas induzem a um aumento no volume da secreção gástrica, sendo o flúor a 10 ppm o mais potente. Além disso, a cafeína a 0,1% e 0,2%, aumentou significativamente o pH. Quanto à acidez, a indometacina a 0,5% e a 0,25% e o flúor a 10 ppm apresentaram aumento significativo quando comparados com o Grupo Controle (NaCl a 0,9%).

Palavras Chaves: Secreção gástrica, drogas, ratos.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A mucosa gástrica tem sido amplamente estudada desde os primórdios da Fisiologia até nossos dias.

A secreção gástrica desempenha um importante papel na digestão dos alimentos, estando a sua regulação sob controle nervoso e hormonal.

Além do mecanismo fisiológico, a mucosa gástrica sofre a influência de agentes químicos que modificam a sua secreção em quantidade e qualidade, como também alteram a sua estrutura pela ingestão cada vez maior de medicamentos por via oral, utilizados no tratamento das diversas doenças.

A mucosa gástrica sofre, então, continuamente, a ação de inúmeras drogas das mais variadas estruturas químicas, respondendo a cada uma delas na forma de um estímulo ou inibição de sua secreção.

Muitas das patologias gástricas como a gastrite, úlceras, etc. são provenientes do uso indiscriminado de medicamentos, café, bebidas alcoólicas, ou ainda, por uma alimentação irritante com condimentos.

Sendo assim, drogas antiinflamatórias, como a indometacina e o ácido acetilsalicílico, representam uma classe importante de medicamentos, que possuem efeitos diretamente relacionados com a secreção gástrica. Substâncias como o álcool, a cafeína e o fluoreto de sódio, são freqüentemente utilizadas atualmente, e podem acarretar uma gama variada de distúrbios a nível gastrintestinal.

Assim, considerando-se todos esses fatores, houve o interesse em estudar a ação de determinadas drogas, comumente ingeridas pelo ser

humano, sobre a secreção gástrica *in vivo*, utilizando-se o rato como animal de experiência.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

Sendo o mecanismo da secreção gástrica multifatorial, diversos estímulos podem acarretar diferentes respostas a nível de mucosa gástrica.

A inter-relação entre os estímulos secretórios e o emprego de determinadas drogas atuando na indução ou inibição da secreção gástrica tem sido amplamente estudada por vários autores.

BOWIE *et al.*⁶ (1953), postularam que o fluoreto de sódio tinha efeito inibitório em alguns sistemas enzimicos; utilizando o fluoreto na concentração de 0,012 molar observaram que este causava inibição da secreção ácida gástrica, de gatos anestesiados.

Já BOND & HUNT⁵ (1956), utilizando ratos anestesiados, observaram que a administração de uma solução contendo 5 μ Eq de fluoreto de sódio por litro reduzia consideravelmente a secreção gástrica de ácido clorídrico, sendo esta resposta relacionada ao efeito da histamina e da gastrina.

DAVENPORT *et al.*¹¹ (1964), utilizando pacientes em suas pesquisas, observaram que a inibição da prostaglandina era um fator predisponente à injúria da mucosa estomacal causada pelos antiinflamatórios não esteroidais.

Segundo PASTAN *et al.*²⁵ (1968), o fluoreto de sódio interfere com a atividade da adenil ciclase, sendo esse efeito ainda pouco elucidado.

AUGUR³ (1970), estudando o fluxo sangüíneo da mucosa gástrica de cães, após danos mediados por aspirina, ácido acético e etanol, observou

que medicações agressoras e secreção ácida podiam romper a barreira protetora estomacal, possibilitando a retrodifusão de íons H^+ para a mucosa, induzindo à liberação de histamina. Ocorreria, então, subsequente vasodilatação e maior secreção de íons H^+ com redução de pH. Concluiu que o etanol *in vivo* estimula a secreção ácida e vazão sanguínea estomacal, provavelmente, por depressão do centro vasomotor, responsável por vasodilatação venular e redução da resistência periférica.

VANE³⁷ (1971) demonstrou, pela primeira vez, em coelhos, que a aspirina e similares inibiam a síntese de prostaglandinas, sugerindo ser este o principal mecanismo da ação antiinflamatória desses medicamentos.

PUURUNEN *et al.*²⁶ (1977) utilizando ratos em seus experimentos, afirmaram que o álcool possui o efeito inibitório na secreção gástrica ácida, sugerindo que esta inibição ocorreria devido à diminuição da concentração de AMP cíclico ou devido ao aumento da formação de prostaglandinas. Também, observaram que a queda do AMP cíclico foi verificada na mucosa gástrica superficial onde se localizam a maioria das células parietais. A inibição foi obtida com o uso de etanol a 10% administrado na mucosa gástrica.

Segundo WAN³⁹ (1977), com o uso da cafeína, na concentração de $10^{-4}M$, houve uma potencialização do efeito estimulador da histamina ou pentagastrina na secreção ácida da mucosa estomacal de ratos.

SZCZEKLIK *et al.*³³ (1977) utilizando pacientes em seus estudos, observaram que os antiinflamatórios não esteroidais causavam inibição da enzima cicloxigenase, que converte o ácido araquidônico em prostaglandinas. O ácido araquidônico é clivado dos fosfolipídeos localizados na membrana

celular via cicloxigenase e ocorre a formação de prostaglandinas (PGD, PGE, PGF), prostaciclina e tromboxanos.

GERKENS *et al.*¹⁵ (1978) concluíram que as prostaglandinas, produtos do ácido araquidônico, levam à vasodilatação da mucosa gástrica de cães, maior fluxo sangüíneo, porém, com redução na secreção ácida. Utilizaram, para o estudo, a mucosa gástrica de cães perfundida externamente e concluíram que o efeito inibitório das prostaglandinas sobre a secreção ácida deve-se a um controle de retroinibição das prostaglandinas sobre a produção ácida.

BRUGGEMAN *et al.*⁸ (1979), utilizando mucosa gástrica de cães isolada e perfundida, comprovaram que o AAS, utilizado topicamente, leva à destruição da barreira da mucosa gástrica, ocorrendo retrodifusão de íons H⁺, liberação de histamina e maior produção ácida.

ROBERT³⁰ (1979) observou que tanto em humanos quanto em animais experimentais a inibição da síntese de prostaglandinas é responsável por indução ao dano à mucosa gástrica, causada pelos antiinflamatórios não-esteroidais.

GORDON *et al.*¹⁶ (1980), trabalhando com cães, concluíram que a indometacina, quando administrada endovenosamente (10mg/ml), reduz em 52% e a aspirina (100mg/kg) em 31% o fluxo sangüíneo da mucosa estomacal.

REED & SMY²⁸ (1980) estudaram os efeitos do fluoreto de sódio na produção de ácido gástrico e eletrólitos, no gato anestesiado. Observaram que, nos estômagos estimulados pela histamina, a inibição da secreção de íon H⁺ induzido pelo NaF era acompanhada pela redução do fluxo sangüíneo.

ASSEM & WAN² (1982) constataram que o fluoreto de sódio era um estimulador da secreção de íon H⁺, provocando liberação de histamina e aumentando a formação do AMP cíclico, na mucosa gástrica íntegra. Utilizaram, para estudo, estômagos isolados e distendidos de camundongos.

RAINSFORD²⁷ (1982) observou que ratos, quando expostos a antiinflamatórios não esteróides e sacrificados duas horas depois, não apresentavam severas lesões gástricas, concluindo que, nesse curto período de exposição da mucosa, não ocorreram alterações histológicas significativas.

DOROTHEA *et al.*¹² (1982) observaram que o pré-tratamento de ratos, expostos à agressão estomacal por álcool, com 16, 16-dimetil prostaglandina E₂, induziu a uma diminuição do nível de lesão da mucosa e da concentração de histamina.

O'BRIEN²⁴ (1983) observou em pacientes, que os efeitos sistêmicos dos antiinflamatórios não esteróides causavam inibição da cicloxigenase, diminuindo a síntese de prostaglandinas, que protegem a mucosa do trato gastrintestinal. A PGE₂ é um potente inibidor da secreção ácida, inibe a síntese da gastrina e estimula a secreção de bicarbonato e muco. Assim, são causados danos à mucosa gastrintestinal devido ao aumento da secreção ácida e inibição da barreira de proteção da mucosa.

REINHART *et al.*²⁹ (1983), trabalhando com mucosa gastrintestinal de ratos, verificaram que a inibição da prostaglandina e da enzima cicloxigenase exercia um efeito atrófico sobre a mucosa gástrica.

LIGUMSKY *et al.*²² (1983) concluíram que a administração de antiinflamatórios não esteróides em ratos podia inibir em 87 a 95% a síntese de prostaglandina, sem a formação de lesões na mucosa estomacal.

BROOKS *et al.*⁷ (1983) observaram que a administração de indometacina (30mg/kg) por via oral, reduziu as concentrações de prostaglandinas por inibição da 5 e 15 lipoxigenase e da prostaglandina sintetase. Utilizaram ratos em seus estudos.

