



FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA - IESVAP
CURSO DE MEDICINA

ADAUTO LÚCIO PAES LANDIM OLIVEIRA FILHO
HELDER MARQUES LIMA JÚNIOR
JOÃO VITOR CHAVES ROSADO NUNES

**O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER GÁSTRICO COM O
USO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS E AS
PERSPECTIVAS FUTURAS COM A UTILIZAÇÃO DE NOVOS ALVOS
FARMACOLÓGICOS NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS PÉPTICAS**

PARNAÍBA – PIAUÍ

2019

ADAUTO LÚCIO PAES LANDIM OLIVEIRA FILHO

HELDER MARQUES LIMA JÚNIOR

JOÃO VITOR CHAVES ROSADO NUNES

**O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER GÁSTRICO COM O
USO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS E AS
PERSPECTIVAS FUTURAS COM A UTILIZAÇÃO DE NOVOS ALVOS
FARMACOLÓGICOS NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS PÉPTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC,
apresentado ao curso de Bacharelado em
Medicina da Faculdade de Ciências
Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí –
FAHESP - Instituto de Educação Superior
do Vale Do Parnaíba - IESVAP, como
requisito parcial para a obtenção do título
de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. MSc. Luan Kelves
Miranda de Souza

PARNAÍBA - PIAUÍ

2019

Nunes, João Vitor Chaves Rosado; Lima Júnior,
Helder Marques; Oliveira Filho, Adauto Lúcio
Paes Landim

N972r

O risco de desenvolvimento de câncer gástrico
com o uso de inibidores de bomba de prótons e as
perspectivas futuras com a utilização de novos alvos
farmacológicos no tratamento de úlcera péptica /
João Vitor Chaves Rosado Nunes; Helder Marques
Lima Júnior; Adauto Lúcio Paes Landim Oliveira
Filho - Parnaíba - 2019.
00 f.: il.

Monografia apresentada ao Instituto de
Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP,
Parnaíba-PI, para graduação em Medicina, 2019.

Orientador: Prof.º Mestre Luan Kelves
Miranda de Souza.

1. Câncer gástrico. I. Título.

CDU 616.33-006

ADAUTO LÚCIO PAES LANDIM OLIVEIRA FILHO

HELDER MARQUES LIMA JÚNIOR

JOÃO VITOR CHAVES ROSADO NUNES

**O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER GÁSTRICO COM O
USO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS E AS
PERSPECTIVAS FUTURAS COM A UTILIZAÇÃO DE NOVOS ALVOS
FARMACOLÓGICOS NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS PÉPTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC,
apresentado ao curso de Bacharelado em
Medicina da Faculdade de Ciências
Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí –
FAHESP - Instituto de Educação Superior
do Vale Do Parnaíba - IESVAP, como
requisito parcial para a obtenção do título
de Bacharel em Medicina.

APROVADA EM ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Luan Kelves Miranda de Souza

Professor efetivo da Instituição de Ensino Superior do Vale do Parnaíba - IESVAP
(Orientador)

Antonione Santos Bezerra Pinto

Professor efetivo da Instituição de Ensino Superior do Vale do Parnaíba - IESVAP

Mário Abel Lima Barros

Professor efetivo da Instituição de Ensino Superior do Vale do Parnaíba - IESVAP

PARNAÍBA – PI
JUNHO – 2019

*O que é escrito sem esforço
em geral é lido sem prazer*
SAMUEL JONHSON

*Dedico,
à Deus, o criador do universo,
por nos conduzir nessa longa jornada
e aos nossos familiares pelo o apoio e esforço
incessante na realização deste sonho.*

AGRADECIMENTO

Agradecemos primeiramente a Deus pelo dom da vida, por ter nos proporcionados chegar até aqui e nunca ter abandonado nos momentos mais difíceis.

Aos nossos familiares que mesmo morando longe nos apoiam e incentivam aos nossos estudos. Sendo que desde a infância são exemplos de determinação e força. Vocês são os nossos exemplos de luta.

Um agradecimento especial ao nosso orientador Luan Kelves, que até o último momento nos ensinou e apoiou sem ressalvas. Sem dúvidas isso só foi possível com seus ensinamentos, muito obrigado!

Aos nossos irmãos, que mesmo estando longe nos transmite força para continuar forte nessa jornada.

Aos professores que sempre nos apoiaram, transmitiram seu conhecimento e sempre estão tentando nos ajudar a se torna um melhor profissional.

Aos membros avaliadores da banca, Mário Abel e Antonione Pinto, pela ajuda com seus conhecimentos e com ajuda no crescimento desse trabalho.

Agradeço aos nossos amigos que sempre nos ajudaram e que estão sempre ao nosso lado nessa batalha diária.

Um obrigado a instituição Instituto de Ensino Superior do Vale do Parnaíba por ter dado a chance e todas as ferramentas necessária que permitiram chegar até aqui.

Obrigado a todas as pessoas que passaram pela nossa vida e que de alguma forma ajudou no nosso crescimento pessoal e profissional. Somos agradecidos a todos, muito obrigado!

RESUMO

A úlcera péptica é uma doença do trato gastrointestinal caracterizada por lesão da mucosa estomacal, como consequência de uma ação corrosiva da hipersecreção de ácido gástrico no tecido, causada por um desequilíbrio entre o sistema protetor da mucosa e fatores agressores. Os principais fatores de risco no seu desenvolvimento são infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* e os anti-inflamatórios não esteroides. Devido a diversidade de fatores de risco a patologia é recorrente na sociedade brasileira. O tratamento visa a redução da secreção do ácido clorídrico e neutralização do pH ácido do estômago através do uso de antiácidos, antagonistas dos receptores H₂, citoprotetores e além desses, os inibidores da bomba de prótons (IBPs) que são os mais utilizados. Entretanto, os IBPs induzem a uma proliferação celular continuada e esta parece ser um evento crítico para a promoção do tumor, que posteriormente pode desenvolver um câncer. Devido a isso, a necessidade de novos alvos farmacológicos no tratamento desta patologia. Cita-se, por exemplo, a via da Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA II), bem como a utilização de fitoterápicos e medicamentos sintéticos que tem como intuito agir na redução de efeitos colaterais ou adversos.

Palavras-chave: Câncer gástrico; Omeprazol; Úlcera; ECA II, Fitoterápicos.

ABSTRACT

Peptic ulcer is a disease of the gastrointestinal tract characterized by injury to the stomach mucosa as a consequence of a corrosive action of gastric acid hypersecretion in the tissue caused by an imbalance between the protective mucosal system and aggressive factors. The main risk factors in its development are infection by *Helicobacter pylori* bacteria and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Due to the diversity of risk factors, pathology is recurrent in Brazilian society. The treatment aims at reducing the secretion of hydrochloric acid and neutralizing the acidic pH of the stomach through the use of antacids, H₂ receptor antagonists, cytoprotectors and in addition to these, the proton pump inhibitors (PPIs) are the most used. However, IBPs induce continued cell proliferation and this appears to be a critical event for the promotion of the tumor, which can subsequently develop cancer. Due to this, the need for new pharmacological targets in the treatment of this pathology. The Angiotensin Converting Enzyme II (ECA II) route is used, as well as the use of herbal medicines and synthetic drugs, which are intended to reduce the side effects or adverse effects.

Key-words: Gastric cancer; Omeprazole; Ulcer; ECA II; Phytotherapics.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
Ang (1-7)	Angiotensina 1-7
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARH₂	Antagonistas dos receptores de histamina H ₂
Bomba de prótons	K ⁺ , H ⁺ -ATPase
COX-1	Ciclo-oxigenase-1
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
DIME	Aceturato de Diminazeno
ECA II	Enzima Conversora de Angiotensina II
5-FU	5-fluorouracil
FI	Fator intrínseco
GC	Goma do Cajueiro
GSH	Tripetídeo glutationa
H. pylori	<i>Helicobacter pylori</i>
IBPs	Inibidores da bomba de prótons
MDA	Malondialdeído
MPO	<i>Demieloperoxidase</i>
PG	Prostaglandinas
PGE₂	Prostaglandina E ₂
PGI₂	Prostaglandina I ₂
TGI	Trato gastrointestinal
T. avellanadae	<i>Tabebuia avellanadae</i>

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
OBJETIVOS	13
OBJETIVO GERAL	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
METODOLOGIA	17
ARTIGO DE REVISÃO.....	19
CONCLUSÃO	30

INTRODUÇÃO

Atualmente no Brasil, a prevalência de úlcera em homens e mulheres foi de 0,2% e 0,1%, respectivamente; a taxa de mortalidade nacional foram de 3,0/100 mil habitantes (3,6/100 mil em homens; 2,3/100 mil em mulheres); as prevalências e as taxas de mortalidade aumentaram com a idade, independentemente do sexo, com maiores valores entre homens (OLIVEIRA et al., 2015).

Tal problema é desencadeado por um desequilíbrio entre os fatores que protegem a mucosa gástrica e agentes agressores, resultando em lesões da mucosa. Até alguns anos atrás, uma das principais causas de úlcera peptídicas era a produção excessiva de ácido clorídrico, ácido que o estômago produz sob condições normais para ajudar na digestão dos alimentos. Atualmente, se considera um agente infeccioso bacteriano, chamada *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*), a causa principal na origem da doença ulcerosa péptica (MOREIRA; ROMÁN, 2004).

Além deste citado anteriormente, outros fatores estão associados à produção de úlceras gástrica, como o tabagismo, o alcoolismo e o largo uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES). Esses medicamentos são utilizados com muita frequência para o tratamento de dor, inflamação e febre. Sua eficácia para resolver esses problemas são muito altos (YUAN; PADOL; HUNT, 2006).

