



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SISTEMÁTICA, USO E CONSERVAÇÃO DA**  
**BIODIVERSIDADE – PPGSIS**

**JOANNA DE FREITAS ROCHA**

**ATIVIDADES ANTI-INFLAMATÓRIA *IN VITRO* E GASTROPROTETORA *IN VIVO***  
**DA SEMENTE DE *Licania rigida* BENTH. (CHRYSOBALANACEAE), UMA ESPÉCIE**  
**ENDÊMICA BRASILEIRA**

**FORTALEZA**

**2021**

JOANNA DE FREITAS ROCHA

ATIVIDADES ANTI-INFLAMATÓRIA *IN VITRO* E GASTROPROTETORA *IN VIVO* DA  
SEMENTE DE *Licania rigida* BENTH. (CHRYSOBALANACEAE), UMA ESPÉCIE  
ENDÊMICA BRASILEIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sistemática, Uso e Conservação da Biodiversidade da Universidade Federal do Ceará como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Sistemática, Uso e Conservação da Biodiversidade. Área de concentração: Biodiversidade.

Orientadora: Profa. Dra. Erika Freitas Mota.

Coorientadora: Profa. Dra. Ana de Fátima Fontenele Urano Carvalho.

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- R573 Rocha, Joanna de Freitas.  
Atividades anti-inflamatória in vitro e gastroprotetora in vivo da semente de *Licania rigida* Benth. (Chrysobalanaceae), uma espécie endêmica brasileira / Joanna de Freitas Rocha. – 2021.  
137 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Sistemática, Uso e Conservação da Biodiversidade, Fortaleza, 2021.  
Orientação: Profa. Dra. Erika Freitas Mota.  
Coorientação: Profa. Dra. Ana de Fátima Fontenele Urano Carvalho.
1. *Microdesmia rigida*. 2. Extrato etanólico. 3. Oitica. 4. Desnaturação. 5. Aspirina. I. Título.  
CDD 578.7
-

JOANNA DE FREITAS ROCHA

ATIVIDADES ANTI-INFLAMATÓRIA *IN VITRO* E GASTROPROTETORA *IN VIVO* DA  
SEMENTE DE *Licania rigida* BENTH. (CHRYSOBALANACEAE), UMA ESPÉCIE  
ENDÊMICA BRASILEIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Sistemática, Uso e Conservação da Biodiversidade da Universidade Federal do Ceará como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Sistemática, Uso e Conservação da Biodiversidade. Área de concentração: Biodiversidade.

Aprovada em: 21/12/2021.

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Erika Freitas Mota (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Ana de Fátima Fontenele Urano Carvalho (Coorientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Virgínia Cláudia Carneiro Girão-Carmona  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Rosa Helena Veras Mourão  
Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA)

A Deus.

A minha mãe, Maria Ivone, que nenhuma  
enfermidade abala seu apoio.

A meu pai e prima, Belizário e Nathaly.

A minha orientadora, Profa Erika, por toda a  
compreensão.

## AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Gostaria de agradecer, primeiramente, a Deus. É de praxe, mas com razão. É Ele que me dá forças para seguir, que me permite acreditar que o amanhã será melhor do que hoje. Posso não frequentar igrejas ou rezar todas as noites, mas Ele sabe que sou agradecida por tudo que Ele faz por mim e pela minha família.

No mesmo patamar, agradeço minha família. Mesmo com todas as atribuições, sei que posso contar com eles para tudo e eu espero que eles possam contar comigo também. Meu pai, mesmo com nossas eventuais desavenças, sempre está de prontidão para qualquer dúvida que eu tenha. Minha prima, Nathaly, é, ao mesmo tempo, minha melhor amiga e não preciso nem pedir sua ajuda pois ela já vem com a resolução para os problemas. Por fim, mas não menos importante, agradeço imensamente a minha mãe, Maria Ivone. No fim de 2018, minha mãe teve uma encefalite e acabou desenvolvendo uma lesão irreversível que afetou parte de sua cognição. De repente, a pessoa mais proativa que eu já conheci, que gostava de ajudar os outros, precisou ficar dependente de outras para resolver questões simples, como ir a algum lugar ou comprar alguma coisa. No entanto, mesmo trocando as palavras e não sabendo identificar pessoas e objetos pelo nome, seu amor e gentileza permanecem inabaláveis e continua me apoiando e acreditando no meu potencial. Mesmo que ela nunca leia esse parágrafo por conta de sua visão embaçada, ela sabe o quanto eu a amo, pois faço questão de dizer todos os dias. Te amo, mãe!

Agradeço também a minha orientadora, a Professora Dra Erika Mota, que desde a graduação tem sido a minha mãe acadêmica. Muitos estudantes reclamam de seus orientadores, que os ignoram ou que os fazem se sentir incapazes e desmerecidos, então sou muito grata pelo dia que pedi para Profa Erika ser minha orientadora, pois não tenho nada dessas coisas a reclamar. Pelo contrário, há cobrança, sim, e há “puxões de orelha”, mas a Profa Erika é uma profissional com uma ética incrível e um ser humano maravilhoso que compreende a necessidade dos seus filhos acadêmicos. Agradeço imensamente a Profa Erika e a Profa Dirce Fernandes de Melo por tudo que fizeram por mim! Mesmo que às vezes eu esqueça, Calma, Coragem e Confiança sempre!

Agradeço também à Profa Dra. Ana de Fátima, minha co-orientadora, e aos demais integrantes do laboratório de Bioprospecção de Recursos Regionais. Agradeço, especialmente, à tríade mais capacitada e profissional que já conheci, Dr. Luiz Carlos Pereira Almeida Filho, Dr. Thiago Silva de Almeida e Dr. José Joaquim Lopes Neto, a quem poderia recorrer para qualquer dúvida. Além deles, agradeço à estudante de Iniciação científica, Letícia de Castro Viana, por todo o suporte que me ofereceu, tanto nos experimentos como no incentivo de que tudo ia dar certo, Letícia tem um grande futuro pela frente pois é dedicada, esforçada e organizada. Agradeço também pelo tempo que passei com o Pedro Matheus, a Thaís Borges, Veríssimo Vieira, Ari Gonçalves, Leonardo Vieira e demais integrantes do laboratório, até aos que não frequentavam mais, como a Gabrielle de Paula, com quem poderia contar para tirar dúvidas sobre uma metodologia ou um reagente específico.

Não menos importante, agradeço à Universidade Federal do Ceará (UFC), que tem sido minha casa desde a graduação. Agradeço também à CAPES, pelo auxílio financeiro tão essencial nesses tempos de pandemia. Agradeço ao Programa de Pós-graduação em Sistemática, Uso e Conservação da Biodiversidade e seus integrantes, em especial a Profa. Mariana e o Prof. Vicente. Agradeço também ao NEMPI – Núcleo de Estudos em Microscopia e Processamento de Imagens, pelo serviço prestado na preparação das lâminas histológicas deste trabalho. Agradeço à Dra. Ana Cláudia pelo apoio no andamento dos experimentos também. Além disso, agradeço às Profas. Dras. Diana Célia Sousa Nunes-Pinheiro, Virgínia Cláudia Carneiro, Rosa Helena Veras Mourão e Antônia Torres Ávila Pimenta por se disponibilizarem a ler o trabalho e participar da banca, seja como titulares ou suplentes.

Agradeço ao Jessé Teixeira Hurbano, secretário da Coordenação do Programa de Pós-graduação em Sistemática, Uso e Conservação da Biodiversidade, que sempre tirava minhas dúvidas, não importava a hora. Agradeço a todos os professores que dividiram seu conhecimento comigo e também à toda a primeira turma do Programa, com quem dividi todos os problemas e alegrias. Agradeço aos demais funcionários da UFC, em especial, Sr. Valdenor, por manter o nosso laboratório e prédio em ordem para que possamos terminar os projetos sem empecilhos. Ao Biotério Central da UFC, aos pareceristas do Comitê de Ética no Uso de Animais e, não menos importante, agradeço aos camundongos pela sua contribuição valiosa ao meu trabalho.

Além das pessoas diretamente envolvidas, agradeço aos meus amigos, Karol Roger, Samilly Ribeiro, Najara de Lima, Beatriz Lima e para todos aqueles que, mesmo que breve, me

disseram que iria dar certo e que eu iria conseguir. O que não faltam são pessoas para agradecer por este trabalho desenvolvido, pessoas que me auxiliaram não só na parte física do trabalho, mas na manutenção da parte emocional também. Mesmo que, por ventura, não tenham seus nomes citados aqui, elas possuem minha profunda gratidão.



“Deus te abençoe, Deus te faça feliz, Deus te dê  
boa sorte, saúde e que os anjos te protejam”.  
Maria Ivone, minha mãe.

## RESUMO

O Brasil possui uma diversidade gigantesca, mas a crescente degradação ambiental pode levar ao desaparecimento de várias espécies, muitas endêmicas e ainda pouco investigadas. A bioprospecção de novos compostos pode fomentar a criação de programas de conservação e o uso popular é uma ferramenta que pode agilizar esse processo. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a espécie *Licania rigida* Benth., uma planta endêmica do Brasil, quanto as atividade anti-inflamatória e efeito gastroprotetor. O extrato etanólico da semente de *L. rigida* Benth. (EELr) foi preparado e o perfil fitoquímico determinado e quantificado. Posteriormente, a atividade antioxidante *in vitro* foi averiguada pelos métodos de sequestro do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (SRAT). Para avaliar a atividade anti-inflamatória *in vitro*, utilizou-se o método de desnaturação de ovalbumina, usando diclofenaco sódico como anti-inflamatório padrão. O efeito gastroprotetor preventivo e terapêutico de EELr (250 e 500 mg/kg), foi avaliado pelo método de lesão gástrica por alta dose (500 mg/kg) de ácido acetilsalicílico (AAS) em camundongos machos. Omeprazol (20 mg/kg) foi utilizado como droga-padrão. Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão, analisados, majoritariamente, por ANOVA unilateral, seguido de Teste de Dunnett ( $p < 0,05$ ). EELr exibiu quantidade relevante de compostos fenólicos, demonstrando capacidade antioxidante *in vitro* por ambos os métodos utilizados. Quanto à atividade anti-inflamatória, EELr foi capaz de inibir quase 60% da desnaturação da ovalbumina, enquanto diclofenaco inibiu cerca de 80%, mas em concentrações superiores. Como gastroproteção preventiva, o extrato promoveu aumento nos índices dos marcadores bioquímicos de estresse oxidativo, quais sejam, superóxido dismutase (SOD) e glutathiona reduzida (GSH) no estômago, mas sem proteção gástrica significativa sobre as úlceras gástricas. No entanto, exerceu influência sobre as enzimas SOD e catalase (CAT) no fígado, enquanto a droga-padrão utilizada não promoveu melhora nesses parâmetros hepáticos. Como terapêutico, o extrato promoveu diminuição significativa no número de lesões, principalmente na área ulcerada, e com aumento nos níveis de SOD e GSH hepáticos. O efeito observado de EELr pode ser devido a seus compostos fenólicos, como os taninos, ácido clorogênico e ácido cafeico. Os resultados revelam que EELr é uma fonte potencial de compostos com atividade anti-inflamatória, protege o fígado do dano oxidativo e melhora a cura das úlceras induzidas por aspirina. O presente trabalho contribuiu para o conhecimento da espécie *L. rigida*, visando seu uso sustentável e conservação.

**Palavras-chave:** bioprospecção; extrato etanólico; oiticica; desnaturação; aspirina; *Microdesmia rigida*.

## ABSTRACT

Brazil has a gigantic diversity, but the growing environmental degradation can lead to the disappearance of several endemic and yet little investigated species. Bioprospecting for new compounds can foster the creation of conservation programs and traditional use can speed up this process. Thus, the objective of this study was to evaluate the species *Licania rigida* Benth., regarding its anti-inflammatory activity and gastroprotective effect. The ethanol extract of the seed of *L. rigida* Benth (EELr) was prepared and the phytochemical profile determined and quantified. Subsequently, the *in vitro* antioxidant activity was investigated by 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical scavenging (DPPH) and thiobarbituric acid reactive substances (TBARs) methods. To assess the *in vitro* anti-inflammatory activity, the ovalbumin denaturation method was used with sodium diclofenac as standard. The preventive and therapeutic gastroprotective effect of EELr (250 and 500 mg/kg) was evaluated by the method of gastric injury by high dose (500 mg/kg) of acetylsalicylic acid (ASA) in male mice. Omeprazole (20 mg/kg) was used as the standard drug. Data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, analyzed mostly by one-way ANOVA, followed by Dunnett's test ( $p < 0.05$ ). EELr exhibited a relevant amount of phenolic compounds, demonstrating antioxidant capacity *in vitro* by both methods performed. As for the anti-inflammatory activity, EELr was able to inhibit almost 60% of ovalbumin denaturation, diclofenac inhibited about 80%, but at higher concentrations. As preventive gastroprotection, the extract improved levels of biochemical markers of oxidative stress, i.e., superoxide dismutase (SOD) and reduced glutathione (GSH) in the stomach, but without significant protection on gastric ulcers. However, it exerted influence on the levels of SOD and catalase (CAT) enzymes in the liver, while the standard drug used did not improve these liver parameters. As therapeutic, EELr promoted a significant decrease in the number of lesions mainly in the ulcerated area, and an increase in hepatic SOD and GSH. The observed effect of the extract may be due to its phenolic compounds, such as tannins, chlorogenic and caffeic acids. The results reveal that the extract is a potential source of compounds with anti-inflammatory activity, protects the liver from oxidative damage and improves the healing of aspirin-induced ulcers. Furthermore, this work contributes to the knowledge of the species *L. rigida*, aiming its sustainable use and conservation.

**Keywords:** bioprospecting; ethanol extract; oiticica; denaturation; aspirin; *Microdesmia rigida*.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - (A) <i>Licania rigida</i> , localizada na Universidade Federal do Ceará, (B) aparência geral da semente e do fruto.....	44
Figura 2 - Desenho experimental.....	49
Figura 3 - Ensaio realizado para avaliar atividade gastroprotetora.....	50
Figura 4 - Imagem representativa do aspecto macroscópico dos fígados, estômagos e rins dos animais tratados com EELr e respectivos controles.....	78
Figura 5 - Aspecto macroscópico dos estômagos dos animais tratados com EELr e respectivos controles.....	79
Figura 6 - Ilustrações confeccionadas para o cálculo de área ulcerada nos estômagos dos animais tratados.....	81
Figura 7 - Atividades encontradas para EELr.....	98

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Neutralização de radicais livres por diferentes concentrações de EELr, comparada com a do antioxidante padrão, ácido gálico.....	59
Gráfico 2 -	Inibição da peroxidação lipídica em diferentes concentrações de EELr, na presença e ausência de indução por ferro.....	60
Gráfico 3 -	Inibição da desnaturação de ovalbumina por EELr em diferentes concentrações, comparado à droga-padrão diclofenaco.....	63
Gráfico 4 -	Comparação entre os pesos dos animais antes e depois da ingestão de EELr por três dias consecutivos.....	65
Gráfico 5 -	Dosagem da enzima ALT para o tratamento preventivo (A) e terapêutico (B) com EELr em duas concentrações (250 e 500 mg/kg) em úlceras induzidas por aspirina.....	67
Gráfico 6 -	Dosagem da enzima AST para o tratamento preventivo (A) e terapêutico (B) com EELr em duas concentrações (250 e 500 mg/kg) em úlceras induzidas por aspirina.....	68
Gráfico 7 -	Dosagem da enzima ALP para o tratamento preventivo (A) e terapêutico (B) com EELr em duas concentrações (250 e 500 mg/kg) em úlceras induzidas por aspirina.....	69
Gráfico 8 -	Peso do estômago em relação ao peso corporal para o tratamento preventivo (A) e terapêutico (B) com EELr (250 e 500 mg/kg) em úlceras induzidas por aspirina.....	73
Gráfico 9 -	Peso do fígado em relação ao peso corporal para o tratamento preventivo (A) e terapêutico (B) com EELr (250 e 500 mg/kg) em úlceras induzidas por aspirina.....	74

Gráfico 10 -	Peso médio dos rins em relação ao peso corporal para o tratamento preventivo (A) e terapêutico (B) com EELr (250 e 500 mg/kg) em úlceras induzidas por aspirina.....	75
Gráfico 11 -	Efeito do tratamento preventivo (A) e tratamento terapêutico (B) com EELr sobre o índice de úlceras provocadas por aspirina.....	80
Gráfico 12 -	Efeito do tratamento preventivo (A) e tratamento terapêutico (B) com EELr sobre a área ulcerada decorrente da aspirina.....	82
Gráfico 13 -	Marcadores de estresse oxidativo no estômago dos grupos que receberam EELr para tratamento preventivo contra úlceras induzidas por aspirina.....	88
Gráfico 14 -	Marcadores de estresse oxidativo no estômago dos grupos que receberam EELr para tratamento terapêutico contra úlceras induzidas por aspirina.....	89
Gráfico 15 -	Marcadores de estresse oxidativo no fígado dos grupos que receberam EELr para tratamento preventivo contra úlceras induzidas por aspirina.....	91
Gráfico 16 -	Marcadores de estresse oxidativo no fígado dos grupos que receberam EELr para tratamento terapêutico contra úlceras induzidas por aspirina.....	92

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Divisão dos grupos e respectivas administrações (via intragástrica) .....	48
Tabela 2 - Quantidade de fenólicos totais e flavonoides presentes no extrato etanólico das sementes de <i>Licania rigida</i> .....	56
Tabela 3 - Atividade antioxidante do extrato etanólico das sementes de <i>L. rigida</i> .....	62
Tabela 4 - Análises hematológicas das enzimas marcadoras de dano hepático (ALT, AST, ALP) .....	71
Tabela 5 - Peso relativo dos órgãos dos grupos analisados para o tratamento preventivo e terapêutico com EELr.....	76
Tabela 6 - Índice de úlcera, área ulcerada e porcentagens de proteção para o tratamento preventivo e terapêutico com EELr sobre a ação ulcerogênica da aspirina.....	83
Tabela 7 - Avaliação dos parâmetros histológicos em mucosa e submucosa do estômago de camundongos exposto a EELr em tratamento preventivo e terapêutico.....	85
Tabela 8 - Análises bioquímicas realizadas no estômago e fígado dos grupos analisados.	93



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido araquidônico
AAS	Ácido acetilsalicílico/ aspirina
AGEs	Produtos finais de glicação avançada (Advanced Glycation End-products)
ALP	Fosfatase alcalina (alkaline phosphatase)
ALT	Alanina aminotransferase
ASP	Aspirina (grupo)
AST	Aspartato aminotransferase
ATPase	Adenosina trifosfatase
CAT	Catalase
CN <sub>50</sub>	Concentração capaz de neutralizar 50%
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
COVID-19	Corona virus disease 2019
DAINEs	Drogas anti-inflamatórias não-esteroidais
Diclo	Diclofenaco
DL <sub>50</sub>	Dose letal para 50% dos animais
DP	Desvio-padrão
DPPH	2,2-difenil-1-picril-hidrazil
DTNB	Ácido 5,5-ditiobis 2-nitrobenzóico
EAG	Equivalentes de ácido gálico
EC	Equivalentes de catequina

EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
FATSS	Florestas e Arbustais Tropicais Sazonalmente Secos
Fe <sup>2+</sup> / Fe <sup>3+</sup>	Íons ferroso/férrico
FeSO <sub>4</sub>	Sulfato ferroso
GSH -	Glutathiona reduzida
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de Hidrogênio
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
l.i.a	Lesões induzidas por aspirina
MDA	Malondialdeido
NaNO <sub>2</sub>	Nitrito de sódio
NBT	Azul de nitrotetrazólio (inglês, Nitroblue Tetrazolium)
NED	N-(1-naftil) etilenodiamida
NEMPI	Núcleo de Estudos em Microscopia e Processamento de Imagens
NP-SH	Sulfidrila não-proteicas (inglês, Non-protein sulfhydryls)
NO	Óxido nítrico (do inglês nitric oxide)
NU	Número de úlceras
OME	Omeprazol (grupo)
P.A.	Puro para Análise
PBS	Solução-Tampão Fosfato (em inglês Phosphate Buffer solution)
POS	Pós-tratamento

PRE	Pré-tratamento
PU	Porcentagem de animais com úlcera
SDS	Dodecil Sulfato de Sódio (inglês, Sodium Dodecyl Sulfate)
SISBIO	Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade
SisGen	O Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado
SOD	Superóxido dismutase
SU	Severidade das úlceras
TBA	Ácido Tiobarbitúrico (Thiobarbituric acid)
TCA	Ácido tricloroacético
TEP	1,1,3,3 – tetraetoxipropano
TNF	Fator de Necrose tumoral (Tumour Necrosis Factor)
U	Unidades (enzima)
UI	Unidades internacionais

## LISTA DE SÍMBOLOS

±	Mais ou menos
%	Porcentagem
&	<i>ampersand</i> , substitui a conjunção “e”
=	Igual
x	Multiplicação (equação)
-	Menos (equação)
°	Grau
°	Número ordinário
‘	Minutos (coordenadas)
“	Segundos (coordenadas)
α	Alfa
β	Beta
μ	Micro
®	Marca registrada
<sup>2</sup>	Ao quadrado

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	23
2	REFERENCIAL TEÓRICO .....	25
2.1	Biodiversidade .....	25
2.2	Caatinga .....	27
2.3	Plantas medicinais e seus compostos .....	30
2.4	Inflamação e compostos anti-inflamatórios .....	32
2.5	Drogas anti-inflamatórias não-esteroidais e compostos gastroprotetores .....	34
2.6	Família Chrysobalanaceae e gênero <i>Licania</i> .....	36
2.7	<i>Licania rigida</i> Benth (= <i>Microdesmia rigida</i> (Benth) Sothers & Prance) .....	39
3	HIPÓTESE .....	42
4	OBJETIVOS .....	42
4.1	Objetivos gerais .....	42
4.2	Objetivos específicos .....	42
5	METODOLOGIA .....	43
5.1	Coleta e preparação do extrato .....	43
5.2	Perfil fitoquímico .....	44
5.2.1	Determinação de fenóis totais .....	44
5.2.2	Determinação de flavonoides .....	45
5.3	Atividade antioxidante .....	45
5.3.1	Sequestro do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) .....	45
5.3.2	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – SRAT .....	46
5.4	Atividade anti-inflamatória <i>in vitro</i> .....	47
5.4.1	Desnaturação da ovalbumina .....	47
5.5	Atividade gastroprotetora <i>in vivo</i> .....	47
5.5.1	Animais .....	47
5.5.2	Lesão gástrica por ácido acetilsalicílico (AAS) .....	48
5.5.2.1	Peso dos animais .....	49
5.5.2.2	Coleta das amostras .....	49
5.5.2.3	Análises hematológicas .....	50
5.5.2.4	Índice de úlcera .....	51

5.5.2.5	<i>Planimetria computadorizada</i> .....	52
5.5.2.6	<i>Histologia</i> .....	52
5.5.2.7	<i>Ensaio bioquímico</i> .....	52
5.5.2.7.1	Malondialdeído .....	53
5.5.2.7.2	Óxido nítrico .....	53
5.5.2.7.3	Glutathiona reduzida .....	53
5.5.2.7.4	Superóxido dismutase .....	54
5.5.2.7.5	Catalase .....	54
<b>5.6</b>	<b>Análises estatísticas</b> .....	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>55</b>
<b>6.1</b>	<b>Obtenção e rendimento do extrato</b> .....	<b>55</b>
<b>6.2</b>	<b>Perfil fitoquímico</b> .....	<b>56</b>
<b>6.3</b>	<b>Atividade antioxidante</b> .....	<b>58</b>
<b>6.4</b>	<b>Atividade anti-inflamatória <i>in vitro</i></b> .....	<b>62</b>
<b>6.5</b>	<b>Atividade gastroprotetora <i>in vivo</i></b> .....	<b>64</b>
<b>6.5.1</b>	<b><i>Peso dos animais</i></b> .....	<b>65</b>
<b>6.5.2</b>	<b><i>Análises hematológicas</i></b> .....	<b>66</b>
<b>6.5.3</b>	<b><i>Peso dos órgãos</i></b> .....	<b>72</b>
<b>6.5.4</b>	<b><i>Índice de úlceras e planimetria computadorizada</i></b> .....	<b>78</b>
<b>6.5.5</b>	<b><i>Histologia</i></b> .....	<b>84</b>
<b>6.5.6</b>	<b><i>Análises bioquímicas</i></b> .....	<b>86</b>
<b>6.5.6.1</b>	<b><i>Análises bioquímicas do estômago</i></b> .....	<b>87</b>
<b>6.5.6.2</b>	<b><i>Análises bioquímicas do fígado</i></b> .....	<b>90</b>
<b>6.5.7</b>	<b>Efeito de EELr sobre a ulceração por aspirina</b> .....	<b>94</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>100</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>101</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As plantas são utilizadas pelo ser humano como forma de cura para diversas doenças desde os tempos remotos. Séculos se passaram e o progresso tecnológico/científico permitiu a comercialização de medicamentos com os princípios ativos desses organismos, mas grande parte dos países ainda se utiliza da medicina tradicional, seja por necessidade ou buscando menos efeitos adversos (CARDOSO; OLIVEIRA; CARDOSO, 2019).

Um exemplo disto é a utilização de ácido acetilsalicílico (AAS), vulgo aspirina. Relatos populares do uso de salgueiro para alívio de dores, febres e enxaquecas levaram ao isolamento da salicina e sua posterior modificação ao anti-inflamatório, analgésico e antipirético utilizado até hoje (MONTINARI; MIRELLI; DE CATERINA, 2019; WICK, 2012). No entanto, assim como outras drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (DAINEs), seu uso é acompanhado por efeitos indesejáveis, principalmente no trato gastrointestinal (BRUNE; PATRIGNANI, 2015). Portanto, a pesquisa relacionada ao uso tradicional das plantas medicinais pode garantir não só a qualidade e segurança como indicar novas fontes terapêuticas para tratar e prevenir doenças (JAMSHIDI-KIA; LORIGOOINI; AMINI-KHOEI, 2018).

O Brasil é detentor de mais de 20% da diversidade biológica do mundo, terrestre e marinha. Sua extensão territorial e clima diverso formam seis biomas ecológicos com grande potencial para se tornar fonte inestimável de descobertas envolvendo seus produtos naturais (MINISTÉRIO DO MEIO-AMBIENTE - MMA, s.d.; VALLI; RUSSO; BOLZANI, 2018). No entanto, a destruição que vem ocorrendo desse patrimônio, potencializada pela fragilização das leis ambientais, ameaçam a sobrevivência das espécies, beirando-as à extinção e comprometem o serviço ecológico que elas exercem (BARBOSA; ALVES; GRELLE, 2021; BRANDES *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a Caatinga é um dos biomas brasileiros mais afetados pela ação antropogênica, estando em constante risco (ANTONGIOVANNI *et al.*, 2020). Ocupando um território de 833.000 km<sup>2</sup>, esse bioma possui grande diversidade de espécies e endemismo, com cerca de 3.500 espécies, de 962 gêneros e 153 famílias de angiospermas, contrariando a crença de que se trata de um ambiente pobre e inóspito (FERNANDES; CARDOSO; QUEIROZ, 2020). No entanto, é um dos biomas com menor número de unidades de conservação e com projeções para sofrer ainda mais pressão, caso medidas para sua devida proteção não sejam tomadas

(BROCK *et al.*, 2021; OLIVEIRA *et al.* 2017). Acredita-se que o potencial bioprospectivo poderia ser utilizado como estratégia para gerar e atrair recursos a serem investidos em programas de conservação nacional e o histórico de uso popular das plantas pode servir como norteador desse processo (DI STASI, 1996; GARNATJE; PEÑUELAS; VALLÈS, 2017; SKIRYCH *et al.*, 2016).