FELDMAN & COLTURI¹³ (1984) estudaram o papel da prostaglandina endógena na regulação da secreção gástrica em humanos. Utilizaram 11 voluntários que receberam 50mg de indometacina oral a cada 8 horas num total de 10 doses. Observaram que a indometacina aumentou o volume do suco gástrico basal, a concentração do íon hidrogênio, a osmolalidade e produção ácida, porém, não afetou a secreção de bicarbonato gástrico. Concluíram que a prostaglandina suprime a secreção ácida basal por meio de um mecanismo independente do hormônio gastrina, sendo que representa esta regulação um papel pequeno na regulação de bicarbonato pelo estômago e não influencia a secreção ácida estimulada pelo alimento e nem o efeito inibitório da somatostatina na secreção de ácido gástrico em humanos.

WHITTLE *et al.*⁴⁰ (1985) observaram que a inibição da síntese de prostaglandina endógena em ratos causa uma redução significativa do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica e, além de reduzir o efeito vasodilatador da prostaglandina, também existe a possibilidade de que a inibição da enzima cicloxigenase desvie o metabolismo do ácido aracdônico para a via da

lipoxigenase, gerando produtos vasoconstritores como leucotrienos (LTC_4) que atuam sobre a microcirculação da mucosa.

CHO *et al.*¹⁰ (1985), examinando o efeito do sulfato de zinco sobre a ulceração estomacal produzida por etanol e indometacina, em ratos, observaram que o pré-tratamento, oral ou intraperitônioal com sulfato de zinco (20mg/kg) preveniu a ulceração glandular gástrica produzida pelo etanol, mas não a induzida pela indometacina. O etanol diminuiu os níveis de histamina contidos na mucosa glandular gástrica e elevou o conteúdo de histamina na secreção gástrica, enquanto a indometacina reduziu a prostaglandina E_2 contida na mucosa glandular gástrica. Além disso, o sulfato de zinco também antagonizou o extravazamento de proteína do estômago, em seguida à administração de etanol. Concluíram, então, que a ulceração gástrica pelo uso corrente de doses de etanol e indometacina era causada por diferentes mecanismos, sendo que o sulfato de zinco previne lesões mediadas pela histamina, produzidas pelo álcool, mas não previne ulceração devido à depleção de PGE_2 pela indometacina.

GRAHAM *et al.*¹⁸ (1985) observaram em pacientes, que as injúrias da mucosa gástrica, causadas pelos antiinflamatórios não-esteróides, têm como fator local a irritação da mucosa pela retrodifusão de íons H^+ e sistêmico pelo aumento da secreção ácida da gastrina e diminuição da secreção de bicarbonato e muco.

BAUMGARTNER *et al.*⁴ (1985) notaram que na mucosa gástrica de ratos, as prostaglandinas prolongam o ciclo de vida das células produtoras de

muco da superfície estomacal, sendo que a vida média dessas células é reduzida pela administração de indometacina.

ROWE *et al.*³¹ (1987) estudaram o efeito da aspirina (AAS) parenteral ou salicilato de sódio (SS) sobre a mucosa gástrica de ratos anestesiados e com o piloro ligado. Concluíram que tanto o salicilato de sódio como a aspirina (via intravenosa) são prejudiciais quando da presença do ácido luminal; pré-tratamento com 16, 16-dimetil prostaglandina E₂ protegia totalmente a mucosa do dano causado pelo AAS e parcialmente do causado pelo SS. E, em vista dos efeitos nocivos do salicilato de sódio sobre a mucosa gástrica e da rápida transformação do AAS em SS, o mecanismo de agressão da mucosa gástrica pelo AAS é muito mais complexo que a simples inibição da síntese de prostaglandina endógena.

ALINO & HILARIO¹ (1987) estudaram o efeito da indometacina, da teofilina e do ácido acetilsalicílico na atividade histoquímica da mucosa gástrica de ratos. Observaram que tanto a indometacina como o AAS causaram inibição da atividade da peroxidase, sugerindo que estes inibidores da síntese de prostaglandinas podem induzir efeitos inibitórios na atividade da peroxidase.

SOKOLOWSKA *et al.*³² (1989) estudaram o efeito da interação entre álcool e cafeína na diferença de potencial da barreira estomacal em ratos e observaram que, quando administrados concomitantemente o álcool e a cafeína, ocorria uma diminuição de potencial na barreira estomacal de 53%, sendo que a cafeína acentuava o efeito nocivo do álcool na barreira da mucosa gástrica.

GOTO *et al.*¹⁷ (1989), trabalhando com a indução de lesões gástricas em ratos por indometacina, verificaram uma diminuição ou menos ausência de 4 tipos de prostaglandinas (6-Keto-PGF_{1a}, PGF_{2a}, PGE₂, PGD₂), após administração oral de 2mg/kg de indometacina. Na concentração de 12mg/kg de indometacina, todas as prostaglandinas foram inibidas.

CABANO⁹ (1990), utilizando ratos, observou que a acetazolamida (potente inibidor da anidrase carbônica), quando utilizada anteriormente à administração oral de álcool absoluto, diminuiu significativamente as lesões da mucosa gástrica, porém, não modificou as produzidas pela indometacina; concluindo que, como a acetazolamida não modificou a secreção gástrica de bicarbonato, a secreção alcalina gástrica dependente da anidrase carbônica não interfere no mecanismo gastrocitoprotetor induzido pela acetazolamida, que estaria relacionado ao estímulo da biossíntese de prostaglandina endógena.

LEVINE *et al.*²¹ (1990) notaram a importância fisiológica das prostaglandinas como inibidores da secreção ácida, pela análise das células parietais da mucosa gástrica de coelhos. Demonstraram que após a administração de inibidores da cicloxigenase, houve um incremento na taxa de secreção ácida.

UCHIDA *et al.*³⁶ (1990), estudando lesões gástricas induzidas em ratos pela administração de aspirina (100mg/kg), observaram uma correlação positiva entre a formação de lesões gástricas induzidas pela aspirina e secreção ácida. Concluíram que essas lesões estão relacionadas com o

mecanismo de acidificação da secreção gástrica e associadas com o reduzido nível de PGI₂.

FRYDMAN *et al.*¹⁴ (1991), estudando o papel da microcirculação da mucosa gástrica sobre os efeitos protetores da PGE₂, do substrato de bismuto coloidal e sucralfato, investigaram seu efeito no estômago de rato, observaram que o pré-tratamento com PGE₂, CBS ou SUC não alterava significativamente a extensão dos danos ocorridos no estômago isquêmico, exposto ao etanol a 25% ou 50%, mostrando que a ausência de uma perfusão microvascular adequado na mucosa aumentava a extensão dos danos provocados pelo etanol e que os efeitos protetores da PGE₂, CBS e SUC não se manifestavam, sugerindo que o componente primário da ação protetora desses agentes, é a preservação da integridade microvascular da mucosa.

TARNAWSKI *et al.*³⁵ (1992) observaram que a administração crônica de etanol (1ml a 50%, 2 vezes ao dia) em ratos aumentava significativamente a quantidade de muco gástrico, estando esse aumento associado ao aumento da proliferação celular e da reação da mucosa ao EGF, TGF α e EGFR (estimuladores do crescimento e proliferação celular na mucosa gástrica).

LEE *et al.*²⁰ (1992) estudaram o papel dos neutrófilos na injúria da mucosa gástrica induzida pela aspirina. Observaram que lesões da mucosa gástrica induzidas por aspirina acidificada (300mg/kg) foram prevenidas em ratos que apresentaram neutropenia aguda. A aspirina causava uma significativa redução na síntese de 6-ceto prostaglandina F_{1 α} , mas não alterações significativas na síntese de leucotrienos pela mucosa. Portanto, não

foram observadas lesões da mucosa gástrica em ratos com profunda neutropenia que foram tratados com aspirina, apesar da inibição da síntese de prostaglandina, demonstrando que a injúria aguda da mucosa gástrica induzida pela aspirina é um processo neutrófilo dependente.

KAPUI *et al.*¹⁹ (1993) observaram marcas visíveis de erosão da mucosa gástrica, induzidas por indometacina (25mg/kg) em ratos, que foram determinadas paralelamente a alterações do conteúdo de PGE₂, PGI₂, T_αA₂ e leucotrienos, a intervalos regulares. Apesar da diminuição do nível da chamada prostaglandina citoprotetora, causada pela inibição da enzima cicloxigenase, uma superprodução de produtos da 5-lipoxigenase também foi encontrada. Foram testados diferentes inibidores da lipoxigenase e antagonistas do leucotrieno, para a investigação da hipótese de que a lesão gástrica causada pelas drogas antiinflamatórias não-esteroidais deve-se à diminuição do nível de produtos da cicloxigenase e também ao aumento do nível de produtos da lipoxigenase. Os resultados sugeriram que uma superprodução de leucotrienos e outros produtos da lipoxigenase, seguindo um bloqueio da cicloxigenase, induzido pelas AINES podem representar um papel importante no desenvolvimento da lesão de mucosa gástrica.