Visto que os principais fatores que levam a formação de úlceras no trato gastrointestinal (TGI) envolvem o desequilíbrio entre os agentes protetores e os que provocam dano a mucosa (como ácido e pepsina), além da infecção por *H. pylori*, o tratamento visa corrigir ou atenuar estes problemas com o uso de fármacos antagonistas dos receptores H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina), antiácidos, citoprotetores, antibióticos nos casos em que a bactéria está presente e os inibidores da K^+ , H^+ -ATPase (bomba de prótons), como o omeprazol, pantoprazol, omeprazol (CARVALHO, 2013).

Entretanto, o uso dos Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs), pode apresentar alguns efeitos adversos quando utilizados cronicamente devido à supressão do ácido gástrico. Dentre esses efeitos, pode-se destacar o desenvolvimento da hipergastrinemia, resultante da menor liberação de somatostatina a partir das células D, que ocorre subsequentemente à supressão da secreção ácida, e o aumento do risco de infecção bacteriana, principalmente por *H. pylori*, ressaltando-se que esses

dois problemas podem levar à formação de neoplasia gástrica (BRUNTON et al, 2006).

Dessa forma, tem-se buscado novos alvos farmacológicos, na tentativa de reduzir os efeitos colaterais e obter uma melhor eficácia na resolução do problema. Dentre esses, podemos citar os produtos naturais sendo utilizados como possíveis fitoterápicos. Ademais, existem também medicamentos sintéticos agindo na via da Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA II), pela elevação dos níveis de Ang (1-7), que já demonstraram atuarem de forma eficaz no Trato gastrointestinal (TGI) (SOUZA, 2016).

Este texto tem por objetivo descrever baseado em uma revisão sistemática os riscos de desenvolvimento de câncer gástrico com o uso de IBPs, bem como apresentar novos alvos farmacológicos no tratamento de úlceras pépticas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Descrever baseado em uma revisão sistemática os riscos de desenvolvimento de câncer gástrico com o uso de IBPs, bem como apresentar novos alvos farmacológicos no tratamento de úlceras pépticas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os processos fisiopatológicos associados à gastrite
- Mencionar o uso dos IBPs no tratamento de úlceras peptídicas e correlacionar o uso do omeprazol com o câncer gástrico
- Inserir novas formas de produtos naturais como forma terapêutica
- Apresentar fármacos que atuam ativando novas vias farmacológicas ao longo do Trato Gastrointestinal (TGI).

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A célula parietal é responsável pela secreção gástrica de ácido clorídrico em decorrência da ativação da $H^+ K^+ ATPase$, denominada bomba de prótons, que se localiza na membrana luminal da célula. O suco gástrico facilita a digestão de proteínas e absorção de ferro, cálcio e vitamina B-12, além de prevenir a colonização da mucosa gástrica pela maioria das bactérias e fungos (ORIÁ; BRITO, 2016).

Como mencionado na seção anterior, às células parietais são umas das principais células secretoras de ácido na mucosa gástrica. Tal mecanismo é regulado por meio da via neuronal (agonistas a acetilcolina), via parácrina (histamina) e hormonal (gastrina), agindo em níveis centrais e periféricos, os quais convergem para a etapa final da secreção que é a atividade de H^+K^+ -adenosina trifosfatase ($H^+K^+/ATPase$ - bomba de prótons) (SCHUBERT; PEURA, 2008). Esses mediadores interagem com receptores acoplados a duas importantes vias sinalizadoras: adenilato ciclase, no caso da histamina e cálcio intracelular no caso da gastrina e acetilcolina (MEDEIROS, 2009)

A úlcera péptica é uma doença do trato gastrointestinal caracterizada por lesão da mucosa na presença de ácido e pepsina, como consequência da ação corrosiva resultante da hipersecreção de ácido gástrico na mucosa, causada por um desequilíbrio entre o sistema protetor da mucosa e fatores agressores (RAMAKRISHNAN E SALINAS, 2007).

Atualmente são conhecidos alguns fatores que condicionam o aparecimento de úlceras pépticas, como a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Sabe-se ainda que o tabaco, o álcool, uma dieta rica em alimentos picantes, chá, refrigerantes e café e o estresse, são fatores de risco para o desenvolvimento de úlceras pépticas. O fator etiológico mais comum é a presença da bactéria *H. pylori*, a qual é também responsável pela recorrência ulcerosa (ARAKAWA ET AL., 2012).

Como consequência da colonização da mucosa gástrica pela *H. pylori*, a secreção de ácido gástrico é alterada, em resposta à liberação de fatores produzidos ou induzidos pela bactéria, resultando em diferentes fenótipos topográficos de gastrite e na presença de atrofia. Uma gastrite resulta de uma inflamação da mucosa gástrica, que pode resultar em complicações como o desenvolvimento de úlceras pépticas ou cancro gástrico se não tratada (EBULE; LONGDOH; PALAHEIMO, 2013).

Outro fator de risco associado ao desenvolvimento de úlceras pépticas é a administração de AINEs. Estes proporcionam alívio sintomático da dor e edema em doenças articulares crônicas, como no caso da artrite reumatóide, e em casos inflamatórios agudos (lesões desportivas, fraturas, entorses e outras lesões do tecido mole). Também proporcionam alívio no pós-operatório, dores menstruais e dentárias, cefaléias e enxaquecas. Pensa-se que a ação antiinflamatória está relacionada com a inibição da COX2, enquanto os efeitos adversos advêm da inibição da COX-1 (RICCIOTTI E FITZGERALD, 2011).

Os estudos demonstram também a dependência de álcool e nicotina como fatores de risco no desenvolvimento de úlceras pépticas (GOODWIN E STEIN, 2002). O fumo do cigarro tem um impacto direto na formação, severidade e recorrência de úlceras, sendo considerado um fator de risco no desenvolvimento destas.

O tratamento de úlceras pépticas tem como principal objetivo a diminuição da secreção de ácido gástrico, através do uso de fármacos como os ARH₂ que inibem de forma reversível os receptores de histamina H₂, presentes nas células parietais e nos mastócitos do estômago, e são usados como inibidores da secreção de ácido gástrico. Esta classe de fármacos tem a capacidade de inibição da secreção de ácido gástrico estimulada pela gastrina, acetilcolina e histamina. Este tratamento é normalmente associado à erradicação da bactéria *H. pylori*, se presente, o que se mostra muitas vezes suficiente para a cicatrização da lesão no caso de doentes com pequenas úlceras duodenais. Porém, com o desenvolvimento dos inibidores da bomba de prótons H⁺/K⁺ATPase (IBP), houve uma acentuada redução no uso dos antagonistas de receptores H₂ histaminérgicos (CARVALHO, 2013).

Outra forma terapêutica é o uso de antiácidos em casos de excessiva secreção de ácido gástrico. Estes neutralizam diretamente o ácido através do aumento do pH. Este aumento leva também à inibição da atividade de enzimas pépticas, as quais cessam a sua atividade a um pH de 5. Contudo, estes fármacos não inibem a produção de ácido pelo que a neutralização do pH é temporária e pode, por sua vez, estimular a secreção de ácido. A administração de uma quantidade adequada durante o tempo suficiente leva a uma provável cicatrização de úlceras duodenais, mas este tratamento mostra-se menos efetivo na cicatrização de úlceras gástricas (RANG et al., 2007).

Pode-se citar também os citoprotetores que são agentes que melhoram os mecanismos endógenos de proteção da mucosa e/ou proporcionam uma barreira

física à superfície da úlcera. Um exemplo desses é o sucralfato que é um complexo de hidróxido de alumínio e de sacarose sulfatada, a qual liberta alumínio na presença de ácido. Pode formar um gele com o muco, ação esta que se pensa estar relacionada com a diminuição da degradação do muco pela pepsina e com a limitação da difusão de H^+ (RANG et al., 2007).

Atualmente, a classe de fármaco que é mais utilizado são os IBPs como o omeprazol, o qual inibe de forma irreversível a bomba H^+/K^+ ATPase, o passo terminal na secreção de ácido, resultando em melhoras significativas nas taxas de cicatrização de úlceras gástricas e duodenais. Este fármaco é uma base fraca que se acumula no ambiente ácido dos canalículos das células parietais onde é ativado (SHIN E SACHS, 2008).

Entretanto, o uso dos Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs), pode apresentar alguns efeitos adversos quando utilizados cronicamente devido à supressão do ácido gástrico. Dentre esses efeitos, pode-se destacar o desenvolvimento da hipergastrinemia, resultante da menor liberação de somatostatina a partir das células D, que ocorre subsequentemente à supressão da secreção ácida, e o aumento do risco de infecção bacteriana, principalmente por *H. pylori*, ressaltando-se que esses dois problemas podem levar à formação de neoplasia gástrica (BRUNTON et al, 2006). Somado a isso, os IBPs levam a uma cicatrização e regeneração celular. No entanto, a proliferação celular continuada parece ser um evento crítico para a promoção do tumor (SOUZA et al., 2006)

Dessa forma, tem-se buscado novos alvos farmacológicos, na tentativa de reduzir os efeitos colaterais e obter uma melhor eficácia na resolução do problema. Dentre esses, podemos citar os produtos naturais sendo utilizados como possíveis fitoterápicos. Ademais, existem também medicamentos sintéticos agindo na via da Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA II), pela elevação dos níveis de Ang (1-7), que já demonstraram atuarem de forma eficaz no Trato gastrointestinal (TGI) (SOUZA et al., 2016).

