

## REGULAÇÃO E MODULAÇÃO DA SECREÇÃO GÁSTRICA

### REGULATION AND MODULATION OF GASTRIC SECRETION

Aparecida Érica BIGHETTI<sup>1,2,3</sup>  
Márcia Aparecida ANTÔNIO<sup>2,3</sup>  
João Ernesto de CARVALHO<sup>1,2,3</sup>

#### RESUMO

O aumento da secreção de ácido clorídrico, assim como alterações da integridade da mucosa e dos fatores de citoproteção gástrica podem contribuir para a patogênese multifatorial da úlcera péptica. Atualmente, o tratamento desta doença é geralmente baseado na inibição da secreção ácida gástrica por bloqueadores do receptor H<sub>2</sub> da histamina ou por inibição da bomba protônica ou, ainda, pelo uso de antimuscarínicos. O uso de medicamentos citoprotetores ficou restrito à carbenoxolona e ao misoprostol, que possuem diversas contra-indicações. Portanto, a pesquisa de agentes citoprotetores pode dar origem a drogas coadjuvantes ou mesmo a alternativas para o tratamento com anti-secretores.

**Termos de indexação:** ácido gástrico, ácido clorídrico, preparações farmacêuticas, úlcera péptica.

#### ABSTRACT

*Increase in hydrochloric acid secretion, as well as alterations of the mucosa integrity and of gastric cytoprotection factors, may contribute to the multifactorial pathogenesis of peptic ulcer. Nowadays the treatment of this disease is generally based on the*

<sup>(1)</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Vida, PUC-Campinas.

<sup>(2)</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências da Vida, Universidade Estadual de Campinas.

<sup>(3)</sup> Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas. Caixa Postal 6171, 13083-970, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A.E. BIGHETTI. E-mail: bighetti@cpqba.unicamp.br

*inhibition of gastric acid secretion by histamine H<sub>2</sub> receptor blockaders or by the inhibition of proton pump or even by the use of antimuscarinics. The use of cytoprotective drugs is restricted to carbenoxodone and misoprostol, which present several contra-indications. Therefore, a research on cytoprotective agents may stimulate the development of supporting drugs or even treatment alternatives with antisecretory drugs.*

**Index terms:** *gastric acid, hydrochloric acid, pharmaceutical preparations, peptic ulcer.*

## INTRODUÇÃO

O estômago é dividido em quatro regiões anatômicas, denominadas cárdia, fundo, corpo e antro, revestidas por uma mucosa, que apresenta uma série de depressões e glândulas. Nas depressões estão as células epiteliais superficiais, enquanto que as glândulas são constituídas por três tipos distintos de células. As parietais são responsáveis pela secreção de ácido clorídrico, as endócrinas pela secreção de muco e as principais pela secreção de pepsinogênio, localizadas primariamente no fundo e no corpo. Já no antro, estão localizadas as células G responsáveis pela secreção de gastrina<sup>12</sup>.

### Secreção gástrica e mecanismos citoprotetores

Como porta de entrada de diversos agentes no organismo, o estômago desenvolveu diversos mecanismos de proteção. Entre os principais estão os fatores secretados no lúmen, incluindo ácido, muco, bicarbonato e agentes antibacterianos, como as imunoglobulinas. Ainda que o ácido clorídrico tenha o potencial de causar injúria à mucosa gástrica, é importante lembrar que sua principal função é a proteção contra microorganismos ingeridos<sup>12</sup>. Estes mecanismos, denominados citoprotetores, aumentam a resistência das células e limitam o acesso dos agentes agressores a elas<sup>2</sup>. A defesa da camada mucosa do estômago é constituída de muco e bicarbonato, cuja função principal é evitar o contato do ácido clorídrico com as células do epitélio.

O bicarbonato é secretado pelas células superficiais do estômago e pelo duodeno, em resposta a vários estímulos, como as prostaglandinas,

peptídeos gastrointestinais e contato com o ácido gástrico, permanecendo principalmente abaixo ou na camada mucosa. Deste modo, a superfície mucosa está em contato com um líquido com pH mais elevado do que o observado na luz do estômago. Em condições normais, o bicarbonato neutraliza os íons H<sup>+</sup>, enquanto se difunde através da camada de muco, estabelecendo um gradiente de pH entre a luz e as células epiteliais superficiais<sup>14</sup>. A secreção de bicarbonato é inibida por antagonistas muscarínicos, agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, antiinflamatórios, ácidos biliares, fumaça de cigarro e provavelmente pelo processo infeccioso desencadeado pela bactéria *Helicobacter pylori*<sup>21</sup>.