WAGNER *et al.*³⁸ (1995) avaliaram os efeitos das drogas antiinflamatórias não-esteroidais sobre a ulcerogênese e a secreção gástrica, em ratos com ligação pilórica. A administração oral de salicilato (50mg/kg), aspirina (50mg/kg) e indometacina (3,5mg/kg) aumentou a ulcerogênese sobre os valores basais em 6 a 7 vezes. A aspirina associada à histamina (0,5mg/kg) subcutaneamente aumentou a ulcerogênese 2,7 vezes, quando comparada

com a histamina sozinha. A secreção ácida basal foi aumentada 156% após a indometacina, mas não pelas outras drogas. Todas as drogas, exceto a indometacina, diminuíram a secreção ácida produzida pela histamina.

O pré-tratamento com ranitidina (25mg/kg) diminuiu a secreção basal de ácido e pepsinogênio em todos os grupos e as ulcerações induzidas por salicilato, aspirina e indometacina foram inibidas em 90%, 60% e 60%, respectivamente.

Assim, a inibição observada da prostaglandina E_2 , por drogas antiinflamatórias não-esteroidais, sobre as condições secretórias basais, parece estar correlacionada com a extensão da ulcerogênese. Concluíram, então, que a excreção de ácido, em adição à inibição da síntese de PGE_2 , tem um importante papel na patogênese de gastropatias induzidas por drogas antiinflamatórias não-esteroidais.

MERCER *et al.*²³ (1995), utilizando ratos em jejum, que receberam solução salina subcutânea de colecistocinina (octapeptídeo) 10-100mg/kg, trinta minutos antes de 1ml de bolus gástrico oral de etanol acidificado, (150mMHCl/50% etanol), observaram que o octapeptídeo colecistocinina preveniu, de forma dose dependente, a injúria da mucosa induzida pelo etanol acidificado. Porém, num estudo posterior realizado pelos mesmos autores a colecistocinina foi incapaz de prevenir os efeitos lesivos da aspirina e prevenir a inibição da prostaglandina endógena. Concluíram que a colecistocinina é capaz de manter a integridade da mucosa em face à agressão lesiva, ativando os receptores da colecistocinina tipo A, efeito esse mediado, ao menos em parte, pela liberação de prostaglandina endógena.

TAKEUCHI & OKABE³⁴ (1995) utilizando ratos em seus experimentos, sugeriram que em adição as prostaglandinas, o ácido nítrico está envolvido no mecanismo de resposta gástrica alcalina, após lesões com 1M de NaCl. Concluíram que irritações da mucosa gástrica por NaCl hipertônico podem liberar óxido nítrico endógeno e prostaglandinas, ambos os quais inibem a secreção gástrica ácida.

Considerando-se o grande interesse clínico e experimental que muitas drogas apresentam por interferirem na secreção da mucosa gástrica é que nos propusemos a investigar *in vivo* a ação dos seguintes fármacos: álcool etílico, ácido acetilsalicílico, indometacina, cafeína e fluoreto de sódio na secreção da mucosa gástrica de ratos, avaliando o pH, o volume, a acidez livre e total.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. ANIMAIS

Para a realização do presente trabalho, foram utilizados 100 ratos (*Rattus norvegicus*, Albinus, Linhagem Wistar heterogenética), machos, adultos (120 dias), pesando, em média, 300 gramas, oriundos do Biotério Central da UNICAMP.

Os animais foram alimentados com ração *ad libidum* e mantidos individualmente em gaiolas de aço inoxidável com assoalho de malhas largas para não haver retenção de fezes durante todo o período experimental.

3.2. DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 10 grupos experimentais, sendo que todos eles receberam as drogas por sonda gástrica num volume de 0,5ml.

- Grupo I : cloreto de sódio (NaCl) 0,9%
- Grupo II : álcool 25%
- Grupo III : álcool 50%
- Grupo IV : ácido acetilsalicílico (AAS) 0,2%
- Grupo V : indometacina 0,25%
- Grupo VI : indometacina 0,5%
- Grupo VII : cafeína 0,1%
- Grupo VIII : cafeína 0,2%
- Grupo IX : fluoreto de sódio (NaF) 10 ppm
- Grupo X : fluoreto de sódio (NaF) 20 ppm

TABELA 1. Distribuição dos animais segundo os grupos experimentais e drogas administradas.

<i>DROGAS</i>	<i>GRUPOS</i>									
	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>V</i>	<i>VI</i>	<i>VII</i>	<i>VIII</i>	<i>IX</i>	<i>X</i>
NaCl	0,9%									
Álcool		25%								
Álcool			50%							
AAS				0,2%						
Indometacina					0,25%					
Indometacina						0,5%				
Cafeína							0,1%			
Cafeína								0,2%		
NaF									10 ppm	
NaF										20 ppm

3.3. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Quarenta e oito horas antes do início dos experimentos, todos os animais dos dez grupos foram mantidos em jejum e, durante esse período, receberam para beber uma solução aquosa de glicose a 8% e NaCl a 0,2%.

Para a coleta do suco gástrico, os animais foram anestesiados por inalação de éter etílico em cuba de vidro, colocados em mesa cirúrgica e foi realizada a tricotomia da região ventral mediana. Foi realizada uma incisão linear no sentido longitudinal com lâmina de bisturi; o piloro foi exposto cirurgicamente e amarrado com um fio de seda. Em seguida, a ferida cirúrgica

foi suturada e os animais retornaram às suas respectivas gaiolas para se recuperarem da anestesia. As drogas foram administradas por via oral (intragástrica), através de uma cânula, após a ligação do piloro.

Após 4 horas, cada animal foi sacrificado por inalação de éter e colocado em mesa cirúrgica, onde teve sua cavidade abdominal aberta, sendo a porção distal do esôfago pinçada e o estômago removido. Em seguida, o estômago foi lavado com água destilada, em uma placa de Pétri e seco por meio de gaze.

A seguir, foi coletado o conteúdo estomacal em um béquer e transferido para tubos graduados para a medida de volume e posterior centrifugação a 3.000 r.p.m. durante 15 minutos.

O suco gástrico obtido foi submetido às análises de pH (peagâmetro Digimed DMPH - 2) e determinação da acidez livre e total pela titulação com NaOH a 0,1N, em microbureta, utilizando-se, como indicadores, o Azul de Bromofenol e a Fenolftaleína, respectivamente, sendo a acidez livre correspondente à concentração de H^+ resultante da dissociação iônica do HCl e a acidez total correspondente à concentração de H^+ resultante da dissociação iônica de toda e qualquer substância capaz de liberar H^+ . Os resultados foram expressos em $\mu Eq/4h$.

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos, de todos os grupos experimentais, foram submetidos à análise de variância de ensaios inteiramente ao acaso e, para a comparação das médias, foi utilizado o teste de Tukey, a nível de 5% de probabilidade.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISE DO PESO

Os valores médios dos pesos dos animais não variaram significativamente entre si. Estes valores encontram-se expressos nas Tabelas 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 e 15 dos Apêndices 1, 2, 3, 4, e 5.

4.2. ANÁLISE DO VOLUME DO SUCO GÁSTRICO

Os valores médios do volume do suco gástrico coletado dos animais dos 10 grupos encontram-se na Tabela 2 e no Gráfico I e a respectiva análise de variância no Quadro 1.

Pelos resultados obtidos pode-se observar que o grupo que recebeu flúor a 10 ppm apresentou, em média, volume do suco gástrico maior do que os grupos álcool a 25%, AAS a 0,2%, indometacina a 0,5% e flúor a 20 ppm.

Os grupos álcool a 25%, AAS a 0,2% e flúor a 20 ppm não diferem entre si a nível de 5%, mas apresentam diferenças significativas a nível de 5% dos grupos álcool a 50%, cafeína a 0,1%, cafeína a 0,2% e flúor a 10 ppm.

TABELA 2. Valores médios do volume (ml) do suco gástrico, segundo o grupo.

GRUPOS	VOLUME (ml)
NaCl 0,9%	4,72d
Álcool 25%	5,36d
Álcool 50%	9,67abc
AAS 0,2%	5,26d
Indometacina 0,25%	7,26bcd
Indometacina 0,5%	6,49cd
Cafeína 0,1%	10,02ab
Cafeína 0,2%	9,93ab
NaF 10 ppm	11,40a
NaF 20 ppm	5,84d

Médias seguidas por letras distintas diferem entre si a nível de significância de 5%.
D.M.S. = 0,52762

QUADRO 1. Análise de variância do volume (ml) do suco gástrico.