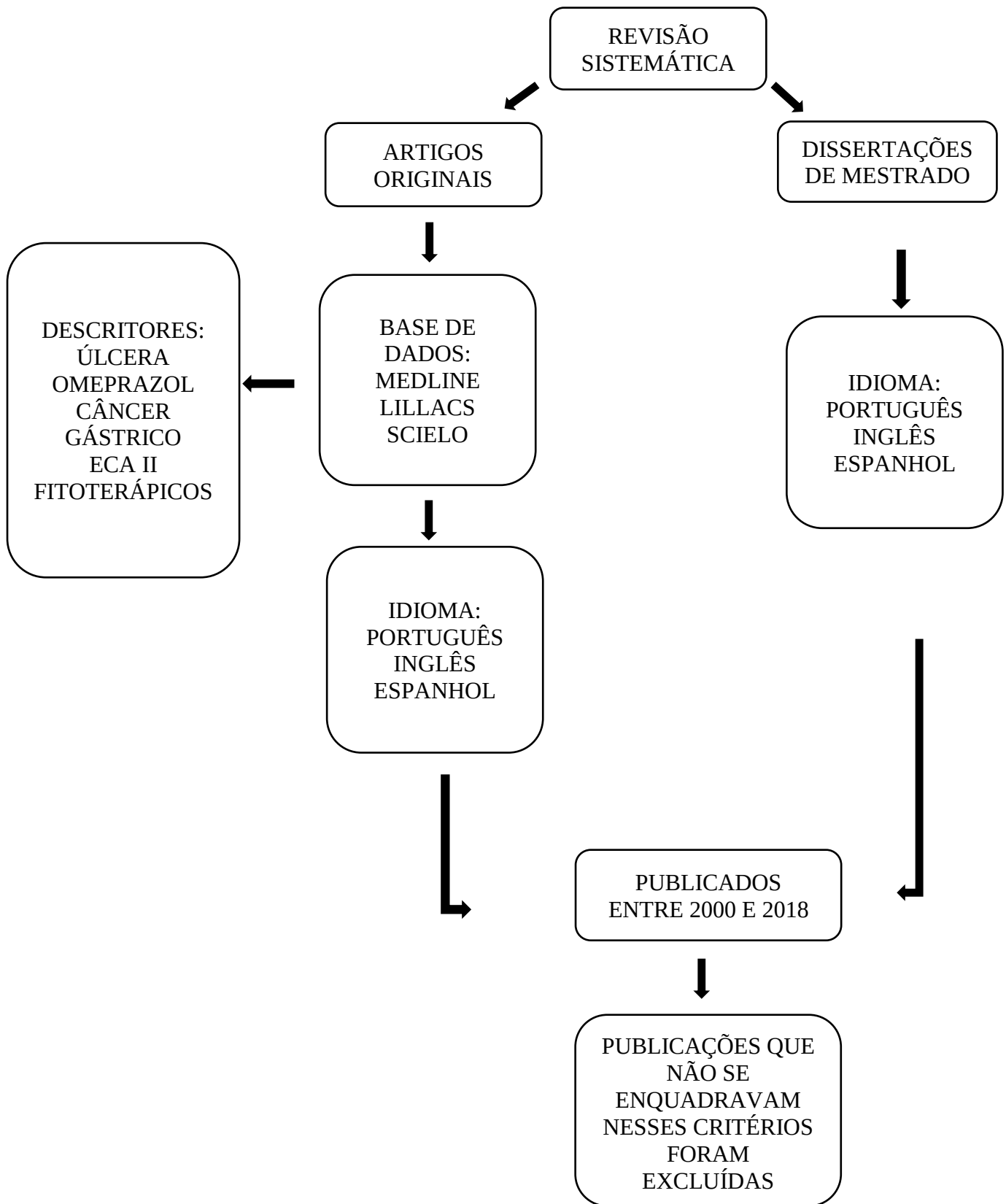
METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática, a qual é considerada um estudo secundário, que têm nos estudos primários sua fonte de dados. Entende-se por estudos primários os artigos científicos que relatam os resultados de pesquisa em primeira mão. Desenvolvida com artigos originais e dissertações de mestrado, publicados no período de 2000 até 2018. A escolha destes artigos se deve ao grande número de casos de úlceras e que está sendo feito tratamento com o omeprazol.

As bases eletrônicas consultadas foram: MEDLINE, LILLACS E SCIELO. Para a busca e seleção dos artigos, utilizaram-se os descritores nas línguas português, inglês e espanhol: Câncer gástrico; Omeprazol; Úlcera; ECA II e Fitoterápicos. Em espanhol os descritores foram: Câncer gástrico; omeprazol; úlcera; ECA II y Fitoterápicos. Em inglês os descritores foram: Gastric cancer; Omeprazole; Ulcer; ECA II and Phytotherapics. A busca se limitou aos artigos escritos em português, espanhol e inglês.

Os artigos revisados foram somente os que estavam inclusos nas plataformas citadas ou tese de doutorado, indexados no período entre primeiro de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2018. Os demais artigos que não se enquadravam nesses critérios foram excluídos (Figura 1).

Figura 1: Esquema ilustrativo para a confecção do referido trabalho de pesquisa.



ARTIGO DE REVISÃO

**O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER GÁSTRICO COM O
USO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS E AS
PERSPECTIVAS FUTURAS COM A UTILIZAÇÃO DE NOVOS ALVOS
FARMACOLÓGICOS NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS PÉPTICAS**

THE RISK OF GASTRIC CANCER DEVELOPMENT WITH THE USE OF
PROSTATE PUMP INHIBITORS AND THE FUTURE PERSPECTIVE WITH THE
USE OF NEW PHARMACOLOGICAL TARGETS IN THE TREATMENT OF
PEPTICAS ULCERAS

EL RIESGO DE DESARROLLO DE CÂNCER GÁSTRICO COM EL USO DE
INHIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS Y LAS PERSPECTIVAS FUTURAS COM
LA UTILIZACIÓN DE NUEVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS EM EL
TRATAMIENTO DE ÚLCERAS PÉPTICAS

João Vítor Chaves Rosado Nunes^{1*}, Hélder Marques Lima Júnior¹, Adauto Lúcio Paes
Landim Oliveira Filho¹, Luan Kelves Miranda de Souza²

¹ Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da
Saúde do Piauí, FAHESP; Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba,
IESVAP, Parnaíba – PI, Brasil

² Professor do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da
Saúde do Piauí, FAHESP; Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba,
IESVAP, Parnaíba - PI, Brasil
Email: luankelves11@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Descrever os riscos de desenvolvimento de câncer gástrico com o uso de IBPs, bem como apresentar novos alvos farmacológicos no tratamento de úlceras pépticas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática, desenvolvida com artigos originais e dissertações de mestrado, publicados no período de 2000 até 2018. As bases eletrônicas consultadas foram: MEDLINE, LILLACS E SCIELO. A busca se limitou aos artigos escritos em português, espanhol e inglês. Os demais artigos que não se enquadravam nesses critérios foram excluídos. **Resultados:** A literatura também mostra que, este medicamento induz hipergastrinemia secundária à hipocloridria medicamentosa. A gastrina exerceria efeitos tróficos sobre as células enteroendócrinas levando à hiperplasia. Somado a isso, o risco aumentado da incidência de gastrite atrófica, que posteriormente, pode desenvolver áreas de displasia ou adenocarcinoma. Dessa forma, tem-se buscado novos alvos farmacológicos, na tentativa de reduzir os efeitos colaterais, reduzir o custo e obter uma melhor eficácia na resolução do problema. Dentre esses, podemos citar os produtos naturais sendo utilizados como possíveis fitoterápicos e os sintéticos. **Conclusão:** Os estudos têm relacionado esta modalidade terapêutica com desenvolvimento de alterações anatomopatológicas na mucosa gástrica. E também as novas vias farmacológicas que demonstraram atuarem de forma efetiva no trato gastrointestinal.

Palavras-Chave: Câncer gástrico, Úlcera, ECA II, Fitoterápicos.

ABSTRACT

Objective: To describe the risks of developing gastric cancer with the use of PPIs, as well as to present new pharmacological targets in the treatment of peptic ulcers. **Methods:** This is a systematic review, developed with original articles and master's dissertations, published between 2000 and 2018. The electronic bases consulted were: MEDLINE, LILLACS AND SCIELO. The search was limited to articles written in Portuguese, Spanish and English. The remaining articles that did not fit these criteria were excluded. **Results:** The literature also shows that this drug induces hypergastrinemia secondary to drug hypochloridria. Gastrin would exert trophic effects on enteroendocrine cells leading to hyperplasia. Added to this is the increased risk of the incidence of atrophic gastritis, which can subsequently develop areas of dysplasia or adenocarcinoma. In this way, new pharmacological targets have been sought, in an attempt to reduce side effects, reduce cost and obtain better efficacy in solving the problem. Among these, we can mention the natural products being used as possible phytotherapeutic and synthetics. **Conclusion:** The studies have related this therapeutic modality with the development of anatomopathological changes in the gastric mucosa. And also the new pharmacological pathways that have been shown to work effectively in the gastrointestinal tract. **Key words:** Gastric cancer, Ulcer, ECA II, Phytotherapics.