Um exemplo de espécie endêmica brasileira, prioritariamente da Caatinga e com potencial para ser objeto de pesquisa nesse aspecto é a *Licania rigida* Benth., da família Chrysobalanaceae. Conhecida popularmente como oiticica, essa planta é utilizada pelas comunidades para tratamento de inflamações em geral, diabetes, dor de barriga e coceira (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007a; ALVES; NASCIMENTO, 2010; MACEDO *et al.*, 2018). Pesquisas com essa espécie já evidenciaram, para suas folhas, a atividade anti-inflamatória (SANTOS *et al.*, 2019), anticoagulante (LUZ *et al.*, 2021), antifúngica e antioxidante (FREITAS *et al.*, 2019; NASCIMENTO *et al.*, 2017).

Apesar dos trabalhos citados anteriormente, a capacidade farmacológica das sementes dessa espécie foi pouco explorada. Nesse quesito, nosso grupo de pesquisa demonstrou que a semente possui atividade antimicrobiana e seu extrato etanólico tem um perfil promissor de polifenóis com atividade antioxidante (FARIAS *et al.*, 2013; PESSOA *et al.*, 2016). Esses resultados demonstram que a semente também pode ter potencial atividade anti-inflamatória, uma vez que vasta literatura atribui esta atividade à presença desses compostos, que agem através de diversos mecanismos (CORY *et al.*, 2018; NANI *et al.*, 2021). Polifenóis podem também ser úteis no tratamento de úlceras e outros distúrbios gástricos, como comprovado para outras sementes com esse perfil (FIGER *et al.*, 2017; GUPTA *et al.*, 2021; PASEBAN *et al.*, 2020; UGBOGU *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2021).

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o extrato etanólico da semente de *L. rigida* quanto a sua atividade anti-inflamatória *in vitro* e efeito gastroprotetor *in vivo* contra úlceras induzidas por aspirina, visando aumentar o conhecimento sobre a espécie e estimular sua conservação.



## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Biodiversidade

A Biodiversidade, resumidamente, pode ser definida como a variabilidade de organismos vivos nos diversos ecossistemas e os complexos sistemas ecológicos em que estão inseridos (ALHO, 2008). Pode ser organizada em três níveis, de acordo com a Convenção da Diversidade Biológica (CDB): diversidade genética, diversidade de espécies e diversidade de ecossistemas (FRANCO, 2013; LAURILA-PANT *et al.*, 2015).

A biodiversidade oferece bens e serviços, como alimentos, abrigo, compostos para medicamentos, variabilidade genética para melhoramento de espécies agrícolas; controle de enchentes, fornecimento de oxigênio e fontes de água (ALHO, 2008; MCNEELY *et al.*, 1990; NRC, 1999). A espécie humana, assim como as outras, depende desses recursos para sua sobrevivência e melhor qualidade de vida, no entanto, a biodiversidade está se reduzindo excessivamente, devido à própria ação humana. Superexploração, introdução de espécies exóticas, desmatamentos e poluição provocam efeitos catastróficos como fragmentação de habitats, mudanças climáticas e aumento da extinção de espécies de forma que a natureza não consegue repor (BARBOSA, *et al.* 2006; BUTT *et al.*, 2013; HAUSMANN *et al.*, 2016; LAURILA-PANT *et al.*, 2015; TITTENSOR *et al.*, 2014).

O movimento de conservação global surgiu há pouco mais de cem anos e luta bravamente contra o aumento da degradação pelo consumo humano (SANDERSON; WALSTON; ROBINSON, 2018). A CBD de 1992, por exemplo, é um dos mais abrangentes tratados em que 196 países se comprometeram a reduzir a perda de diversidade biológica (BENSUSAN *et al.*, 2006; DRISCOLL *et al.*, 2018). Porém, estudos como os de Tittensor *et al.* (2014) e Driscoll *et al.* (2018) mostram que, apesar das políticas crescentes em resposta à crise da biodiversidade, esforços adicionais são necessários para atingir as metas globais propostas. Corroborando com este fato, recentemente foi publicado que a maioria dos objetivos sugeridos para os anos de 2011 a 2020 não foram cumpridos, aumentando a urgência por ações mais decisivas a partir de então para conseguir manter e recuperar as espécies e ecossistemas (SECRETARIAT OF THE CBD, 2020; WILLIAMS *et al.*, 2020).

Idealmente, todos os níveis da biodiversidade devem ser conservados, simplesmente pelo valor intrínseco e por terem direito de existência após uma longa história de evolução (ALHO, 2008; MCNEELY *et al.*, 1990; PRIMACK; RODRIGUES, 2001). No entanto, a falta de recursos humanos e financeiros, com desigual distribuição, pressiona os conservacionistas a considerarem várias informações antes de estabelecerem uma área ou espécie a ser protegida (LAURILA-PANT *et al.*, 2015; NRC, 1999; SEDDON *et al.*, 2016).

Três critérios podem ser utilizados para estabelecer prioridades, segundo Primack e Rodrigues (2001):

(1) Por **diferenciação**; comunidades ricas em espécies, principalmente endêmicas e raras, têm prioridade para conservação. Espécies endêmicas são espécies que estão restritas a determinadas áreas; o desaparecimento delas causa perda inimaginável à biodiversidade global (NRC, 1999). Áreas com muitas espécies endêmicas e com perigo de destruição de habitats são chamadas de *hotspots* e têm prioridade para conservação (MARCHESE, 2015).

(2) Pelo **perigo**; áreas onde há espécies em risco de extinção ou comunidades ameaçadas por destruição iminente de habitats precisam ser conservadas.

(3) Por **utilidade**; espécies com valor atual ou em potencial têm prioridade sobre outras.

Com relação ao terceiro critério, McNeely *et al.* (1990) atribuíram valores diretos e indiretos aos benefícios oferecidos pela diversidade de espécies e ecossistemas. **Valores diretos** são para recursos diretamente extraídos, como lenha, alimentos, resinas, fibras, produtos químicos e medicamentos; já **valores indiretos** são para serviços que o ecossistema promove como polinização, fotossíntese, controle do clima e fertilização dos solos. Atualmente, os conservacionistas estão considerando mais os benefícios econômicos que a área oferece para a criação de unidades de conservação, como Parques Nacionais, por exemplo. Estima-se que o valor econômico da biodiversidade seja de 10 a 100 vezes o custo de mantê-la (RANDS *et al.*, 2010). No entanto, a valorização econômica da biodiversidade deve apenas complementar, e não substituir, as medidas tradicionais de conservação (SEDDON *et al.*, 2016).

Outro valor que pode ser atribuído é o opcional ou potencial da biodiversidade em oferecer um benefício econômico para a sociedade no futuro (LAURILA-PANT *et al.*, 2015; NRC, 1999; PRIMACK; RODRIGUES, 2001). À medida que a ciência descobre novos usos para plantas e animais, até então sem interesse, mais pessoas dão importância à proteção atual em nome do benefício potencial (GIULIETTI *et al.*, 2004). Nesse quesito, a falta de conhecimento

científico se apresenta como uma lacuna entre o valor da biodiversidade que se conhece e seu valor no futuro (ALHO, 2008). Há poucas informações, por exemplo, em relação aos microrganismos, invertebrados e muitos grupos de plantas. A carência de informações pode afetar diretamente o potencial de áreas de pesquisa como biotecnologia de alimentos e medicamentos (ALHO, 2008; RANDS *et al.*, 2010). Em vista da incerteza sobre o potencial de uso da biodiversidade e suas formas de manejo, toda e qualquer pesquisa científica nessa área é válida, mesmo não tendo valor aplicável imediato (BENSUSAN *et al.*, 2006; NRC, 1999; RANDS *et al.*, 2010).

É necessário que haja equilíbrio entre conservação e desenvolvimento humano. Não existe fórmula perfeita para fazer isso, mas a necessidade diante do atual cenário de degradação supera o conflito entre preservação e uso da natureza (CHAN *et al.*, 2007; GIULIETTI *et al.*, 2004). Entre as atividades econômicas que combinam conservação e sustentabilidade está a busca por novas fontes de moléculas naturais capazes de promover saúde e bem-estar (CARVALHO, 2006). Dentre os países com capacidade para tais atividades, o Brasil se destaca.

Estima-se que 15 a 20% de toda a diversidade biológica mundial, 10 a 22% da biodiversidade vegetal e muitas espécies endêmicas se encontram no Brasil (ALHO, 2008; CARVALHO, 2006; DRUMMOND; ANTONINI, 2006; ROMÃO *et al.*, 2015). Ademais, o Brasil é um país em desenvolvimento com significativa importância na conservação devido a magnitude de sua biodiversidade, com potencial para crescimento econômico através do uso sustentável de seus recursos naturais (ABRANCHES, 2020). Porém, seus biomas, principalmente a Mata Atlântica, Cerrado e a Caatinga, sofrem devido à pressão antrópica (MACIEL, 2010).

## **2.2 Caatinga**

A Caatinga é considerada um bioma exclusivo do Brasil, pois sua grande área de extensão (10% do território nacional e 54% da região Nordeste) não é compartilhada com nenhum país vizinho como os outros biomas brasileiros (ANDRADE *et al.*, 2005; ALVES; ARAÚJO; NASCIMENTO, 2009; GIULIETTI *et al.*, 2004; MACIEL, 2010; TABARELLI *et al.*, 2018), mas sua vegetação pode ser incluída no bioma global denominado “Florestas e Arbustais Tropicais Sazonalmente Secos” (FATSS), sendo uma das maiores e contínuas extensões territoriais desse tipo (QUEIROZ *et al.*, 2017). Sua denominação significa “Mata Branca” em tupi, em referência a

seu aspecto durante o período de secas (INSTITUTO NORDESTE XXI, 2015; MORO *et al.*, 2016; NICKEL, 2004). São arbustos espinhosos e florestas sazonais que se estendem por cerca de 833.000 km<sup>2</sup>, limitados ao norte pelo oceano Atlântico, a leste pela floresta Atlântica, a oeste pela floresta Amazônica e ao sul pelo Cerrado (ALVES; ARAÚJO; NASCIMENTO, 2009; FERNANDES; CARDOSO; QUEIROZ, 2020; INSTITUTO NORDESTE XXI, 2015; LEAL *et al.*, 2005; MORO *et al.*, 2016).

Suas características básicas incluem cobertura esparsa, com clima quente e semiárido, circundada por áreas de clima úmido. Possui espécies que apresentam adaptações à alta variabilidade espacial e temporal de chuvas e consequente deficiência hídrica (caducifolia, suculência, espinhos etc.), geralmente com folhas e flores produzidas em um curto período (GIULIETTI *et al.*, 2004; LEAL *et al.*, 2005; NICKEL, 2004; TAVARES *et al.*, 2016). Por muito tempo, foi um ecossistema desvalorizado e pouco conhecido botanicamente, por estar associado a uma baixa diversidade de plantas, sem espécies endêmicas e antropizada (GIULIETTI *et al.*, 2004; LEAL *et al.*, 2005; MACIEL, 2010; NICKEL, 2004). Tal assertiva é parcialmente equivocada, pois já se sabe que possui rica diversidade e altos índices de endemismo (962 gêneros registrados e 152 famílias de angiospermas, com o equivalente a 23% das espécies endêmicas conhecidas de FATSS), com grande variedade de vegetação ainda preservada e considerada uma das 37 grandes regiões naturais do planeta (FERNANDES; CARDOSO; QUEIROZ, 2020; FERNANDES; QUEIROZ, 2018).

No entanto, a Caatinga, de fato, sofre forte pressão antrópica pelos processos de uso e ocupação do solo. Seus primeiros colonizadores utilizaram os recursos naturais da região para extração de energia da madeira e caça de animais, as áreas de solos mais produtivos sendo convertidas em pastagens para pecuária e culturas agrícolas (ANDRADE *et al.*, 2005; LEAL *et al.*, 2005; PEREIRA-FILHO; BAKKE, 2010; TABARELLI *et al.*, 2018). Uma densa população, como a do semiárido, explorando uma área de maneira permanente pode resultar em colapso e declínio das populações vegetais (RIBEIRO *et al.*, 2015).

Tais atividades econômicas, aliadas aos baixos índices de chuva, dificultam o processo de regeneração e desenvolvimento da vegetação da caatinga (ANDRADE *et al.*, 2005). Além da pecuária e agricultura de subsistência, atividades como queimadas, desmatamentos, caça predatória e plantação de espécies exóticas fragmentam habitats e reduzem a biodiversidade, levando ao empobrecimento ambiental em larga escala (ALVES; ARAÚJO; NASCIMENTO,

2009; CASTRO, *et al.*, 2006; DAIO *et al.*, 2017; LEAL *et al.*, 2005; MACIEL, 2010). Entre 1990 e 2010, a Caatinga perdeu em torno de 15.571 km<sup>2</sup> de cobertura arbórea bruta e quase 40.000 Km<sup>2</sup> se transformaram em deserto pela interferência antrópica na região (ALVES; ARAÚJO; NASCIMENTO, 2009; BEUCHLE *et al.*, 2015).

No entanto, ainda há comunidades que usam e preservam as espécies e o meio ambiente como fontes importantes para sua sobrevivência (DAIO *et al.*, 2017). A maioria das pessoas que vivem na Caatinga tem forte relação com a área e possui vasto conhecimento sobre os usos de várias espécies nativas. Dentre as utilidades, destacam-se os potenciais forrageiro, madeireiro, frutífero e faunístico para extração de lenhas, óleos, ceras e mel, fibras, alimentos e plantas medicinais (GIULIETTI *et al.*, 2004; PAREYN, 2010; PEREIRA-FILHO; BAKKE, 2010; TAVARES *et al.*, 2016). Por dependerem dos recursos naturais, é de interesse coletivo das comunidades que a Caatinga seja preservada. Uma das vertentes para salvar a biodiversidade desse bioma é aliar ciência com investimento e políticas governamentais, descobrindo novos produtos para promover a conservação (INSTITUTO NORDESTE XXI, 2015; SKIRYCYZ *et al.*, 2016) e o conhecimento local pode ser uma ferramenta para esse fim.

No quesito preservação, a Caatinga é um dos ecossistemas menos privilegiados. Dentre os biomas brasileiros, é um dos que possuem menor número de unidades de conservação e menor extensão protegida, na frente apenas dos Pampas e Pantanal, e as que existem falham em proteger toda a sua biodiversidade (GONÇALVES-SOUZA *et al.*, 2021; OLIVEIRA *et al.* 2017; VIEIRA; PRESSEY; LOYOLA, 2019). Estima-se que cerca de 80% da área esteja alterada, mas apenas 123 unidades de conservação existem (6,7% da área) com somente cerca de 1% do bioma protegido de forma integral (com parques nacionais, estações ecológicas e reservas biológicas) (CNIP/PNE; s.d.; FREIRE *et al.*, 2018). É necessário criar mais unidades de conservação, incluindo porções representativas das suas diversas fitofisionomias e diversidade filogenética, para garantir seu manejo adequado (RIBEIRO *et al.*, 2016; RITO *et al.*, 2017). Porém, a falta de dados atualizados e estudos contínuos prejudica a conservação ambiental da Caatinga (ALVES; ARAÚJO; NASCIMENTO, 2009).

É possível perceber que na Caatinga há modificação do ecossistema pelos dois extremos: de um lado, o uso e conhecimento acumulado dos catingueiros que lidam com a aridez e, do outro lado, práticas equivocadas de agricultura, excesso de pastejo que provocam a desertificação (ALBUQUERQUE; MELO, 2018). Cabe às instituições governamentais controlar o uso e regular

o incentivo à exploração das espécies nativas (GIULIETTE *et al.*, 2004), visando sua conservação.

### **2.3 Plantas medicinais e seus compostos**

As plantas são essenciais para a sobrevivência humana, principalmente as alimentícias e medicinais, sendo selecionadas por muitos anos pelas antigas civilizações (VALLI; RUSSO; BOLZANI, 2018). O mundo todo utiliza plantas como alimento ou medicamento, principalmente a China e outros países asiáticos, Índia e América do Sul (XIE *et al.*, 2016). Muitos países usam plantas medicinais por tradição cultural, mesmo tendo acesso à medicina moderna, mas, para muitos países em desenvolvimento (cerca de 8% do mundo), as plantas medicinais são a única opção para prevenção e tratamento de várias doenças (AGRA *et al.*, 2008; ARAÚJO-FILHO *et al.*, 2016; DANIEL, 2006).

Cerca de 80.000 espécies de angiospermas são usadas medicinalmente (IUCN SPECIES SURVIVAL COMMISSION, 2007; *apud* ROBERSON, 2008). Essas plantas possuem compostos ativos, principalmente metabólitos secundários, que são utilizados na manutenção do organismo, cura de feridas, proteção contra predadores, equilíbrio de reações e adaptação ao ambiente (DANIEL, 2006; VALLI; RUSSO; BOLZANI, 2018). Esses fitoquímicos, como os fenóis e flavonoides, possuem um impacto positivo na saúde humana, o que torna a pesquisa por plantas medicinais tão importante (AZWANIDA, 2015).

A população brasileira tem uma longa tradição de utilizar plantas medicinais para doenças agudas e crônicas (DUTRA *et al.*, 2016). No Nordeste do Brasil, 650 espécies e 407 gêneros de 111 famílias são utilizadas como plantas medicinais e 80% delas são nativas da região (AGRA *et al.*, 2008). Só na Caatinga, cerca de 390 espécies de árvores e ervas são usadas para fins medicinais (ALBUQUERQUE; MELO, 2018). A flora brasileira tem um potencial extraordinário para a indústria farmacêutica e de suplementos alimentares, mas com diversidade química pouco explorada e a quantidade de informações sobre suas atividades biológicas ainda é baixa (AGRA *et al.*, 2008; BANDEIRA *et al.*, 2018; VALLI; RUSSO; BOLZANI, 2018).

O conhecimento tradicional em plantas medicinais oferece uma oportunidade para se investigá-las como fonte de fitoquímicos terapêuticos, os quais podem auxiliar o desenvolvimento de novos medicamentos e antibióticos (QUINN *et al.*, 2020; AZWANIDA,

2015). Além disso, podem ser uma alternativa para incrementar a renda dos produtores rurais, ao mesmo tempo que se tornar uma opção viável de conservação do ambiente natural (STEENBOCK; REIS, 2004). Apesar de o fato de uma planta ser medicinal não justificar um motivo para conservação por si só, seu valor de uso pode ser adicionado ao conjunto de benefícios em se proteger a biodiversidade (KUNWAR *et al.*, 2020; NRC, 1999).

Pesquisadores brasileiros e companhias farmacêuticas têm interesse em estudar plantas nativas medicinais e seus princípios ativos (DUTRA *et al.*, 2016). Para se investigar o uso dessas plantas é preciso, primeiramente, fazer a extração dos constituintes bioativos do material vegetal, com o intuito de separar os metabólitos de interesse. Isso pode ser feito através de diversos solventes (água, álcool, clorofórmio, hexano etc.) e diversos métodos (maceração, percolação, infusão etc.) (ABUBAKAR; HAQUE, 2020). O extrato bruto da planta pode conter uma mistura complexa de alcaloides, glicosídeos, ácidos fenólicos e flavonoides que podem ser utilizados como agentes medicinais e a composição desse extrato vai depender dos parâmetros químicos e físicos, da solubilidade dos compostos no solvente utilizado, entre outros fatores (AZWANIDA, 2015; ESSIEN; YOUNG; BAROUTIAN, 2020).

Compostos fenólicos são as principais substâncias produzidas pelo metabolismo secundário das plantas e estão presentes em frutas e hortaliças de diversos tipos. O termo fenólico é dado aos compostos que possuem um anel aromático com grupo hidroxila, assim como o termo polifenóis indica que os compostos podem ter um ou mais anéis aromáticos com um ou mais grupos hidroxilas (ZHANG; TSAO, 2016). Dependendo de sua estrutura química, várias classes de fenólicos são formadas (estilbenos, lignanas, ácidos fenólicos, flavonoides e taninos) que oferecem diversas atividades benéficas à saúde e à indústria (ALBUQUERQUE *et al.*, 2021). Entre as atividades pode-se destacar a ação antimicrobiana, anti-inflamatória, anticâncer, cardioprotetora, entre outras, que vão ser influenciadas pela biodisponibilidade, local e tempo de absorção e de excreção, que, por sua vez, são alterados por fatores como estágio de maturação da planta ou parâmetros fisiológicos de quem vai receber esse benefício (COSME *et al.*, 2020).

Os flavonoides são os mais abundantes e conhecidos compostos fenólicos e são caracterizados por um núcleo contendo 15 átomos de carbono arranjados em três anéis (D'ARCHIVIO *et al.*, 2007). Há mais de 7.000 estruturas de flavonoides, que podem ser encontrados em frutas, vegetais, sementes, grãos e especiarias, sendo divididos em várias subclasses de acordo com os diferentes constituintes: flavanonas, flavonas e flavonóis são alguns

exemplos (CHÁVEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2020; D'ARCHIVIO *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2004). Os flavonoides possuem diversas ações na planta, como atrair polinizadores, defesa contra herbívoros, proteger contra raios ultravioletas e catalisar reações fotossintéticas, mas no ser humano sua ingestão pode fornecer atividades farmacológicas, tais como anti-inflamatórias, atividades contra doenças cardiovasculares, Mal de Alzheimer, obesidade e para manutenção do trato gastrointestinal (OWONA *et al.*, 2020; PEI; LIU; BOLLING, 2020; PIETTA, 2000; ULLAH *et al.*, 2020). Inclusive, os flavonoides podem auxiliar em infecções virais, como a da recente pandemia por coronavírus, causador da COVID-19 (RUSSO *et al.*, 2020).

Já os taninos são moléculas de massa entre 500 e 3.000 Da, e encontrados em diferentes formas, principalmente condensados (ex.: catequina) e hidrolisáveis (ex.: ácido gálico). Sua presença é marcante em cascas, sementes, folhas e raízes, estando ligados ao crescimento tecidual nas plantas (DAS *et al.*, 2020; SINGH; KUMAR, 2020). Taninos tem alta aplicabilidade na indústria podendo ser utilizados para o desenvolvimento de filmes biodegradáveis, na indústria de couro, além de ter atividades farmacológicas como antivirais, antimicrobianas e gastroprotetoras (CANO *et al.*, 2020; FARHA *et al.*, 2020; SINGH; KUMAR, 2020; VERAS; SILVA; RIBEIRO, 2021).

#### **2.4. Inflamação e compostos anti-inflamatórios**

O sistema imune humano é composto de células especializadas que protegem o corpo do dano de lesões através de um processo inflamatório. A inflamação é clinicamente definida por vermelhidão, edema, febre, dor e perda de função (DUTRA *et al.*, 2016; KIM *et al.*, 2004; TAKEUCHI; AKIRA, 2010) e é necessária para regular a função normal do corpo. O aumento da permeabilidade vascular do endotélio permite o recrutamento de neutrófilos e outras células do sistema imune, como macrófagos, para reverter o dano tissular e terminar a resposta inflamatória (HALEY; RECUM, 2019; TAKEUCHI; AKIRA, 2010). Porém, a inflamação pode evoluir para uma fase crônica, por conta de mutação genética ou imunossupressão ou por causa de dor ou perda de função (DUTRA *et al.*, 2016; HALEY; RECUM, 2019).

Diversas substâncias participam desse mecanismo. Prostaglandinas promovem inflamação através da vasodilatação e agregação plaquetária e podem ser produzidas por qualquer célula nucleada. Sua produção é catalisada por enzimas chamadas ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2) (HALEY; RECUM, 2019; KIM *et al.*, 2004). Já o óxido nítrico (NO,



do inglês *nitric oxide*) é uma molécula sinalizadora que participa da inflamação; exibe um efeito anti-inflamatório em condições normais, mas sua excessiva produção pode acarretar numa atividade pro-inflamatória (CARDIA *et al.*, 2018). O ácido araquidônico (AA) produzido pela fosfolipase A<sub>2</sub> e os leucotrienos produzidos por lipoxigenases são mediadores inflamatórios cruciais (KIM *et al.*, 2004). Além desses, a produção de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, podem aumentar a inflamação e contribuir para doenças crônicas (SERAFINI; PELUSO; RAGUZZINI, 2010; TAKEUCHI; AKIRA, 2010; WANG *et al.*, 2013).

Produtos naturais e óleos essenciais são muito utilizados para tratar de doenças inflamatórias e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (CARDIA *et al.*, 2018). Esse uso decorre da correlação entre atividade antioxidante e anti-inflamatória, em menor grau, com a quantidade de fenólicos que existem em plantas medicinais (ZHANG *et al.*, 2011). Essas e outras funções biológicas dos polifenóis são atribuídas às suas estruturas químicas únicas, que facilitam a neutralização de radicais livres e outras espécies reativas de oxigênio (ZHANG; TSAO, 2016). Os polifenóis podem exercer seus efeitos anti-inflamatórios através da sua atividade antioxidante, efeito modulatório em cascatas de proteína/lipídeo quinases ou regulação de atividades celulares relacionadas à inflamação (KIM *et al.*, 2004; WILLIAMS; SPENCER; RICE-EVANS, 2004; ZHANG; TSAO, 2016). Entre os compostos secundários que possuem atividade anti-inflamatória, destacam-se o canferol e a quercetina (TIAN *et al.*, 2021), a catequina (SUNIL *et al.*, 2021), o ácido elágico (GIL *et al.*, 2021), o ácido cafeico (ZIELIŃSKA *et al.*, 2021) e o ácido clorogênico (GIRSANG *et al.*, 2021; TARASIUK *et al.*, 2021).

Diversas metodologias são utilizadas para avaliação de um composto de interesse em relação à sua atividade anti-inflamatória, como edema de pata ou de orelha causado por diferentes agentes, indução de granulomas, artrites e permeabilidade vascular (ASIF *et al.*, 2020; AMAZU *et al.*, 2010; DEY *et al.*, 2006; YAO *et al.*, 2018). No entanto, todas essas metodologias fazem uso de animais de laboratório e, visando minimizar o impacto ético, diversas análises *in vitro* já foram propostas para fazer uma triagem dos compostos, como estabilização de membrana, hemólise induzida por calor ou hipotonicidade, atividade anti-lipoxigenase, antiproteínase e uso de linhagens celulares e avaliação da expressão de citocinas (LEELAPRAKASH; DASS, 2011; NILE; PARK, 2013; SAIKI *et al.*, 2018; SHEHATA *et al.*, 2018).

Um dos mais utilizados nesse quesito é o ensaio de inibição da desnaturação de proteínas pela sua facilidade, baixo custo e eficiência, comumente empregando a albumina de ovo e

bovina. O método se baseia no fato de que este processo, em que a proteína perde sua estrutura e com isso sua função biológica, está presente em inflamações e que DAINEs são capazes de inibir essa desnaturação (DARAM *et al.*, 2021; GUNATHILAKE; RANAWEERA; RUPASINGHE, 2018; JAYASHREE *et al.*, 2016; LEKOUAGHET *et al.*, 2020).