Causas da variação	G.L.	S.Q.	G.M.	Valor F	PROB.>F
Nº tratamento	9	15.1239483	1.6804387	12.6760	0.00001
Resíduo	90	11.9311308	0.1325681		
TOTAL	99	27.0550791			

Média geral = 2.885212 Coeficiente de variação = 12.619%

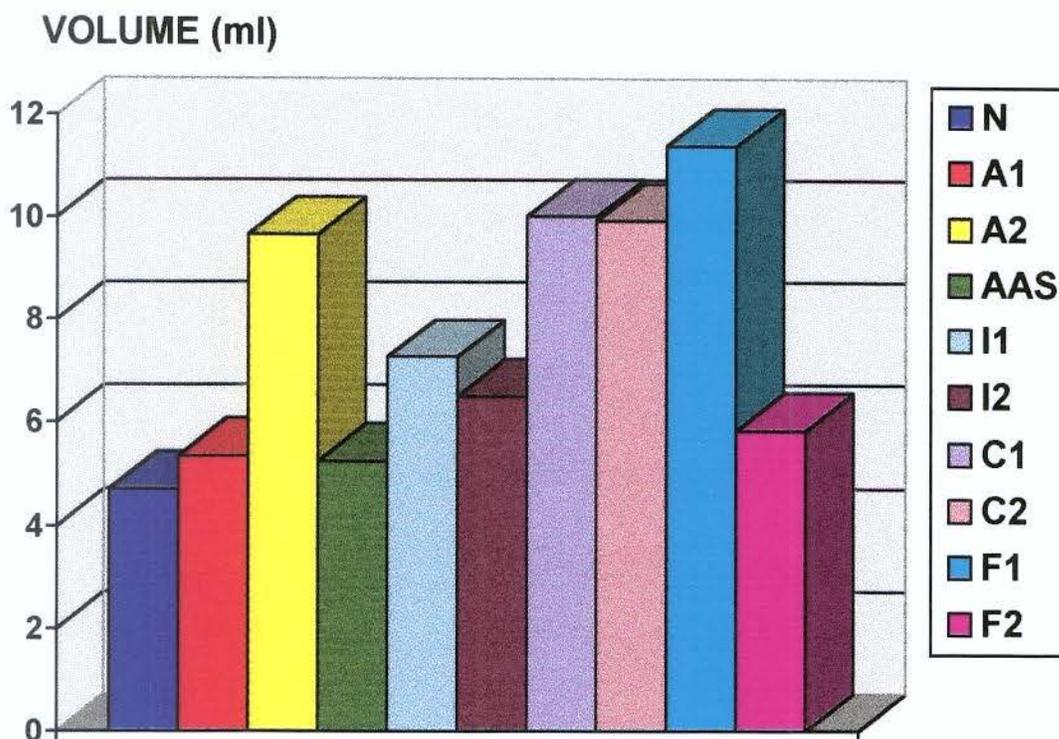


Gráfico I - Valores médios do volume (ml) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: NaCl 0,9% (N), álcool 25% (A1), álcool 50% (A2), AAS 0,2%, indometacina 0,25% (I1), indometacina 0,5% (I2), cafeína 0,1% (C1), cafeína 0,2% (C2), NaF 10ppm (F1), NaF 20ppm (F2).

Os valores individuais do volume do suco gástrico dos animais encontram-se nas Tabelas 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22 dos Apêndices 6, 7, 8, 9 e 10.

4.3. ANÁLISE DO pH DO SUCO GÁSTRICO

Os valores médios do pH do suco gástrico coletado dos animais dos 10 grupos encontram-se na Tabela 3 e no Gráfico II e a respectiva análise de variância no Quadro 2.

Aplicando o teste de Tukey para as médias de tratamento, pode-se observar que os grupos cafeína a 0,1% e cafeína a 0,2% não diferem entre si a nível de 5%, sendo maior que o encontrado nos outros grupos.

TABELA 3. Valores médios do pH do suco gástrico, segundo o grupo.

GRUPOS	pH
NaCl 0,9%	1,92b
Álcool 25%	1,96b
Álcool 50%	1,99b
AAS 0,2%	2,10b
Indometacina 0,25%	1,53b
Indometacina 0,5%	1,83b
Cafeína 0,1%	5,00a
Cafeína 0,2%	3,85a
NaF 10 ppm	1,34b
NaF 20 ppm	2,20b

Médias seguidas por letras distintas diferem entre si a nível de significância de 5%.
D.M.S. = 0,28888

QUADRO 2. Análise de variância do pH do suco gástrico.

Causas da variação	G.L.	S.Q.	G.M.	Valor F	PROB.>F
Nº tratamento	9	6.9841434	0.7760159	19.5273	0.00001
Resíduo	90	3.5766049	0.0397401		
TOTAL	99	10.5607483			

Média geral = 1.808395

Coefficiente de variação = 11.024%

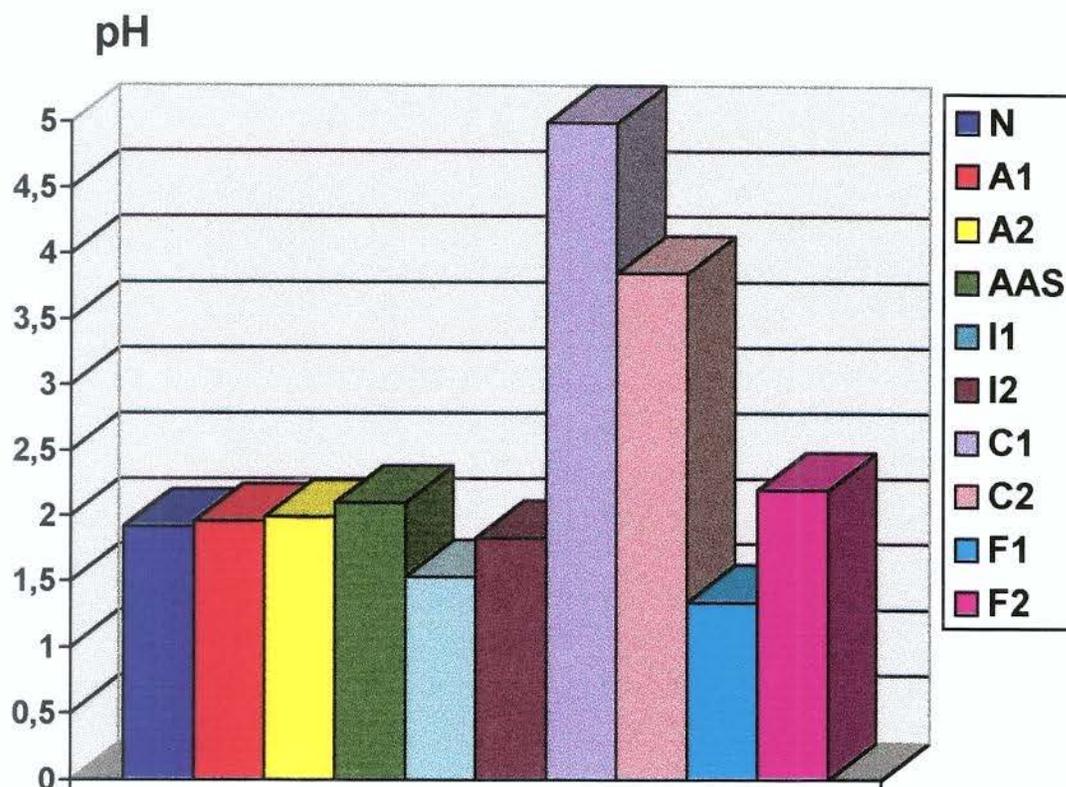


Gráfico II - Valores médios do pH do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: NaCl 0,9% (N), álcool 25% (A1), álcool 50% (A2), AAS 0,2%, indometacina 0,25% (I1), indometacina 0,5% (I2), cafeína 0,1% (C1), cafeína 0,2% (C2), NaF 10ppm (F1), NaF 20ppm (F2).

Os valores individuais do volume do suco gástrico dos animais encontram-se nas Tabelas 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22 dos Apêndices 6, 7, 8, 9 e 10.

4.4. ANÁLISE DA ACIDEZ LIVRE DO SUCO GÁSTRICO

Os valores médios da acidez livre do suco gástrico coletado dos animais dos 10 grupos encontram-se na Tabela 4 e Gráfico III e a respectiva análise de variância no Quadro 3.

Pelos resultados obtidos pode-se observar que a acidez livre apresentada pelo suco gástrico dos animais do grupo flúor 10ppm foi significativamente maior que os demais.

TABELA 4. Valores médios da acidez livre ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico, segundo o grupo.

GRUPOS	ACIDEZ LIVRE ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$)
NaCl 0,9%	361,86bcd
Álcool 25%	383,58b
Álcool 50%	340,86bcd
AAS 0,2%	385,98bc
Indometacina 0,25%	601,30b
Indometacina 0,5%	474,96b
Cafeína 0,1%	238,43cd
Cafeína 0,2%	371,61bc
NaF 10 ppm	1.346,65
NaF 20 ppm	169,20d

Médias seguidas por letras distintas diferem entre si a nível de significância de 5%.
D.M.S. = 5.65291

QUADRO 3. Análise de variância da acidez livre ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico.