RESUMEN

Objetivo: Describir los riesgos de desarrollar cáncer gástrico con el uso de IBP, así como presentar nuevos objetivos farmacológicos en el tratamiento de úlceras pépticas. **Métodos:** Se trata de una revisión sistemática, desarrollada con artículos originales y disertaciones de maestría, publicados en el período de 2000 a 2018. Las bases electrónicas consultadas fueron: MEDLINE, LILLACS y SCIELO. La búsqueda se limitó a artículos escritos en portugués, español e Inglés. Los demás artículos que no se encuadran en esos criterios fueron excluidos. **Resultados:** La literatura también muestra que este fármaco induce hipergastrinemia secundaria a hipocloridria medicamentosa. La gastrina ejercer efectos tróficos en las células enteroendocrinas, llevando a la hiperplasia. Se suma a ello el aumento del riesgo de incidencia de gastritis atrófica, que puede posteriormente desarrollar áreas de displasia o adenocarcinoma. De esta forma, se han buscado nuevos objetivos farmacológicos, en el intento de reducir los efectos colaterales, reducir costos y obtener una mejor eficacia en la solución del problema. Entre estos, podemos citar los productos naturales siendo utilizados como posibles fitoterápicos y sintéticos. **Conclusión:** Los estudios relacionaron esta modalidad terapéutica con el desarrollo de alteraciones anatomopatológicas en la mucosa gástrica. Y también las nuevas vías farmacológicas que han demostrado funcionar de forma eficaz en el tracto gastrointestinal. **Palabras clave:** Cáncer gástrico, Úlcera, ECA II, Fitoterápicos.

INTRODUÇÃO

Atualmente no Brasil, a prevalência de úlcera em homens e mulheres foi de 0,2% e 0,1%, respectivamente; a taxa de mortalidade nacional foram de 3,0/100 mil habitantes (3,6/100 mil em homens; 2,3/100 mil em mulheres); as prevalências e as taxas de mortalidade aumentaram com a idade, independentemente do sexo, com maiores valores entre homens (OLIVEIRA et al., 2015).

Tal problema é desencadeado por um desequilíbrio entre os fatores que protegem a mucosa gástrica e agentes agressores, resultando em lesões da mucosa. Até alguns anos atrás, uma das

principais causas de úlcera peptídica era a produção excessiva de ácido clorídrico, ácido que o estômago produz sob condições normais para ajudar na digestão e absorção de alimentos, como ferro, vitamina B12, cálcio. Atualmente, se considera um agente infeccioso bacteriano, chamada *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*), a causa principal na origem da doença ulcerosa péptica (MOREIRA e ROMÁN, 2004).

Além deste citado anteriormente, outros fatores estão associados à produção de úlceras gástricas, como o tabagismo, o alcoolismo e o largo uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES). Esses medicamentos são utilizados com muita frequência para o tratamento de dor, inflamação e febre. Sua eficácia para resolver esses problemas são muito altos (YUAN; PADOL; HUNT, 2006).

Visto que os principais fatores que levam à formação de úlceras no trato gastrointestinal (TGI) envolvem o desequilíbrio entre os agentes protetores e os que provocam dano à mucosa (como ácido e pepsina), além da infecção por *H. pylori*, o tratamento visa corrigir ou atenuar estes problemas com o uso de fármacos antagonistas dos receptores H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina), antiácidos, citoprotetores, antibióticos nos casos em que a bactéria está presente e os inibidores da K^+ , H^+ -ATPase (bomba de prótons), como o omeprazol, pantoprazol, omeprazol (CARVALHO, 2013).

Entretanto, o uso dos Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs), pode apresentar alguns efeitos adversos quando utilizados cronicamente devido à supressão do ácido gástrico. Dentre esses efeitos, pode-se destacar o desenvolvimento da hipergastrinemia, resultante da menor liberação de somatostatina a partir das células D, que ocorre subsequentemente à supressão da secreção ácida, e o aumento do risco de infecção bacteriana, principalmente por *H. pylori*, ressaltando-se que esses dois problemas podem levar à formação de neoplasia gástrica (BRUNTON et al, 2006). Somado a isso, os IBPs levam a uma cicatrização e regeneração celular. No entanto, a proliferação celular continuada parece ser um evento crítico para a promoção do tumor.

Dessa forma, tem-se buscado novos alvos farmacológicos, na tentativa de reduzir os efeitos colaterais e obter uma melhor eficácia na resolução do problema. Dentre esses, podemos citar os produtos naturais sendo utilizados como possíveis fitoterápicos. Ademais, existem também medicamentos sintéticos agindo na via da Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA II), pela elevação dos níveis de Ang (1-7), que já demonstraram atuarem de forma eficaz no Trato gastrointestinal (TGI) (SOUZA et al., 2016).

Este texto tem por objetivo descrever baseado em uma revisão sistemática os riscos de desenvolvimento de câncer gástrico com o uso de IBPs, bem como apresentar novos alvos farmacológicos no tratamento de úlceras pépticas.

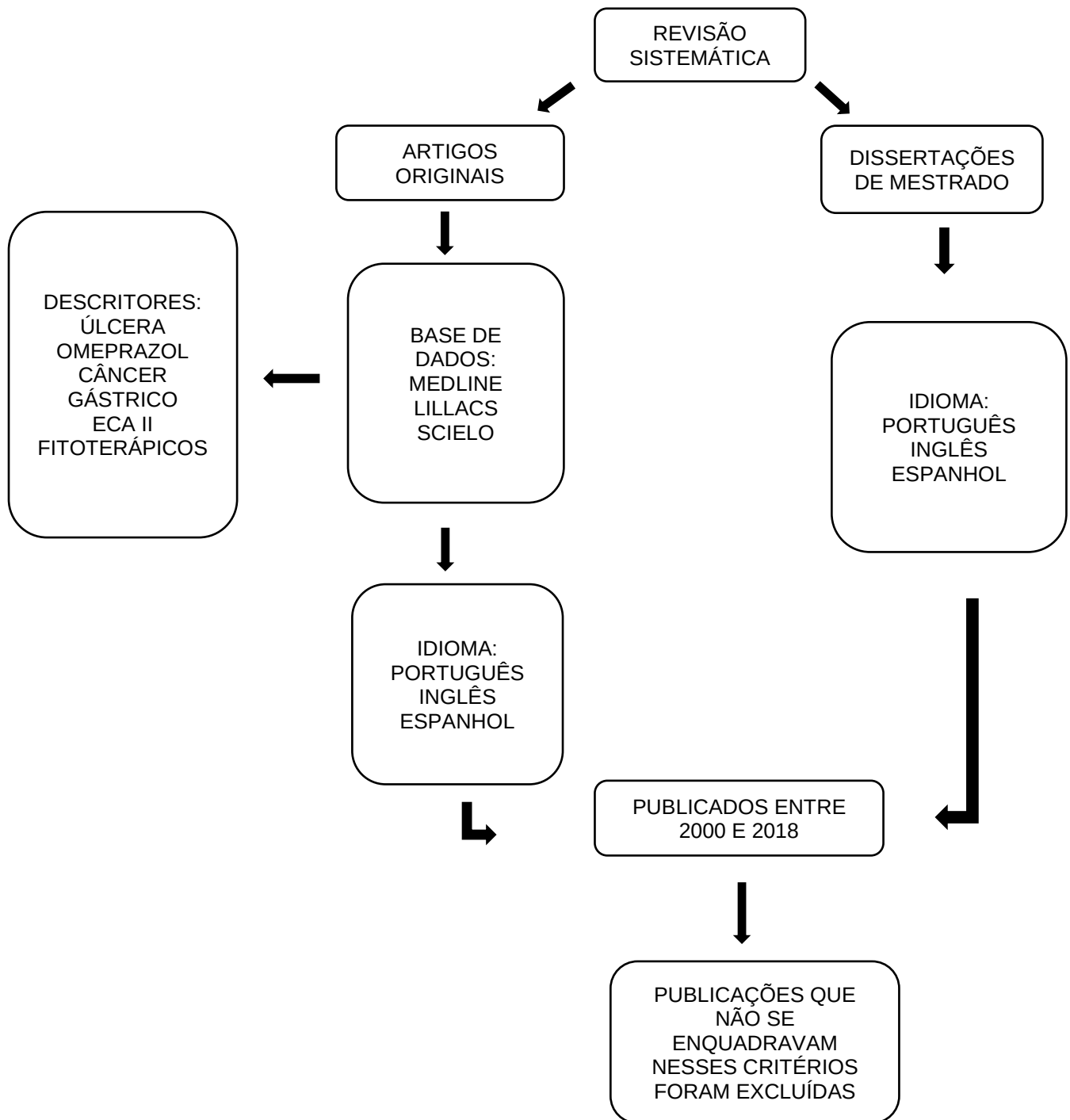
MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática, a qual é considerada um estudo secundário, que têm nos estudos primários sua fonte de dados. Entende-se por estudos primários os artigos científicos que relatam os resultados de pesquisa em primeira mão. Desenvolvida com artigos originais e dissertações de mestrado, publicados no período de 2000 até 2018. A escolha destes artigos se deve ao grande número de casos de úlceras e que está sendo feito tratamento com o omeprazol.

As bases eletrônicas consultadas foram: MEDLINE, LILLACS E SCIELO. Para a busca e seleção dos artigos, utilizaram-se os descritores nas línguas português, inglês e espanhol: Câncer gástrico; Omeprazol; Úlcera; ECA II e Fitoterápicos. Em espanhol os descritores foram: Câncer gástrico; omeprazol; úlcera; ECA II y Fitoterápicos. Em inglês os descritores foram: Gastric cancer; Omeprazole; Ulcer; ECA II and Phytotherapics. A busca se limitou aos artigos escritos em português, espanhol e inglês.

Os artigos revisados foram somente os que estavam inclusos nas plataformas citadas ou tese de doutorado, indexados no período entre primeiro de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2018. Os demais artigos que não se enquadravam nesses critérios foram excluídos.

Figura 1: Esquema ilustrativo para a confecção do referido trabalho de pesquisa.



Fonte: Autoria própria.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com as buscas realizadas nas bases de dados foi possível encontrar como resultado algumas pesquisas que utilizam novas formas de tratamento para problemas gástricos. Atribui-se a isso, algumas crenças populares com a utilização de alguns fitoterápicos, e, além disso, a própria área farmacológica que tenta então a busca de novos alvos farmacológicos que possam minimizar os efeitos colaterais promovidos pela utilização dos IBPs (Tabela 1). No entanto, é necessário primeiramente mencionar como acontece o funcionamento gástrico para a liberação de ácido gástrico, as inflamações ao longo da mucosa gástrica, bem como o desenvolvimento de úlceras pépticas e o câncer propriamente dito.