## **2.5 Drogas anti-inflamatórias não-esteroidais e compostos gastroprotetores**

O uso de DAINEs é o tratamento mais comum para inflamação, tanto para fase aguda quanto crônica (HALEY; RECUM, 2019; WANG *et al.*, 2013). Há mais de 40 tipos diferentes de drogas nesta classe, que variam em rotas de administração, meia-vida e tolerância. Medicamentos como o Ibuprofeno, Naproxeno e Aspirina são usados para tratar desde dores de cabeça a dor pós-cirúrgica (HALEY; RECUM, 2019).

O principal mecanismo de ação envolve a redução dos níveis de prostaglandinas, através da inibição de ambas as enzimas COX, reduzindo a dor e febre (ADHIKARY *et al.*, 2011). Porém, essa atividade ocasiona efeitos adversos, principalmente, porque as prostaglandinas produzidas por COX-1 têm efeito benéfico sobre a coagulação sanguínea e proteção do trato gastrointestinal e sua redução ocasiona úlceras gástricas e duodenais, dor abdominal, tontura, dor de cabeça, vômitos, infarto e hemorragias (ADHIKARY *et al.*, 2011; HALEY; RECUM, 2019). Não somente isso, a inibição de COX-2 também auxilia nesses efeitos, visto que experimentos com inibidores somente de uma ou da outra isoforma de COX não apresentam sintomas exacerbados, indicando que COX-2 também pode ter função reguladora nesse quesito, provavelmente por suprimir a interação entre endotélio e neutrófilos que ocorre com a inibição da COX-1 (TAKEUCHI; AMAGASE, 2018). Para contornar esses problemas, diversas formas de veículos ou formulações dessas drogas foram criadas, como encapsulamento ou drogas seletivas. No entanto, essas estratégias acabam produzindo outros efeitos adversos, como aumento na incidência de infartos (HALEY; RECUM, 2019; KIM *et al.*, 2004).

O ácido acetilsalicílico, conhecido como aspirina, é usado para tratar condições inflamatórias como febre e dor, porém descobriu-se que em baixas doses exibe uma característica única de atividade antiplaquetária, passando a ser usada em tratamento de doenças cardiovasculares e trombóticas (HANDA *et al.*, 2018; TÖRÜNER, 2007). Como as demais DAINEs, o uso da droga é limitado pelos efeitos adversos no sistema gastrointestinal e nos rins,

levando a erosões ou perfurações na mucosa gástrica (ABD EL-GHFFAR *et al.*, 2018; HANDA *et al.*, 2018; TÖRÜNER, 2007). No entanto, diferente das outras, o efeito inibitório dessa droga sobre as cicloxigenases é irreversível, assim as atividades realizadas pelas prostaglandinas dependem de que novas células gástricas ou novas plaquetas sejam formadas e essa regeneração é considerada lenta (FELDMAN; SHEWMAKE; CRYER, 2000).

A úlcera gástrica provocada pela aspirina leva à diminuição do fluxo sanguíneo gástrico, aumento de citocinas inflamatórias com TNF $\alpha$  (que, por sua vez, aumenta a produção de superóxidos derivados de neutrófilos e estimula a produção de IL-1 $\beta$ ), produção de espécies reativas de oxigênio, peroxidação lipídica, danos em proteínas e enfraquecimento dos mecanismos de defesa antioxidante (ABD EL-GHFFAR *et al.*, 2018; ADHIKARY *et al.*, 2011; KWIECIEN; BRZOZOWSKI; KONTUREK, 2002). Já existem opções de aspirinas revestidas que não causam lesões, porém, o uso a longo prazo desse tipo de droga ainda apresenta risco de efeitos adversos (TÖRÜNER, 2007).

Como as DAINES são altamente efetivas em sua função, o uso de outras drogas concomitantes a elas para prevenir ou tratar seus efeitos adversos é estimulado. Uns dos mais utilizados são inibidores da bomba de prótons, como o Omeprazol. Essas drogas reduzem a produção de ácido gástrico pelas células parietais através de ligação irreversível com a enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (hídron/potássio) ATPase (HOWDEN, 1991; WELTERMANN; SCHULZ; MACKE, 2021). No entanto, esta droga também pode estar relacionada a diversas complicações adversas no organismo, principalmente em longos períodos de uso, como hiperplasia de células parietais, susceptibilidade a infecções microbianas, deficiência de vitaminas (ex: B<sub>12</sub>), causar nefrotoxicidade, fraturas e demência (FONTECHA-BARRIUSO *et al.*, 2020; MALFERTHEINER; KANDULSKI; VENERITO, 2017; NEHRA *et al.*, 2018).

Assim, justifica-se que a comunidade científica continue em busca de novas fontes, através da bioprospecção de compostos com atividade gastroprotetora que amenizem os efeitos prejudiciais das DAINES. Alguns trabalhos mostram a eficiência de extratos que contêm alcaloides, flavonoides, taninos, terpenos, saponinas e ácidos graxos (SHARIFI-RAD *et al.*, 2018; SISAY *et al.*, 2021; ZAHRAN *et al.*, 2021). Essas substâncias podem exercer a ação benéfica através de vários mecanismos, como aumentar a secreção de muco e bicarbonato de sódio, inibir a secreção ácida das células parietais, inibir motilidade gástrica, diminuindo, assim, a área de contato com

agentes necrotizantes como o etanol, regular a expressão de citocinas, promover síntese de prostaglandinas, entre outros (HARSHA *et al.*, 2017; TAKEUCHI; AMAGASE, 2018).

## **2.6 Família Chrysobalanaceae e gênero *Licania*.**

A família Chrysobalanaceae está inserida na ordem Malpighiales (XI *et al.*, 2012) e está distribuída, majoritariamente, na América Central, Flórida e ilhas do Caribe, até o sul do Brasil e Paraguai (SOTHERS; PRANCE, 2018). Reconhecem-se 27 gêneros e mais de 500 espécies, a maioria nos Neotrópicos (422 espécies), 66 espécies na África Tropical e 43 na Oceania e Ásia (ARAÚJO-FILHO *et al.*, 2016; BARDON *et al.*, 2016; FEITOSA; XAVIER; RANDAU, 2012; SOTHERS; PRANCE; CHASE, 2016).

São árvores lenhosas, com algumas arbustivas, variando de 10 cm a 40 m, mas uniformes em sua estrutura. Suas folhas são distas, alternadas, com estípulas e pecíolo que varia entre as espécies. Quando possui, os tricomas são simples e não ramificados, restritos à face abaxial, formando indumento esbranquiçado ou alaranjado (CORRÊA; ARAÚJO; SCUDELLER, 2018; PRANCE, 1972). As flores são caracterizadas por uma estrutura floral uniforme, geralmente verde-esbranquiçadas, cíclicas, zigomórficas, com androceu com dois a vários estames e ovário súpero medial. O fruto drupáceo possui diferenças estruturais e fisiológicas não facilmente percebidas à primeira vista (FEITOSA; XAVIER; RANDAU, 2012; PRANCE; WHITE, 1988). O pólen é uniforme e muito usado para definir o limite da família (PRANCE, 1972). Exceto por algumas espécies anômalas, cada gênero é distinto em sua aparência geral (PRANCE; WHITE, 1988).

Essa família tem importância econômica, com várias espécies cultivadas e utilizadas para diversos fins, como frutífera, combustível, planta medicinal e ornamental (CARNEVALE NETO *et al.*, 2013; FEITOSA; XAVIER; RANDAU, 2012). A composição química da família inclui flavonoides, terpenoides (triterpenos e diterpenos), esteroides e taninos (ARAÚJO-FILHO *et al.*, 2016; CASTILHO; KAPLAN, 2008). Cerca de 167 metabólitos secundários já foram reportados para a família, 52 deles sendo flavonoides e com atividade antioxidante, antiviral, antiparasitária, entre outras (CARNEVALE NETO *et al.*, 2013). Os gêneros mais estudados do ponto de vista químico e farmacológico são *Chrysobalanus*, *Couepia*, *Parinari* e *Licania* (ZUQUE *et al.*, 2004).

O gênero *Chrysobalanus* foi originado por especiação, possui poucas espécies, sendo *C. icaco* L. o alvo da maioria dos estudos farmacológicos na literatura (ONILUDE *et al.*, 2021). Conhecida como ‘abajeru’ ou ‘grageru’ e é uma planta arbustiva mediana de áreas tropicais, desde Florida e Caribe até o México, Brasil e exemplares na África. É usada medicinalmente para tratar leucorreia, sangramentos, diarreias e possui atividade diurética e antiangiogênica (AGUIAR *et al.*, 2017; LITTLE *et al.* 1974 *apud.* BARBOSA *et al.*, 2006). Dentre seus compostos, pode-se citar antocianinas, saponinas, taninos, miricritina, rutina, quercitrina e outros flavonoides (BARBOSA *et al.*, 2006; BRITO *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2017). Além disso, o extrato de folhas de *C. icaco* apresenta atividade anticâncer contra leucemia e câncer de intestino, previne ganho de peso, normaliza glicose e sensibilidade à insulina, além de ter atividade anti-inflamatória e antinociceptiva (ARAÚJO-FILHO *et al.*, 2016; FERNANDES *et al.*, 2003; OLIVEIRA *et al.*, 2014; VENANCIO *et al.*, 2017; WHITE *et al.*, 2016; ZUQUE *et al.*, 2004). Outra espécie do gênero, *C. orbicularis*, também apresentou eficiência antioxidante e inibidora de enzimas relacionadas a diabetes (EKAKITIE *et al.*, 2020).

O gênero *Couepia* é um dos gêneros exclusivamente neotropicais de Chrysobalanaceae, possui cerca de 61 espécies distribuídas do México ao Brasil, principalmente em florestas tropicais úmidas, mas podendo ocorrer também no cerrado e elevações de até 1.000 m (AMORIM *et al.*, 2018; SOTHERS *et al.*, 2014). Possui representantes que tem de 6 a 40 m de altura, com diâmetro de 40 cm e copa ampla. Suas folhas podem ser oblongas a oblongo-elípticas, pubescentes ou glabras dependendo da maturidade, com inflorescências paniculadas, como em *C. polyandra* (MEJENES-LÓPEZ *et al.*, 2019). Entre seus constituintes, pode-se citar terpenoides, esteróis e cumarinas, açúcares redutores, flavonoides e outros compostos fenólicos, além de ácidos graxos e tocoferóis nos óleos das sementes (COSTA-SINGH; BITENCOURT; JORGE, 2012; NARANJO-MONRAN *et al.*, 2020; SANDUJA; ALAM; EULER, 1982). Entre as atividades farmacológicas, destaca-se que *C. grandiflora* apresenta ação citotóxica, antioxidante e antibacteriana (ZUQUE *et al.*, 2004) e a semente de *C. bracteosa* apresenta maior atividade antioxidante que sua polpa nutritiva (BERTO *et al.*, 2015; MASSING *et al.*, 2018). Novas espécies estão sendo registradas para esse gênero, inclusive ameaçadas de extinção (AMORIM *et al.*, 2018).

*Parinari* é um gênero principalmente africano, cujas árvores podem alcançar cerca de 40 m de altura. Suas espécies têm histórico de uso contra a malária, doenças infecciosas,

broncopneumonias e dores (LINUS *et al.*, 2018; MBUNDE *et al.*, 2021; ZUQUE *et al.*, 2004). Dentre os compostos que já foram encontrados incluem-se parinaramida, esparinaritina, canferol, quercetina, lupeol e outros flavonoides nas folhas de *P. hypochrysea* (ADJAPMOH *et al.*, 2016). As folhas de *P. curatellifolia* podem ser utilizadas para dor, inflamação e neoplasias, inibindo a ação de enzimas como a glutatona transferase e ainda exercendo atividade antifúngica (GORORO *et al.*, 2016; GWESHELO; MUSWE; MUKANGANYAMA, 2016; MBUNDE *et al.*, 2021). Além dessas, outras atividades foram descritas, como a larvicida para sementes de *P. excelsa* e a anti-inflamatória pela casca de *P. kerstingii* (DOKUBO *et al.*, 2021; LINUS *et al.*, 2018). Recentemente, novas espécies desse gênero foram descobertas (ASPRINO; AMORIM, 2016; PRANCE, 2017, 2013).

*Licania* é um gênero com aproximadamente 100 espécies, com predominância em florestas de planícies, e amplamente distribuído desde o México até o sudeste do Brasil (PRANCE, 1973; SOTHERS; PRANCE, 2018). É caracterizado pelas folhas com indumento lanoso, pulverulento, ou mesmo glabras, muitas vezes com cavidades estomatais pilosas. O pecíolo pode ou não apresentar um par de glândulas. As inflorescências são panículas ou espigas, com dois a sete estames e ovário inserido na base do receptáculo. Frutos globosos a elipsoides, epicarpo rígido, tomentoso, pubescente, pulverulento ou liso (SOTHERS; PRANCE, 2018), tendo como principal dispersão a zoocoria (CORDEIRO *et al.*, 2020).

Entre os usos populares, as espécies do gênero *Licania* mostram o maior número de atividades biológicas (FEITOSA; XAVIER; RANDAU, 2012). Braca *et al.* (2003) investigaram a composição química do gênero e encontraram muitos metabólitos secundários, como flavonoides, glicosídeos e triterpenos, com atividades citotóxica, moluscicida, antibacteriana, antifúngica e antioxidante. Espécies do gênero *Licania* possuem indicação popular como anti-inflamatório, mas poucos estudos suportam esse uso (FEITOSA; XAVIER; RANDAU, 2012). As folhas são usadas para diarreia, disenteria, dor de estômago e diabetes (CARTAXO *et al.*, 2010; AGRA; FREITAS; BARBOSA-FILHO, 2007; ALBUQUERQUE *et al.*, 2007b).

Algumas espécies do gênero, como *L. arianae* e *L. pyrifolia* já tiveram sua composição descrita (CARVALHO *et al.*, 2008; CARVALHO; DA COSTA, 2009; BILIA *et al.*, 1996). Alguns compostos isolados de *L. intrapetiolaris* têm atividade antifúngica (OBERLIES *et al.*, 2001) e *L. tomentosa* já foi estudada quanto seu perfil fitoquímico (CASTILHO; OLIVEIRA; KAPLAN, 2005; TEIXEIRA *et al.*, 2019) e atividades acaricida (VALENTE *et al.*, 2013),

antiviral contra herpes (MIRANDA *et al.*, 2002), anticâncer contra leucemia (FERNANDES *et al.*, 2003), antibacteriana, antioxidante (SILVA *et al.*, 2012) e possui uso popular contra diabetes, mas com efeito pró-inflamatório *in vitro* (HENRIQUES *et al.*, 2016).

Recentemente, o gênero *Licania* passou por uma revisão taxonômica em que parte de suas espécies foram distribuídas entre outros gêneros (SOTHERS; PRANCE, CHASE, 2016). Uma das alterações foi a criação do gênero *Microdesmia* para incluir *L. rigida* e *L. arborea*.

Um artigo de revisão do gênero foi preparado juntamente ao presente trabalho e está em processo de submissão.

## **2.7 *Licania rigida* Benth (= *Microdesmia rigida* (Benth) Sothers & Prance)**

*L. rigida* Benth é uma espécie conhecida como oiticica, nome dado pelos índios por conta do óleo extraído de suas sementes (NICKEL, 2004). Após reavaliação taxonômica por Sothers, Prance e Chase (2016), essa espécie passou a ser incluída em um novo gênero, passando à nomenclatura *Microdesmia rigida* (Benth) Sothers & Prance, mas o nome *L. rigida* continua sendo aceito. É uma árvore perene, de baixo porte (até 15 m de altura), com tronco curto (3 a 4 m), ramificado em uma copa larga em formato de guarda-chuva e que ocorre em habitats mais secos que a maioria das espécies da família (NICKEL, 2004; PRANCE; WHITE, 1988).

Possui ramos glabros e lenticelados, folhas com pecíolos curtos, alternas, oblongo-elípticas, coriáceas, de cor verde-escura brilhante por cima e esbranquiçada com venação reticular por baixo. A inflorescência em panícula racemosa tem flores amarelas, de 3 mm de diâmetro, em pequenos grupos e ovário na base do receptáculo. Seus frutos são drupáceos, elípticos, com casca verde mesmo quando maduro, e amarelo-escura quando seca, epicarpo macio, endocarpo fino, com fibras longitudinais (NICKEL, 2004; PRANCE, 1972; SOTHERS; PRANCE; CHASE, 2016). A semente da oiticica é eurispérmica, envolta em uma massa amarelada de cheiro pouco agradável e fibrosa, com cotilédones carnosos e eixo hipocótilo-radícula curto. A plântula possui uma camada esbranquiçada nos primórdios foliares, que desaparece depois de 30 dias da germinação (DINIZ *et al.*, 2015; NICKEL, 2004).

Sua distribuição se dá nas florestas do Nordeste do Brasil, e parte de Minas Gerais e São Paulo, sendo considerada endêmica no país, porém há relatos de seu cultivo em Porto Rico, Flórida e Trinidad (NICKEL, 2004; PRANCE, 1972; SOTHERS; PRANCE, 2020; SOTHERS;

PRANCE; CHASE, 2016). Possui crescimento lento e vida longa, localizando-se predominantemente nas várzeas dos rios do semiárido, zonas serranas e no entorno de alguns afloramentos rochosos, onde se tem maior umidade e solos aluviais profundos (GIULIETTI *et al.*, 2004; SOUZA; SOUZA, 2016). Ela armazena nutrientes em seu caule e raízes para sobreviver à seca, suas flores são muito visitadas por insetos e as correntes de água, morcegos e pássaros são os principais dispersores de suas sementes (NICKEL, 2004). A espécie se propaga sexuadamente, mas apresenta dificuldades como germinação irregular e perda de viabilidade relativamente rápida, além de grande variação no tamanho de suas sementes e da quantidade de óleo nelas contido (DINIZ *et al.*, 2015).

É principalmente cultivada para extração de suas sementes, que apresenta óleo de cor amarelo-claro, viscoso e secativo, usado em tintas e vernizes e para fabricação de sabão. Há registros de que a *L. rigida* é utilizada para combustível, ornamentação e medicinal (LUCENA *et al.*, 2017) e sua madeira é usada na construção civil, para confecção de pilões, tábuas, lenha e carvão (NICKEL, 2004; PRANCE, 1972; SOTHERS; PRANCE; CHASE, 2016).

Quanto aos compostos químicos, destacasse diversos flavonoides, taninos, saponinas e esteroides (FREITAS *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2019). Especificamente, já foram identificadas quercetinas, canferóis, catequinas e diversos triterpenos, inclusive inéditas na literatura, como a licanolina 4,6-dicumaroil-1-metoxiciclopiranose (BEZERRA, 2011). Quanto às suas utilizações farmacológicas, destaca-se o uso popular contra colesterol alto, diabetes, coceira, micose, inflamações uterinas e dor de barriga (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007b; BITU *et al.*, 2015; MACEDO *et al.*, 2018) e há relatos que o óleo da semente é utilizado para reumatismo (HOLLAND, 1932). No entanto, ainda faltam estudos para validar e verificar algumas dessas propriedades. As investigações já feitas com extratos da folha abordam atividade anti-inflamatória (SANTOS *et al.*, 2019), anticoagulante (LUZ *et al.*, 2021), antimicrobiana e antioxidante (FREITAS *et al.*, 2019; NASCIMENTO *et al.*, 2017), alelopática e citotóxica (MELO, 2015). Perfil de polifenóis, atividade antioxidante e antimicrobiana foram descritos no extrato e óleo das sementes (ALMEIDA, 2015; FARIAS *et al.*, 2013; PESSOA *et al.*, 2016).

A área de mata ciliar, onde se localiza essa espécie (GOMES-SILVA; ALVES, 2020), encontra-se em estado de perturbação antrópica, necessitando de estratégias para sua recuperação e preservação, fazendo-se valer as leis de proteção que a engloba (AGUIAR *et al.*, 2021; LUCENA *et al.*, 2015; NUNES *et al.*, 2021). Dentre as ameaças que essas regiões sofrem, pode-



se destacar desmatamentos, incêndios, criação de animais, acúmulo de lixo nas margens do rio e a exploração madeireira (FLORES *et al.*, 2020; RAMOS *et al.*, 2020). Corroborando este fato, há relatos de áreas que antes possuíam abundância de oiticicas, mas que foram substituídas por capins (ARAÚJO; SOUZA, 2016), vegetação característica de uma região degradada (LISBOA, CIELO-FILHO, CÂMARA, 2021). A *L. rigida* já foi considerada um dos alvos de prioridade alta para uso sustentável em 2006, por conta da atividade extrativista nas espécimes não cultivadas (PAREYN, 2010), e recentemente foi incluída em uma lista de plantas medicinais com índice de prioridade para conservação (CAMPOS; ALBUQUERQUE, 2021). No entanto, não há estudos atualizados sobre seu manejo e *status* de conservação (SOTHERS; PRANCE, 2020).

### **3 HIPÓTESE**

A semente de *Licania rigida* tem atividade anti-inflamatória e efeito gastroprotetor.

### **4 OBJETIVOS**

#### **4.1 Objetivos gerais**

Verificar se o extrato etanólico da semente de *Licania rigida* possui atividades anti-inflamatória *in vitro* e gastroprotetora *in vivo*.

#### **4.2 Objetivos específicos**

- Obter o extrato de *Licania rigida* (EELr)
- Determinar os componentes do extrato preparado;
- Avaliar a capacidade antioxidante do EELr;
- Avaliar a ação anti-inflamatória do EELr (ação sobre a desnaturação de proteínas);
- Avaliar a ação gastroprotetora do EELr (efeito sobre úlceras gástricas);
- Analisar o efeito do EELr sobre a função hepática;
- Discutir perspectivas futuras relacionadas à espécie.

## 5 METODOLOGIA

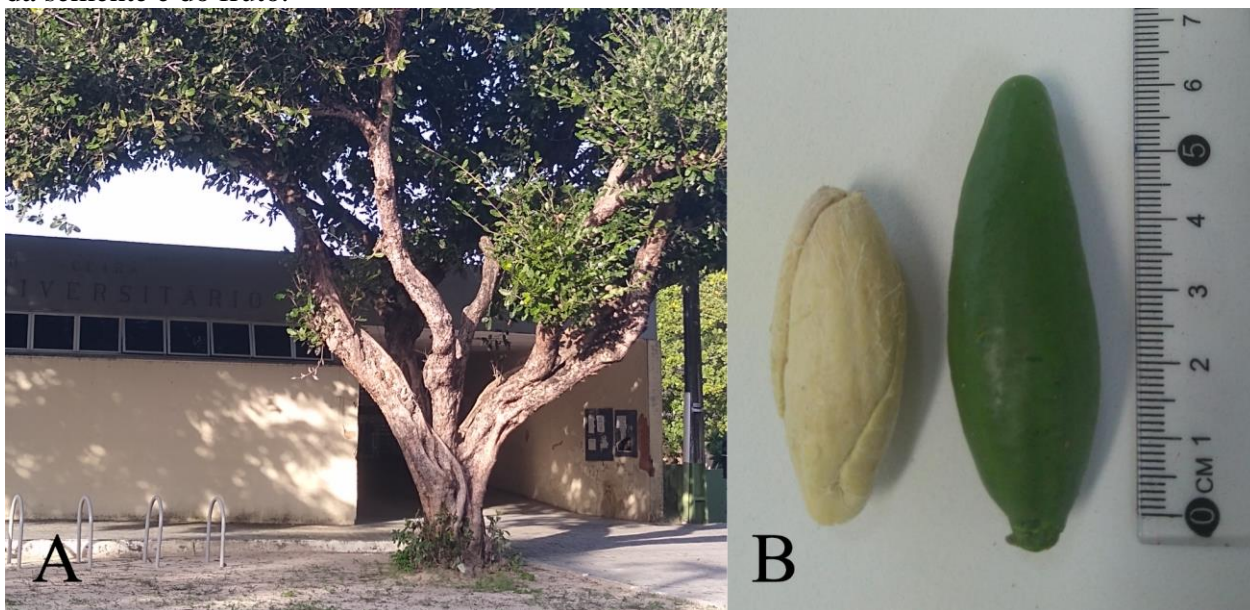
### 5.1 Coleta e preparação do extrato

Como a frutificação desta espécie ocorre de outubro a dezembro, a coleta das sementes de *L. rigida* foi realizada em outubro de 2019. Os frutos, presentes no chão e intactos, foram coletados nas imediações da Universidade Federal do Ceará (UFC), Campus do Pici, em Fortaleza - CE (3°44'44.6"S 38°34'30.9"W) e as plantas foram previamente identificadas e depositadas no Herbário Prisco Bezerra (EAC), sob número 44461 (Figura 1). Por se tratar de coleta de um patrimônio da biodiversidade brasileira, foi realizado cadastro no Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SISBIO), sob número 47978-1 e no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen), sob número A9F7C19. Os frutos ( $\pm 4$  kg) foram cortados longitudinalmente, com o auxílio de uma faca para a retirada das sementes, descartando aquelas que estavam parasitadas, danificadas ou oxidadas (cor amarronzada). Após a seleção, as sementes foram pesadas ( $\pm 500$  g), picadas e desidratadas em estufa a 50° C. Duas vezes ao dia, as sementes eram retiradas da estufa para pesagem, a fim de verificar se o peso atingiu constância. Após 72h na estufa, as sementes estavam completamente secas e foram trituradas em um moedor de café (Cadence, Itajaí, Brasil).

O pó resultante ( $\pm 250$  g) foi submetido à extração estendida de nove dias com etanol a 95% à temperatura ambiente (25-27 °C), com troca de solvente a cada 72 h (1:2, m/v), de acordo com Matos (2009). O sobrenadante foi removido através de papel-filtro (Whatman número 1) e destilado em rotaevaporador (Tecnal, Piracicaba, Brasil), sob pressão reduzida. Ao substrato resultante foi dado o nome de extrato etanólico de *Licania rigida* (EELr).

Posteriormente, com auxílio de funil de partição e capela de exaustão, o óleo presente nas amêndoas de oiticica foi separado do extrato de interesse com hexano (P.A.). Esse processo foi realizado duas vezes. Após a retirada do óleo, o extrato foi colocado em banho-maria a 45° C até a eliminação completa de qualquer resquício de hexano ou etanol. O rendimento do extrato de *L. rigida* foi de 10,11% do peso seco ( $\pm 25$  g). EELr foi armazenado em congelador (-20°C) para ser utilizado nos ensaios seguintes. Por conta da significativa variabilidade, todos os experimentos *in vitro* foram realizados em triplicata.

Figura 1 - (A) *Licania rigida*, localizada na Universidade Federal do Ceará, (B) aparência geral da semente e do fruto.



Fonte: próprio autor.