Causas da variação	G.L.	S.Q.	G.M.	Valor F	PROB.>F
Nº tratamento	9	3603.5733405	400.3970378	26.3119	0.00001
Resíduo	90	1369.5606443	15.2173405		
TOTAL	99	4973.1339848			

Média geral = 20.462591 Coeficiente de variação = 19.064%

ACIDEZ LIVRE ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$)

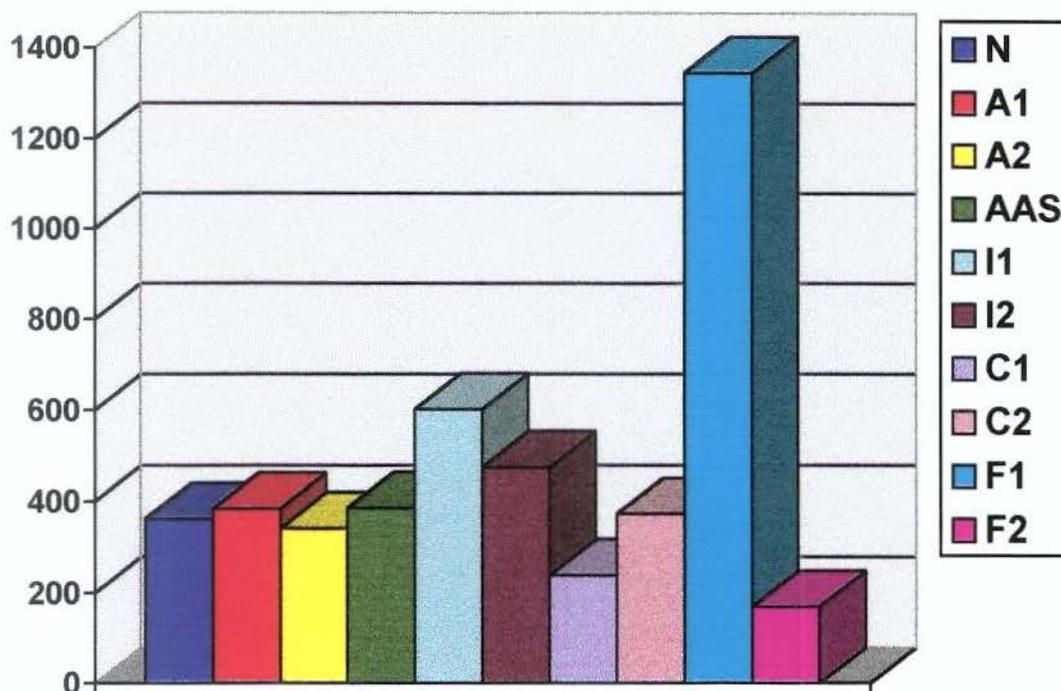


Gráfico III - Valores médios da acidez livre ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: NaCl 0,9% (N), álcool 25% (A1), álcool 50% (A2), AAS 0,2%, indometacina 0,25% (I1), indometacina 0,5% (I2), cafeína 0,1% (C1), cafeína 0,2% (C2), NaF 10ppm (F1), NaF 20ppm (F2).

Os valores individuais do volume do suco gástrico dos animais encontram-se nas Tabelas 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22 dos Apêndices 6, 7, 8, 9 e 10.

4.5. ANÁLISE DA ACIDEZ TOTAL DO SUCO GÁSTRICO

Os valores médios da acidez total do suco gástrico coletado dos animais dos 10 grupos encontram-se na Tabela 5 e Gráfico IV e a respectiva análise de variância no Quadro 4.

Pelos resultados obtidos, pode-se observar que a acidez total dos grupos álcool a 25%, álcool a 50% e AAS a 0,2% não diferem entre si a nível de 5%, mas a acidez total do grupo flúor 10ppm é em média, significativamente maior que as demais.

TABELA 5 - Valores médios da acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico, segundo o grupo.

GRUPOS	ACIDEZ TOTAL ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$)
NaCl 0,9%	502,02cd
Álcool 25%	510,55cd
Álcool 50%	518,73cd
AAS 0,2%	482,05cd
Indometacina 0,25%	842,20b
Indometacina 0,5%	690,53bc
Cafeína 0,1%	389,08de
Cafeína 0,2%	565,35bcd
NaF 10 ppm	1.517,40a
NaF 20 ppm	198,74e

Médias seguidas por letras distintas diferem entre si a nível de significância de 5%.
D.M.S. = 5.60434

QUADRO 4. Análise de variância da acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico.

Causas da variação	G.L.	S.Q.	G.M.	Valor F	PROB.>F
Nº tratamento	9	3733.0847968	414.7871996	27.7320	0.00001
Resíduo	90	1346.1275132	14.9569724		
TOTAL	99	5079.2123100			

Média geral = 23.913988 Coeficiente de variação = 16.172%

ACIDEZ TOTAL ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$)

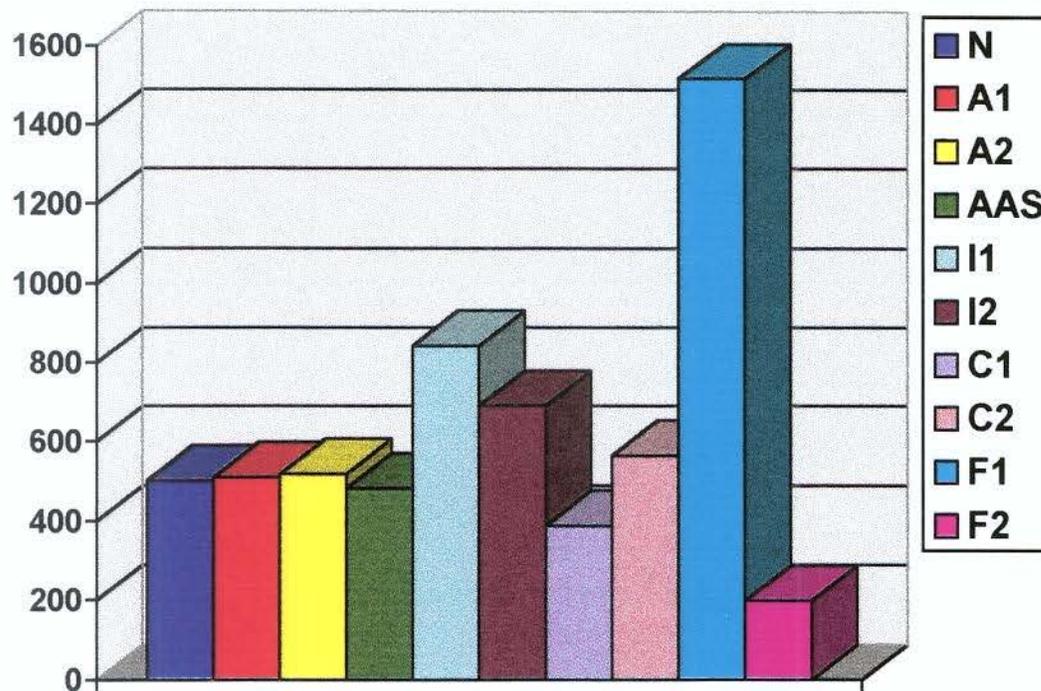


Gráfico IV - Valores médios da acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: NaCl 0,9% (N), álcool 25% (A1), álcool 50% (A2), AAS 0,2%, indometacina 0,25% (I1), indometacina 0,5% (I2), cafeína 0,1% (C1), cafeína 0,2% (C2), NaF 10ppm (F1), NaF 20ppm (F2).

Os valores individuais do volume do suco gástrico dos animais encontram-se nas Tabelas 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22 dos Apêndices 6, 7, 8, 9 e 10.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

É sabidamente conhecida a importância da secreção gástrica sobre todo o trato gastrintestinal, sendo o estômago e suas secreções vastamente estudados.

A secreção gástrica encontra-se sobre um complexo controle nervoso e hormonal, sofrendo influência direta de determinadas substâncias, de forma a alterar seu volume e quantidade de secreção, podendo causar uma gama de distúrbios gastrintestinais.

A acetilcolina e a gastrina produzidas nas glândulas gástricas atuam como intermediários na liberação da histamina, sendo esta co-fator necessário para a estimulação de ácido clorídrico. Assim, o mecanismo de produção de ácido pelas células parietais indica a histamina como mediador final, que age sobre os receptores H_2 das células parietais, estimulando o AMP cíclico, que desencadeia a secreção de H^+ com dispêndio de energia.

A indometacina, como verificado pelos resultados deste trabalho, na concentração de 0,25%, aumentou significativamente o volume do suco gástrico e a secreção ácida, tanto na acidez livre quanto na acidez total, abaixou o pH, sinalizando para uma estimulação da secreção gástrica. Já na concentração de 0,5%, não houve um aumento proporcional à concentração de indometacina, o que nos leva a acreditar que o estímulo alcançado à 0,25% encontra-se no limite máximo da mucosa gástrica.