Tabela 1: Resultados obtidos através das buscas nas bases de dados científicos.

AUTOR	TITULO	ANO
AMANO, Y., et al	Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of gastroduodenal ulcer scars	2011
ARAKAWA, T., et al	Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: its pathophysiology and clinical relevance	2012
BRAGA, MP.	Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica	2011
CARVALHO MM.	Úlcera péptica: Etiopatogenia, diagnóstico, aspectos clínicos e tratamento	2013
EBULE, I., et al.	Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis	2011
GOODWIN, R. D. e STEIN, M. B.	Generalized anxiety disorder and peptic ulcer disease among adults in the United States	2002
LIMA., A. P. V. e NETO FILHO, M. A.	Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de protons	2014
MIRANDA JAL.	Efeito protetor da goma do cajueiro (<i>Anacardium occidentale</i> L.) na mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil	2018
MOREIRA, V. F. e ROMÁN, A. L. S.	Úlcera péptica	2004
OLIVEIRA, A., et al.	Estimativa da prevalência e da mortalidade por complicações da úlcera péptica, Brasil, 2008: uma proposta metodológica.	2008
ORIÁ, R. B. e BRITO, G. A. C.	Sistema Digestório: Integração básico-clínica	2016
PENILDON, S	Farmacologia. 8.ed. Rio de Janeiro	2010
RAMAKRISHNAN, K. e SALINAS, R. C.	Peptic ulcer disease	2007

Ricciotti E. e Fitzgerald, G. A.	Prostaglandis and inflammation	2011
SCHIRATO, G.V. et al	O polissacarídeo do <i>Anacardium occidentale</i> L. na fase inflamatória do processo cicatricial de lesões cutâneas	2006
SCHUBERT, M. L.; PEURA, D. A	Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterol	2008
SHIN, J. M. e SACHS, G.	Pharmacology of proton pump inhibitors	2008
SIMOES, C.M.O.; et.al.	Farmacognosia da planta ao medicamento	2004
SOUZA, Iure Kalinine Ferraz de et al	Análise qualitativa das alterações anatomopatológicas na mucosa gástrica decorrentes da terapêutica prolongada com inibidores da bomba de prótons: estudos experimentais x estudos clínicos	2013
SOUZA, LKM.	Efeito gastroprotetor do aceturato de diminazeno, um ativador da enzima conversora de angiotensina II, em roedores: papel da via ang (1-7) / receptor MAS	2016
SRIKANTA, B.M., et al.	A novel phenol-bound pectic polysaccharide from <i>Decalepis hamiltonii</i> with multi-step ulcer preventive activity.	2007
TAYLOR, L	The Healing Power of Rainforest Herbs	2006
THOMSON, A.B., et al.	Safety of the long-term use of proton pump inhibitors	2010
VESTERGAARD, P., et al.	Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture	2006
YUAN, Y., et al.	Peptic ulcer disease today. Nat Clin Pract Gastroenterol & Hepatol	2006

Fonte: Autoria Própria

Com isso, sabe-se que a célula parietal é responsável pela secreção gástrica de ácido clorídrico em decorrência da ativação da $H^+ K^+$ ATPase, denominada bomba de prótons, que se localiza na membrana luminal da célula. O suco gástrico facilita a digestão de proteínas e absorção de ferro, cálcio e vitamina B-12, além de prevenir a colonização da mucosa gástrica pela maioria das bactérias e fungos (ORIÁ e BRITO, 2016).

A úlcera péptica é uma doença do trato gastrointestinal caracterizada por lesão da mucosa na presença de ácido e pepsina, como consequência da ação corrosiva resultante da hipersecreção de ácido gástrico na mucosa, causada por um desequilíbrio entre o sistema protetor da mucosa e fatores agressores, como será mais aprofundado posteriormente (RAMAKRISHNAN e SALINAS, 2007).

Atualmente são conhecidos alguns fatores que condicionam o aparecimento de úlceras pépticas, como a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* e o uso de antiinflamatórios não esteróides (AINEs). Sabe-se ainda que o tabaco, o álcool, uma dieta rica em alimentos picantes, chá, refrigerantes e café e o estresse, são fatores de risco para o desenvolvimento de úlceras pépticas. O fator etiológico mais comum é a presença da bactéria *H. pylori*, a qual é também responsável pela recorrência ulcerosa (ARAKAWA et al., 2012).

Como consequência da colonização da mucosa gástrica pela *H. pylori*, a secreção de ácido gástrico é alterada, em resposta à libertação de fatores produzidos ou induzidos pela bactéria, resultando em diferentes fenótipos topográficos de gastrite e na presença de atrofia. Uma gastrite resulta de uma inflamação da mucosa gástrica, que pode resultar em complicações como o desenvolvimento de úlceras pépticas ou cancro gástrico se não tratada (EBULE; LONGDOH; EPALAHEIMO, 2013).

Outro fator de risco associado ao desenvolvimento de úlceras pépticas é a administração de AINEs. Estes proporcionam alívio sintomático da dor e edema em doenças articulares crônicas, como no caso da artrite reumatóide, e em casos inflamatórios agudos (lesões desportivas, fraturas, entorses e outras lesões do tecido mole). Também proporcionam alívio no pós-operatório, dores menstruais e dentárias, cefaléias e enxaquecas. Pensa-se que a ação antiinflamatória está relacionada com a inibição da COX2, enquanto os efeitos adversos advêm da inibição da COX-1 (RICCIOTTI e FITZGERALD, 2011).

As prostaglandinas PGE2 e PGI2 exercem papel importante na homeostase da barreira protetora da mucosa gástrica ao estimularem a secreção de muco e bicarbonato, além de inibirem a secreção ácida (PENILDON, 2010).

A importância das prostaglandinas (PG) na defesa da mucosa é evidenciada pela capacidade dos AINEs induzirem danos na mucosa gástrica, dano esse correlacionado com sua habilidade em suprimir a síntese de PG gástricas. Agentes que são fracos inibidores da síntese de PG, incluindo inibidores seletivos de COX-2, são menos ulcerogênicos.

O tratamento de úlceras pépticas tem como principal objetivo a diminuição da secreção de ácido gástrico, através do uso de fármacos como os ARH₂ que inibem de forma reversível os receptores de histamina H₂, presentes nas células parietais e nos mastócitos do estômago, e são usados como inibidores da secreção de ácido gástrico. Esta classe de fármacos tem a capacidade de inibição da secreção de ácido gástrico estimulada pela gastrina, acetilcolina e histamina. Este tratamento é normalmente associado à erradicação da bactéria *H. pylori*, se presente, o que se mostra muitas vezes suficiente para a cicatrização da lesão no caso de doentes com pequenas úlceras duodenais. Porém, com o desenvolvimento dos inibidores da bomba de prótons H⁺/K⁺ATPase (IBP), houve uma acentuada redução no uso dos antagonistas de receptores H₂ histaminérgicos (CARVALHO, 2013).

Atualmente, a classe de fármaco que é mais utilizado são os IBPs como o omeprazol, o qual inibe de forma irreversível a bomba H⁺/K⁺ATPase, o passo terminal na secreção de ácido, resultando em melhoras significativas nas taxas de cicatrização de úlceras gástricas e duodenais. Este fármaco é uma base fraca que se acumula no ambiente ácido dos canalículos das células parietais onde é ativado (SHIN e SACHS, 2008).

No entanto, o uso dos Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs), pode levar a alguns efeitos adversos, dentre eles a trombocitopenia, nefrite intersticial aguda, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, deficiência de vitamina B12 e ferro, reações anafiláticas, ginecomastia e disfunção erétil, quando utilizados cronicamente (LIMA e NETO FILHO, 2014).

A literatura também mostra que, em animais submetidos à terapêutica com IBP em baixas doses, não há evidência de desenvolvimento de carcinoma e tumores neuroendócrinos gástricos, mesmo em animais infectados por *Helicobacter pylori*. Esse fato sugere que o uso de IBP é clinicamente seguro. No entanto, em doses elevadas, este medicamento induz hipergastrinemia secundária à hipocloridria medicamentosa. A gastrina exerceria efeitos tróficos sobre as células enteroendócrinas levando à hiperplasia e, posteriormente, ao desenvolvimento de tumores carcinóides e aumenta o risco de tumores neuroendócrinos no modelo animal, demonstrando que maiores esclarecimentos em relação aos seres humanos são necessários (SOUZA et al., 2013).

Além disso, estudos mostram que a utilização desse medicamento em longo prazo está associada ao aumento da incidência de gastrite atrófica, uma condição precursora para câncer de estômago, que poderia abrir caminho para o desenvolvimento de metaplasia e, posteriormente, para áreas de displasia ou adenocarcinoma. As evidências demonstradas por estes e outros estudos, bem como, o grande número de pacientes que já fazem ou que farão uso contínuo com IBP, justificam a manutenção desta importante linha de pesquisa (SOUZA et al., 2013).

Ademais, o uso crônico de IBPs está associado com um aumento de risco de osteoporose, osteopenia e fraturas ósseas. Isso ocorre por que assim como a mucosa gástrica, os osteoclastos possuem bombas de prótons os quais são utilizados para a excreção de íons H^+ , produzindo um meio ácido, auxiliando na reabsorção da matriz óssea. Os IBP, ao inibirem a bomba de prótons da mucosa gástrica também inibem a bomba de prótons dos osteoclastos, interferindo no metabolismo ósseo (VESTERGAARD et al., 2006).