## 5.2 Perfil fitoquímico

### 5.2.1 Determinação de fenóis totais

Para determinação do conteúdo de fenóis totais foi utilizado o método de Folin-Ciocalteu, com algumas modificações (SINGLETON; ORTHOFER; LAMUELA-RAVENTÓS, 1999). A amostra (50  $\mu\text{L}$ , concentrações iniciais de EELr: 25, 50 e 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) foi colocada em microplaca de 96 poços para reagir com o reagente de Folin-Ciocalteu (50  $\mu\text{L}$ , 33% v/v) por um breve intervalo de tempo ( $\pm 3$  min). Então, adicionou-se água destilada (100  $\mu\text{L}$ ) e carbonato de sódio (100  $\mu\text{L}$ , 7,5%) para alcalinizar a reação. Após 30 min de incubação, em ambiente escuro, a absorbância foi medida em espectrofotômetro (Epoch, Take 3 Module, Biotek, Winooski, EUA) a 700 nm, utilizando ácido gálico para construção de uma curva-padrão (concentrações iniciais variando de 10 a 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).

### 5.2.2 Determinação de flavonoides

O método foi seguido conforme Liu *et al.* (2008), com modificações. A partir de solução estoque de 1 mg/mL de catequina (em água destilada com 1% de etanol para auxiliar na solubilização), obteve-se uma curva-padrão com concentrações iniciais variando de 31,25 a 500 µg/ml. A mistura de reação consistiu em 0,25 mL da amostra (extrato ou catequina), 1,25 mL de água destilada e 0,075 mL de solução de nitrito de sódio (NaNO<sub>2</sub>, 5%). Deixou-se reagir por 5 min, de preferência no escuro. Então, 0,15 mL de cloreto de alumínio (10%) foi adicionado e deixado para reagir por mais 6 min. Após esse intervalo de tempo, 0,5 mL de hidróxido de sódio (NaOH, 1M) e 0,275 mL de água destilada foram adicionados à reação e agitados em vórtex, tendo, em seguida, a absorbância medida em espectrofotômetro a 510 nm.

## 5.3 Atividade antioxidante

### 5.3.1 Sequestro do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH)

O método utilizado seguiu o protocolo de Fukumoto e Mazza (2000), com modificações conforme Lopes Neto *et al.* (2017). Em microplacas de 96 poços, 22 µL da amostra, em diluições variando entre 7,8 e 500 µg/mL, foram adicionados a 200 µL de DPPH (150 µM) dissolvido em etanol. Depois de 30 min reagindo à temperatura ambiente e em ausência de luz, a leitura da absorbância foi feita em espectrofotômetro (Epoch, Take 3 Module, Biotek, Winooski, EUA) a 520 nm. A atividade foi estimada seguindo a equação:

$$\% = \frac{100 \times (A_{\text{controle}} - A_{\text{amostra}})}{A_{\text{controle}}}$$

Onde (%) é o percentual da neutralização,  $A_{\text{controle}}$  é a absorbância do controle negativo e  $A_{\text{amostra}}$  é a absorbância da amostra. O controle negativo utilizado foi 222 µL de DPPH (etanol utilizado como branco) e o controle positivo foi dado por ácido gálico. Além da porcentagem de neutralização para cada concentração do extrato, o resultado foi dado pela concentração capaz de neutralizar 50% do DPPH (CN<sub>50</sub>).

### 5.3.2 Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – SRAT

O método de inibição da peroxidação lipídica foi feito baseado na metodologia de Ohkawa, Ohishi e Yagi (1979), com modificações. Preparou-se uma solução de fosfolipídeos de membrana da gema de ovo (10%) em hexano e álcool isopropílico (3:2 v/v). Filtrou-se essa solução com algodão, colocando-a sobre um vidro de relógio para evaporar o solvente de um dia para o outro (*overnight*). Este resíduo foi solubilizado em água destilada (1%, w/v) para o uso no ensaio, sendo protegido da luz. Para a primeira parte do ensaio, várias concentrações da amostra (31,25 a 1.000 µg/mL) foram previamente incubadas com o homogenato da membrana de ovo (37° C por 1 h) na presença ou ausência de um indutor de peroxidação lipídica (Sulfato ferroso - FeSO<sub>4</sub>, 75 µM) nas seguintes quantidades, colocadas em tubos rosqueados: 280 µL de água destilada, 80 µL do homogenato da membrana do ovo e 40 µL da amostra (ou etanol) para a ausência do indutor e 268,8 µL de água destilada, 80 µL de homogenato, 40 µL de amostra (ou etanol) e 11,2 µL de ferro (FeSO<sub>4</sub>) como indutor da peroxidação. Depois dessa pré-incubação, 400 µL de ácido acético (20%, pH 3,0) e 400 µL de ácido tiobarbitúrico (TBA 0,6% em solução aquosa) foram adicionados e incubados em banho-maria (95° C, 1 h). Após isso, esperou-se esfriar os tubos e 400 µL de butanol foi adicionado e centrifugado (2.000 rpm, 2 min, 5° C), retirou-se 200 µL do sobrenadante obtido para leitura em microplaca de 96 poços a 532 nm. A partir de uma solução de 1,1,3,3 – tetraetoxipropano (TEP, 30 µM) várias diluições foram feitas e incubadas da mesma forma para construção de uma curva-padrão. A atividade foi estimada seguindo a equação:

$$\% = 100 - [(CE_{\text{amostra}} / CE_{\text{controle}}) \times 100]$$

Onde (%) é o percentual de inibição da peroxidação lipídica, CE<sub>amostra</sub> é a concentração equivalente de malondialdeído (MDA) nas amostras e CE<sub>controle</sub> é a concentração equivalente de MDA no controle do ensaio (100% peroxidação). O resultado foi dado através da concentração capaz de inibir a peroxidação em 50% (CI<sub>50</sub>).

## **5.4 Atividade anti-inflamatória *in vitro***

### **5.4.1 Desnaturação da ovalbumina**

O método foi feito seguindo Singh e Patra (2018), com algumas modificações propostas por Lopes Neto *et al.* (2020). Primeiramente, uma solução composta majoritariamente de ovalbumina foi preparada solubilizando a clara de um ovo fresco em tampão PBS (5%, pH 6,34). Em tubos Eppendorf®, 750 µL dessa solução foi colocada juntamente com 250 µL de várias concentrações de EELr (3,125 a 100 µg/mL) e incubada a 37° C em banho-maria (20 min) e então aquecida a 70° C (5 min). Volume semelhante de água destilada foi usado como controle. Após atingir a temperatura ambiente, cada reação, feita em triplicata, teve absorbância medida em 660 nm. Diclofenaco na concentração de 2,5 mg/mL foi usado como droga-padrão de controle positivo.

Para determinar o percentual de inibição da desnaturação de proteína foi utilizada a equação:

$$\% \text{ inibição} = 100 \times (Ac - At/Ac)$$

Onde At é a absorbância da amostra de teste e Ac a do controle.

## **5.5 Atividade gastroprotetora *in vivo***

### **5.5.1 Animais**

Este estudo segue as normas e resoluções do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). O protocolo experimental foi avaliado e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFC (CEUA-UFC), parecer nº 6934300919.

Para realizar os experimentos de gastroproteção foram utilizados 68 camundongos heterogênicos machos, da linhagem Swiss, com 7 a 9 semanas, provenientes do Biotério Central da UFC (BIOCEN-UFC). Os animais foram alojados no biotério de experimentação do laboratório de Bioprospecção de Recursos Regionais (Bioprospec), do Departamento de Biologia da UFC, que contém sala com ar-condicionado e exaustor de ar. Os animais foram mantidos em condições ideais de temperatura (21 a 23° C), fotoperíodo (12 h de claro/escuro) e umidade (45-

55%), em caixas de polipropileno com raspas de pinho (Biotécnicas, São Paulo). As caixas foram limpas uma a duas vezes por semana com solução à base de cloro e a raspa de maravalha foi substituída nos dias de limpeza. Foram oferecidas água clorada e ração balanceada (Biobase, Biotec, São Paulo) *ad libitum* até atingirem o peso médio (25 – 30g), a água dos animais sendo trocada diariamente e a comida repostada com a mesma periodicidade. Como estratégia de enriquecimento ambiental (Resolução 33/2016), os animais foram alocados em grupos menores (máx. 8 animais/gaiola) logo após o recebimento e houve contato com o manuseador para que o animal se familiarizasse com o mesmo.

### 5.5.2 Lesão gástrica por ácido acetilsalicílico (AAS)

Foi usada a metodologia proposta por Mahmoud e Abd El-Ghffar (2019), com modificações. Os animais foram divididos em 10 grupos (n = 6 ou 7) (Tabela 1). Para induzir a ulceração, uma dose única de AAS (500 mg/kg) foi administrada por via intragástrica (gavage). Os animais foram submetidos a 8 h de jejum para aumentar o nível de ácido gástrico e facilitar a lesão gástrica; a disponibilidade de água foi interrompida uma hora antes da administração das amostras. A droga-padrão, o EELr e o veículo utilizado (água destilada) foram administrados conforme desenho experimental (Figura 2). Concentrações de até 2.000 mg/kg do EELr foram consideradas seguras em trabalho realizado anteriormente por integrantes deste grupo de pesquisa (PESSOA, 2015).

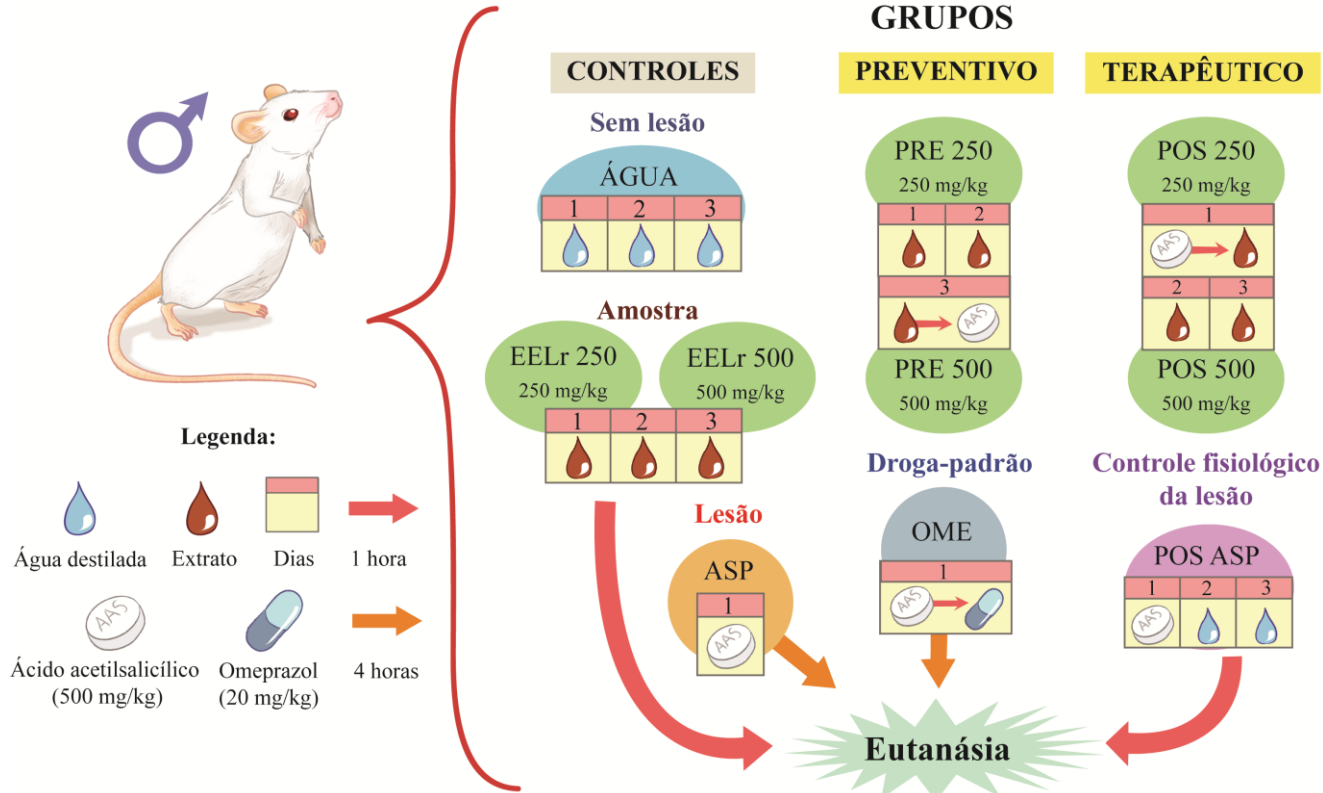
Tabela 1 - Divisão dos grupos e respectivas administrações (via intragástrica).

<b>ÁGUA*</b>	<b>ASP</b>	<b>POS ASP</b>	<b>OME</b>	<b>PRE 250</b>
Água destilada	AAS (500 mg/kg)	AAS (500 mg/kg, 1º dia); água destilada (2 dias após)	Omeprazol (20 mg/kg) [depois de AAS (500 mg/kg)]	EELr (250 mg/kg) [antes de AAS (500 mg/kg)]
<b>PRE 500</b>	<b>POS 250*</b>	<b>POS 500</b>	<b>EELr 250*</b>	<b>EELr 500</b>
EELr (500 mg/kg) [antes de AAS (500 mg/kg)]	EELr (250mg/kg) [depois de AAS (500 mg/kg)]	EELr (500mg/kg) [depois de AAS (500 mg/kg)]	EELr (250 mg/kg)	EELr (500 mg/kg)

Número amostral (n) dos grupos igual a 7 (\* n = 6). EELr = extrato etanólico de *L. rigida*. AAS = ácido acetilsalicílico. ASP = grupo aspirina, OME = omeprazol, PRE = tratamento preventivo, POS = tratamento terapêutico.



Figura 2 - Desenho experimental



Fonte: Elaborado pelo autor. EELr = extrato etanólico de *L. rigida*. AAS = ácido acetilsalicílico. ASP = grupo aspirina, OME = omeprazol, PRE = tratamento preventivo, POS = tratamento terapêutico

### 5.5.2.1 Peso dos animais

Os animais foram pesados antes dos experimentos e diariamente durante os tratamentos até o dia da eutanásia.

### 5.5.2.2 Coleta das amostras

Após a última dose, os animais foram eutanasiados por exsanguinação após anestesia, seguida de coleta para análises hematológicas (vide 5.5.2.3). Então, o estômago foi retirado, aberto ao longo da curvatura maior e lavado com salina (NaCl 0,9%) para remover o conteúdo. Os rins e fígado foram retirados em seguida. Todos os órgãos foram pesados para calcular o peso relativo, conforme a equação:

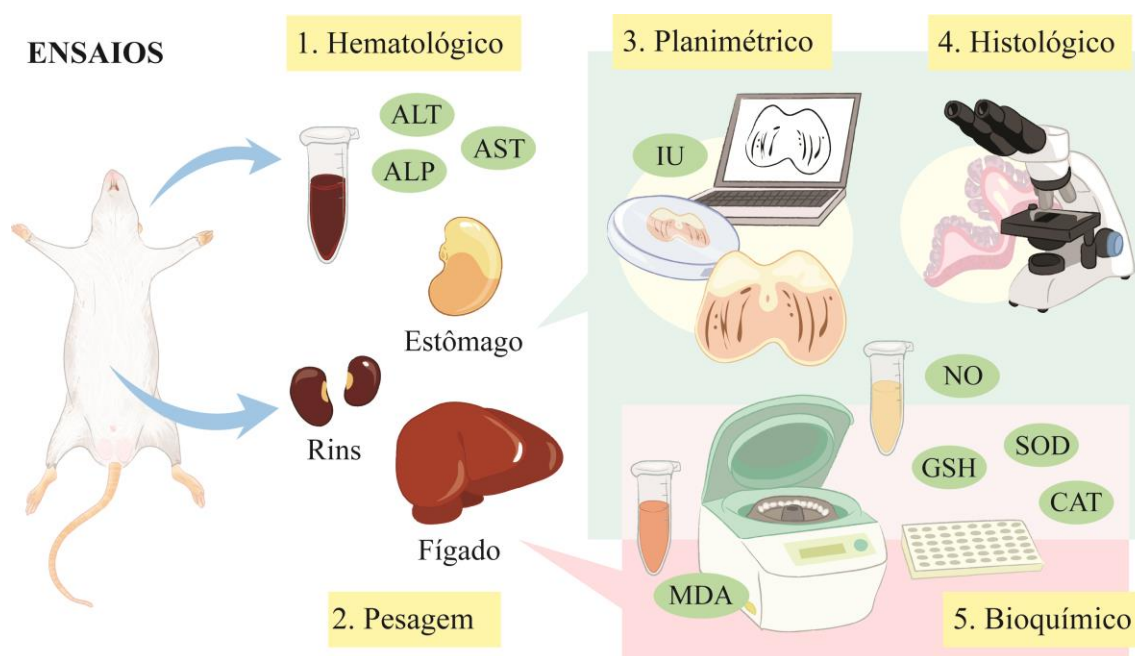
$$\text{Peso relativo (\%)} = (\text{peso do órgão} / \text{peso do animal}) (\text{g}) \times 100$$

Posteriormente, os estômagos abertos foram prensados, com a superfície da mucosa virada para cima, entre duas placas de Petri, e imagens digitais foram feitas para observação macroscópica e posterior análise planimétrica (uma escala de um cm foi desenhada na superfície da placa para este fim).

Após isso, tanto o estômago quanto o fígado foram cortados em pedaços e processados para análise histológica e ensaios bioquímicos. As metodologias aplicadas estão resumidas na Figura 3.

As carcaças dos animais foram acondicionadas em sacos plásticos próprios para descarte de material biológico, mantidas em freezer no laboratório de Bioprospecção até a coleta do material pela empresa responsável para incineração de material biológico.

Figura 3 - Ensaios realizados para avaliar atividade gastroprotetora.



Fonte: Elaborado pelo autor. ALT = Alanina aminotransferase, AST = Aspartato aminotransferase, ALP = fosfatase alcalina. IU = Índice de úlceras, MDA = Malondialdeído (somente no fígado), NO = óxido nítrico (somente no estômago), GSH = Glutathiona reduzida, SOD = superóxido dismutase, CAT = catalase.

### 5.5.2.3 Análises hematológicas

Os níveis séricos das enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (ALP) foram dosados através de analisador bioquímico automatizado

Cobas C111 (Roche Diagnóstica Ltda, São Paulo, Brasil). As atividades foram expressas como UI/L.

#### 5.5.2.4 Índice de úlcera

As lesões na mucosa foram avaliadas de acordo com um sistema de escores baseados na quantidade de úlceras (NU), severidade das lesões (SU) e na porcentagem de animais com úlcera (PU), de acordo com Shay *et al.* (1945, *apud.* VOGEL; VOGEL, 1998). À severidade das lesões foi atribuído o seguinte escore:

- (0,0) – Estômagos normais
- (0,5) – Hiperemia
- (1,0) – Pontos de Úlcera
- (1,5) – Linha hemorrágica
- (2,0) – Úlceras profundas

Dessa forma, o índice de úlceras (IU) foi obtido pela equação:

$$(IU) = NU + SU + (PU \times 10^{-1})$$

Onde NU é o número de úlceras, SU é a severidade das lesões e PU a porcentagem de animais com úlcera. Para realizar a estatística, essa equação foi aplicada a cada animal do grupo, em que a porcentagem foi 100% caso o animal tenha apresentado úlceras ou zero, dessa forma obtendo um conjunto de dados que seguem a normalidade para cada grupo. Com o índice de úlceras estabelecido, a porcentagem de prevenção ou tratamento foi calculada seguindo a equação:

$$\% = [(IU_{\text{controle}} - IU_{\text{teste}}) / IU_{\text{controle}}] \times 100$$

#### 5.5.2.5 Planimetria computadorizada

Essa metodologia foi realizada de acordo com Viana *et al.* (2013), adicionando algumas modificações. Com auxílio de um programa de vetorização (*Adobe Illustrator CS3, versão 13*), a área glandular dos estômagos foi desenhada para mensurar a área ulcerada utilizando as imagens digitais dos estômagos. Esses desenhos foram, então, analisados utilizando o software *ImageJ* (versão 1.43). Os resultados foram expressos como área de lesão gástrica (mm<sup>2</sup>) e porcentagem da área de lesão (%).

#### 5.5.2.6 Histologia

Secções do estômago de três animais de cada grupo, que continham lesões e secções adjacentes aparentemente macroscopicamente normais, foram colocadas em cassetes histológicos e fixadas em formalina tamponada (10%) por 24 horas, de acordo com Alencar-Araripe *et al.* (2014). As amostras foram mantidas em álcool (70%) e encaminhadas ao Núcleo de Estudos em Microscopia e Processamento de Imagens (NEMPI), do Departamento de Morfologia da UFC, onde os tecidos completaram as etapas de desidratação e foram embebidos em parafina. Secções transversais de 5 µm de espessura foram cortadas e coradas com hematoxilina e eosina para detectar a presença de injúria gástrica e processos regenerativos sob microscópio óptico. As secções foram avaliadas quanto aos seguintes parâmetros: congestão vascular, edema, hemorragia, presença de células inflamatórias e manutenção do epitélio de revestimento. Cada parâmetro foi classificado como ausente (-), leve (+), moderado (++) e intenso (+++), e sim (S) ou não (N) para a preservação do epitélio.

#### 5.5.2.7 Ensaio bioquímicos

Pequenos pedaços do estômago foram homogeneizados, centrifugados e o sobrenadante retirado e mantido sob refrigeração para análise de NO, glutathiona reduzida (GSH), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT). Da mesma forma, pedaços do fígado foram retirados para dosagem dos mesmos analitos, exceto óxido nítrico, além de analisar também MDA.

#### 5.5.2.7.1 Malondialdeído

Os tecidos foram homogeneizados com ácido acético glacial (3 M, 1: 10 m/v) e centrifugado a 5.000 rpm (10 min, 4° C), conforme Zhang e Tan (1996), com modificações. Então, 200 µL do sobrenadante foram adicionados em tubos rosqueáveis com 500 µL de ácido tiobarbitúrico (TBA 0,8% m/v; 0,1M), 200 µL de dodecil sulfato de sódio (SDS 8,1%) e 100 µL de água destilada, sendo colocados em banho-maria (95° C por 2 h). Uma curva-padrão com diluições seriadas de 1,1,3,3 – tetraetoxipropano (TEP, 0,06 mM) foi construída e a absorbância foi lida a 532 nm. O resultado foi expresso como nmol de MDA/g de tecido.

#### 5.5.2.7.2 Óxido Nítrico

Para avaliar os níveis de óxido nítrico foi utilizada a metodologia de determinação de níveis de nitrato/nitrito pela reação de Griess, de acordo com metodologia modificada de Dirschl, Stuppner e Vollmar (1998). O tecido do estômago foi homogeneizado em tampão fosfato de potássio gelado (50 mM, pH 7,8; 1:10 m/v) e centrifugado a 12.000 x g, por 15 min, a 4 °C. Em microplaca de 96 poços, 100 µL do sobrenadante foram adicionados e, em seguida, 75 µL de sulfonilamida (1% em ácido fosfórico 5%) e após 10 min à temperatura ambiente e protegida da luz, 75 µL de N-(1-naftill) etilenodiamida (NED - 0,1%) foram adicionados. Após mais 10 min de incubação nas mesmas condições, a absorbância foi mensurada em espectrofotômetro a 540 nm. Uma curva-padrão com nitrito de sódio foi feita para interpolação das absorbâncias da amostra e os resultados foram expressos como µmols de nitrato/nitrito por mg de proteína. A determinação da quantidade de proteína foi feita pelo método de Bradford (1976).

#### 5.5.2.7.3 Glutationa reduzida

A determinação dos níveis de glutathiona reduzida foi feita indiretamente analisando os níveis de grupamentos sulfidrila não-proteicos (NP-SHs), seguindo Sedlak e Lindsay (1968). Os pedaços de tecido foram pesados e homogeneizados, primeiramente, com ácido etilenodiaminotetracético gelado (EDTA 0,02 M; 1:10 m/v). Desse homogenato, retirou-se uma alíquota de 40 µL e adicionou-se a 50 µL de água destilada e 10 µL de ácido tricloroacético

(TCA, 50%), centrifugando em seguida (5.000 rpm, 15 min, 4 °C). Para o ensaio, um meio de reação foi preparado, imediatamente antes da leitura, contendo 25 mL de tampão Tris-EDTA (Tris 0,4 M; EDTA 0,02 M, pH 8,9) e 650 µL de ácido 5,5-ditiobis 2-nitrobenzóico (DTNB, 0,01M). Em microplaca de 96 poços resfriada, 30 µL do sobrenadante foi pipetado com 51 µL do meio de reação preparado e a absorbância foi mensurada em leitor de microplaca a 412 nm, rapidamente (reação estável por 3 a 5 min). Uma curva-padrão com glutathione em sua forma reduzida foi preparada da mesma forma e os resultados foram expressos como µmol de GSH/ mg de tecido.

#### 5.5.2.7.4 Superóxido dismutase

O ensaio foi realizado de acordo com Rodrigues *et al.* (2012) com modificações. O tecido foi homogeneizado com tampão fosfato de potássio (50 mM, pH 7,8) e centrifugado a 12.000 x g por 20 min a 4°C para separação do sobrenadante. Em microplaca de 96 poços, 5 µL do sobrenadante foi adicionado a 100 µL de um meio de reação contendo tampão fosfato de potássio (50mM), EDTA (0,1mM) e L-metionina (19,5 mM). Na ausência de luz, adicionou-se na placa 15 µL de azul de nitrotetrazólio (NBT 750 µM) e 30 µL de riboflavina (10 µM, preparada 24h antes e mantida à -2° C em frasco âmbar). Depois disso, a placa foi posicionada em uma câmara acoplada com luz fluorescente (20 W) a uma distância de ± 20 cm para reagir por 15 min. Em seguida, realizou-se leitura das absorbâncias a 560 nm. O resultado foi expresso em U/mg de proteína, onde uma unidade de enzima (U) corresponde à quantidade de enzima capaz de inibir 50% da redução do NBT.

#### 5.5.2.7.5 Catalase

O protocolo descrito por Beers e Sizer (1952) foi utilizado, com pequenas modificações, para analisar a catalase presente nas amostras. O tecido foi pesado, homogeneizado em tampão fosfato de potássio (50 mM, pH 7,8, 1:10 m/v) e centrifugado a 3.000 rpm, por 15 min a 4° C. Em cubetas de quartzo, adicionou-se 2 mL de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 0,059 M, em tampão fosfato de potássio 50 mM) e, imediatamente antes da leitura a 240 nm, pipetou-se 10 µL do sobrenadante das amostras, agitando de leve manualmente. As absorbâncias foram observadas

durante 6 min e a variação entre o primeiro e o último minuto foi considerada, tomando-se cuidado para que a formação de bolhas não atrapalhasse a leitura. A atividade da catalase foi dada como mM de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> decomposto por minuto. Uma curva-padrão com peróxido de hidrogênio foi construída para interpolação das absorbâncias.

## 5.6 Análises estatísticas

Os valores foram expressos como média (desvio padrão). *GraphPad Prism* (versão 8) foi utilizado para conduzir todas as análises estatísticas. Empregou-se na maioria dos testes ANOVA unilateral, seguida de teste de Dunnet para comparação com o grupo controle ÁGUA. Quando necessário, utilizou-se teste t não-pareado com correção de Welch para avaliar a diferença entre dois grupos de interesse. Utilizou-se ANOVA unilateral seguida de Teste de Tukey para comparações múltiplas no teste de atividade anti-inflamatória *in vitro* e ANOVA bilateral seguida de Sidak para comparação entre mesmas concentrações de controle e amostra para o ensaio de DPPH e SRAT do extrato e para comparação entre os pesos iniciais e finais dos grupos. Foi considerado como estatisticamente significativo  $p < 0,05$ .