Assim, provavelmente, a indometacina levou a uma destruição da barreira da mucosa gástrica, permitindo retrodifusão de H^+ para o interior da

mucosa estomacal, o que promove conseqüente liberação de histamina nos tecidos, levando à vasodilatação e maior produção clorídrica pelas células parietais. Essa pode ser uma explicação para os resultados obtidos em nosso trabalho, com a utilização da indometacina a 0,25%.

Não se pode descartar o efeito de inibição da síntese de prostaglandinas causado pela indometacina, fator importante no processo de ulceração e hemorragia gástrica. A diminuição da concentração de prostaglandinas na mucosa gástrica, com o uso de indometacina, pode ser verificada na literatura com os resultados dos trabalhos de GOTO *et al.* (1989) e BROOKS *et al.* (1983).

Segundo O'BRIEN (1983), as prostaglandinas são potentes inibidores da secreção ácida, estimulando a secreção de bicarbonato e muco.

Já GERKENS *et al.* (1978) concluíram que as prostaglandinas levam à vasodilatação da mucosa gástrica de cão, com aumento de fluxo sangüíneo e redução da secreção ácida e GORDON *et al.* (1980) também observaram uma redução da vazão vascular em 52% mediada pela indometacina. Segundo BROOKS *et al.* (1983) a indometacina inibe a 5-lipooxigenase, a 15-lipoxigenase e a prostaglandina sintetase.

Deve-se lembrar que as prostaglandinas determinam vasodilatação e secreção de H⁺, mas também podem determinar diminuição da concentração do AMP cíclico com efeitos inibitórios sobre a secreção gástrica.

Assim, GERKENS *et al.* (1978) concluíram que as prostaglandinas possuem efeito de retroinibição sobre a produção ácida da mucosa,

paralelamente ao efeito excitatório da vasodilatação, sendo que esse sistema pode envolver o AMP cíclico (PUURUNEN *et al.* 1977).

Com a utilização do ácido acetilsalicílico, como pode ser verificado pelos resultados, observou-se que, na concentração utilizada, ele não estimulou significativamente a secreção gástrica, quando comparado com o controle.

Segundo BRUGGEMAN *et al.* (1979) e AUGUR (1970), o AAS acarretaria rompimento da barreira protetora estomacal com retrodifusão de H^+ para a mucosa. Também é sugerido que a aspirina promove uma ação de inibição das prostaglandinas (VANE, 1971). Já ROWE *et al.* (1987) postularam que o mecanismo de agressão à mucosa gástrica pela aspirina é complexo, envolvendo diferentes fatores.

Pelos resultados obtidos neste experimento, com o uso do ácido acetilsalicílico a 0,2%, acredita-se que, nesta dose, o AAS não possui efeito estimulante sobre a secreção da mucosa gástrica.

Os resultados obtidos com a utilização do álcool a 25%, neste trabalho, demonstraram que não ocorreram diferenças significativas a nível de volume, pH ou acidez, quando comparado com o controle. Assim, conclui-se que o álcool na concentração de 25% não estimulou a secreção gástrica.

Já com o álcool a 50%, houve um grande estímulo da secreção gástrica, a nível de volume, sem contudo modificar a sua qualidade, ou seja, a produção de ácidos totais durante por 4 horas foi a mesma, o que leva a concluir que a secreção estimulada pelo álcool a 50% é mais diluída do que a secreção normal.

Segundo TARNAWSKI *et al.* (1992), a administração crônica intragástrica de etanol em ratos produz adaptações da mucosa gástrica a agressões subseqüentes.

Assim, a administração crônica do etanol a 30% (1ml, 2 vezes ao dia) aumentou significativamente a produção de muco gástrico, ocorrendo um acréscimo da proliferação celular e da manifestação da mucosa ao EGF e ao TGF α , que sabidamente estimulam o crescimento e proliferação celular na mucosa gástrica, protegendo-a contra lesões agudas e acelerando a cura da mucosa injuriada. Já PUURUNEN *et al.* (1977) postularam que o álcool causa inibição da secreção ácido gástrica devido a uma diminuição da concentração do AMP cíclico.

A cafeína, por sua vez, quando utilizada na dose de 0,1%, acarretou num aumento significativo da secreção gástrica, contudo, não ocorreu aumento na produção de ácidos, o que leva a concluir que a cafeína estimula uma secreção aquosa, predominando muco e bicarbonato, em vez de ácido.

A cafeína, na concentração de 0,2%, também produziu um aumento de volume de suco gástrico, não seguido por aumento de acidez. O aumento na concentração da cafeína não correspondeu à estimulação alcançada com a dose de 0,1%, o que significa que o limite máximo de estímulo da mucosa gástrica à cafeína seria na concentração de 0,1%.

Segundo WAN (1977), na presença de substâncias como a cafeína ou a teofilina, há uma estimulação da secreção ácida significativa no estômago, ocorrida devido à potencialização do efeito da histamina em

aumentar a secreção ácida, pelo processo do AMP cíclico que desencadeia secreção de íons H^+ .

Mas, segundo os resultados, a cafeína mostrou-se estimuladora de uma secreção aquosa, provavelmente rica em muco e bicarbonato, o que leva a acreditar que exerce função estimulante apenas sobre as glândulas pilóricas da mucosa gástrica.

O fluoreto de sódio a 10ppm foi a droga que produziu o maior aumento da secreção gástrica e da acidez.

Já na concentração de 20ppm, o fluoreto de sódio apresentou um efeito contrário, passando a inibir a secreção ácido gástrica, sem modificar o volume da secreção.

Esses resultados levam a supor que a ação do fluoreto sobre a secreção gástrica está diretamente dependente da concentração do íon.

REED & SMY (1980), com a utilização do fluoreto de sódio no estômago de camundongos *in vivo*, observaram uma inibição da secreção de íons H^+ , Cl^- e K^+ da mucosa, em resposta à histamina e a gastrina, além de redução do fluxo sangüíneo. Por outro lado, ASSEM & WAN (1982) constataram que o fluoreto de sódio provoca uma estimulação da secreção de H^+ dose dependente, sendo que o possível mecanismo envolvido nesse processo seria o da liberação de histamina e conseqüente aumento da formação do AMP cíclico, na mucosa gástrica de ratos íntegros. Concluíram que o NaF na dose de 10^{-3} a 10^{-2} produziu um efeito estimulador dose dependente na secreção do íon H^+ , porém, o efeito estimulador do NaF diminuiu quando a sua concentração excedeu a $10^{-2}M$.

Esses dados vêm a corroborar os resultados onde também se notou que, com o aumento da concentração do fluoreto de sódio, observou-se uma diminuição do efeito estimulador da secreção gástrica.

É possível que o NaF estimule a secreção do íon H^+ pela elevação dos níveis de AMP cíclico na mucosa gástrica de ratos; além disso, deve-se considerar os efeitos do NaF nos processos metabólicos da mucosa gástrica, uma vez que este pode conhecidamente afetar a atividade de várias enzimas. (PASTAN *et al.* 1968).

Sendo assim, maiores pesquisas tornam-se necessárias para uma explicação completa destes dados.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Diante das condições experimentais propostas neste trabalho pedemos concluir que:

1. O álcool, quando na concentração de 50%, aumentou o volume do suco gástrico, sem, contudo, modificar a sua acidez.

2. O ácido acetilsalicílico, na concentração de 0,2%, não possui efeito estimulante significativo sobre a secreção gástrica.

3. A indometacina, na concentração de 0,25%, interfere na secreção gástrica, aumentando seu volume e sua acidez, mostrando-se um ótimo estimulante; sendo que o aumento da concentração não promove aumento de secreção.

4. A cafeína afeta diretamente o volume da secreção gástrica, sem, contudo, alterar a produção de ácidos, e o aumento de concentração não corresponde ao aumento de estimulação.

5. O fluoreto de sódio interfere na secreção estomacal, sendo um potente estimulador da secreção ácida, quando na dose de 10ppm, porém, na dose de 20ppm, mostra-se inibidor.

APÊNDICE

APÊNDICE 1

TABELA 6. Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de NaCl a 0,9%.

RATOS	PESO INICIAL	PESO FINAL
1	304	281
2	323	308
3	314	305
4	336	308
5	355	337
6	342	302
7	328	296
8	347	318
9	361	328
10	316	302

TABELA 7. Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de álcool a 25%.

RATOS	PESO INICIAL	PESO FINAL
1	343	308
2	336	310
3	364	326
4	344	310
5	331	291
6	300	283
7	366	328
8	352	312
9	323	293
10	342	306

APÊNDICE 2

TABELA 8. Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de álcool a 50%.

RATOS	PESO INICIAL	PESO FINAL
1	322	296
2	325	286
3	330	302
4	323	307
5	305	281
6	330	303
7	330	291
8	342	310
9	346	316
10	328	308

TABELA 9. Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de ácido acetilsalicílico a 0,2%.