A camada de muco aderida à mucosa gástrica protege o epitélio contra o ácido, a pepsina e outros agentes necrotizantes, como o álcool e antiinflamatórios não esteroidais, sendo importante também na recuperação da mucosa gástrica<sup>1</sup>. Esse muco, constituído por uma camada de glicoproteínas em forma de gel (mucina) insolúvel em água<sup>14</sup> forma um fino revestimento sobre as células superficiais da mucosa protegendo-as das forças mecânicas da digestão, fornecendo lubrificação, retendo água e impedindo, mas não bloqueando, a difusão dos íons H<sup>+</sup> da luz para a membrana apical das células epiteliais.

As prostaglandinas são sintetizadas pela ação da cicloxigenase sob o ácido araquidônico, liberado dos fosfolipídios de membrana<sup>12</sup>. O mecanismo pelo qual as prostaglandinas exercem sua ação citoprotetora não tem sido bem esclarecido porém, sabe-se que as prostaglandinas das séries E, F e I são sintetizadas em quantidades substanciais por todo o trato gastrointestinal<sup>12</sup>. Quando administradas exogenamente, estimulam a secreção de muco e bicarbonato e aumentam o fluxo sanguíneo da mucosa gástrica<sup>24</sup>.

O óxido nítrico é sintetizado por uma reação enzimática entre o oxigênio molecular e a L-arginina. O óxido nítrico desempenha um papel fundamental de sinalização nos Sistemas Cardiovascular e Nervoso e atua também no sistema de defesa do organismo<sup>13</sup>. No trato digestivo o óxido nítrico tem influência sobre a secreção de muco, fluxo sanguíneo, bem como sobre a resistência da mucosa à elementos agressores<sup>12</sup>. Seu efeito citoprotetor se dá por promover vasodilatação e conseqüentemente um aumento do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, acelerando a retirada dos íons H<sup>+</sup> nocivos à esta e ainda aumentando o aporte de nutrientes para a mesma<sup>22</sup>.

A presença de um importante agente antioxidante na mucosa gástrica tem sido freqüentemente relatada. A presença de grandes concentrações de substâncias sulfidrílicas não protéicas na mucosa estomacal, representadas principalmente pela glutathione reduzida, está intimamente relacionada com a citoproteção gástrica, por impedir a ação nociva de radicais livres tóxicos para as células desta mucosa<sup>27</sup>.

A capsaicina, o principal composto presente na pimenta vermelha, devido à sua capacidade em excitar e retardar a função de neurônios primários aferentes, tem sido usada como ferramenta para elucidar a função destes neurônios sensoriais em processos fisiológicos. Em ratos, dados experimentais forneceram evidências claras que os neurônios sensoriais, capsaicina sensitivos, estão envolvidos em um mecanismo local de defesa contra a úlcera gástrica. Em baixas concentrações a capsaicina protegeu a mucosa gástrica de ratos contra a injúria produzida por diferentes agentes ulcerogênicos, por inibição da secreção ácida gástrica. Em humanos, embora estudos recentes forneçam evidências a favor do efeito benéfico da capsaicina na mucosa gástrica, este efeito ainda necessita de melhor comprovação<sup>28</sup>.

O suco gástrico normal é uma mistura da secreção parietal (ácido e fator intrínseco) e das secreções não-parietais (muco, bicarbonato, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e pepsinogênio). Três mediadores químicos endógenos, a acetilcolina, a gastrina e a histamina, estimulam a secreção do ácido clorídrico<sup>4, 23</sup>.

### Alvos farmacológicos para os agentes antiulcerogênicos

Nos anos 70s, Black *et al.*<sup>3</sup> postularam que a histamina estimula a secreção ácida gástrica interagindo com receptores H<sub>2</sub> e sucessivos antagonistas foram selecionados para este receptor. A histamina, contida em células enterocromafins, é liberada através de um mecanismo parácrino. Quando liberada, difunde-se pelos espaços intercelulares até atingir as células parietais, onde liga-se aos receptores H<sub>2</sub> estimulando a secreção ácida gástrica<sup>3, 19</sup>.

Já a gastrina é encontrada principalmente nas células G do antro gástrico, no duodeno, na glândula pituitária e em algumas fibras nervosas vagais. A gastrina é liberada pelas células G pelo estímulo de proteínas presentes nos alimentos, pelos íons Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> e Al<sup>3+</sup>, pela estimulação vagal e pela alcalinização do antro<sup>19</sup>.