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 Obtenção e rendimento do extrato

Para o extrato em questão, obteve-se um rendimento de 10,11%. Trabalhos anteriores do grupo de pesquisa encontram rendimentos de 46,6% (PESSOA, 2015) e 28,1% (FARIAS *et al.*, 2013) para o extrato da semente de *L. rigida* usando etanol como solvente. Segundo Duque (2004 *apud*. DINIZ *et al.*, 2015), a germinação de *L. rigida* é irregular, o que pode causar variação de tamanho e da quantidade de óleo presente na semente, o que pode explicar essas diferenças. O rendimento foi suficiente para avaliar as atividades químicas e farmacológicas desejadas, sendo semelhante a de outras sementes como a de *Moringa oleifera* (ADEBAYO, ARSADA, SAMIAN, 2017) e maior do que de outras espécies da família, como *L. tomentosa* (FARIAS *et al.*, 2013). Mesmo em casos de maiores demandas de material e rendimento, é imprescindível

garantir o uso sustentável e, para tanto, sugere-se que sejam utilizadas outras técnicas biotecnológicas que aumentam o rendimento de substâncias de interesse (ISAH *et al.*, 2018).

## 6.2 Perfil fitoquímico

A pesquisa por metabólitos secundários é uma abordagem eficaz na descoberta do perfil bioativo de plantas com importância terapêutica, pois esses compostos são os principais responsáveis pelas atividades atribuídas a elas. É necessário, portanto, saber a composição do extrato analisado para garantir tanto a ética em seu uso quanto a replicabilidade do estudo (CORDELL, 2011; MASIH; SINGH, 2012). Dessa forma, o perfil fitoquímico de EELr foi determinado por meio da quantificação dos fenólicos totais e, mais especificamente, flavonoides (Tabela 2).

**Tabela 2** - Quantidade de fenólicos totais e flavonoides presentes no extrato etanólico das sementes de *Licania rigida*.

Perfil fitoquímico	
Fenólicos totais*	Flavonoides**
278,61 ± 12,04	42,66 ± 0,25

\* Equivalente de ácido gálico em mg/g de extrato. \*\* Equivalente de catequina em mg/g de extrato. Valores dados com média (desvio padrão – DP).

Os fenólicos são compostos caracterizados por possuírem anéis aromáticos e grupos hidroxilas, em uma ou mais unidades, e são os principais responsáveis pela defesa e pelas propriedades organolépticas das plantas (DAI; MUMPER, 2010). Observou-se que cada grama do extrato etanólico de sementes de *L. rigida*, pelas condições em que foi coletado e preparado, possui cerca de 278,61 ± 12,04 mg equivalentes de ácido gálico (EAG). Como se trata da quantidade total de um grupo de compostos, o único meio de se ter um padrão comparativo é utilizar um representante conhecido e basear o resultado como o equivalente à sua quantidade, sendo o ácido gálico um dos mais recomendados (WATERHOUSE, 2002).

Entre os compostos fenólicos, destacam-se as substâncias de baixa massa molecular como os flavonoides. As sementes possuem esses compostos em abundância para auxiliarem na sua germinação e defesa, e essa classe de compostos vem sendo amplamente estudada por seus



benefícios à saúde humana como antioxidante, anti-inflamatório e combatentes de doenças neurodegenerativas (PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016; SHIRLEY, 1998). Cada grama de extrato de *L. rigida* apresentou  $42,66 \pm 0,25$  mg equivalentes de catequina (EC).

Em trabalho anterior, o extrato etanólico das sementes de *L. rigida* apresentou, para fenólicos totais e flavonoides, 206,98 mg EAG/g e 26,94 mg equivalentes de quercetina/g de amostra, respectivamente (PESSOA *et al.*, 2016). De acordo com Dhami e Mishra (2015), a quantidade de fitoquímicos em determinada espécie pode variar dependendo, entre outros fatores, do local, do período, estágio de maturação e das condições ambientais em que foi coletada. As frutas de oiticica do presente trabalho, apesar de compartilharem do mesmo local, foram recolhidas ao final de outubro, após um período chuvoso atipicamente longo, enquanto aquelas estudadas por Pessoa *et al.* (2016) foram coletadas em janeiro, após um ano de pouca pluviosidade (1.258,8 e 2.716,5 mm/ano para 2012 e 2019, respectivamente, segundo FUNCEME (2021). Em certas espécies, quando há uma disponibilidade maior de água, pode haver aumento de fenólicos na semente, como foi evidenciado por Alinian, Razmjoo e Zeinali (2016), analisando cominho (*Cuminum cyminum* L.).

Com relação aos flavonoides totais, o considerável aumento em relação ao trabalho anterior, além do que já foi discutido, pode estar relacionado à metodologia utilizada. Os resultados obtidos pelo método colorimétrico com cloreto de alumínio dependem do padrão utilizado e compostos como a catequina não induzem a formação de cromóforo na ligação com o cloreto de alumínio sem o uso de nitrito de sódio (SHRAIM *et al.*, 2021). Ao utilizar o nitrito de sódio na presente metodologia, provavelmente, foi possível quantificar esses compostos, visto que há quantidade considerável de catequinas na composição da semente de *L. rigida* (PESSOA *et al.*, 2016).

A quantidade descrita de fenólicos também foi maior do que a encontrada para o extrato etanólico da semente de carandeira (*Carissa carandas* Linn.), com 265,1 mg EAG/g (NEIMKHUM *et al.*, 2021) e de outras plantas mais conhecidas, como a de manga (*Mangifera indica* L.) com 95,50 mg EAG/g (FARIAS *et al.*, 2021) e romã (*Punica granatum* L.) com 15,88 mg EAG/g de extrato (KUPNIK *et al.*, 2021). Para os flavonoides, a quantidade em EELr é maior do que a de sementes de Urucum (*Bixa orellana* L.), com aproximadamente 10 mg EC/g de extrato (AHMED *et al.*, 2020) e a de gergelim (*Sesamum indicum* L.) com 9,17 mg EC/g de massa seca (DRAVIE *et al.*, 2020). Tal resultado indica que EELr pode possuir atividades farmacológicas

relevantes atribuídas à presença desses compostos, entre as quais destacam-se as atividades antioxidante, anti-inflamatória e gastroprotetora (HARSHA *et al.*, 2017; ULLAH *et al.*, 2020), visto que várias das espécies mencionadas para comparação promovem algumas dessas ações (FOURATI *et al.*, 2020; JAMPA; PANTHONG; ITHARA, 2019; PRABHU; RAJAN, 2015; RUCKMANI *et al.*, 2018; VILAR *et al.*, 2014).

### 6.3 Atividade antioxidante

O estresse oxidativo pode ser conceituado como uma perturbação na sinalização redox<sup>1</sup> do organismo, ocasionando alterações estruturais e funcionais (SIES, 2020). O aumento do estresse oxidativo tem sido apontado como o fator determinante na progressão de diversas doenças e, por esse motivo, o potencial antioxidante tem sido o foco de muitas pesquisas científicas (KASOTE *et al.*, 2015). Dentre os fatores pelos quais os antioxidantes promovem sua ação, pode-se citar a prevenção da produção de oxidantes ou sua remoção (FORMAN; ZHANG, 2021). Com isso em mente, essas propriedades foram avaliadas no extrato de *L. rigida* através de ensaio por sequestro do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) e ensaio de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (SRAT).

O método colorimétrico do DPPH utilizado consiste na capacidade antioxidante de uma substância em sequestrar o radical livre desta molécula, reduzindo-a a hidrazina, reação observável pela mudança de coloração de violeta para amarelo (ALVES *et al.*, 2010). Por esse método, o composto padrão utilizado, ácido gálico, revelou CN<sub>50</sub>, ou seja, a concentração capaz de neutralizar 50% dos radicais livres, de 9,10 µg/mL, um ótimo antioxidante conforme dados já descritos na literatura (MAMAT *et al.*, 2020). EELr apresentou CN<sub>50</sub> igual a 76,51 ± 2,66 µg/mL, promovendo neutralização de radicais livres de modo dose-dependente. Além disso, alcançou 96,55% na maior dose utilizada (500 µg/mL), equiparando-se ao composto padrão na mesma concentração (95,47%) (Gráfico 1).

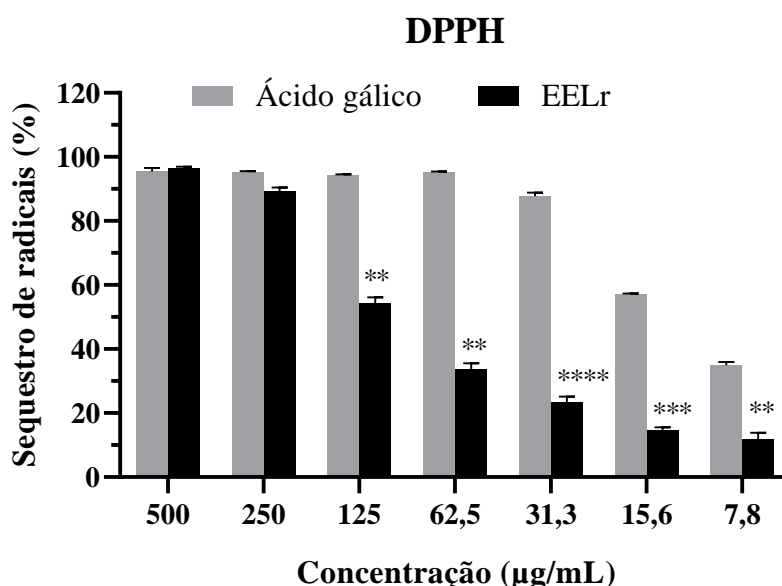
O presente extrato foi mais eficiente do que os reportados anteriormente para EELr [CN<sub>50</sub> = 487,51 e 174,63 µg/mL por Farias *et al.* (2013) e Pessoa *et al.* (2016) respectivamente] e semelhante à atividade antioxidante das folhas de *L. tomentosa*, com 67,03 µg/mL (SILVA *et al.*,

---

<sup>1</sup> Quando “um passo de uma via sinalizadora envolve a modificação específica de um dos componentes por uma espécie reativa, através de uma reação quimicamente reversível sob condições fisiológicas e/ou enzimaticamente catalizada” (FORMAN; FUKUTO; TORRES, 2004, p. C247)

2021). Outras sementes, como a de abacate (*Persea americana* Mill.) e de mostarda-castanha (*Brassica juncea* L.) neutralizam radicais em 36,64% na concentração de 200 µg/mL (ALKHALAF *et al.*, 2019) e em 50% à 170 µg/mL, respectivamente (AZIZ; EL-ZAYAT; EL-KHATEEB, 2020).

Gráfico 1 - Neutralização de radicais livres por diferentes concentrações de EELr, comparada com a do antioxidante padrão, ácido gálico.

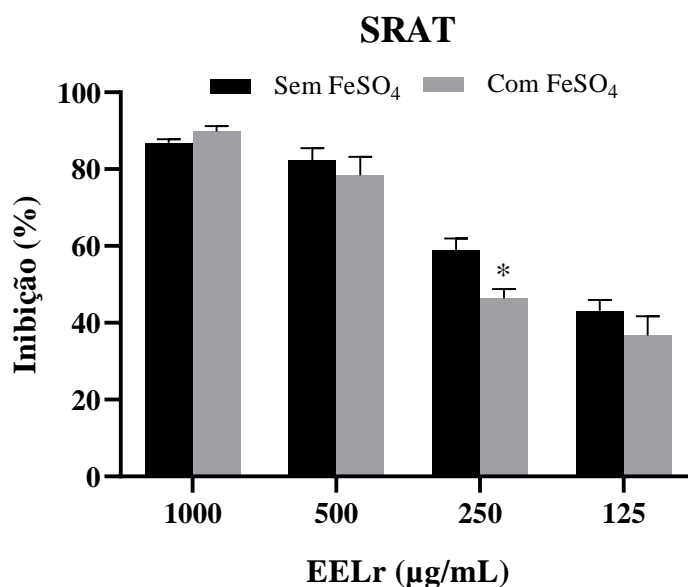


Fonte: dados da pesquisa. EELr: extrato etanólico das sementes de *L. rigida*. Valores dados como média (desvio-padrão – DP). Asteriscos representam diferença significativa entre a amostra (EELr) e controle (Ácido gálico) na mesma concentração. ANOVA bilateral seguida de teste de Sidak para múltiplas comparações (\*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ ).

O método envolvendo SRAT se baseia na peroxidação lipídica. Esse processo pode ocorrer em resposta a espécies reativas que provocam danos nas membranas celulares, com produção de radicais lipídicos e diversos produtos, como os aldeídos (REPETTO; SEMPRINE; BOVERISO, 2012). Esse método foi realizado tanto na ausência quanto na presença de um indutor, o sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4$ ), cuja ação é baseada na geração de compostos radicais (ex. hidroxilas) que irão reagir com cadeias poli-insaturadas de membrana e induzir a peroxidação lipídica (GASCHLER; STOCKWELL, 2017). A presença do ferro aumentou a produção de espécies reativas se comparado ao ensaio na ausência dele (16 µM e 10 µM equivalente de MDA, nesta ordem). O extrato de *L. rigida* conseguiu inibir a peroxidação lipídica na maior

concentração utilizada em 86,88 e 89,80% na ausência e presença de ferro, respectivamente. A efetividade do extrato foi semelhante nas duas condições em todas as concentrações, exceto à 250 µg/mL, que foi mais efetiva na ausência de ferro se comparado à mesma concentração na presença do indutor (Gráfico 2). A  $CI_{50}$  reflete esta observação, com o extrato conseguindo inibir 50% da peroxidação à 149,16 ± 10,50 µg/mL na ausência e à 216,86 ± 19,53 µg/mL na presença de ferro.

Gráfico 2 - Inibição da peroxidação lipídica em diferentes concentrações de EELr, na presença e ausência de indução por ferro.



Fonte: dados da pesquisa. Valores dados como média (desvio-padrão – DP). Asteriscos representam diferença significativa entre a amostra (EELr) nas duas condições analisadas (com e sem indutor de peroxidação) na mesma concentração. ANOVA bilateral seguida de teste de Sidak para múltiplas comparações (\* =  $p < 0,05$ ). SRAT = Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. EELr: extrato etanólico das sementes de *Licania rigida*. FeSO<sub>4</sub> = Sulfato ferroso.

A atividade antioxidante do extrato frente à peroxidação lipídica não-induzida manteve a mesma  $IC_{50}$  quando comparada àquela do trabalho anterior (144.33 µg/mL), mas necessitou de uma concentração menor na presença do íon metálico (286.57 µg/mL) (PESSOA *et al.*, 2016). Sementes de outra espécie, *L. tomentosa*, apresentaram  $IC_{50}$  superior, com 18,46 µg/ml na ausência e 93,94 µg/mL na presença de ferro, mas com o mesmo padrão de ser mais efetiva na ausência do ferro (MEDEIROS *et al.*, 2020). Além disso, a ação antioxidante de EELr foi semelhante ao do extrato metanólico de folhas de clerodendro-perfumado (*Clerodendrum*

*infortunatum*) com  $CI_{50}$  igual a 148.77  $\mu\text{g/mL}$  (sem indutor) (SWARGIARY *et al.*, 2021) e ao extrato de sementes de feijão-da-flórida, *Mucuna pruriens*, com  $CI_{50}$  equivalente a 240  $\mu\text{g/mL}$  (com indução pelo ferro) (ADEFEGHA *et al.*, 2017).

A peroxidação pode ser inibida, entre outros fatores, por competidores de locais de ligação de enzimas que favorecem esse processo (ex. lipoxigenases), por sequestro de radicais livres, pelo bloqueio da reação de Fenton<sup>2</sup> ou por quelação do ferro (KAJARABILLE; LATUNDE-DADA, 2019). Como EELr não possui capacidade quelante relevante (PESSOA *et al.*, 2016), o presente resultado provavelmente se deve a outros fatores como modificar a razão ótima entre os íons  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$  para que a peroxidação ocorra ou sequestrar hidroxilas antes que haja sua interação com os ácidos graxos poli-insaturados (MINOTTI; AUST, 1989; PUNTEL; NOGUEIRA; ROCHA, 2005). Rui e colaboradores (2017) evidenciaram que o ácido clorogênico isolado apresentou baixa atividade quelante, mas alta atividade de inibição da peroxidação lipídica e alta capacidade antioxidante pelo método de redução do ferro. EELr também possui ácido clorogênico em sua composição (PESSOA *et al.*, 2016), o que pode ter colaborado para o presente resultado.

Ressalta-se que alguns compostos fenólicos se tornam pro-oxidativos, quando em baixas concentrações, auxiliando na peroxidação lipídica, mas esse efeito se inverte com o aumento de suas concentrações (LAPIDOT; GRANIT; KANNER, 2005; YEN; DUH; TSAI, 2002). Isso poderia explicar a baixa inibição da peroxidação lipídica induzida por ferro (comparando-se à sua ausência) por concentrações menores de extrato.

De forma geral, o resultado encontrado para as duas análises de atividade antioxidante utilizadas (DPPH e SRAT) pode ser devido à quantidade de fenólicos na semente de *L. rigida*, visto que esta atividade foi melhorada quando comparada àquela avaliada anteriormente. Há relatos de correlação positiva entre a quantidade de fenólicos e a capacidade antioxidante (SAHARAN *et al.*, 2020), corroborados pelo fato de que sementes são ricas nesses compostos e possuem papel protetor para as espécies de planta principalmente exercendo essa atividade (CORSO *et al.*, 2020). Além disso, certos flavonóis, como a quercetina, conseguem preservar a fluidez da bicamada lipídica e manter suas propriedades mecânicas e moleculares (SADŽAK *et al.*, 2020) e estão presentes na composição de EELr (PESSOA *et al.*, 2016).

---

<sup>2</sup> Reação em que “um íon ferroso dissociado reage com peróxido de hidrogênio para gerar radicais hidroxilas fortemente oxidativas” (QU *et al.*, 2019, p.1198)

Ademais, a retirada de resíduos de óleo das amêndoas de oiticica com hexano também pode ter contribuído para este resultado. O uso de diferentes solventes na extração pode influenciar na composição do extrato e na atividade analisada, geralmente atribuída à mudança de polaridade (THOURI *et al.*, 2017), sendo esse passo recomendado para se evitar interferências nos métodos (ARRANZ; PÉREZ-JIMÉNEZ; SAURA-CALIXTO, 2008). A Tabela 3 resume os resultados relacionados à atividade antioxidante do extrato de *L. rigida*.

Tabela 3 - Atividade antioxidante do extrato etanólico das sementes de *L. rigida*.

Amostra	Atividade antioxidante		
	DPPH CN <sub>50</sub> (µg/mL)	SRAT - CI <sub>50</sub> (µg/mL)	
		Ausência de Ferro	Presença de Ferro
EELr	76,51 ± 2,66	149,16 ± 0,50	216,86 ± 19,53
Ácido gálico	9,10 ± 0,16		

Valores dados em média (desvio padrão - DP). EELr: extrato etanólico de *Licania rigida*. DPPH: 2,2-difenil-1-picril-hidrazil. CN<sub>50</sub>: concentração capaz de neutralizar 50% dos radicais livres. SRAT: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. CI<sub>50</sub>: concentração capaz de inibir 50% da formação de substâncias reativas.

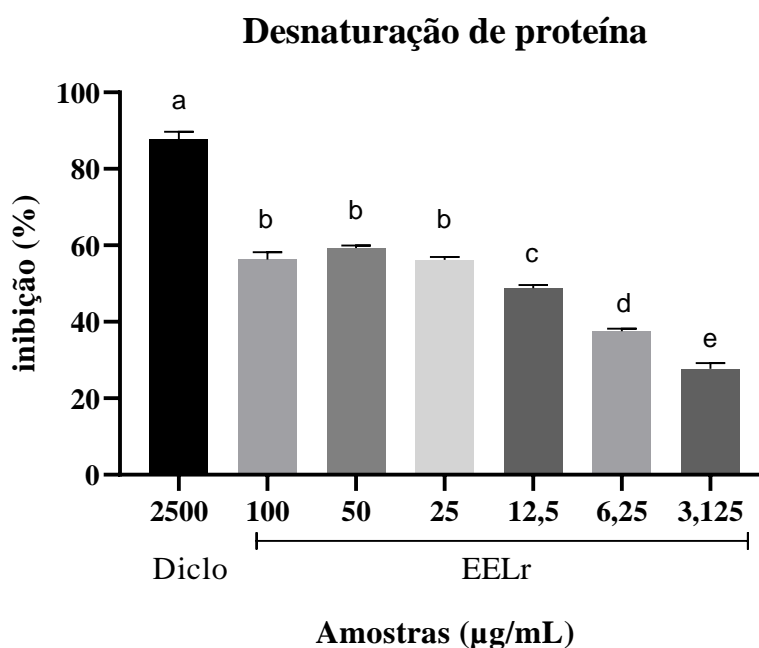
#### 6.4 Atividade anti-inflamatória *in vitro*

O método *in vitro* de desnaturação de proteínas foi utilizado para avaliar a capacidade anti-inflamatória da semente. A desnaturação, caracterizada pela perda de conformação nativa, está presente e atuante em processos inflamatórios, causando danos teciduais e produzindo compostos autoantígenos, como os produtos finais de glicação avançada (AGEs) (ANWAR *et al.*, 2020; RAHMAN *et al.*, 2012; SEIDLER; YEARGANS, 2002; YESMIN *et al.*, 2020). Várias doenças e síndromes inflamatórias estão relacionadas a esse mecanismo, como o Alzheimer e Parkinson (SHARMA *et al.*, 2020), diabetes e complicações cardíacas (EGAÑA-GORROÑO *et al.*, 2020) e artrites (NAKHJAVANI *et al.*, 2018). Essa última é um dos motivos para a metodologia anti-inflamatória com desnaturação também ser chamada de avaliação da atividade antiartrítica *in vitro*.

No presente ensaio, a desnaturação da ovalbumina foi evidenciada pelo aumento da turbidez da solução depois do aquecimento (coagulação), principal sinal formado nesse processo (MANGAI; SURESH, 2018). Nesse quesito, o presente trabalho teve um resultado promissor, já que 50 µg/mL de EELr foi suficiente para inibir 59,28% da desnaturação, com CI<sub>50</sub> de 23,61 ±

1,35  $\mu\text{g/mL}$ . O extrato se comportou de maneira dose-dependente até atingir 50  $\mu\text{g/mL}$ , quando atingiu um pico máximo, com leve diminuição da inibição na concentração de 100  $\mu\text{g/mL}$ . Já a droga padrão utilizada, diclofenaco, foi capaz de proteger a albumina da desnaturação em 89,47% na concentração utilizada neste ensaio (2,5 mg/mL) (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Inibição da desnaturação de ovalbumina por EELr em diferentes concentrações, comparado à droga-padrão diclofenaco.



Fonte: dados da pesquisa. EELr: extrato etanólico das sementes de *Licania rigida*. Diclo: droga-padrão diclofenaco sódico. Valores dados como média (DP). Letras diferentes representam diferença significativa (ANOVA unilateral seguida de Tukey;  $p < 0,05$ ).

Apesar da ação, aparentemente, atingir seu máximo com quase 60% de inibição, o fato de que é possível atingir essa marca com uma concentração tão baixa é favorável, pois pode evitar efeitos adversos provenientes de altas dosagens e interações indesejáveis com outros compostos (MCCORMACK; ALLAN; VIRANI, 2011). Ademais, esta atividade foi superior à evidenciada em extrato de sementes de caju (*Anacardium occidentale*), que apresentou 20,92 e 45,09% com as doses de 50 e 200  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente (RAJESWARAMMA; JAYASREE, 2018) e para frutas de jamelão (*Syzygium cumini* (L.) Skeels) com 51,6% em 100  $\mu\text{g/mL}$  de extrato metanólico (QAMAR *et al.*, 2021).

Há evidências que extratos com essa capacidade também demonstram atividade anti-inflamatória *in vivo* por diversas metodologias (*vide* MARTÍNEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2017; PADMALOCHANA, 2018; QAMAR *et al.*, 2021; SALEEM; SALEEM; AKHTAR, 2020). Além disso, outros trabalhos atribuem a atividade antidesnaturante à quantidade de compostos fenólicos, como flavonoides e taninos (MARRASSINI; PERALTA; ANESINI, 2018; RANA *et al.*, 2018). De fato, existe uma correlação positiva entre esta atividade e alguns flavonoides, como ácido cafeico, rutina e quercetina (BOUHLALI *et al.*, 2020), substâncias que estão presentes em EELr (PESSOA *et al.*, 2016). Esses compostos podem se ligar às proteínas, organizando sua estrutura secundária e promovendo estabilidade térmica, cuja intensidade depende da afinidade do metabólito à proteína em questão (SANDU; CHILOM; POPESCU, 2021). Assim sendo, o extrato de *L. rigida* possui ação anti-inflamatória *in vitro*, com potencial para futuras investigações *in vivo*, provavelmente devido aos seus compostos fenólicos.

### **6.5 Atividade gastroprotetora *in vivo***

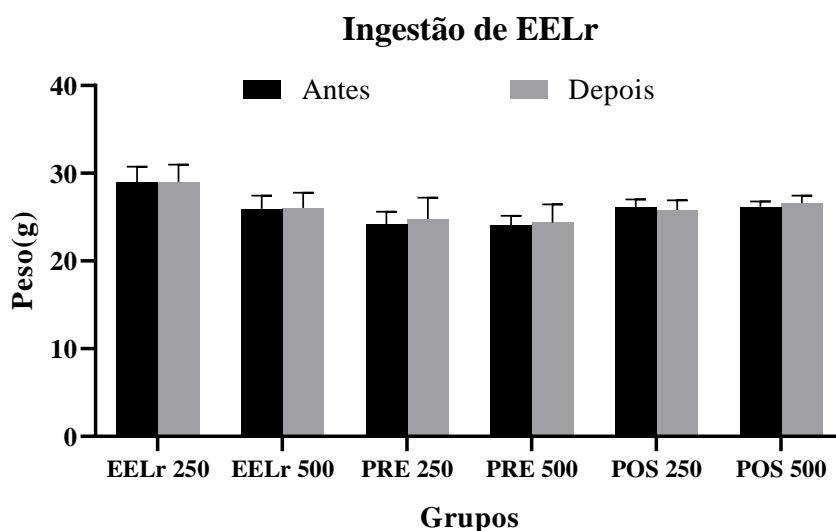
A necessidade de se utilizar drogas não-esteroidais, principalmente a longo prazo, vem acompanhada dos riscos causados por seus efeitos adversos, além da difícil decisão médica de manter seu uso apesar disso. O ácido acetilsalicílico (AAS), por exemplo, promove efeitos gastrointestinais indesejáveis, como úlceras e sangramentos (HANDA *et al.*, 2014). Por isso, é uma das tarefas contínuas da ciência a busca por novas fontes, seja anti-inflamatórias ou gastroprotetoras, que possam auxiliar no tratamento dos pacientes que necessitem desses benefícios (FAZALDA, QURASIAH, AZLINA; 2018; KYAW *et al.*, 2018). Assim, a indução de úlceras gástricas por AAS foi escolhida por ser uma metodologia eficaz e simples, que utiliza uma droga acessível e mundialmente usada como antipirético, analgésico e anti-inflamatório (CAI *et al.*, 2015; GLAVIN; SZABO, 1992). Durante o ensaio, um dos animais apresentou sinais de desconforto respiratório após a administração da aspirina, sendo imediatamente eutanasiado, em conformidade com as instruções das resoluções normativas 33/2016 e 37/2018 do CONCEA. Fora este ocorrido, não foram percebidos sinais de dor e desconforto ou alteração severa de comportamento antes ou durante o experimento.