RATOS	PESO INICIAL	PESO FINAL
1	340	307
2	314	290
3	348	312
4	330	302
5	320	288
6	338	301
7	351	318
8	337	303
9	352	318
10	342	306

APÊNDICE 3

TABELA 10. Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de indometacina a 0,25%.

RATOS	PESO INICIAL	PESO FINAL
1	351	312
2	332	290
3	328	292
4	281	268
5	322	289
6	292	272
7	350	330
8	342	310
9	336	306
10	344	312

TABELA 11. Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de indometacina a 0,5%.

RATOS	PESO INICIAL	PESO FINAL
1	343	320
2	352	322
3	352	320
4	361	315
5	338	302
6	342	316
7	306	282
8	332	296
9	348	310
10	323	302

APÊNDICE 4

TABELA 12. Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de cafeína a 0,1%.

RATOS	PESO INICIAL	PESO FINAL
1	304	278
2	334	302
3	341	312
4	306	282
5	326	302
6	342	312
7	352	321
8	324	308
9	344	316
10	312	283

TABELA 13. Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de cafeína a 0,2%.

RATOS	PESO INICIAL	PESO FINAL
1	323	297
2	320	282
3	315	290
4	350	312
5	324	294
6	340	321
7	355	323
8	306	288
9	335	310
10	342	322

APÊNDICE 5

TABELA 14. Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de fluoreto de sódio a 10ppm.

RATOS	PESO INICIAL	PESO FINAL
1	308	283
2	314	306
3	332	300
4	315	281
5	320	287
6	350	312
7	318	292
8	346	321
9	348	320
10	306	291

TABELA 15. Valores individuais, de peso inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de fluoreto de sódio a 20ppm.

RATOS	PESO INICIAL	PESO FINAL
1	343	324
2	313	282
3	352	330
4	341	318
5	318	294
6	343	309
7	324	296
8	332	306
9	346	318
10	352	336

APÊNDICE 6

TABELA 16. Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de NaCl a 0,9%.

ANIMAL	VOLUME	pH	ACIDEZ LIVRE	ACIDEZ TOTAL
1	5,20	2,66	582,4	915,2
2	4,50	2,33	553,5	679,5
3	5,40	1,42	437,4	480,6
4	6,30	2,66	560,7	693
5	3,90	1,63	495,3	577,2
6	4,40	1,83	198,0	250,8
7	3,90	1,53	136,5	347,1
8	4,70	2,01	150,4	413,6
9	4,00	1,46	284,0	384
10	4,90	1,68	220,5	279,3
Médias	4,72	1,92	361,87	502,03

TABELA 17. Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de álcool a 25%.

ANIMAL	VOLUME	pH	ACIDEZ LIVRE	ACIDEZ TOTAL
1	3,6	1,69	187,2	280,8
2	3,4	2,21	346,8	391
3	4,6	3,27	358,8	542,8
4	6,8	1,48	557,6	618,8
5	5,8	1,41	469,8	696
6	7,8	1,37	600,6	725,4
7	6,5	1,59	292,5	494
8	4,5	3,21	432,0	504
9	4,6	1,84	326,6	450,8
10	6,0	1,56	264	402
Médias	5,36	1,96	383,59	510,56

APÊNDICE 7

TABELA 18. Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de álcool a 50%.

ANIMAL	VOLUME	pH	ACIDEZ LIVRE	ACIDEZ TOTAL
1	12,0	1,83	276	384
2	8,5	2,78	501,5	595
3	9,0	1,99	243	288
4	11,5	1,77	345	805
5	6,5	2,42	390	669,5
6	9,6	3,50	288	672
7	20,0	1,50	460	600
8	5,3	1,89	376,3	466,4
9	9,2	1,65	248,4	294,4
10	5,1	1,57	280,5	413,1
Médias	9,67	2,09	340,87	518,74

TABELA 19. Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de ácido acetilsalicílico a 0,2%.

ANIMAL	VOLUME	pH	ACIDEZ LIVRE	ACIDEZ TOTAL
1	4,8	2,44	489,6	614,4
2	7,8	2,87	405,6	561,6
3	6,7	1,48	522,6	556,1
4	3,7	1,53	303,4	358,9
5	3,0	2,71	243	354
6	8,4	2,72	646,8	764,4
7	6,9	1,70	310,5	358,8
8	3,7	1,95	262,7	414,4
9	4,6	1,30	441,6	529
10	3,0	2,38	234	309
Médias	5,26	2,10	385,98	482,06

APÊNDICE 8

TABELA 20. Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de indometacina a 0,25% .

ANIMAL	VOLUME	pH	ACIDEZ LIVRE	ACIDEZ TOTAL
1	6,5	1,32	624	780
2	4,6	1,95	266,8	487,6
3	5,7	1,62	342	609,9
4	7,5	1,56	547,5	840
5	7,3	1,47	540,2	730
6	8,0	1,35	632	880
7	9,5	1,42	845,5	1092,5
8	8,5	1,35	867	1173
9	11,0	1,31	1100	1375
10	4,0	2,01	248	512
Médias	7,26	1,53	601,3	848

TABELA 21. Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de indometacina a 0,5% .

ANIMAL	VOLUME	pH	ACIDEZ LIVRE	ACIDEZ TOTAL
1	5,0	1,57	485	730
2	8,0	1,35	760	1000
3	3,6	2,81	338,4	424,8
4	8,2	1,38	492	803,6
5	8,0	1,66	528	824
6	4,6	2,30	331,2	524,4
7	4,5	2,16	360	513
8	6,9	1,72	379,5	614,1
9	6,7	1,46	643,2	757,1
10	9,4	1,89	432,4	714,4
Médias	6,49	1,83	474,97	690,54

APÊNDICE 9

TABELA 22. Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de cafeína a 0,1%.

ANIMAL	VOLUME	pH	ACIDEZ LIVRE	ACIDEZ TOTAL
1	13,0	6,87	325	351
2	8,0	6,98	440	640
3	9,5	6,56	285	456
4	11,5	3,92	184	425,5
5	6,5	4,50	195	286
6	12,0	3,96	132	444
7	11,0	3,16	275	495
8	9,0	6,77	153	171
9	10,5	3,04	220,5	420
10	9,2	3,92	174,8	202,4
Médias	10,0	4,96	238,43	389,09

TABELA 23. Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de cafeína a 0,2% .

ANIMAL	VOLUME	pH	ACIDEZ LIVRE	ACIDEZ TOTAL
1	6,5	5,86	260	403
2	12,0	2,03	564	684
3	11,0	3,95	440	781
4	9,5	2,26	437	693,5
5	6,5	5,10	149,5	286
6	12,0	5,47	288	516
7	10,0	2,68	440	470
8	12,0	4,69	516	516
9	10,2	2,56	285,6	632,4
10	9,6	3,95	336	672
Médias	9,93	3,85	371,61	565,39

APÊNDICE 10

TABELA 24. Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de fluoreto de sódio a 10ppm .

ANIMAL	VOLUME	pH	ACIDEZ LIVRE	ACIDEZ TOTAL
1	14,0	1,24	1932	2114
2	13,0	1,38	2054	2106
3	12,0	1,43	1200	1464
4	14,0	1,26	1708	1974
5	7,0	1,26	973	1036
6	11,8	1,32	944	1368,8
7	9,0	1,32	765	900
8	10,2	1,42	1305,6	1387,2
9	11,0	1,45	1265	1408
10	12,0	1,36	1320	1416
Médias	11,40	1,34	1346,66	1517,4

TABELA 25. Valores individuais do volume do suco gástrico (ml), pH, acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de fluoreto de sódio a 20ppm .

ANIMAL	VOLUME	pH	ACIDEZ LIVRE	ACIDEZ TOTAL
1	8,5	1,33	170	238
2	5,2	2,25	140,4	156
3	6,3	1,46	195,3	214,2
4	5,6	2,14	168	201,6
5	5,7	2,96	228	245,1
6	9,0	1,92	180	234
7	5,0	1,69	160	185
8	4,8	3,62	192	206,4
9	3,6	1,77	108	133,2
10	4,7	2,90	150,4	173,9
Médias	5,84	2,21	169,21	198,74

SUMMARY

SUMMARY

Numerous studies have been reported in the literature with the objective of showing the interaction between drugs and gastric acid secretion. In order to present some contribution in this research area, we proposed to investigate the *in vivo* influence of some drugs of therapeutic interest on the pH, volume and acidity of gastric secretion in rats. In this study, 100 adult male rats weighing approximately 300 grams were used and were randomly divided in ten experimental groups. The animals were fasted for 48 hours, anesthetized with ether and submitted to the surgery of pylorus ligation. After 4 hours, the gastric juice was collected for analysis. The drugs were administered by gastric intubation, in a volume of 0.5 ml, after the pylorus ligation, according to the following distribution:

- Group I : sodium chloride (NaCl) 0,9%
- Group II : alcohol 25%
- Group III : alcohol 50%
- Group IV : acetylsalicylic acid (AAS) 0,2%
- Group V : indometacin 0,25%
- Group VI : indometacin 0,5%
- Group VII : caffeine 0,1%
- Group VIII : caffeine 0,2%
- Group IX : sodium fluoride (NaF) 10 ppm
- Group X : sodium fluoride (NaF) 20 ppm

After the experiment, the gastric acid secretion was collected for the evaluation of pH, volume, free and total acidity. The results obtained show that all studied drugs induce an increase in the volume of gastric acid secretion, being fluoride at 10ppm the most potent. Furthermore, caffeine 0.1% and 0.2% increased significantly the pH, while fluoride at 10 ppm induced its reduction. In relation to the acidity, indometacin 0.5% and 0.25% and fluoride at 10 ppm showed a significant increase when compared to the control group (NaCl 0.9%).