A somatostatina, localizada nas células D do antro, controla a secreção ácida estimulada pela gastrina e, em menor proporção, a secreção por histamina<sup>11,30</sup>.

A colecistocinina e a gastrina são liberadas endogenamente pelo estômago e parte proximal do intestino, constituindo-se em mediadores fisiológicos de várias funções, tais como a secreção e o esvaziamento gástricos<sup>25</sup>. Há evidências de que estes peptídeos também possuem ação sobre a manutenção da integridade da mucosa gástrica através da ligação a receptores específicos (CCK-A para colecistocinina e CCK-B para a gastrina) localizados em fibras vagais sensíveis à capsaicina<sup>11</sup>.

A acetilcolina é liberada por neurônios eferentes vagais, que são estimulados através do olfato, visão, paladar ou mastigação e por neurônios locais da parede gástrica estimulados pela distensão do estômago<sup>19</sup>. Em 1922, Latarjet<sup>5</sup> utilizou a vagotomia pela primeira vez no tratamento da úlcera duodenal, demonstrando o envolvimento da via colinérgica no mecanismo de secreção ácido gástrico. A inibição dessa secreção pela atropina, demonstrou que a acetilcolina atua através de um receptor muscarínico. Posteriormente foi demonstrado que o receptor muscarínico presente na célula parietal é do subtipo M<sub>3</sub>.

A interação da histamina com o receptor  $H_2$  provoca a liberação intracelular de AMPcíclico, enquanto que a estimulação dos receptores muscarínicos pela acetilcolina e a atividade da gastrina aumentam a concentração de cálcio do citosol. O processo final de secreção para esses três secretagogos é realizado pela  $H^+ - K^+$  ATPase, localizada na superfície luminal das células parietais, que funciona como bomba de prótons secretando íons  $H^+$ <sup>9</sup>.

A mucosa gástrica está exposta a vários fatores agressivos como o estresse, drogas antiinflamatórias, etanol, a bactéria *Helicobacter pylori* e vários irritantes endógenos como ácido clorídrico, pepsina e os sais biliares. Embora a etiologia da úlcera péptica não seja bem compreendida, acredita-se existir um desvio do equilíbrio entre os mecanismos lesivos da mucosa (ácido clorídrico, pepsina) e os mecanismos citoprotetores, representados basicamente pela secreção de muco, bicarbonato, prostaglandinas, óxido nítrico e substâncias sulfidrílicas não protéicas<sup>12</sup>.

A identificação e isolamento do *Helicobacter pylori* por Marshall & Warren, em 1983, proporcionou um enorme progresso dos conhecimentos sobre o desenvolvimento da úlcera péptica<sup>26</sup>. Diversos estudos comprovaram que cerca de 90% das infecções da mucosa gastroduodenal estão associadas a esta bactéria. Estes trabalhos evidenciaram, também, uma correlação entre a presença dessa bactéria nas lesões ulcerosas e a reincidência de gastrite e úlcera<sup>10, 15</sup>. Os compostos de bismuto e alguns outros antimicrobianos têm sido associados ao tratamento medicamentoso das gastrites e ulcerações gástricas, pois, geralmente as ulcerações estão infectadas pela *Helicobacter pylori*. Nesses casos, a associação de antimicrobianos tem diminuído significativamente o número de recidivas desta doença<sup>16</sup>. Uma outra linha de pesquisa, ainda em animais de laboratório, tenta a obtenção de vacinas contra essa bactéria<sup>16</sup>.

Vários fármacos têm sido utilizados no tratamento das úlceras gástricas e duodenais, sendo de grande importância os agentes anti-secretóres gástricos, do tipo antagonistas dos receptores  $H_2$  de histamina<sup>6, 8</sup> e os citoprotetores análogos das

prostaglandinas, como o misoprostol<sup>14</sup>. Em 1988 foram introduzidos no mercado os primeiros inibidores da bomba protônica sendo o omeprazol e o lansoprazol os representantes desta classe, cujo mecanismo de ação consiste na inibição da bomba protônica  $H^+$ ,  $K^+$  ATPase, enzima responsável pela etapa final da secreção ácida gástrica<sup>18, 29</sup>.