### 6.5.1 Peso dos animais

Apesar de, geralmente, o efeito tóxico de uma substância ser mais perceptível sobre o peso dos animais com semanas ou até meses de uso (JOHNSON, 1981), há situações em que o peso dos animais é alterado em até 48 h, como em casos de depleção hídrica em camundongos (BEKKEVOLD *et al.*, 2013). Dessa forma, como avaliação fisiológica padrão, o peso dos animais foi observado durante o experimento, já que é um parâmetro comumente alterado em situações de estresse (VAN LOO *et al.*, 2004). Observou-se que os animais não apresentaram aumento ou diminuição significativa do seu peso corporal após a ingestão do extrato preparado (Gráfico 4). O grupo ÁGUA não apresentou mudança significativa de peso ao final dos três dias (aumento de 0,1g no peso médio do grupo), assim como o grupo POS ASP. Já os grupos que receberam somente aspirina e omeprazol (ASP e OME), por receberem dose única, tiveram o peso medido no mesmo dia, sem alterações relevantes.

Gráfico 4 - Comparação entre os pesos dos animais antes e depois da ingestão de EELr por três dias consecutivos.



Fonte: dados da pesquisa. Valores dados em média (DP). EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as l.i.a. Administrações por via oral. ANOVA bilateral seguida de teste de Sidak ( $p < 0,05$ ).

### 6.5.2 Análises hematológicas

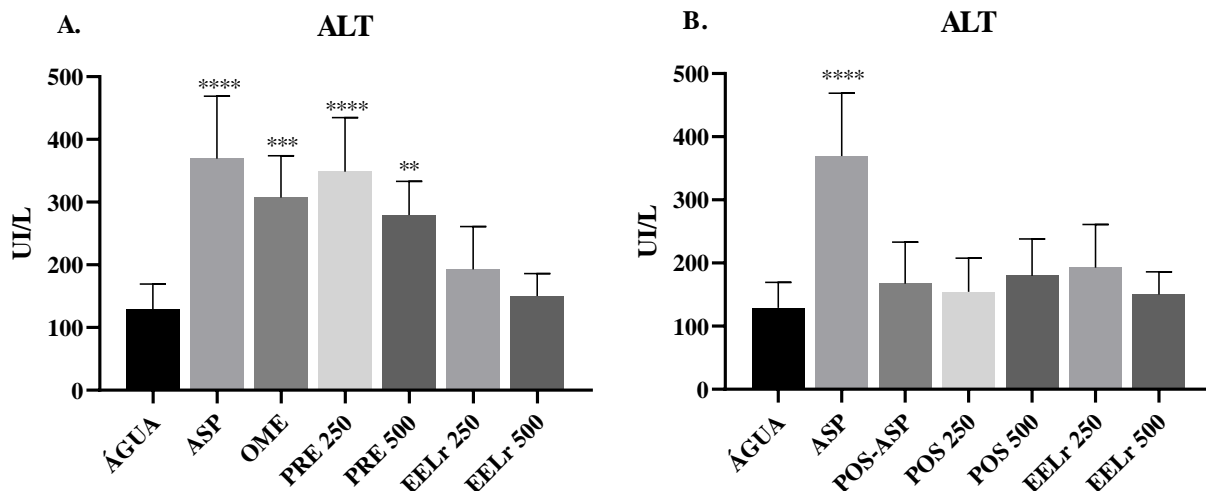
Como algumas drogas anti-inflamatórias não-esteroidais possuem relatos na literatura de causar toxicidade hepática (ZOUBEK *et al.*, 2019), procurou-se avaliar a ação do extrato sobre enzimas marcadoras de toxicidade como a alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (ALP).

A ALT é uma enzima que transfere grupos amino de aminoácidos para alfa-cetoácidos, sendo importante para o metabolismo geral do organismo, além de auxiliar na produção de glutamatos, precursores do antioxidante glutatona (NDREPEPA; KASTRATI, 2019). Muitos fatores podem alterar os valores dessa enzima, desde parâmetros como sexo, peso e idade, até uso de medicações (DEGERTEKIN *et al.*, 2020). Em concordância a este fato, a dose utilizada de aspirina elevou os níveis séricos da ALT quando comparado ao controle que recebeu somente o veículo (369,16 e 129 UI/L, respectivamente). Os grupos que receberam somente o extrato, sem o desafio ulcerogênico da aspirina, não apresentaram aumento significativo dos níveis dessa enzima quando comparado ao controle ÁGUA (192,75 e 150,16 UI/L para a dose de 250 e 500 mg/kg, nesta ordem) (Gráfico 5A).

O omeprazol diminuiu os níveis de ALT (307,16 UI/L), mas não o suficiente para se igualar, significativamente, ao grupo não-lesionado. Esta droga pode ter pouco ou nenhum efeito sobre o aumento das enzimas marcadoras de dano hepático ocasionado por drogas não-esteroidais (GOORANI *et al.*, 2019) e resultado semelhante foi encontrado por Nosiri *et al.* (2018) com a mesma droga-padrão. A dose de 250 mg/kg do extrato, no tratamento preventivo, não apresentou proteção contra o aumento dos níveis de ALT (348,5 UI/L). Já a dose de 500 mg/kg apresentou níveis de ALT menores do que os observados para a droga-padrão (279,5 UI/L), mas ainda diferente do controle negativo de lesão (Gráfico 5A).

Para o tratamento terapêutico, os níveis séricos dos animais que receberam EELr diminuíram e voltaram aos níveis basais encontrados no controle (154,5 e 179,8 UI/L para menor e maior dose), estando significativamente iguais ao grupo ÁGUA. No entanto, no controle POS ASP os níveis igualmente diminuíram (167,16 UI/L), o que indica que, provavelmente, a diminuição dos níveis de ALT nos grupos analisados não foi devido à ação do extrato e, sim, à própria resposta fisiológica dos animais (Gráfico 5B).

Gráfico 5 - Dosagem da enzima ALT para o tratamento preventivo (A) e terapêutico (B) com EELr em duas concentrações (250 e 500 mg/kg) em úlceras induzidas por aspirina.



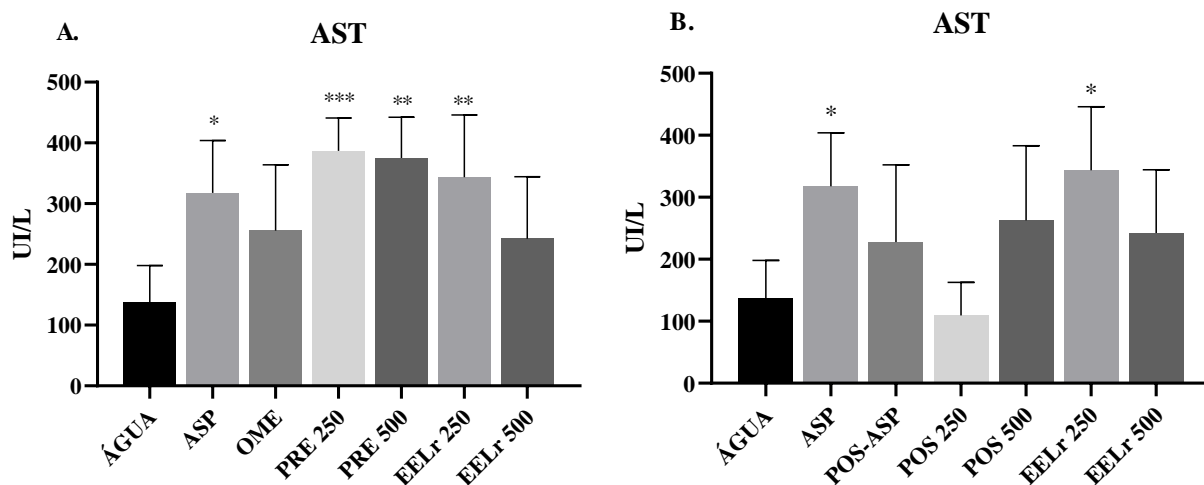
Fonte: Dados da pesquisa. ALT: alanina aminotransferase. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as l.i.a.; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral. Asteriscos mostram diferença significativa (\*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ ), conforme ANOVA unilateral seguida de Dunnett para comparações com controle (ÁGUA). Valores dados em média (DP).

A AST é outra transaminase com múltiplas funções metabólicas relacionadas à manutenção da capacidade oxidativa das células e vários fatores podem alterar seus níveis no organismo (NDREPEPA, 2020). Observa-se um aumento no nível sérico dessa enzima nos grupos que receberam a aspirina (317,80 UI/L) em relação aos que receberam água (137,25 UI/L). O omeprazol diminuiu esses níveis (255,6 UI/L), mas o tratamento preventivo com EELr nas duas doses não impediu o aumento dessa enzima pela aspirina (387 e 375 UI/L, respectivamente, para 250 e 500 mg/kg). Ademais, o grupo que recebeu somente o extrato na menor dose apresentou níveis de AST semelhante ao grupo da lesão (343,6 UI/L) (Gráfico 6A).

Quando o extrato é administrado após a aspirina, no entanto, percebe-se que os níveis séricos de AST diminuíram expressivamente (109,40 UI/L) com a menor dose de EELr, ficando abaixo dos níveis apresentados pelo próprio grupo controle desta amostra, EELr 250 (343,6 UI/L). Também vale ressaltar que esse grupo apresentou menor nível de AST do que POS ASP (227,75 UI/L), o grupo sem interferência exógena. O grupo EELr 500, com 262,5 UI/L, não se diferenciou significativamente do grupo ÁGUA, porém tal valor não indica que o extrato possa

interceder nessa enzima de modo terapêutico nesta dose, já que foi comparável aos níveis apresentados por POS ASP (Gráfico 6B).

Gráfico 6 - Dosagem da enzima AST para o tratamento preventivo (A) e terapêutico (B) com EELr em duas concentrações (250 e 500 mg/kg) em úlceras induzidas por aspirina.



Fonte: Dados da pesquisa. AST: aspartato aminotransferase. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as l.i.a.; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral. Asteriscos mostram diferença significativa (\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ), conforme ANOVA unilateral seguida de Dunnett para comparações com controle (ÁGUA). Valores dados em média (DP).

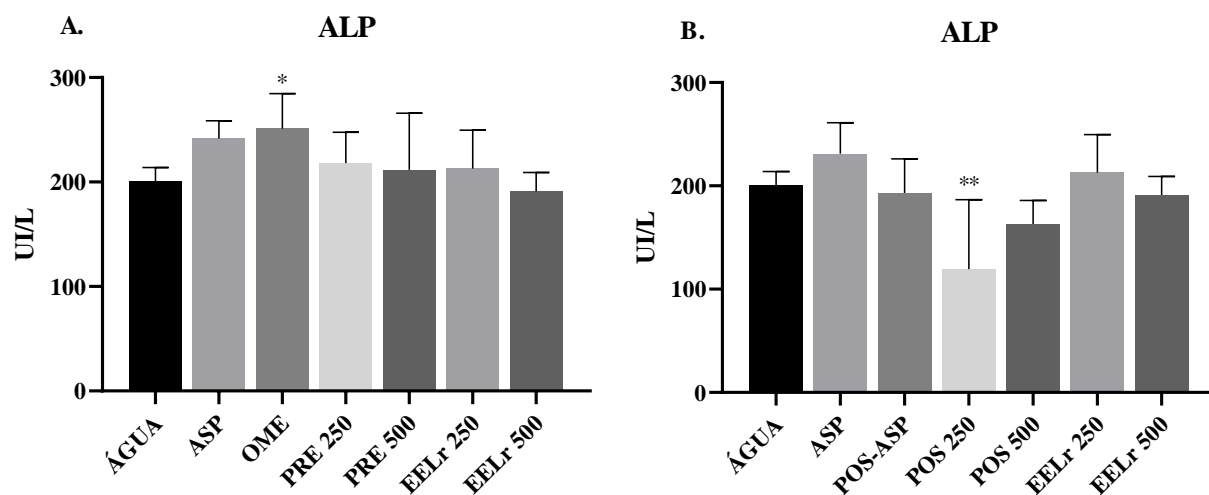
Já a ALP é uma metaloenzima que catalisa a liberação de fosfatos inorgânicos e está relacionada a diversas funções metabólicas como modulação da inflamação e mineralização dos ossos (HAARHAUS *et al.*, 2017). Essa enzima pode ser dividida em tipos teciduais específicos e não-específicos, sendo esta última encontrada em ossos e fígado, principalmente. Condições que alteram a fisiologia normal destes órgãos, como obstrução de ductos biliares, podem aumentar os níveis dessa enzima no soro, visto que o tipo não-específico é responsável por 80% da ALP plasmática (LOWE, SANVICTORES, JOHN, 2020).

A aspirina não alterou significativamente esse parâmetro em relação ao controle (241,6 e 200,33 UI/L, respectivamente). Já o grupo que recebeu o omeprazol apresentou pequeno aumento nesta dosagem (251 UI/L), quando comparado ao controle ÁGUA (Gráfico 7A). Na presente metodologia, a forma comercial dessa droga foi solubilizada em água e bicarbonato de sódio, de acordo com Quercia *et al.* (1997), pois sua formulação é bastante instável fora da faixa de pH

alcalina. Provavelmente a alteração do pH para níveis mais básicos possa ter influenciado na ALP, que possui atividade ótima em pH 9,0 (MOBLEY *et al.*, 1984).

O extrato não alterou os níveis de fosfatase, quando isolado (212,83 e 191,16 UI/L para os controles da amostra na menor e maior dose) ou administrado previamente à aspirina (218 e 211,71 UI/L para 250 e 500 mg/kg). No entanto, no tratamento terapêutico, a menor dose diminuiu os níveis séricos (119,33 UI/L), significativamente, quando comparado ao controle ÁGUA (Gráfico 7A, 7B).

Gráfico 7 - Dosagem da enzima ALP para o tratamento preventivo (A) e terapêutico (B) com EELr em duas concentrações (250 e 500 mg/kg) em úlceras induzidas por aspirina.



Fonte: Dados da pesquisa. ALP: Fosfatase alcalina. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as l.i.a.; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral. Asteriscos mostram diferença significativa (\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ), conforme ANOVA unilateral seguida de Dunnett para comparações com controle (ÁGUA). Valores dados em média (DP).

O aumento dos níveis das enzimas ALT e AST pela aspirina está de acordo com outros trabalhos que avaliaram a influência dessa droga nesses parâmetros (NASR *et al.*, 2017, AL-KHAFIJI; ABDUL-KHALIQ, 2021). Com relação à ALP, Tanveer *et al.* (2021) também não observaram alteração na concentração sérica desta enzima com a suplementação de aspirina em 350 mg/kg, diferente de USMAN *et al.* (2018) que evidenciaram aumento deste parâmetro com dose de 100 mg/kg, duas vezes por semana. Pode-se dizer que a alteração dessa enzima talvez

esteja relacionada a doses menores por prazos mais longos, por isso não foi evidenciada no presente trabalho.

O efeito observado pela alta dose de AAS em enzimas hepáticas pode ser devido à sua hidrólise em ácido salicílico na mucosa gástrica e posterior conjugação no fígado em vários outros metabólitos que podem exercer certa hepatotoxicidade (CHARLES *et al.*, 2018; BUCK, 2007). De acordo com Altay *et al.* (2021), esse efeito da aspirina no fígado é normalmente autolimitado e os níveis de ALT/AST voltam ao normal com dias após o fim do seu uso. Isso ocorre, principalmente, pela ação de células sinoidais hepáticas (KAMIMOTO *et al.*, 1985). No caso do presente trabalho, foi possível observar esse retorno aos níveis normais das enzimas hepáticas avaliadas após os três dias da administração aguda de aspirina, como evidenciado pelo grupo POS ASP.

Mesmo com EELr na dose de 250 mg/kg aumentando os níveis de AST, o extrato pode ser considerado não-tóxico em relação ao fígado. De acordo com Liu *et al.* (2019), o aumento de AST isolado, ou seja, sem alteração de outros parâmetros como ALT e ALP, não deve ser considerado um efeito adverso no fígado. Além disso, esta enzima é um marcador menos específico de dano hepático do que a ALT (Li, 2020) e esta última não foi alterada significativamente pelo extrato. O mesmo foi observado por Bassey *et al.* (2018) para o extrato etanólico das sementes de *Irvingia gabonensis* e por Oloyede e Akindele (2019), que se depararam com um valor de AST similar ao presente trabalho (385 UI/L) para a dose de 200 mg/kg do extrato etanólico de *Hoslundia opposita* em camundongos.

Muito mais do que no fígado, a AST pode ser encontrada em rins, coração, cérebro e músculo esquelético e o aumento dessa enzima pode ser sinal de injúrias nesses órgãos (Shibata *et al.*, 2019). Husori *et al.* (2018) observaram aumento da AST e mudanças histológicas de alguns órgãos como pulmão, rins, coração, pâncreas e testículos, com o extrato etanólico de *Acanthus illicifolius* L. Vale ressaltar que a citada publicação avaliou doses bem próximas à dose letal para 50% dos animais (DL<sub>50</sub>) em torno de 5.000 mg/kg, o que não ocorreu no presente trabalho. A dose de EELr em questão (250mg/kg) foi 8 vezes menor do que a DL<sub>50</sub> encontrada pelo presente grupo de pesquisa (PESSOA, 2015). Já Sobhani *et al.* (2019) associaram o aumento de AST, mas não de ALT, a pacientes com alta carga de ferro no miocárdio, condição que, por sua vez, pode estar associada ao uso irregular de agentes quelantes. A influência do extrato sobre esta enzima

pode não estar relacionada a esta última questão, visto que EELr não apresentou esta atividade *in vitro* pelo método com o-fenantrolina (PESSOA *et al.*, 2016).

Vale ressaltar que o aumento das transaminases pode não estar associado somente ao dano celular. O aumento de transaminases pode estar relacionado com a própria farmacologia de alguns compostos, que podem atuar nas diversas funções dessas enzimas, como a gliconeogênese (KOBAYASHI; SUZUKI; SUGAI, 2020). Atividades do extrato de outra espécie da família Chrysobalanaceae já foram relacionadas a esses processos (EKAKITIE *et al.*, 2021). De acordo com Seriana *et al.* (2021), a tendência de aumento na enzima AST observada pela administração do extrato etanólico de *Azadirachta indica* A. Juss pode estar relacionada a presença de flavonoides, taninos e saponinas. Esses compostos também estão presentes na composição de EELr, talvez em concentrações suficientes para causar aumento significativo deste parâmetro.

Diante do exposto, EELr pode ser considerado seguro quanto ao dano hepático indicado pelas enzimas marcadoras avaliadas, durante o curto período administrado, corroborando com ensaio de toxicidade realizado pelo presente grupo de pesquisa anteriormente (PESSOA, 2015). A Tabela 4 resume os resultados encontrados para esta análise.

Tabela 4 - Análises hematológicas das enzimas marcadoras de dano hepático (ALT, AST, ALP).

Tratamento preventivo							
Parâmetro	ÁGUA	ASP	OME	PRE 250	PRE 500	EELr 250	EELr 500
ALT (UI/L)	129 ± 40,37	369,16 ± 99,73 *	307,16 ± 66,99 *	348,5 ± 86,32 *	279,5 ± 53,65 *	192,75± 68,28	150,16 ± 35,68
AST (UI/L)	137,25 ± 61,06	317,80 ± 86,15 *	255,6 ± 108,32	387 ± 53,87 *	375 ± 67,09 *	343,6 ± 102,53 *	242,16 ± 102,17
ALP (UI/L)	200,33 ± 13,58	241,6 ± 17	251 ± 33,70 *	218 ± 29,63	211,71 ± 54,24	212,83 ± 36,85	191,16 ± 17,84
Tratamento terapêutico							
Parâmetro	ÁGUA	ASP	POS ASP	POS 250	POS 500	EELr 250	EELr 500
ALT (UI/L)	129 ± 40,37	369,16 ± 99,73 *	167,16 ± 65,86	154,5 ± 53,10	179,8 ± 58,28	192,75± 68,28	150,16 ± 35,68
AST (UI/L)	137,25 ± 61,06	317,80 ± 86,15 *	227,75 ± 124,74	109,40 ± 53,15	262,5 ± 120,60	343,6 ± 102,53 *	242,16 ± 102,17

<b>ALP (UI/L)</b>	200,33 ± 13,58	241,6 ± 17	193,14 ± 32,88	119,33 ± 67,33 *	163 ± 22,98	212,83 ± 36,85	191,16 ± 17,84
-------------------	-------------------	---------------	-------------------	---------------------	----------------	-------------------	-------------------

Valores representados como média (DP). Asteriscos na mesma linha mostram diferença significativa ( $p < 0,05$ ) conforme ANOVA unilateral seguida de Dunnet para comparações com controle ÁGUA. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as l.i.a.; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral. ALT: alanina aminotransferase. AST: aspartato aminotransferase. ALP: fosfatase alcalina. UI/L: Unidades internacionais por litro.

### 6.5.3 Peso dos órgãos

O peso dos órgãos em relação ao peso corporal é outro parâmetro comumente utilizado para se avaliar a toxicidade de substâncias, como mostram diversos estudos (OSAGIE-EWEKA *et al.*, 2021; SALEH *et al.*, 2021). Como se trata de um parâmetro muito variável e dependente de fatores intrínsecos e extrínsecos de um indivíduo, utiliza-se a relação entre o peso dos órgãos e o peso corporal para normalizar e facilitar a avaliação entre grupos (NIROGI *et al.*, 2014).

O estômago é uma das principais vias de absorção de substâncias do trato gastrointestinal, principalmente para ácidos fracos, como o AAS (KIM, 2017). Nesse caso, observou-se que o peso relativo deste órgão no grupo lesionado pela aspirina foi menor do que o controle ÁGUA (0,66% e 0,76%, respectivamente).

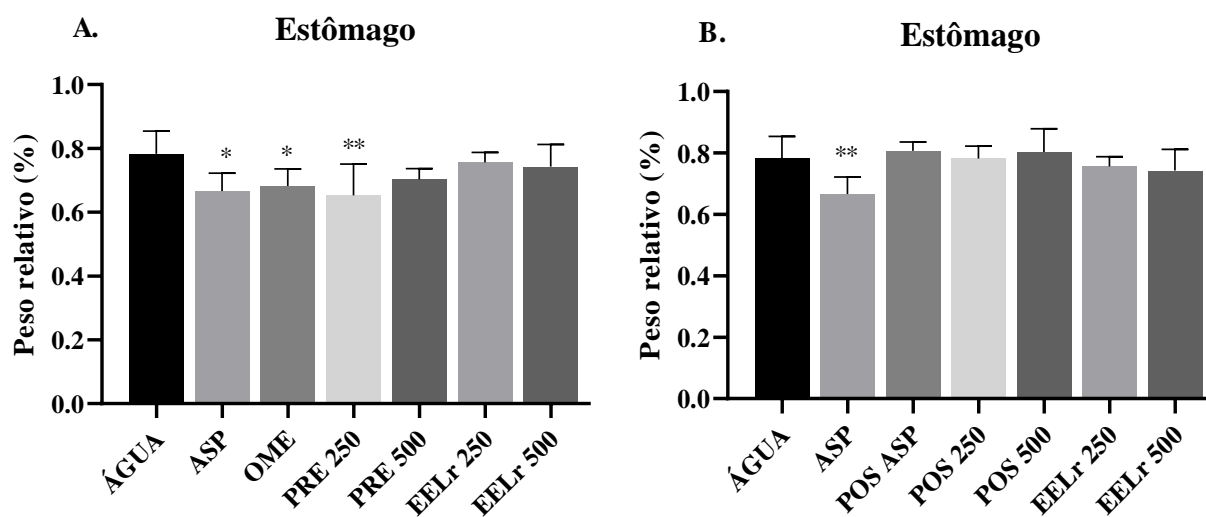
O omeprazol não melhorou este parâmetro (0,68%), assim como o extrato na dose de 250 mg/kg no tratamento preventivo (0,65%). No entanto, a dose de 500 mg/kg do EELr foi capaz de manter o peso relativo do grupo significativamente semelhante ao controle (0,7%). As doses de extrato administradas nos grupos sem indução de úlceras (EELr 250 e EELr 500) não causaram efeito significativo nesse parâmetro (0,75% e 0,74%, nesta mesma ordem) (Gráfico 8A). Já no tratamento terapêutico, observou-se que os grupos POS 250 e POS 500 recuperaram o peso relativo dos estômagos quando comparado ao grupo controle sem lesão (0,78% e 0,8%, respectivamente), porém o mesmo ocorreu para o grupo POS ASP (0,8%) (Gráfico 8B).

Ao contrário do que o observado, Bouzenna *et al.* (2019), evidenciaram aumento do peso relativo para o estômago com AAS por 4 dias consecutivos, decorrente da diminuição do peso corporal pela falta de apetite dos animais. Na presente metodologia, o período de quatro horas entre a dose única de aspirina e a eutanásia não foi suficiente para alterar o peso corporal dos camundongos desta forma. Assim, a alteração deste parâmetro está relacionada à diminuição do



peso do órgão em si, que pode ter sido causado, entre outros fatores, pela descamação de células epiteliais e mudanças na estrutura celular ocasionada pelas úlceras formadas (AMJAD; TAHIR, 2017; YASIN *et al.*, 2020). EELr pode ter influenciado na prevenção desses fatores, na dose de 500 mg/kg.

Gráfico 8 - Peso do estômago em relação ao peso corporal para o tratamento preventivo (A) e terapêutico (B) com EELr (250 e 500 mg/kg) em úlceras induzidas por aspirina.



Fonte: Dados da pesquisa. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as l.i.a.; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral. Asteriscos mostram diferença significativa (\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ), conforme ANOVA unilateral seguida de Dunnett para comparações com controle (ÁGUA). Valores dados em média (DP).