Key Words: Gastric secretion, drugs, mouse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

01. ALINO, S.F., HILARIO, E. Effect of indomethacin and acetylsalicylic acid (ASA) on peroxidase activity of gastric mucosa of rat. **Cell. Mol. Biol.**, Noisy-le-grand, v.33, n.1, p.29-33, 1987.
02. ASSEM, E.S.K., WAN, B.Y.C. Stimulation of H⁺ ion secretion from the isolated mouse stomach by sodium fluoride. **Experientia**, Basel, v.38, p.369-370, 1982.
03. AUGUR, N.A. Gastric mucosal blood flow following damage by ethanol, acetic acid, or aspirin. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.58, n.3, p.311-320, Mar. 1970.
04. BAUMGARTNER, A., KOELZ, H.R., HAKTER, F. Indomethacin and turnover of gastric mucosal cells in the rat. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v.250, p.G830-835, 1985.
05. BOND, A.M., HUNT, J.N. The effect of sodium fluoride on the output of some electrolytes from the gastric mucosa of cats. **J. Physiol.**, Lond, v.133, p.317-329, 1956.

* De acordo com a NBR-6023, de agosto de 1989, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Abreviatura dos periódicos de conformidade com o "World List of Scientific Periodicals".

06. BOWIE, J.Y. *et al.* The effect of sodium fluoride on gastric acid secretion. **J. Physiol.**, Lond, v.122, p.203-208, 1953.
07. BROOKS, R.R. *et al.* Gastrin toxicity and prostaglandin content in rats dosed with two chemically similar nonsteroidal anti-inflammatory agents. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, Baltimore, v.202, n.2, p.233-238, Feb. 1983.
08. BRUGGEMAN, T.M. *et al.* Local control of blood flow in the dogs stomach: vasodilatation caused by acid back diffusion following topical application of salicylic acid. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.77, n.4, p.736-744, Oct. 1979.
09. CABANO, G.C.A. Gastric lesions induced by ethanol and indomethacin; protective effect of acetazolamide. **Rev. Esp. Enf. Digest.**, Madrid, n.77, p.14-17, 1990.
10. CHO, C.H. *et al.* Effects of zinc sulphate on ethanol-and indomethacin-induced ulceration and changes in prostaglandin E₂ and Histamine levels in the rat gastric glandular mucosa. **Digestion**, Basel, v.32, n.4, p.288-296, 1985.

11. DAVENPORT, H.W.; WARNER, H.A.; CODE, C.F. Functional significance of gastric mucosal barrier to sodium. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.47, p.142-52, 1964.
12. DOROTHEA, A. *et al.* Effects of increased gastric mucosal histamin on alcohol - induced gastric damage in rats. **Am. J. Dig. Dis.**, v.27, n.4, Apr. 1982.
13. FELDMAN, M., COLTURI, T.J. Effect of indomethacin on gastric acid and bicarbonate secretion in humans. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.87, n.6, p.1339-1343, 1984.
14. FRYDMAN, G.M. *et al.* Inability of cytoprotection to occur during a period of gastric ischemia. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v.36, n.10, p.1353-1360, 1991.
15. GERKENS, J.F. *et al.* Effect of PGI₂, PGE₂, and 6-Keto PGF_{1α} on canine gastric blood flow and acid secretion. **Prostaglandins**, Los Altos, v.16, n.5, p.815-823, Nov. 1978.
16. GORDON, L.K. *et al.* Intravenous indometacin and aspirin reduce basal gastric mucosal blood flow in dogs. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v.238, n.2, p. G131-134, Feb., 1980.

17. GOTO, H. *et al.* The role of prostaglandin D₂ in the genesis of indomethacin-induced gastric lesions in rats. **Scandinavian J, Gastroenterology**, Philadelphia, v.24, n.162, p.91-94, 1989.
18. GRAHAM, D.Y., SMITH, J.L., HOLMES, G.L. Nonsteroidal anti-inflammatory effect of sulindac sulfoxide and sulfide on gastric mucosa. **Clin. Pharmacol. Ther.**, Bethesda, v.38, p.65-70, 1985.
19. KAPUI, Z. *et al.* Investigations of indometacin-induced gastric ulcer in cats. **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, Aulendoy, v.43, n.II, 1993.
20. LEE, M. *et al.* Aspirin-induced acute gastric mucosal injury is a neutrophil-dependent process in rats. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v.263, n.6, p.G920-926, Dec. 1992.
21. LEVINE, R.A., NANDI, J., KING, R.L. Aspirin potentiates prestimulated acid secretion and mobilizes intracellular calcium in rabbit parietal cells. **Clin. Invest.**, New York, v.86, p.400, 1990.
22. LIGUMSKY, M., GOLANSKA, E.M., HANSEN, D.G. Aspirin can inhibit gastric mucosal cyclo-oxygenase without causing lesions in rat. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.84, p.756, 1983.

23. MERCER, D.W. *et al.* Cholecystokinin is a potent protective agent against alcohol-induced gastric injury in the rat. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v.40, n.3, p.651-660, 1995.
24. O'BRIEN, W.M. Pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Pratical review for clinicians. **Am. J. Med.**, Newton, p.32-39, 1983.
25. PASTAN, I. *et al.* Effect of fluoride on the Metabolic Activity of Thyroid Slices. **Endocrinology**, Baltimore, v.83, p.157-160, 1968.
26. PUURUNEN, J. *et al.* Ethanol induced changes in gastric mucosal content of cyclic amp and atp in the rat. **Eur. J. Pharmacol.**, Amsterdam, v.42, n.1, p.85-89, Mar. 1977.
27. RAINSFORD, K.D. *et al.* An analysis of the gastrointestinal side-effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs whith particular reference to comparative studies in man and laboratory species. **Rheumatol. Int.**, Berlin, v.2, p.1-10, 1982.
28. REED, J.D., SMY, J.R. The effects of sodium fluoride on gastric acid and electrolyte output in the anaesthetized cat. **J. Physiol.**, Lond, v.301, p.39-48, 1980.

29. REINHART, W.H., MULLER, O., HALTER, F. Influence of long-term 16, 16-dimethyl prostaglandin E₂ treatment on the rat gastrointestinal mucosa. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.85, p.1003-1010, 1983.
30. ROBERT, A. Cytoprotection by Prostaglandins. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.77, p.761-767, 1979.
31. ROWE, P.H. *et al.* Parenteral aspirin and sodium salicylate are equally injurious to the rat gastric mucosa. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.93, n.4, p.863-871, Oct. 1987.
32. SOKOLOWSKA, A.D. *et al.* The effect of ethanol-caffeine interaction on the gastric mucosal barrier. **Pol. J. Pharmacol.**, Krakow, v.41, n.3, p.253-258, 1989.
33. SZCZEKLIK, A. *et al.* Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. **J. Allergy Clin. Immunol.**, St. Louis, v.60, p.276-285, 1977.
34. TAKEUCHI, K., OKABE, S. Mechanism of gastric alkaline response in the stomach after damage. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v.40, n.4, p.865-871, 1995.

35. TARNAWSKI, A. *et al.* Adaptation of gastric mucosa to chronic alcohol administration is associated with increased mucosal expression of growth factors and their receptor. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.27, p.59-63, 1992.
36. UCHIDA, M. *et al.* Change in formation of gastric lesions by aspirin during aging in rats. **J. Pharmacobio. Dyn.**, v.13, p.493-496, 1990.
37. VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin - like drugs. **Nature New Biology**, Lond, v.231, p.232-235, 1971.
38. WAGNER, K.A. *et al.* Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on ulcerogenesis and gastric secretion in pylorus-ligated rat. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v.40, n.1, p.134-140, 1995.
39. WAN, B.Y.C. Metiamide and stimulated acid secretion from the isolated non-distended and distended mouse stomach. **J. Physiol.**, Cambridge, v.266, n.2, p.327-346, 1977.
40. WHITTLE, B.J.R., OREN-WOLMAN, N., GUTH, P.H. Gastric vasoconstrictor actions of leukotiene C₄, PGF_{2α} and thromboxane mimetic U-44619 on rat submucosal microcirculation *in vivo*. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v.248, p.G580-G586, 1985.