Existe um interesse crescente nos efeitos gastrointestinais dos agonistas e antagonistas de receptores serotoninérgicos e estes aspectos farmacológicos apresentam implicações clínicas importantes. Derivados ativos de benzamidas como agonistas 5-HT<sub>4</sub>, incluindo a cisaprida, têm reforçado o arsenal terapêutico na classe dos fármacos que aumentam a motilidade intestinal. Estudos recentes têm sugerido que ela tem importância crucial na eliminação de ácido gástrico e, portanto, a diminuição da motilidade intestinal poderia ser um fator pouco considerado na patogênese da úlcera gástrica<sup>12</sup>.

No que diz respeito aos fármacos de origem natural com atividade antiulcerogênica, vários princípios ativos tiveram sua atividade comprovada através de modelos experimentais em animais. O mais importante deles, e já comercializado, é a carbenoxolona sódica (sal sódico do hemisuccinato do ácido glicirretínico), obtida a partir das raízes e rizomas do alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*). Seu mecanismo de ação foi extensamente estudado e sabe-se que esta droga aumenta os níveis de prostaglandinas na mucosa gástrica por inibir as enzimas que promovem o catabolismo das prostaglandinas (15-hidroxi-PG-dehidrogenase e  $\Delta^{13}$ -PG-redutase). Níveis elevados de prostaglandinas aumentam a secreção de muco e bicarbonato e conseqüentemente, os mecanismos de proteção da mucosa contra o ácido clorídrico e a pepsina. Além deste mecanismo, a carbenoxolona age aumentando os níveis de AMPc por inibição das fosfodiesterases da mucosa e também por inibição da secreção de pepsina. No entanto os efeitos colaterais da carbenoxolona, aumentando a produção de muco intestinal e sua atividade mineralocorticoide, inviabilizaram a sua utilização terapêutica<sup>12</sup>.

Na tentativa de obtenção de drogas que aumentem a citoproteção, e através do conhecimento do papel das prostaglandinas na

mucosa gástrica, foi desenvolvido o misoprostol, agonista dos receptores das prosta-glandinas. Dessa forma, o misoprostol aumenta a produção de muco citoprotetor e bicarbonato. Em doses elevadas o misoprostol provoca contração uterina intensa, e por isso, esse medicamento passou a ser utilizado para indução de aborto. Essa utilização impôs restrições legais à comercialização do misoprostol que limitaram sua utilização na terapêutica da úlcera gástrica.

Pelo exposto, atualmente o tratamento da úlcera gástrica é realizado com drogas que diminuem a secreção ácida e com antibióticos, quando da presença do *H. pylori*. No entanto, a terapêutica é muito carente de drogas que estimulem a citoproteção gástrica. A descoberta de novos agentes, que possam atuar estimulando um dos mecanismos relacionados com a citoproteção, pode introduzir uma nova alternativa terapêutica para o tratamento da úlcera gastroduodenal.

## CONCLUSÃO

Com os avanços no conhecimento dos aspectos anatômicos do trato gastrointestinal, assim como dos mecanismos fisiológicos envolvidos nos processos de secreção ácida gástrica e mecanismos de citoproteção da mucosa estomacal, foi possível eleger novos alvos farmacológicos e, desta forma, desenvolver drogas, com mecanismos de ação inéditos, capazes de intervir nos distúrbios do trato gastrointestinal. Adicionalmente, através do conhecimento dos fatores etiopatológicos destas doenças, como por exemplo o estresse e a presença de *Helicobacter pylori*, novas intervenções terapêuticas tornaram-se viáveis, atuando como coadjuvantes no tratamento destes distúrbios.