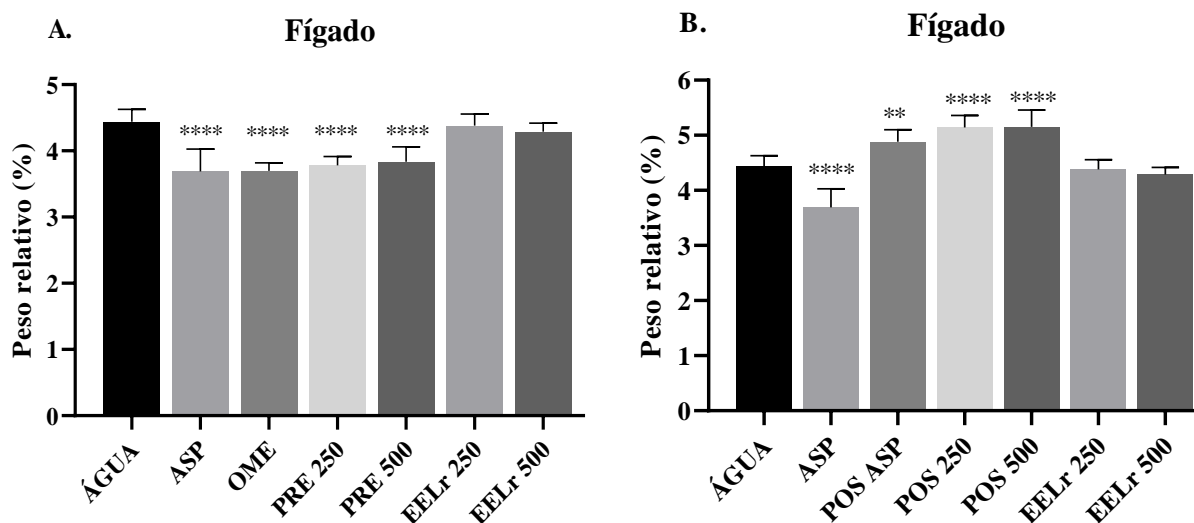
O fígado tem importante função de metabolização de substâncias, estando suscetível a estresse celular direto ou indução do sistema imunológico por parte desses compostos, o que o torna um importante alvo para análise do efeito de drogas e extratos herbáceos (SUK; KIM, 2012).

O peso relativo deste órgão também diminuiu no grupo que sofreu a ação ulcerogênica da aspirina (3,69%) em comparação ao controle não-lesionado (4,43%). A diminuição do peso relativo do fígado pode estar associada à atrofia neste órgão (BALDRICK *et al.*, 2020), a qual já foi evidenciada para aspirina, acompanhada de degeneração dos hepatócitos (BOUZENNA *et al.*, 2016). Já o extrato isolado não apresentou influência sobre o peso relativo deste órgão nas duas

doses utilizadas (4,38 e 4,28% respectivamente para 250 e 500 mg/kg). O grupo que recebeu a droga-padrão afetou este parâmetro, apresentando peso relativo igual ao grupo ASP (3,69%), assim como o extrato administrado profilaticamente (3,78 e 3,83% respectivamente para a menor e maior dose) (Gráfico 9A).

Como recurso terapêutico, observou-se que POS 250 e POS 500 se diferenciaram significativamente do grupo ÁGUA, com aumento do peso relativo do fígado (5,14 e 5,15% respectivamente). Foi evidenciado aumento também para o grupo POS ASP, mas em menor escala (4,88%) (Gráfico 9B). De acordo com Baldrick *et al.* (2020), o aumento relativo do peso do fígado pode estar relacionado à hipertrofia de hepatócitos, proveniente de uma maior carga metabólica neste órgão.

Gráfico 9 - Peso do fígado em relação ao peso corporal para o tratamento preventivo (A) e terapêutico (B) com EELr (250 e 500 mg/kg) em úlceras induzidas por aspirina.



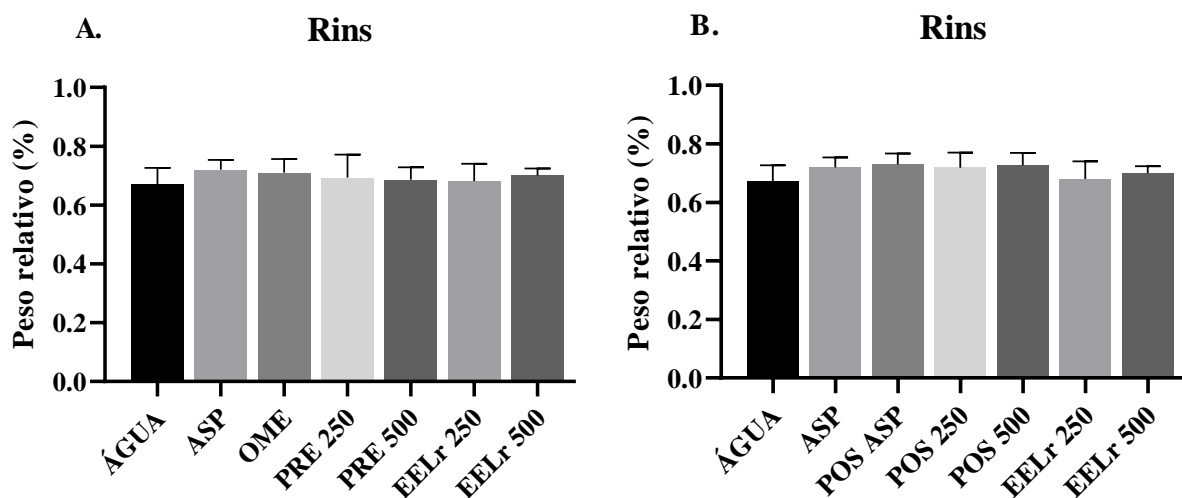
Fonte: Dados da pesquisa. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as l.i.a; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral. Asteriscos mostram diferença significativa (\*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ ), conforme ANOVA unilateral seguida de Dunnett para comparações com controle (ÁGUA). Valores dados em média (DP).

Os rins também são órgãos relativamente suscetíveis a xenobióticos, visto que participam ativamente da sua excreção (CRAIG; YANA; ZHAO, 2015) e DAINES possuem relatos de danos a esse órgão (EJAZ; BHOJANI; JOSHI, 2004). No caso da aspirina, essa toxicidade pode ser

caracterizada por disfunção mitocondrial (PLETZ *et al.*, 2021) e infiltração de células mononucleares (AMJAD *et al.*, 2019), que poderiam afetar o peso deste órgão.

Apesar disso, é comum na literatura trabalhos com DAINes em que este parâmetro não é afetado (GOMAA, 2017; MABEKU *et al.*, 2017). Foi o caso do presente trabalho, em que não foi observada diferença no peso relativo em nenhum dos grupos analisados, tanto para o grupo que recebeu somente aspirina, quanto para o tratamento preventivo e terapêutico com EELr (Figura 10A e 10B). Como diversas ervas medicinais também estão associadas à nefrotoxicidade (BROWN, 2017; CHAREN; HARBORD, 2020), o fato de que EELr não afetou este parâmetro, no período testado, é promissor. A Tabela 5 reúne os pesos relativos encontrados para todos os órgãos.

Gráfico 10 - Peso médio dos rins em relação ao peso corporal para o tratamento preventivo (A) e terapêutico (B) com EELr (250 e 500 mg/kg) em úlceras induzidas por aspirina.



Fonte: Dados da pesquisa. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as l.i.a.; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral. ANOVA unilateral seguida de Dunnett para comparações com controle (ÁGUA). Valores dados em média (DP).

Tabela 5 - Peso relativo dos órgãos dos grupos analisados para o tratamento preventivo e terapêutico com EELr.

Tratamento preventivo							
	ÁGUA	ASP	OME	PRE 250	PRE 500	EELr 250	EELr 500
<b>Peso corporal (g)</b>	28,21 ± 0,89	27,91 ± 1,26	24,35 ± 1,1	24,77 ± 2,43	24,37 ± 2,06 *	29,02 ± 1,96	26,05 ± 1,72
<b>Estômago</b>	0,216 ± 0,02	0,185 ± 0,01	0,166 ± 0,01	0,161 ± 0,02	0,170 ± 0,02	0,219 ± 0,01	0,192 ± 0,01
Absoluto (g)							
Relativo (%)	(0,76%)	(0,66%)*	(0,68%)*	(0,65%)*	(0,70%)	(0,75%)	(0,74%)
<b>Fígado</b>	1,25 ± 0,06	1,03 ± 0,11	0,90 ± 0,04	0,93 ± 0,10	0,93 ± 0,09	1,27 ± 0,11	1,11 ± 0,09
Absoluto (g)							
Relativo (%)	(4,43%)	(3,69%)*	(3,69%)*	(3,78%)*	(3,83%)*	(4,38%)	(4,28%)
<b>Rins</b>	0,189 ± 0,01	0,200 ± 0,01	0,172 ± 0,01	0,171 ± 0,02	0,166 ± 0,01	0,197 ± 0,01	0,182 ± 0,01
Absoluto (g)							
Relativo (%)	(0,67%)	(0,72%)	(0,70%)	(0,69%)	(0,68%)	(0,68%)	(0,70%)
Tratamento terapêutico							
	ÁGUA	ASP	POS ASP	POS 250	POS 500	EELr 250	EELr 500
<b>Peso corporal (g)</b>	28,21 ± 0,89	27,91 ± 1,26	23,75 ± 1,57	25,80 ± 1,11	26,58 ± 0,86	29,02 ± 1,96	26,05 ± 1,72
<b>Estômago</b>	0,216 ± 0,02	0,185 ± 0,01	0,191 ± 0,01	0,202 ± 0,01	0,213 ± 0,02	0,219 ± 0,01	0,192 ± 0,01
Absoluto (g)							
Relativo (%)	(0,76%)	(0,66%)*	(0,80%)	(0,78%)	(0,80%)	(0,75%)	(0,74%)
<b>Fígado</b>	1,25 ± 0,06	1,03 ± 0,11	1,16 ± 0,10	1,32 ± 0,09	1,36 ± 0,08	1,27 ± 0,11	1,11 ± 0,09
Absoluto (g)							
Relativo (%)	(4,43%)	(3,69%)*	(4,88%)*	(5,14%)*	(5,15%)*	(4,38%)	(4,28%)
<b>Rins</b>	0,189 ± 0,01	0,200 ± 0,01	0,173 ± 0,01	0,184 ± 0,01	0,193 ± 0,01	0,197 ± 0,01	0,182 ± 0,01
Absoluto (g)							
Relativo (%)	(0,67%)	(0,72%)	(0,72%)	(0,71%)	(0,72%)	(0,68%)	(0,70%)

Valores representados como média (DP). Asteriscos na mesma linha representam diferença significativa ( $p < 0,05$ ) por ANOVA unilateral seguida de Dunnet para comparações com ÁGUA. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as l.i.a.; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral. (g): grama. (%): porcentagem.

Além dos pesos relativos, observou-se o aspecto macroscópico dos órgãos (Figura 4). Visualmente, o fígado exibiu uma coloração marrom-avermelhada no grupo controle ÁGUA (Fig. 4A) e mais vermelho-escuro no grupo ASP (Fig. 4B). Este último, também apresentou

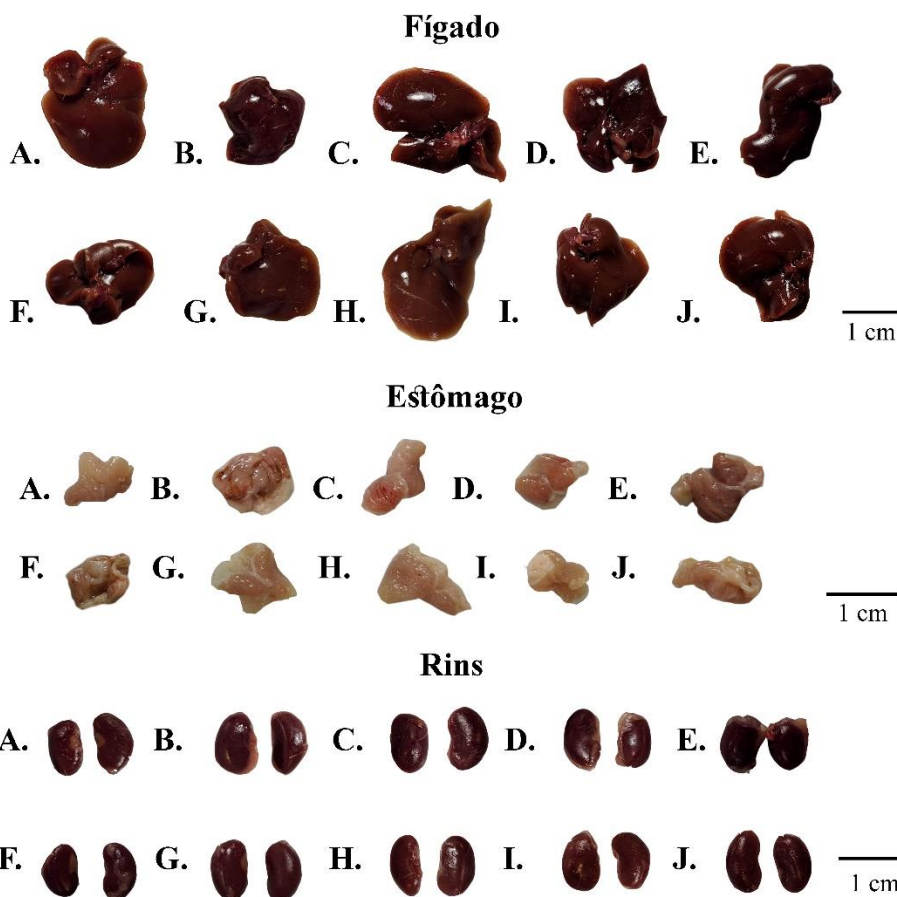
coloração mais avermelhada e escurecida no estômago com ulcerações visíveis, principalmente na região glandular. O grupo PRE 250 e PRE 500 parecem apresentar aspecto semelhante ao ASP para ambos os órgãos (Fig. 4E e 4F). Já o grupo OME apresentou coloração mais rosada no estômago, mas no fígado a aparência foi semelhante ao grupo ASP (Fig. 4D). No grupo POS ASP, observou-se ainda aparente coloração rosa-avermelhada para o estômago e avermelhada para o fígado (Fig. 4C), que não foi percebido nos grupos POS 250 e POS 500 (Fig. 4G e 4H).

A avaliação macroscópica dos estômagos do grupo ASP está de acordo com a literatura, que evidencia a presença de lesões e alteração da cor rósea normal do estômago (KULKARNI *et al.*, 2020; NUGROHO *et al.*, 2016). Com relação ao fígado, a toxicidade de outras DAINES, como o diclofenaco, pode tornar este órgão pálido e amarelado (DASS; SATTIGERI, 2018), sendo menos frequente que outras mudanças macroscópicas (TOMIC *et al.*, 2008), mas que não foi evidenciada no presente trabalho. No entanto, a cor vermelho-escura no fígado está associada à congestão (GELLER; HOROWITZ, 2014, p.13; ITONGA, 2011, p.59) e à dilatação sinusoidal (SUVERA; BAXI, 2017) e que alguns autores evidenciaram esses fatores com a administração de aspirina (ADEWOGA; SEBIOMO, 2014; BOUZENNA *et al.*, 2016). Como há trabalhos em que a alteração da cor do fígado pela aspirina não foi evidenciada (CHARLES *et al.*, 2018) e existe probabilidade de interferência luminosa nas fotografias observadas, mesmo que mínima<sup>3</sup>, não é possível afirmar que a aspirina tenha alterado este parâmetro ou, portanto, que o extrato tenha alguma ação nestes fatores.

---

<sup>3</sup> Pois foi realizada padronização: mesma fonte luminosa, em um mesmo ângulo e com mesma distância da placa de Petri à lente da câmera.

Figura 4 - Imagem representativa do aspecto macroscópico dos fígados, estômagos e rins dos animais tratados com EELr e respectivos controles.



Fonte: Elaborado pelo autor. (A) Grupo ÁGUA (controle). (B) Grupo ASP (aspirina 500 mg/kg). (C) Grupo POS ASP (controle da lesão após três dias) (D) Grupo OME (Omeprazol 20mg/kg). (E) Grupo PRE 250 (EELr 250 mg/kg preventivo). (F) Grupo PRE 500 (EELr 500 mg/kg preventivo). (G) Grupo POS 250 (EELr 250 mg/kg terapêutico). (H) Grupo POS 500 (EELr 500 mg/kg terapêutico). (I) Grupo EELr 250 (controle da menor dose da amostra). (J) Grupo EELr 500 (controle da maior dose da amostra). (cm): centímetro. Administrações por via oral.

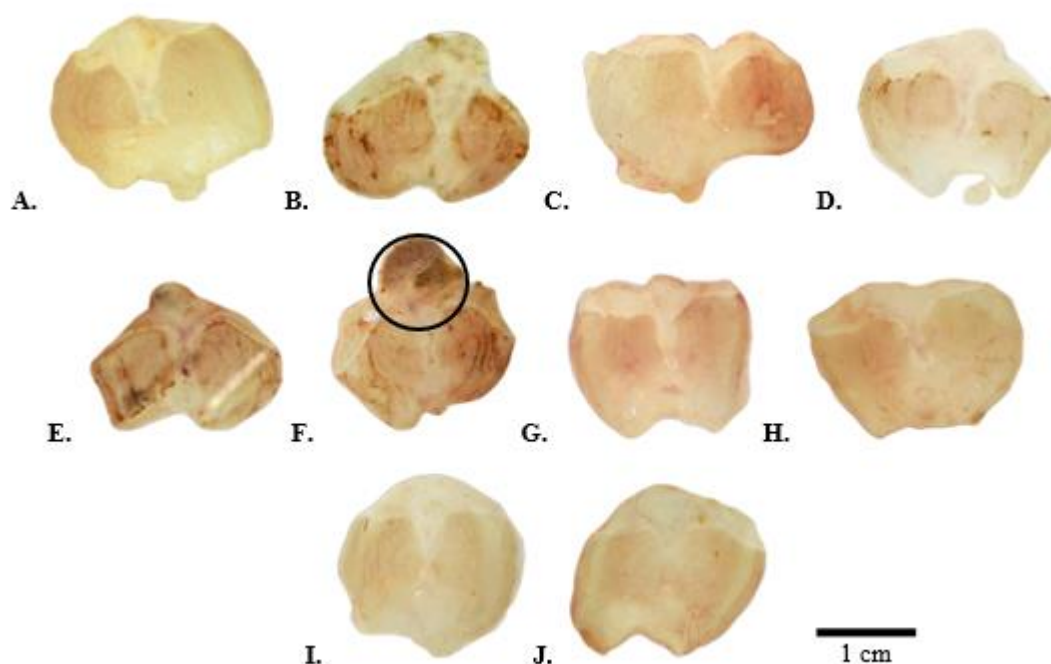
#### 6.5.4 Índice de úlceras e planimetria computadorizada

A aspirina, através de mecanismos diretos e indiretos ocasionados pela inibição de cicloxigenase, altera a hidrofobicidade da barreira ácida, diminui o fluxo sanguíneo e produção de muco, resultando em injúrias da mucosa gastrointestinal (LAVIE *et al*, 2017). Dessa forma,

foi feita avaliação das úlceras produzidas por AAS através do cálculo do índice de úlceras e da planimetria computadorizada dos estômagos dos camundongos.

Avaliando-se as imagens digitais obtidas, observou-se ulceração evidente no grupo ASP, principalmente na área glandular do estômago, ao contrário do grupo controle ÁGUA (Figura 5B e 5A, respectivamente).

Figura 5 - Aspecto macroscópico dos estômagos dos animais tratados com EELr e respectivos controles.



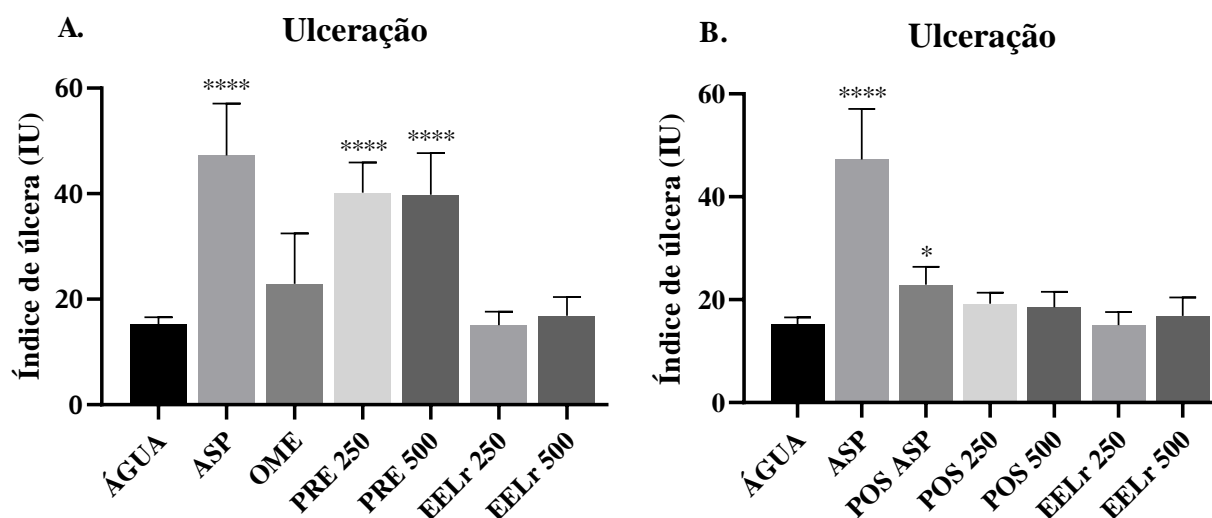
Fonte: Elaborado pelo autor. (A) Grupo ÁGUA (controle). (B) Grupo ASP (aspirina 500mg/kg). (C) Grupo POS ASP (controle da lesão após três dias) (D) Grupo OME (Omeprazol 20 mg/kg). (E) Grupo PRE 250 (EELr 250 mg/kg preventivo). (F) Grupo PRE 500 (EELr 500 mg/kg preventivo), manchas na porção não-glandular em evidência. (G) Grupo POS 250 (EELr 250 mg/kg terapêutico). (H) Grupo POS 500 (EELr 500 mg/kg terapêutico). (I) Grupo EELr 250 (controle da menor dose da amostra). (J) Grupo EELr 500 (controle da maior dose da amostra). Administrações por via oral.

O grupo OME apresenta diminuição dos pontos de úlcera e das linhas hemorrágicas (Fig. 5D). Os grupos que receberam o extrato isolado apresentaram estômagos macroscopicamente semelhantes ao controle ÁGUA (Fig. 5I e 5J). No tratamento preventivo, os estômagos dos grupos que receberam EELr demonstraram, ainda, presença das úlceras. Alguns indivíduos (n = 3) inclusive apresentaram manchas escuras na região não-glandular do estômago quando receberam 500 mg/kg de extrato seguido da aspirina (PRE 500) (Fig. 5F). Para o tratamento

terapêutico, observou-se ainda a presença de úlceras depois de três dias da administração da aspirina, em menor número, mas de maior tamanho, no grupo POS ASP (Fig. 5C), que diminuem nos grupos que receberam extrato (Fig. 5G e 5H).

O índice de úlceras é um cálculo que avalia, basicamente, a quantidade e severidade dessas injúrias, sendo uma metodologia amplamente utilizada em avaliações de gastroproteção (ROFAEIL; MOHAMED, 2020; SRIVASTAVA *et al.*, 2021). Quanto a este procedimento, o grupo ASP apresentou maior número de úlceras (47,26) do que o grupo controle ÁGUA (15,24) (Gráfico 11A), evidenciando sua atividade ulcerogênica.

Gráfico 11 - Efeito do tratamento preventivo (A) e tratamento terapêutico (B) com EELr sobre o índice de úlceras provocadas por aspirina.



Fonte: Dados da pesquisa. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as l.i.a.; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral. Asteriscos mostram diferença significativa (\* =  $p < 0,05$ ; \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ ), conforme ANOVA unilateral seguida de Dunnett para comparações com controle (ÁGUA). Valores dados em média (DP).

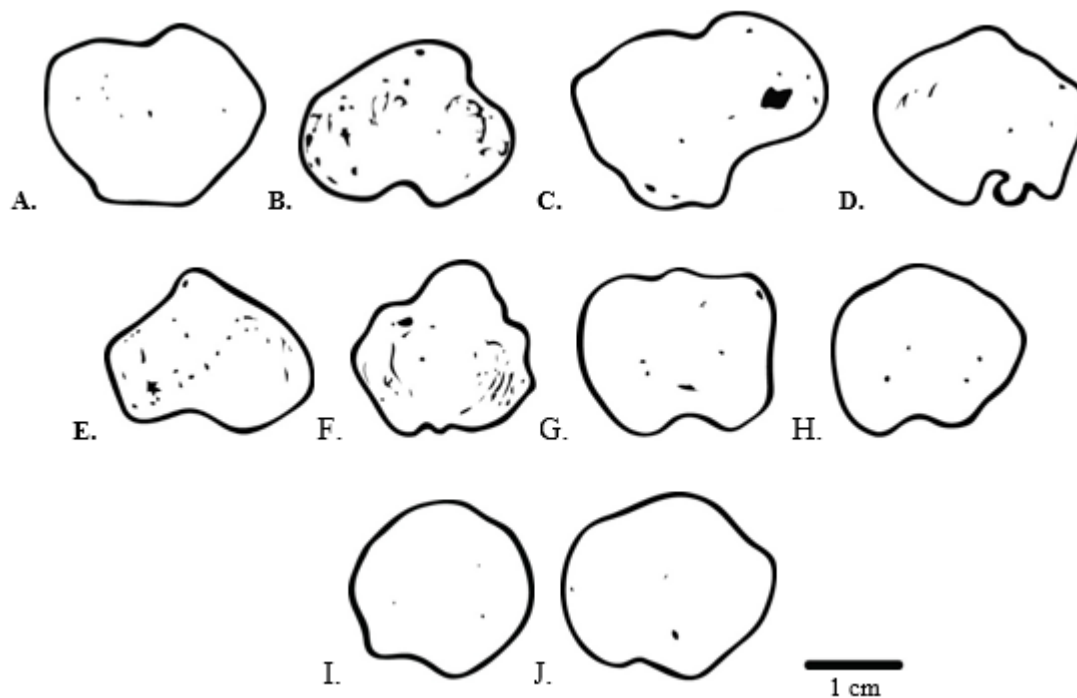
O omeprazol, como dito anteriormente, foi solubilizado em bicarbonato de sódio, mas não foi considerado necessário um grupo controle para essa adição, visto que esse método já é utilizado em procedimentos hospitalares, sem prejuízo na atividade gastroprotetora (RAHIĆ *et al.*, 2020; BOUSSERY *et al.*, 2011). De fato, esta droga conseguiu diminuir o índice de úlceras provocado por ácido acetilsalicílico (22,91) de forma significativa (Gráfico 11A).



O extrato no tratamento preventivo levou a menos úlceras nos estômagos (40,21 e 39,78, respectivamente para a menor e maior dose), mas permaneceu significativamente diferente do grupo não lesionado (Gráfico 11A). Para o tratamento terapêutico, percebeu-se que o índice de úlcera no grupo POS ASP diminuiu (22,94), representando a resposta fisiológica do corpo à lesão, mas permaneceu significativamente diferente do grupo da ÁGUA. Já os extratos reduziram o número de lesões o suficiente para se igualar a este grupo controle (19,2 e 18,53, respectivamente para POS 250 e POS 500) (Gráfico 11B).

Além do índice de úlceras, realizou-se também a metodologia de planimetria computadorizada, através do desenho digital das fotografias obtidas (Figura 6). A planimetria digital é um método rápido e prático para avaliar a extensão de uma ulceração em vários casos em que esta ocorre, como no trato gastrointestinal (MAGIEROWSKI *et al.*, 2017; OIEN *et al.*, 2002; SIMPSON *et al.* 2018).

Figura 6 - Ilustrações confeccionadas para o cálculo de área ulcerada nos estômagos dos animais tratados.