Vale ressaltar também que esta classe de fármacos diminui a absorção de vitamina B12 devido uma alteração no ciclo do pepsinogênio, o qual necessita de certa acidez gástrica para ser transformado em pepsina e por inibição do fator intrínseco (FI) que é uma glicoproteína produzida pelas células parietais do estômago e necessário para a absorção de Vitamina B12 no íleo terminal. Qualquer alteração no processo de absorção, como ausência de FI que está associada a atrofia gástrica e à deficiência de muitas outras secreções gástricas, o processo de absorção é prejudicado (THOMSON et al., 2010).

Dessa forma, tem-se buscado novos alvos farmacológicos, na tentativa de reduzir os efeitos colaterais e obter uma melhor eficácia na resolução do problema. Dentre esses, podemos citar os produtos naturais sendo utilizados como possíveis fitoterápicos, que são polissacarídeos que irão atuar na proteção gástrica através de uma barreira física, que por suas atividades biológicas imunomoduladoras e anti-inflamatórias apresentam potencial cicatrizante de feridas e atividade anti-ulcerogênica (SRIKANTA; SIDDARAJU; DHARMESH, 2007; SCHIRATO et al., 2006).

No Brasil, existe o ipê-roxo que possui amplo espectro de ação contra numerosas doenças causadas por microorganismos. Em muitos estudos ela apresentou forte atividade *in vitro* contra leveduras, fungos e bactérias. O extrato aquoso a quente da *Tabebuia avellanedae* mostrou ação contra a *Helicobacter pylori*, bactéria essa envolvida na etiologia da úlcera péptica. O extrato metanólico da casca de *T. avellanedae* exibiu potente atividade contra *H. pylori*. A ação antibacteriana contra essa bactéria, torna essa planta uma fonte em potencial para o tratamento da úlcera péptica associada à infecção por *H. pylori* (TAYLOR, 2005).

Ainda, pode-se citar também a *Periandra dulcis* M. que é também chamada de Alcaçuz ou Urucu-chê. Devido à presença de propriedades antiácidas e antiespasmódicas, auxilia no sistema digestivo e melhora as funções biliares. Contribui para atuação adequada do aparelho gástrico, reduzindo a acidez estomacal. Além disso, os compostos derivados de alcaçuz podem aumentar a concentração de prostaglandinas no sistema digestivo que promovem a secreção de muco a partir do estômago, bem como produzir novas células na mucosa do estômago. Seus princípios ativos se devem a presença de saponinas e flavonoides. O Alcaçuz apresenta eficácia comprovada cientificamente, e está presente na lista de plantas medicinais da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (SIMOES, 2004).

Alguns estudos demonstraram também o efeito antioxidante da Goma do cajueiro (GC) frente a mucosite intestinal induzida pelo estresse oxidativo provocado pelo 5-FU (5-fluorouracil) no tratamento de câncer. GC 90 preveniu as alterações histopatológicas promovidas por 5-FU; bem como diminuiu o estresse oxidativo, através da atenuação dos níveis de MDA (Malondialdeído) e aumento da concentração de GSH (Tripetídeo glutationa); diminuiu o processo inflamatório, através da diminuição de MPO (demieloperoxidase), contagem de mastócitos teciduais, expressão de IL-1 β e COX-2. A GC 90 também reverteu a leucopenia provocada pelo tratamento com 5-FU, mas não foi capaz de reverter a perda ponderal. Conclui-se que a GC 90, reverteu os efeitos da mucosite intestinal induzida pelo 5-FU, figurando-a como um agente protetor na mucosite intestinal induzida por quimioterápico (MIRANDA et al., 2018).

Ademais, existem também medicamentos sintéticos que irão atuar no meio intracelular, agindo na via da Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA II), pela elevação dos níveis de Ang (1-7). Essa

via foi relacionada recentemente a vários efeitos benéficos no organismo, dentre eles a gastroproteção. A ECA II é responsável por converter a Angiotensina II em um peptídeo ativo denominado Angiotensina 1-7 (Ang (1-7)) que por sua vez se liga a um receptor acoplado a proteína G, o receptor MAS. Estudos atuais demonstram que o Aceturato de Diminazeno (DIME), um tripanossomicida utilizado em animais, foi descrito como um agente ativador de ECA II. Dessa forma, o referido trabalho objetivou avaliar o efeito gastroprotetor do DIME, pela via Ang (1-7) /Receptor MAS, em lesões gástricas induzidas por etanol e ácido acético em roedores. Os resultados obtidos indicam que o DIME tem capacidade gastroprotetora em modelo agudo e crônico, com capacidade de promover melhora do processo de re-epitelização e cicatrização da mucosa gástrica. Sugere-se que esta ação envolve em parte, o restabelecimento dos mecanismos antioxidantes com elevação dos níveis de GSH e diminuição dos níveis gástricos de MDA, diminuição da atividade demieloperoxidase (MPO) na área da lesão, elevação do muco aderido à mucosa gástrica, diminuição dos níveis de secreção gástrica, além do reestabelecimento da camada de colágeno do Tipo I no grupo tratado com DIME. Os níveis de Ang (1-7) se elevaram em ambos os modelos de lesão gástrica. Esses efeitos gastroprotetores foram abolidos quando administrado o antagonista seletivo para o receptor MAS (A-779) (SOUZA et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, devido ao risco de desenvolvimento de câncer gástrico e a diversidade de efeitos adversos relacionados ao uso crônico de IBPs, sugere a necessidade de novos alvos farmacológicos, a qual concluiu-se que, o DIME preveniu e promoveu cicatrização em modelos de lesões gástricas em animais, e que sua proteção se dá, dentre outros fatores, pela elevação dos níveis de Ang (1-7) se ligando a receptores do tipo MAS. Portanto, o DIME pode, futuramente, se tornar uma nova alternativa farmacológica no tratamento de úlceras gástricas, além do uso de fitoterápicos como o ipê-rôxo, a goma do cajueiro e o alcaçuz, que de acordo com os estudos, demonstraram atuarem de forma efetiva na gastroproteção.

AGRADECIMENTOS

A faculdade de medicina FAHESP/IESVAP pelo suporte prestado para elaboração deste artigo.

REFERÊNCIAS

- AMANO, Y., et al. Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of gastroduodenal ulcer scars: implications for clinical management of NSAIDs users. BMC Res Notes, 2011, 4, pp. 409
- ARAKAWA, T., et al. Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: its pathophysiology and clinical relevance. World J Gastroenterol, 2012, 18, pp. 4811-4822.
- BRAGA MP. **Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica.** 2011. 14 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2011.
- CARVALHO MM. **Úlcera péptica: Etiopatogenia, diagnóstico, aspectos clínicos e tratamento.** 2013. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Fernando Pessoa, Fernando Pessoa, 2013.
- EBULE, I., et al. Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis. African Health Sciences, [s.l.], v. 13, n. 1, p.112-117, 12 abr. 2013. African Journals Online (AJOL).

GOODWIN, R. D. e STEIN, M. B. Generalized anxiety disorder and peptic ulcer disease among adults in the United States. *Psychosom Med*, 2002; 64, pp. 862-866.

LIMA, A. P. V. e NETO FILHO, M. A. EFEITOS EM LONGO PRAZO DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS. *Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research - Bjsr*, Brasil, 2014, v. 5, n. 3, p.45-49, fev.

MIRANDA JAL. EFEITO PROTETOR DA GOMA DO CAJUEIRO (*Anacardium occidentale* L.) NA MUCOSITE INTESTINAL INDUZIDA POR 5- FLUOROURACIL. 2018. 145 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biomedicina, Universidade Federal do Piauí, Parnaíba, 2018.

MOREIRA, V. F. e ROMÁN, A. L. S. Úlcera péptica. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, Madrid, 2004, v. 96, n. 1, p.81-82.

OLIVEIRA, A., et al. Estimativa da prevalência e da mortalidade por complicações da úlcera péptica, Brasil, 2008: uma proposta metodológica. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, [s.l.], 2015, v. 24, n. 1, p.383-394.

ORIÁ, R. B. e BRITO, G. A. C. (Org.). **Sistema Digestório**: Integração básico-clínica. São Paulo: Blucher, 2016. 838 p.

PENILDON, S. *Farmacologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1325 p.

RAMAKRISHNAN, K. e SALINAS, R. C. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician*, 2007, 76, pp. 1005-1012.

RICCIOTTI, E. e FITZGERALD, G. A. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31, pp. 986-1000.

SCHIRATO, G.V., et al. O polissacarídeo do *Anacardium occidentale* L. na fase inflamatória do processo cicatricial de lesões cutâneas. *Ciência Rural*, v. 36, p. 149-54, 2006.

SHIN, J. M. e SACHS, G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*, 2008, 10, pp. 528-534.

SIMOES, C. M. O., et.al. *Farmacognosia da planta ao medicamento*. 5 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2004. p. 130.

SOUZA, I. K. F., et al. ANÁLISE QUALITATIVA DAS ALTERAÇÕES ANATOMOPATOLÓGICAS NA MUCOSA GÁSTRICA DECORRENTES DA TERAPÊUTICA PROLONGADA COM INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: ESTUDOS EXPERIMENTAIS X ESTUDOS CLÍNICOS. *Abcd - Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, [s. L.], 2013, v. 4, n. 26, p.328-334.

SOUZA LKM. EFEITO GASTROPROTETOR DO ACETURATO DE DIMINAZENO, UM ATIVADOR DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA II, EM ROEDORES: PAPEL DA VIA ANG (1-7) / RECEPTOR MAS. 2016. 95 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biomedicina, Universidade Federal do Piauí, Parnaíba, 2016.