## REFERÊNCIAS

1. Al Moutaery AR, Tariq M. Effect of quinacrine, a phospholipase A<sub>2</sub> inhibitor on stress and chemically induced gastroduodenal ulcers. *Digestion* 1997; 58:129-37.
2. Allen A, Flemstrom G, Garner A, Kivilaakso E. Gastroduodenal mucosal protection. *Physiol Rev* 1993; 73: 823-57.
3. Andersson K, Linstrom E, Chen D, Monstein HJ, Boketoft A, Hakanson R. Depletion of enterochromaffin-like cell histamine increases histidine decarboxylase and chromogranin A mRNA levels in rat stomach by a gastrin-independent mechanism. *Sand J Gastroenterol* 1996; 31:959-65.
4. Angus JÁ, Black JW. The interaction of choline esters, vagal stimulation and H<sub>2</sub> receptor blockade on acid secretion *in vivo*. *Eur J Pharmacol* 1982; 80:217-24.
5. Arquiola E, Guerra DG, Montiel L. A úlcera gastroduodenal: história de uma doença. Barcelona: Doyma, 1987.
6. Bauer RF, Bianchi RG, Casler J, Goldstin B. Comparative mucosal protective properties of misoprostol, cimetidine and sucralfate. *Dig Dis Sci* 1986; 31(2):81S-5S.
7. Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub> receptors. *Nature* 1972; 236:385-90.
8. Barocelli E, Impicciatore M. Study of the antisecretory and antiulcer mechanism of a new indenopyridazinone derivative in rats. *Pharmacol Res* 1997; 35(5):487-92.
9. Clissold SP, Campoli-Richards DM. Omeprazole: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs* 1986; 32:15-47.
10. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disease. *Annu Rev Med* 1992; 43:135-45.
11. Ding XQ, Hakanson R. Evaluation of the specificity and potency of series of cholecystokinin- B/gastrin receptor antagonists *in vivo*. *Pharmacol Toxicol* 1996; 79:124-30.
12. Eberhart CE, Dubois RN. Eicosanoides and gastrointestinal tract. *Gastroenterol* 1995; 109: 285-301.
13. Elliot SN, MsKinigt W, Cirino G, Wallace JL. A nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats. *Gastroenterol* 1995; 109:524-30.
14. Felix WL, Miller JC, Guth PH. Dissociated effects of misoprostol on gastric acid secretion and mucosal blood flow. *Dig Dis Sci* 1986; 31(2 Suppl Feb):86S-90S.

15. Goodwin CS. *Helicobacter pylori* gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer: clinical and molecular aspects. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1017-19.
16. Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96:615-25.
17. Graham DY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and ulcers: where we stand? *Am J Gastroenterol* 1996; 91(10):2080-6.
18. Hermansson M, Stael Von Holstein C, Hostettmann K. Peptic ulcer perforation before and after the introduction of H<sub>2</sub>- receptor blockers and proton pump inhibitor. *Scan J Gastroenterol* 1997; 32:523-9.
19. Hersey SJ, Sachs G. Gastric acid secretion. *Physiol Rev* 1995; 75(1):155-88.
20. Hirschowitz BI, Kelling D, Lewin M, Okabe S, Parsons M, Sewing K, *et al.* Pharmacological aspects of acid secretion. *Dig Dis Sci* 1995; 40(2):3S-23S.
21. Hojgaard L, Nielson AM, Rune SL. Peptic Ulcer Pathophysiology: acic, bicarbonate, and mucosal function. *Scan J Gastroenterol* 1996; 31(Suppl 216):10-5.
22. Kato S, Kitamura M, Korolkiewicz RP, Takeuchi K. Role of nitric oxide in regulation of gastric acid secretion in rats: effects of NO donors and NO synthase inhibitor. *Br J Pharmacol* 1998; 123(5):839-46.
23. Kato S, Yayoi A, Konishi M, Kuroda N, Takeuchi K. Mechanism of gastric hyperemic response during acid secretion in rats: relation to nitric oxide, prostaglandins, and sensory neurons. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25(Suppl 1):48-55.
24. Katori M, Majima M. Multiple roles of inducible cyclooxygenase-2 and its selective inhibitors. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1997; 109(6):247-58.
25. Konturek PC, Brzozowski T, Kontirek SI, Márquez M, Torres J, Ortiz JA. Studies on the cytoprotective and antisecretory activity of ebrotidine: a review. *Arzneimittelforschung* 1997; 47(4 A):578-89.
26. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:116-128.
27. Martin MJ, La Casa C. Anti-oxidant mechanisms involved in gastroprotective effects of quercetin. *Z Naturforsch* 1998; 53(1-2): 82-8.
28. Salam OA, Szolecsányi J, Mózsik G. Capsaicin and the stomach: a review of experimental and clinical data. *J Physiol* 1997; 91:151-71.
29. Tari A, Hamada M, Kamiyasu T, Sumii K, Haruma K, Inoue M, *et al.* Effect of enprostil on omeprazole-induced hypergastrinemia and inhibition of gastric acid secretion in peptic ulcer patients. *Dig Dis Sci* 1997; 42(8):1741-6.
30. Vuyyuru L, Schubert ML, Harrington L, Arimura A, Makhlof GM. Dual inhibitory pathways link antral somatostatina and histamine secretion in human, dog, and rat stomach. *Gastroenterology* 1995; 109:1566-74.

Recebido para publicação em 5 de fevereiro e aceito em 31 de julho de 2002.