SRIKANTA, B.M., et al. A novel phenol-bound pectic polysaccharide from *Decalepis hamiltonii* with multi-step ulcer preventive activity. *World Journal of Gastroenterology*, 2007, v.13, p.5196-207.

TAYLOR, L. The Healing Power of Rainforest Herbs, 2005.

THOMSON, A.B., et al. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. World Journal of Gastroenterology, Canadá, 2010, v.16, n. 19, p.2323-2330.

VESTERGAARD, P. et al. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. Calcified Tissue International. n. 79, P. 76-83, 2006.

YUAN, Y., et al. Peptic ulcer disease today. Nat Cli Pract Gastroenterol & Hepatol, 2006, v. 3.

CONCLUSÃO

Portanto, após revisão literária dos artigos selecionados, foi perceptível que existe o risco de desenvolvimento de câncer gástrico com o uso crônico dessa classe farmacológica, visto que alguns estudos têm relacionado esta modalidade terapêutica com desenvolvimento de alterações anatomopatológicas na mucosa gástrica. Estudos clínicos e experimentais sugerem que estas alterações teriam relação com desenvolvimento de tumores gástricos.

Então, devido a isso e a diversidade de efeitos adversos, sugere a necessidade de novos alvos farmacológicos, a qual concluiu-se que, o DIME preveniu e promoveu cicatrização em modelos de lesões gástricas em animais, e que sua proteção se dá, dentre outros fatores, pela elevação dos níveis de Ang (1-7) se ligando a receptores do tipo MAS. Portanto, o DIME pode, futuramente, se tornar uma nova alternativa farmacológica no tratamento de úlceras gástricas, além do uso de fitoterápicos como o ipê-rôxo, a goma do cajueiro e o alcaçuz, que de acordo com os estudos, demonstraram atuarem de forma efetiva na gastroproteção.

REFERÊNCIAS

AMANO, Y., et al. Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of gastroduodenal ulcer scars: implications for clinical management of NSAIDs users. **BMC Res Notes**, 4, pp. 409, 2011.

ARAKAWA, T., et al. Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: its pathophysiology and clinical relevance. **World J Gastroenterol**, 18, pp. 4811-4822, 2012.

BRAGA, Muriele Picoli; SILVA, Cristiane de Bona da; ADAMS, Andréa Inês Horn. **Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica**. 14 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2011.

CARVALHO, Mafalda Marques Cirne Machado. **Úlcera péptica: Etiopatogenia, diagnóstico, aspetos clínicos e tratamento**. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Fernando Pessoa, Fernando Pessoa, 2013.

EBULE, Ia; LONGDOH, An; PALOHEIMO, Il. Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis. **African Health Sciences**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.112-117. African Journals Online (AJOL), 2013.

GOODWIN, R. D. e STEIN, M. B. Generalized anxiety disorder and peptic ulcer disease among adults in the United States. **Psychosom Med**, 64, pp. 862-866, 2002.

MEDEIROS, J. V. R. **Efeitos Gastroprotetor e Procinético do Sulfeto de Hidrogênio (H₂S) em Camundongos - Papel dos Neurônios Aferentes Sensíveis à Capsaicina, Receptores de Vanilóides do tipo 1 (TRPV1) e Canais de K ATP-Dependentes (KATP)**. 167 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

MIRANDA, João Antônio Leal de. **EFEITO PROTETOR DA GOMA DO CAJUEIRO (Anacardium occidentale L.) NA MUCOSITE INTESTINAL INDUZIDA POR 5-**

FLUOROURACIL. 145 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biomedicina, Universidade Federal do Piauí, Parnaíba, 2018.

MOREIRA, V. F.; ROMÁN, A. López San. Úlcera péptica. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, Madrid, v. 96, n. 1, p.81-82, 2004.

OLIVEIRA, Andreia Ferreira de et al. Estimativa da prevalência e da mortalidade por complicações da úlcera péptica, Brasil, 2008: uma proposta metodológica. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s.l.], v. 24, n. 1, p.383-394, mar. 2015.

ORIÁ, Reinaldo Barreto; BRITO, Gerly A. C. (Org.). Sistema Digestório: Integração básico-clínica. **São Paulo: Blucher**, 838 p. 2016.

PENILDON, S. **Farmacologia**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1325 p., 2010.

RANG, H. et al. **Rang and Dale's Pharmacology**. Londres, Elsevier, 2007.

RAMAKRISHNAN, K. e SALINAS, R. C. Peptic ulcer disease. **Am Fam Physician**, 76, pp. 1005-1012, 2007.

RICCIOTTI, E. e FITZGERALD, G. A. Prostaglandins and inflammation. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 31, pp. 986-1000, 2011.

SCHIRATO, G.V. et al. O polissacarídeo do *Anacardium occidentale* L. na fase inflamatória do processo cicatricial de lesões cutâneas. **Ciência Rural**, v. 36, p. 149-54, 2006.

SCHUBERT, M. L.; PEURA, D. A. Control of gastric acid secretion in health and disease. **Gastroenterol**, v. 134, p. 1842 – 60, 2008.

SHIN, J. M. e SACHS, G. Pharmacology of proton pump inhibitors. **Curr Gastroenterol Rep**, 10, pp. 528-534.

SIMOES, Claudia M.O.; et.al. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 5 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, p. 130, 2004.

SOUZA, Iure Kalinine Ferraz de et al. ANÁLISE QUALITATIVA DAS ALTERAÇÕES ANATOMOPATOLÓGICAS NA MUCOSA GÁSTRICA DECORRENTES DA TERAPÊUTICA PROLONGADA COM INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS: ESTUDOS EXPERIMENTAIS X ESTUDOS CLÍNICOS. **Abcd - Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, [s. L.], v. 4, n. 26, p.328-334, 2013.

SOUZA, Luan Kelves Miranda de. **EFEITO GASTROPROTETOR DO ACETURATO DE DIMINAZENO, UM ATIVADOR DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSIONINA II, EM ROEDORES: PAPEL DA VIA ANG (1-7) / RECEPTOR MAS**. 95 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biomedicina, Universidade Federal do Piauí, Parnaíba, 2016.

SRIKANTA, B.M.; SIDDARAJU, M.N.; DHARMESH, S.M. A novel phenol-bound pectic polysaccharide from *Decalepis hamiltonii* with multi-step ulcer preventive activity. **World Journal of Gastroenterology**, v.13, p.5196-207, 2007.

TAYLOR, L. **The Healing Power of Rainforest Herbs**, 2005.

THOMSON, A.B., SAUVE, M.D., KASSAM, N., KAMITAKAHARA, H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. **World Journal of Gastroenterology**, Canadá, v.16, n. 19, p.2323-2330, mai. 2010.

VESTERGAARD, P., et al. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. **Calcified Tissue International**. n. 79, P. 76-83, 2006.

YUAN, Y.; PADOL, I. T.; HUNT, R.H. Peptic ulcer disease today. **Nat Cli Pract Gastroenterol & Hepatol**, v. 3, 2006.

ANEXOS

Título do trabalho em português [deve ser conciso e informativo, negrito Arial 14]

Título do trabalho em Inglês [Arial 12]

Título do trabalho em Espanhol [Arial 12]

Nome Completo dos Autores^{1*}, Segundo Autor², Terceiro Autor². [são permitidos no máximo 15 autores, note que autores da mesma instituição compartilham do mesmo número que está descrito no rodapé, Arial 12]

RESUMO [negrito, Arial 10] máximo 200 palavras

Objetivo [negrito, Arial 10]: Iniciar com o verbo no infinitivo, de forma clara quais são os objetivos do trabalho. **Métodos [negrito, Arial 10]:** Descrever todos os pontos metodológicos de forma sucinta, público, localização, coleta de dados e instrumento de pesquisa. Para estudo de revisão narrativa esta seção não é necessária. **Resultados/Revisão Bibliográfica/Relato de experiência/ou/Detalhamentos de Caso [negrito, Arial 10]:** Para cada tipo de artigo usar o subtítulo pertinente. Mostrar os principais resultados/detalhamento/relato que respondem a pergunta/propósito do estudo. Lembre-se que esta seção é a mais importante do artigo. **Conclusão [negrito, Arial 10]:** Escrever de forma clara, máximo 2 frases, os pontos fortes do estudo e as limitações. Deve ser pertinente aos resultados apresentados. No total não deixar ultrapassar as 200 palavras; veja abaixo o exemplo que um de nossos autores usou para resumir seu estudo.

Palavras-chave [negrito, Arial 10]: Palavra-chave1, Palavra-chave2, Palavra-chave3 [separada por vírgula].

EXEMPLO DE RESUMO máximo 200 palavras

Objetivo: Descrever o conhecimento e consumo de alimentos funcionais por usuários de restaurante self-service da capital piauiense. **Métodos:** Trata-se de estudo transversal descritivo, conduzido com 161 indivíduos, de ambos os sexos, idade de 20 a 59 anos. Os usuários foram investigados quanto à definição de alimentos funcionais. A dieta habitual foi avaliada por aplicação de um questionário de frequência alimentar, adaptado para alimentos funcionais, com as categorias de consumo: habitual, não habitual, raramente consumido e nunca consumido. Os dados obtidos foram analisados por estatística descritiva com auxílio do software IBM SPSS Statistics. O estudo foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa. **Resultados:** A amostra, com média de idade de $38,6 \pm 9,0$ anos, apresentou maioria masculina (57,8%), com ensino superior completo (73,3%). Desta, apenas 36,6% dos indivíduos definiram corretamente a terminologia “alimentos funcionais”, em contradição ao esperado para escolaridade elevada como determinante do conhecimento e qualidade alimentar. A dieta habitual caracterizou-se por baixa ingestão semanal de frutas, hortaliças, cereal integral, leguminosas, óleos

¹ Universidade Brasileira (UNIBRA), Cidade-Estado. * E-mail: e-mails do autor correspondente.

² Faculdade Mineira (UNIMINAS), Juiz de Fora-MG.

Autores da mesma instituição compartilham do mesmo número.

Caso tenha sido financiado por alguma agência incluir aqui o nome.

SUBMETIDO EM: XX/2019

ACEITO EM: XX/2019
XX/2019

PUBLICADO EM:

insaturados, peixes, oleaginosas, chás e especiarias, sendo insuficiente. **Conclusão:** Conclui-se que a população de adultos ativos participante deste estudo possui conhecimento inadequado sobre alimentos funcionais, os quais não estão incluídos em sua alimentação habitual.

Palavras-Chave: Alimentos Funcionais, Dieta, Doença Crônica.

EXEMPLO DE ABSTRACT máximo 200 palavras

Objective: To describe the knowledge and consumption of functional foods for self-service restaurant users in the capital of Piauí. **Methods:** This was a cross-sectional study, conducted with 161 individuals of both sexes, aged from 20 to 59 years. Users were investigated regarding the definition of functional foods. The usual diet was evaluated using a food frequency questionnaire, adapted for functional foods, with consumption categories: habitual, not habitual, rarely consumed and never consumed. The data were analyzed by descriptive statistics using IBM SPSS Statistics software. The study was approved by the Research Ethics Committee. **Results:** The sample, with mean age of 38.6 ± 9.0 years, presented male majority (57.8%) and complete higher education (73.3%). Of this, only 36.6% of the individuals correctly defined “functional foods”, in contradiction to what was expected for high schooling as a determinant of knowledge and food quality. The usual diet was characterized by a low weekly intake of fruits, vegetables, whole grains, legumes, unsaturated oils, fish, oilseeds, teas and spices. **Conclusion:** It is concluded that the active adult population participating in this study has inadequate knowledge about functional foods, which are not included in their usual diet.

Key words: Functional Foods, Diet, Chronic Disease.

EXEMPLO DE RESUMEN

Objetivo: Describir el conocimiento y consumo de alimentos funcionales de usuarios de restaurante *self service* de la capital piauiense. **Métodos:** Se trata de un estudio transversal, conducido con 161 individuos, de ambos sexos, edad de 20 a 59 años. Los usuarios fueron investigados en cuanto a la definición de alimentos funcionales. La dieta habitual fue evaluada por aplicación de un cuestionario de frecuencia alimentaria, adaptado para alimentos funcionales, con las categorías de consumo: habitual, no habitual, raramente consumido y nunca consumido. Los datos obtenidos fueron analizados por estadística descriptiva con ayuda del software IBM SPSS Statistics. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación. **Resultados:** La muestra, con una media de edad de $38,6 \pm 9,0$ años, presentó mayoría masculina (57,8%) y enseñanza superior completa (73,3%). De esta, sólo el 36,6% de los individuos definieron correctamente los “alimentos funcionales”, en contradicción a lo esperado para escolaridad elevada como determinante del conocimiento y de la calidad alimentaria. La dieta habitual se caracterizó por una baja ingesta semanal de frutas, hortalizas, cereal integral, leguminosas, aceites insaturados, pescados, oleaginosas, té y especias, siendo insuficiente. **Conclusión:** Se concluye que la población de adultos activos participante de este estudio posee conocimiento inadecuado sobre alimentos funcionales, los cuales no están incluidos en su alimentación habitual.

Palabras clave: Alimentos Funcionales, Dieta, Enfermedad Crónica.

INTRODUÇÃO [Negrito, Arial 10]

Deve ser sucinta, definindo o problema estudado, sintetizando sua importância e destacando as lacunas do conhecimento que serão abordadas no artigo. Deve ser compreensível para o leitor em geral [Arial 10].

O texto não deve ser extenso, mas também tem que ser suficiente para introduzir ao leitor as principais informações sobre o tema. **NOTA: Usar citação direta apenas em ocasiões especiais onde**

não há como transcrever o texto, como é o exemplo de artigos de leis; nesse caso a seção direta deve estar em recuo de 2 cm em itálico.

As siglas e abreviaturas, quando utilizadas pela primeira vez, deverão ser precedidas do seu significado por extenso. Ex.: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

As citações de autores >>NO TEXTO<< deverão seguir os seguintes exemplos:

- **Início de frase**

- 1 autor - Baptista DR (2002);
- 2 autores – Souza JG e Barcelos DF (2012);
- 3 ou mais autores - Porto AS, et al. (1989).

- **Final de frase**

- 1, 2, 3 ou mais autores, subsequente (BAPTISTA DR, 2002; SOUZA JG e BARCELOS DF, 2012; PORTO AS, et al., 1989).

NOTA: Usar citação direta apenas em ocasiões especiais onde não há como transcrever o texto, como é o exemplo de artigos de leis; nesse caso a seção direta deve estar em recuo de 2 cm em itálico.

MÉTODOS [Negrito, Arial 10]

Devem descrever de forma clara e sem prolixidade as fontes de dados, a população estudada, a amostragem, os critérios de seleção, procedimentos analíticos e questões éticas relacionadas à aprovação do estudo por comitê de ética em pesquisa (pesquisa com seres humanos e animais) ou autorização institucional (levantamento de dados onde não há pesquisa direta com seres humanos ou animais).

RESULTADOS [Negrito, Arial 10]

Devem se limitar a descrever os resultados encontrados, sem incluir interpretações e/ou comparações. O texto deve complementar e não repetir o que está descrito nas figuras. Caso haja figuras, gráficos e/ou tabelas os mesmos devem ser citados no texto dos resultados ao final do parágrafo de apresentação dos dados, exemplo: **(Figura 1)**, **(Gráfico 1)**, **(Tabela 1)**.

NOTA: Se os autores acharem conveniente pode apresentar a seção de Resultado e Discussões em uma mesma seção.

Figuras - Limitadas a 6 no total (podendo incluir tabelas, gráficos ou figuras); nelas devem constar apenas dados imprescindíveis.

Exemplo de figura - NOTA: Todas as figuras devem ter TÍTULO e FONTE.

- As figuras, gráficos e/ou tabelas devem ser citados no texto ao final do parágrafo de apresentação dos dados, exemplo: **(Figura 1)**, **(Gráfico 1)**, **(Tabela 1)**.

Tabela 1 [negrito] - Caracterização dos pacientes atendidos na Unidade Básica de Saúde, n=100. Juiz de Fora-MG, 2018. [a figura deve ter título claro e objetivo]

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	80	80
Feminino	20	20
Idade		
30-40	valor absoluto	porcentagem
41-50	valor absoluto	porcentagem
51-60	valor absoluto	porcentagem
Etc...	valor absoluto	porcentagem
Escolaridade		
Etc...	valor absoluto	porcentagem
Outras variáveis etc...	valor absoluto	porcentagem
Total	100	-

Fonte: Dados da pesquisa, 2018. [não se esquecer da fonte]

DISCUSSÃO [Negrito, Arial 10]

Deve incluir a interpretação dos autores sobre os resultados obtidos e sobre suas principais implicações, a comparação dos achados com a literatura, as limitações do estudo e eventuais indicações de caminhos para novas pesquisas.

NOTA: Se os autores acharem conveniente pode apresentar a seção de Resultado e Discussões em uma mesma seção.

CONCLUSÃO ou CONSIDERAÇÕES FINAIS [Negrito, Arial 10]

Deve ser pertinente aos dados apresentados. Limitada a um parágrafo final.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO [Negrito, Arial 10]

Menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem co-autores. Quanto ao financiamento, a informação deverá ser fornecido o nome da agência de fomento por extenso seguido do número de concessão.

REFERÊNCIAS [Negrito, Arial 10]

Máximo de 40 e devem incluir apenas aquelas estritamente relevantes ao tema abordado. As referências deverão ser **numeradas em ordem alfabética** conforme os seguintes exemplos:

Como citar Artigos:

- 1 autor - JÚNIOR CC. Trabalho, educação e promoção da saúde. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2014; 6(2): 646-648.
- 2 autores - QUADRA AA, AMÂNCIO AA. A formação de recursos humanos para a saúde. Ciência e Cultura, 1978; 30(12): 1422-1426.
- 3 ou mais autores - BONGERS F, et al. Structure and floristic composition of the lowland rain forest of Los Tuxtlas, Mexico. Vegetatio, 1988; 74: 55-80.

NOTA: Não é preciso apresentar o endereço eletrônico “Disponível em” nem a data do acesso “Acesso em”.

Como citar Livros:

(NOTA: tente usar apenas artigos científicos, usar livros em casos extraordinários).

- CLEMENT S, SHELFORD VE. Bio-ecology: an introduction. 2nd ed. New York: J. Willey, 1966; 425p.
- FORTES AB. Geografia física do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Globo, 1959; 393p.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Faculdade de Educação. Laboratório de Ensino Superior. Planejamento e organização do ensino: um manual programado para treinamento de professor universitário. Porto Alegre: Globo; 2003; 400 p.

Como citar Teses e Dissertações

- DILLENBURG LR. Estudo fitossociológico do estrato arbóreo da mata arenosa de restinga em Emboaba, RS. Dissertação (Mestrado em Botânica) – Instituto de Biociências. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1986; 400 p.

Como citar Páginas da Internet: (NOTA: usar páginas da internet apenas em casos extraordinários)

- POLÍTICA. 1998. In: DICIONÁRIO da língua portuguesa. Lisboa: Priberam Informática. Disponível em: <http://www.dicionario.com.br/língua-portuguesa>. Acesso em: 8 mar. 1999.

VEJA O MODELO DE ARTIGOS PUBLICADOS NO SITE DA REVISTA:
www.acervocientifico.com.br