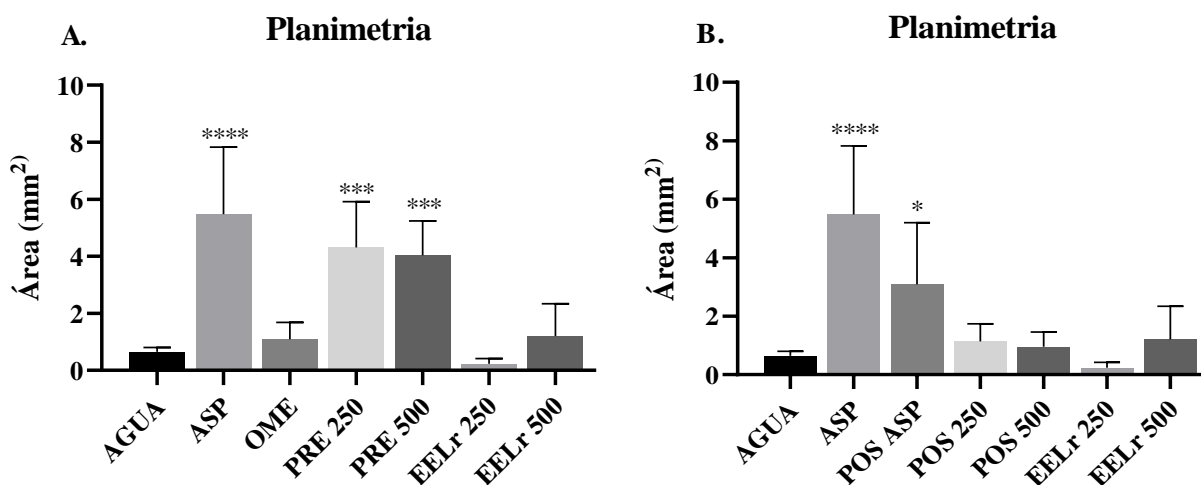


Fonte: Elaborado pelo autor. (A) Grupo ÁGUA (controle). (B) Grupo ASP (aspirina 500 mg/kg). (C) Grupo POS ASP (controle da lesão após três dias) (D) Grupo OME (Omeprazol 20 mg/kg). (E) Grupo PRE 250 (EELr 250 mg/kg preventivo). (F) Grupo PRE 500 (EELr 500 mg/kg preventivo). (G) Grupo POS 250 (EELr 250 mg/kg

terapêutico). (H) Grupo POS 500 (EELr 500 mg/kg terapêutico). (I) Grupo EELr 250 (controle da menor dose da amostra). (J) Grupo EELr 500 (controle da maior dose da amostra). Administrações por via oral.

Para esta metodologia, considerou-se principalmente a área glandular do estômago, onde está localizada a maioria das lesões, e ignorou-se a presença da extensa mancha escura no fundo desse órgão no grupo PRE 500 ( $n = 3$ ), visto que alteraria a média geral do grupo. Assim, observou-se que a aspirina ocasionou úlceras em áreas extensas ( $5,47 \text{ mm}^2$ ) no grupo em que foi administrada, comparado ao controle ÁGUA ( $0,64 \text{ mm}^2$ ). A droga-padrão conseguiu minimizar esse dano ( $1,08 \text{ mm}^2$ ) (Gráfico 12A), corroborando com o relato de que o mecanismo de ação através da inibição de bombas de prótons é o mais eficiente para prevenção de úlceras provocadas por aspirina (FOOK–HONG *et al.*, 2010).

Gráfico 12 - Efeito do tratamento preventivo (A) e tratamento terapêutico (B) com EELr sobre a área ulcerada decorrente da aspirina.



Fonte: Dados da pesquisa. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as l.i.a.; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral. Asteriscos mostram diferença significativa (\* =  $p < 0,05$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ ), conforme ANOVA unilateral seguida de Dunnett para comparações com controle (ÁGUA). Valores dados em média (DP).

No tratamento preventivo, ambas as doses de extrato não protegeram o estômago de forma a se igualar significativamente ao controle sem lesão ( $4,31$  e  $4,03 \text{ mm}^2$ , nesta ordem para 250 e 500 mg/kg). Vale ressaltar ainda que o extrato, nas concentrações utilizadas, não causa lesões gástricas significativas, como visualizado nos seus respectivos grupos controle ( $0,23$  e  $1,20 \text{ mm}^2$ ) (Gráfico 12A).

Para o tratamento terapêutico, observa-se uma diminuição na área ulcerada para o grupo controle POS ASP (3,08 mm<sup>2</sup>), evidenciando a capacidade do organismo de gerenciar lesões. Porém, a redução em POS ASP foi consideravelmente menor do que a de EELr (1,13 e 0,95 mm<sup>2</sup> para 250 e 500 mg/kg), que se igualou significativamente ao grupo ÁGUA (Gráfico 12B).

Quando se avaliaram as porcentagens de proteção no índice de úlceras, o omeprazol apresentou 51,51% de proteção. O extrato no tratamento preventivo resultou em apenas 14,92 e 15,82% menos úlceras (250 e 500 mg/kg, resp.), não se igualando ao grupo ÁGUA (Tabela 6).

Tabela 6 - Índice de úlcera, área ulcerada e porcentagens de proteção para o tratamento preventivo e terapêutico com EELr sobre a ação ulcerogênica da aspirina.

Tratamento preventivo							
	ÁGUA	ASP	OME	PRE 250	PRE 500	EELr 250	EELr 500
<b>Índice de úlcera</b>	15,24 ± 1,32	47,26 ± 9,84*	22,91 ± 9,54	40,21 ± 5,71*	39,78 ± 7,90*	15,08 ± 2,53	16,85 ± 3,56
<b>Proteção (%)</b>			51,51% •	14,92% •	15,82% •		
<b>Área ulcerada (mm<sup>2</sup>)</b>	0,64 ± 0,15	5,47 ± 2,34*	1,08 ± 0,59	4,31 ± 1,60*	4,03 ± 1,20*	0,234 ± 0,18	1,20 ± 1,13
<b>(%)</b>	0,26 ± 0,04	1,99 ± 1,10*	0,43 ± 0,24	1,87 ± 0,58*	1,83 ± 0,55*	0,08 ± 0,06	0,44 ± 0,41
Tratamento terapêutico							
	ÁGUA	ASP	POS ASP	POS 250	POS 500	EELr 250	EELr 500
<b>Índice de úlcera</b>	15,24 ± 1,32	47,26 ± 9,84*	22,94 ± 3,45*	19,2 ± 2,16	18,53 ± 3,0 #	15,08 ± 2,53	16,85 ± 3,56
<b>Proteção (%)</b>			51,45% •	59,37% • 16,31% ■	60,78% • 19,21% ■		
<b>Área ulcerada (mm<sup>2</sup>)</b>	0,64 ± 0,15	5,47 ± 2,34*	3,08 ± 2,11*	1,13 ± 0,60 #	0,95 ± 0,50 #	0,234 ± 0,18	1,20 ± 1,13
<b>(%)</b>	0,26 ± 0,04	1,99 ± 1,10*	1,30 ± 0,85*	0,48 ± 0,24 #	0,41 ± 0,25 #	0,08 ± 0,06	0,44 ± 0,41

Valores representam o índice de úlcera (IU = NU+SU+PU x 10<sup>-1</sup>), média (DP). Asteriscos (\*) na mesma linha representam diferença significativa (p < 0,05) por ANOVA seguido de Dunnet para comparações com ÁGUA e (#) com POS ASP. (●) representa cálculo da porcentagem em relação ao grupo ASP e (■) o cálculo em relação ao grupo POS ASP. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a.); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as l.i.a.; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral.

Para o tratamento terapêutico, POS 250 e POS 500 apresentaram 59,37 e 60,78% de proteção, respectivamente, em relação ao grupo ASP. Essa porcentagem de proteção não se deve majoritariamente à presença do extrato no organismo, já que POS ASP apresentou 51,45% menos úlceras sem interferência de substâncias exógenas. É possível afirmar, no entanto, que o extrato auxiliou em parte, pois 500 mg/kg de EELr contribuiu com 19,21%, diferenciando-se significativamente do grupo POS ASP (Tabela 6).

Para a planimetria, buscou-se avaliar a porcentagem de área ulcerada em relação à área total do estômago, visto que houve variação no tamanho destes órgãos entre os grupos analisados. Ainda assim, os grupos que receberam o extrato de forma terapêutica demonstraram porcentagens menores de área acometida por lesões (0,48 e 0,41% para 250 e 500 mg/kg) do que o grupo da lesão ASP (1,99%) e o grupo POSASP (1,30%) (Tabela 6).

#### **6.5.5. Histologia**

Além da avaliação macroscópica, geralmente são realizadas análises microscópicas em modelos animais de úlcera gástrica (SIMÕES *et al.*, 2019). Na presente metodologia, os tecidos dos estômagos de três animais foram separados aleatoriamente, após cortes necessários para realização dos ensaios bioquímicos, e enviados para preparação das lâminas histológicas. Para cada grupo, duas lâminas foram preparadas para observação e análise em microscópio óptico.

A úlcera induzida por aspirina provoca, entre outras alterações, rupturas no epitélio, congestão, vasodilatação e hemorragias nas camadas externas e internas (AL-TIMIMI, 2020). De fato, observou-se no grupo ASP congestão discreta e moderada, juntamente com infiltrado de células inflamatórias, na mucosa e submucosa, respectivamente. Edema e hemorragias também foram observados, restritos à submucosa. A droga-padrão foi eficiente na recuperação dos estômagos, visto que a maioria dos sinais histológicos de úlcera não foi encontrada, restando apenas a permanência de células inflamatórias na camada mais interna (Tabela 7).

Para o extrato, observou-se que, isoladamente, as doses utilizadas apresentaram sinais como congestão, edema e inflamação. Nesse quesito, os próprios componentes bioativos de plantas medicinais podem torná-las potencialmente tóxicas (MENSAH *et al.*, 2019), visto que compostos fenólicos possuem dualidade entre ação antioxidante e pro-oxidante, dependendo de

uma série de fatores (CASTANEDA-ARRIAGA *et al.*, 2018), o que pode ter culminado nos sinais visualizados. No entanto, vale ressaltar que, ao contrário da aspirina, o uso de EELr não ocasionou úlceras e preservou o epitélio de revestimento do estômago, além de não afetar outros parâmetros analisados no presente trabalho e já possuir avaliação toxicológica descrita na literatura (PESSOA *et al.*, 2016) (Tabela 7).

Tabela 7 - Avaliação dos parâmetros histológicos em mucosa e submucosa do estômago de camundongos exposto a EELr em tratamento preventivo e terapêutico.

<b>Tratamento preventivo</b>							
	<b>ÁGUA</b> (M   SM)	<b>ASP</b> (M   SM)	<b>OME</b> (M   SM)	<b>PRE 250</b> (M   SM)	<b>PRE 500</b> (M   SM)	<b>EELr 250</b> (M   SM)	<b>EELr 500</b> (M   SM)
<b>Congestão</b>	-   -	+   ++	-   -	-   -	+   -	+   -	+   -
<b>Edema</b>	-   -	-   +	-   -	+   +	+   +	+   -	+   +
<b>Hemorragia</b>	-   -	-   +	-   -	-   -	-   -	-   -	-   +
<b>Células inflamatórias</b>	-   -	+   +	-   +	-   +	+   +	++   +	+   ++
<b>Preservação do epitélio de revestimento</b>	S	N	S	S	S	S	S
<b>Tratamento terapêutico</b>							
	<b>ÁGUA</b> (M   SM)	<b>ASP</b> (M   SM)	<b>POS ASP</b> (M   SM)	<b>POS 250</b> (M   SM)	<b>POS 500</b> (M   SM)	<b>EELr 250</b> (M   SM)	<b>EELr 500</b> (M   SM)
<b>Congestão</b>	-   -	+   ++	-   -	+   ++	++   -	+   -	+   -
<b>Edema</b>	-   -	-   +	-   -	++   +	++   -	+   -	+   +
<b>Hemorragia</b>	-   -	-   +	-   -	+   -	-   -	-   -	-   +
<b>Células inflamatórias</b>	-   -	+   +	++   ++	++   +++	+++   ++	++   +	+   ++
<b>Preservação do epitélio de revestimento</b>	S	N	N	S	N*	S	S

(M): Mucosa; (SM): Submucosa; (-): Negativo; (+): Discreto; (++) Moderado; (+++) Intenso; (S): Sim; (N): Não; (N\*): Resposta intensa. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as l.i.a.; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral.

Com relação aos tratamentos, observou-se que o extrato na dose de 250 mg/kg administrado antes da indução de úlceras por aspirina, impediu a formação de congestão e hemorragias, além de restringir o infiltrado de células inflamatórias à camada submucosa. A dose de 500 mg/kg foi menos eficiente, mas ainda controlou a hemorragia. Savaringal e Sanalkumar (2018), ao analisar o extrato de açafrão-da-terra (*Curcuma longa*), observaram que as doses de 250 mg/kg e 500 mg/kg não diminuíram o índice de úlceras induzidas por aspirina, mas promoveram diminuição dose-dependente de hemorragia e congestão, semelhante ao encontrado no presente trabalho.

O grupo controle da resposta fisiológica independente (POS ASP) evidenciou que, após três dias, o corpo já consegue reverter a maioria dos sinais patológicos de úlcera, permanecendo apenas com a presença de células inflamatórias ainda no local, no entanto não demonstrou preservação do epitélio de revestimento.

Para o tratamento terapêutico, o EELr apresentou de moderada à intensa congestão, edema e células inflamatórias, mas na dose de 250 mg/kg foi efetivo em preservar o epitélio de revestimento. Já o grupo que recebeu extrato na maior dose (500 mg/kg) demonstrou intensa destruição do epitélio de revestimento. De acordo com Tarnawski *et al.* (2007), úlceras podem apresentar sinais histopatológicos, como presença de macrófagos e linfócitos, mesmo estando clinicamente curadas. Resultado semelhante foi observado para a dose de 500 mg/kg do extrato etanólico de quiabo (*Abelmoschus esculentus*), que diminuiu o índice de úlceras, apresentando ainda sinais de congestão e de células inflamatórias (YASIN *et al.*, 2020) (Tabela 7).

Mesmo assim, quando se considera que o número amostral dessa análise foi inferior ao do índice de úlceras do grupo, há possibilidade de estas observações serem decorrentes da fisiologia individual do animal analisado, já que diferentes níveis de úlceras podem ser formadas em um mesmo grupo, mesmo recebendo a mesma dosagem, com indivíduos expressando úlceras mais severas ou até com nenhuma úlcera formada (KYAW *et al.*, 2018).

#### **6.5.6 Análises bioquímicas**

Vários estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que analgésicos podem causar toxicidade, evidenciada pelo aumento de espécies reativas de oxigênio e malonaldeído, assim como depleção de enzimas como catalase (CAT) e Superóxido Dismutase (SOD) (OZBEK, 2012). A aspirina,

além dos efeitos já mencionados, aumenta a geração de radicais livres e dano celular (LAVIE *et al.*, 2017). Assim, esses e outros parâmetros foram avaliados, tanto para o estômago como para o fígado.

#### 6.5.6.1 Análises bioquímicas do estômago

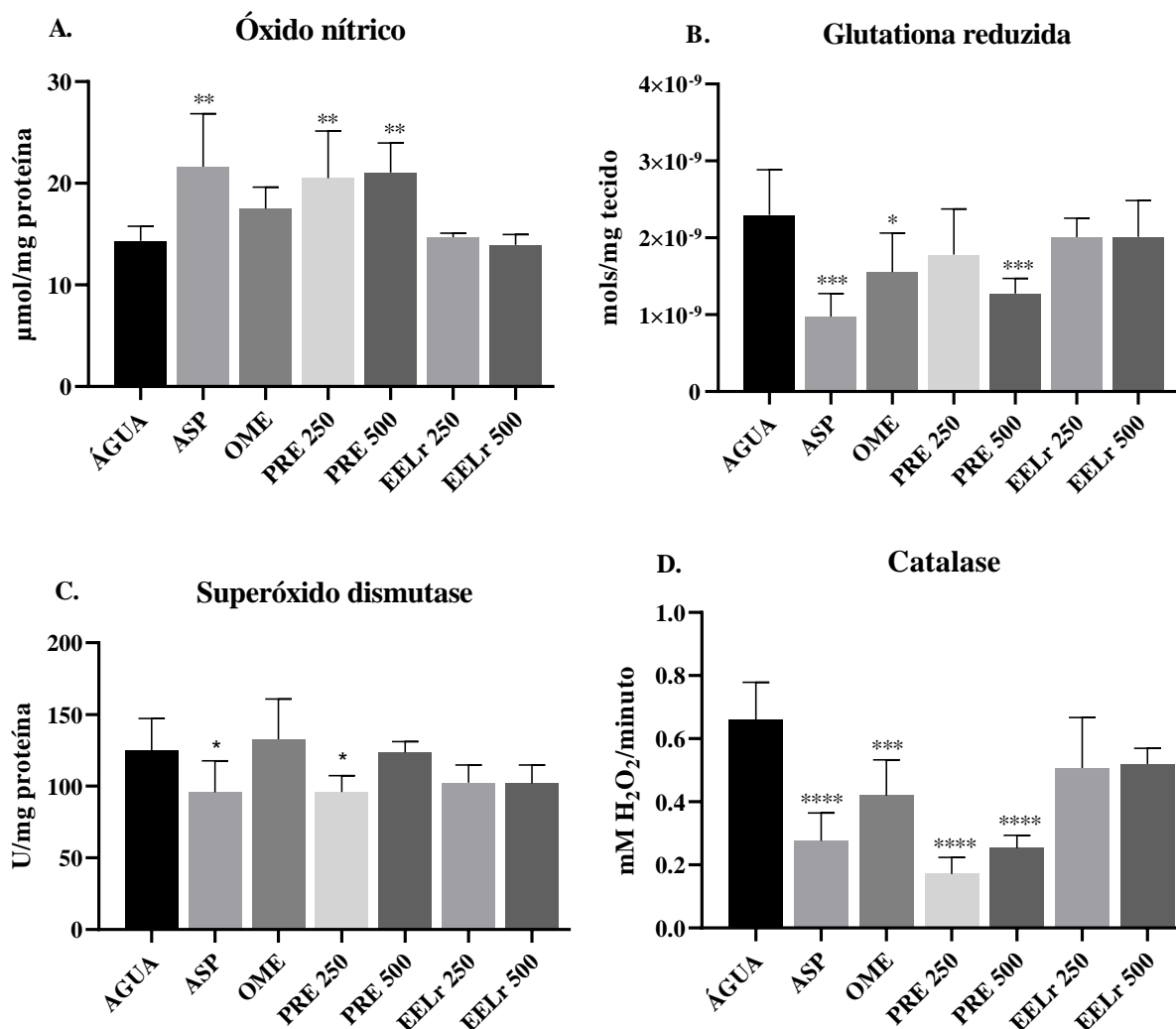
A aspirina aumentou os níveis de óxido nítrico (21,63  $\mu\text{mol}$  de  $\text{NaNO}_2/\text{mg}$  de proteína), diminuiu os níveis de GSH ( $0,97 \times 10^{-9}$  mols GSH/mg de tecido), de SOD (95,82 U/mg de proteína) e a atividade da enzima catalase no estômago (0,27 mM de  $\text{H}_2\text{O}_2$  por minuto) quando seus resultados foram comparados com os dados do controle ÁGUA (14,33  $\mu\text{mol}$  de  $\text{NaNO}_2/\text{mg}$  de proteína,  $2,29 \times 10^{-9}$  mols GSH /mg, 124,92 U/mg de proteína e 0,66 mM  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{min}$ , respectivamente) (Gráfico 13 e 14).

O omeprazol diminuiu, de forma significativa, os níveis de óxido nítrico (17,50  $\mu\text{mol}/\text{mg}$ ) e aumentou os níveis de superóxido dismutase (127,44 U/mg), mas não apresentou aumento para GSH e catalase ( $1,55 \times 10^{-9}$  mols/mg de tecido e 0,41 mM  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{min}$ , resp.). O extrato, quando administrado isoladamente nas doses de 250 e 500 mg/kg, não alterou nenhum desses parâmetros de forma significativa (NO: 14,70 e 13,93  $\mu\text{mol}$  de  $\text{NaNO}_2/\text{mg}$  de proteína, GSH: 2,00 e  $2,01 \times 10^{-9}$  mols GSH/mg de tecido, SOD: 102,39 e 101,95 U/mg de proteína, CAT: 0,50 e 0,51 mM  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{min}$ , respectivamente para a menor e maior dose de EELr em cada parâmetro).

O tratamento preventivo com o extrato não impediu, de maneira significativa, o aumento dos níveis de óxido nítrico (19 e 21,05  $\mu\text{mol}/\text{mg}$  em PRE 250 e PRE 500) (Gráfico 13A). Para GSH, 250 mg/kg de EELr conseguiu prevenir a diminuição dos níveis de GSH de forma significativa ( $1,78 \times 10^{-9}$  mols/mg) em relação ao controle água, mas a dose de 500 mg/kg não teve o mesmo efeito nesse quesito ( $1,27 \times 10^{-9}$  mols/mg) (Gráfico 13B).

Em relação à SOD, observou-se uma inversão do que foi encontrado para a glutathiona reduzida, com a maior dose do extrato mantendo os níveis de SOD após administração da aspirina (123,43 U/mg) e a menor dose apresentando baixos níveis da enzima em relação ao controle sem lesão (95,95 U/mg) (Gráfico 13C). Por fim, a prevenção pelo extrato não influenciou na atividade da catalase nesse órgão (0,17 e 0,25 mM  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{min}$  para a menor e maior dose, nesta ordem) (Gráfico 13D).

Gráfico 13 - Marcadores de estresse oxidativo no estômago dos grupos que receberam EELr para tratamento preventivo contra úlceras induzidas por aspirina.



Fonte: Dados da pesquisa. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); ASP: aspirina (500 mg/kg); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral. Asteriscos mostram diferença significativa (\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ ), conforme ANOVA unilateral seguida de Dunnett para comparações com controle (ÁGUA). Valores dados em média (DP).

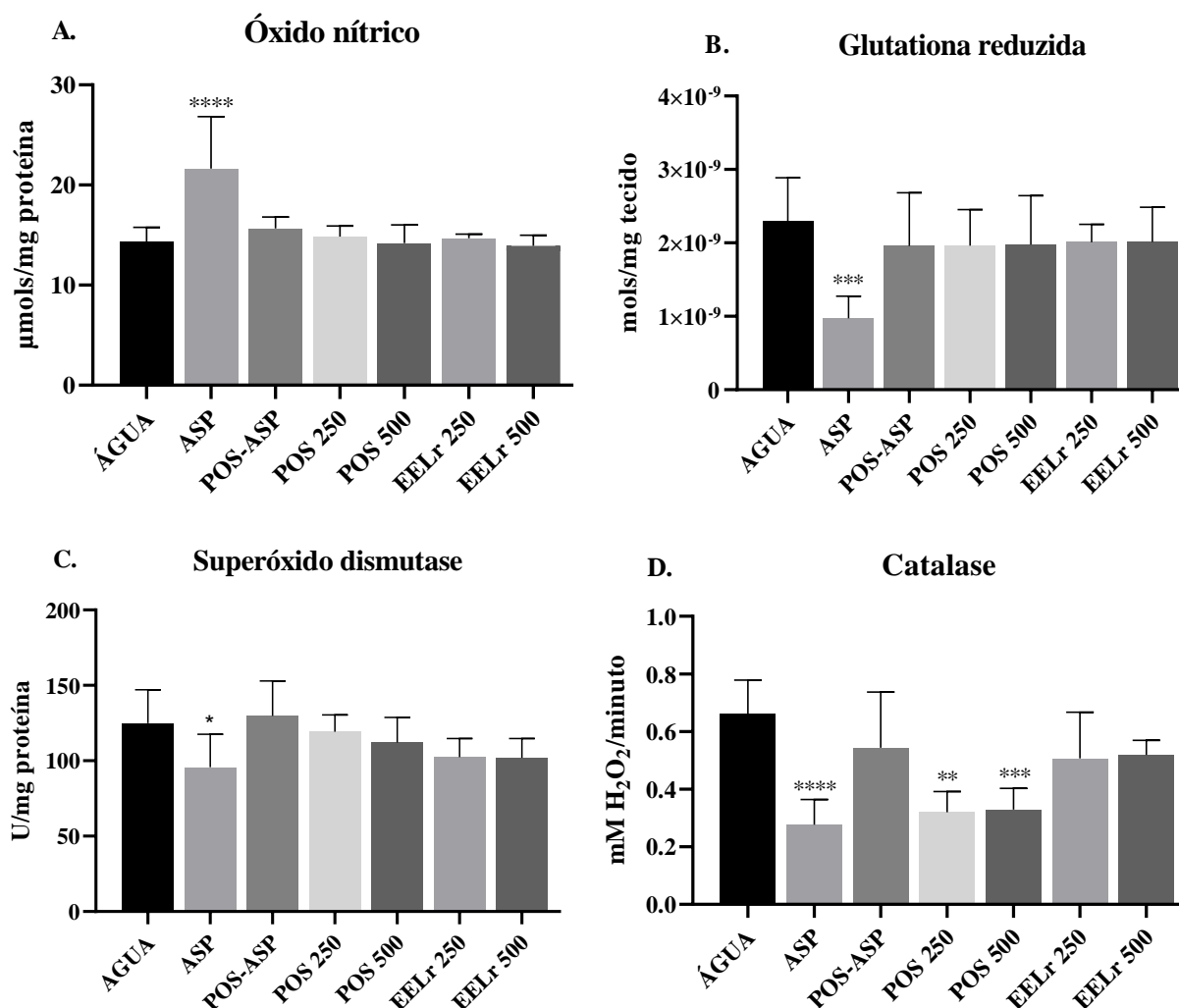
Para a terapêutica, os grupos que receberam o extrato apresentaram níveis basais de óxido nítrico (14,85 e 14,19  $\mu\text{mol/mg}$  para 250 e 500 mg/kg), mas o grupo POS ASP também (15,67  $\mu\text{mol/mg}$  de proteína) (Gráfico 14A). O mesmo ocorreu para GSH e SOD (1,96 e 1,97  $\times 10^{-9}$  mols GSH/mg de tecido e 119,20 e 107,50 U/mg de proteína, para menor e maior dose): o extrato não contribui para uma melhor terapêutica frente à lesão de aspirina do que a que o corpo



normalmente já estabelece sem interferência externa (POS ASP:  $1,95 \cdot 10^{-9}$  mols/mg e 129,79 U/mg, respectivamente para GSH e SOD) (Gráfico 14B e 14C).

No entanto, os extratos parecem exercer influência negativa para catalase quando dado após aspirina, visto que no grupo POSASP essa atividade enzimática voltou aos níveis normais (0,54 mM  $H_2O_2$ /min) mas os grupos-teste permaneceram com baixa atividade desta enzima nas duas doses utilizadas (0,31 e 0,32 mM  $H_2O_2$ /min) (Gráfico 14D).

Gráfico 14 - Marcadores de estresse oxidativo no estômago dos grupos que receberam EELr para tratamento terapêutico contra úlceras induzidas por aspirina.



Fonte: Dados da pesquisa. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as lesões induzidas por aspirina; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias). Administrações por via oral. Asteriscos mostram diferença significativa (\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ ), conforme ANOVA unilateral seguida de Dunnett para comparações com controle (ÁGUA). Valores dados em média (DP).

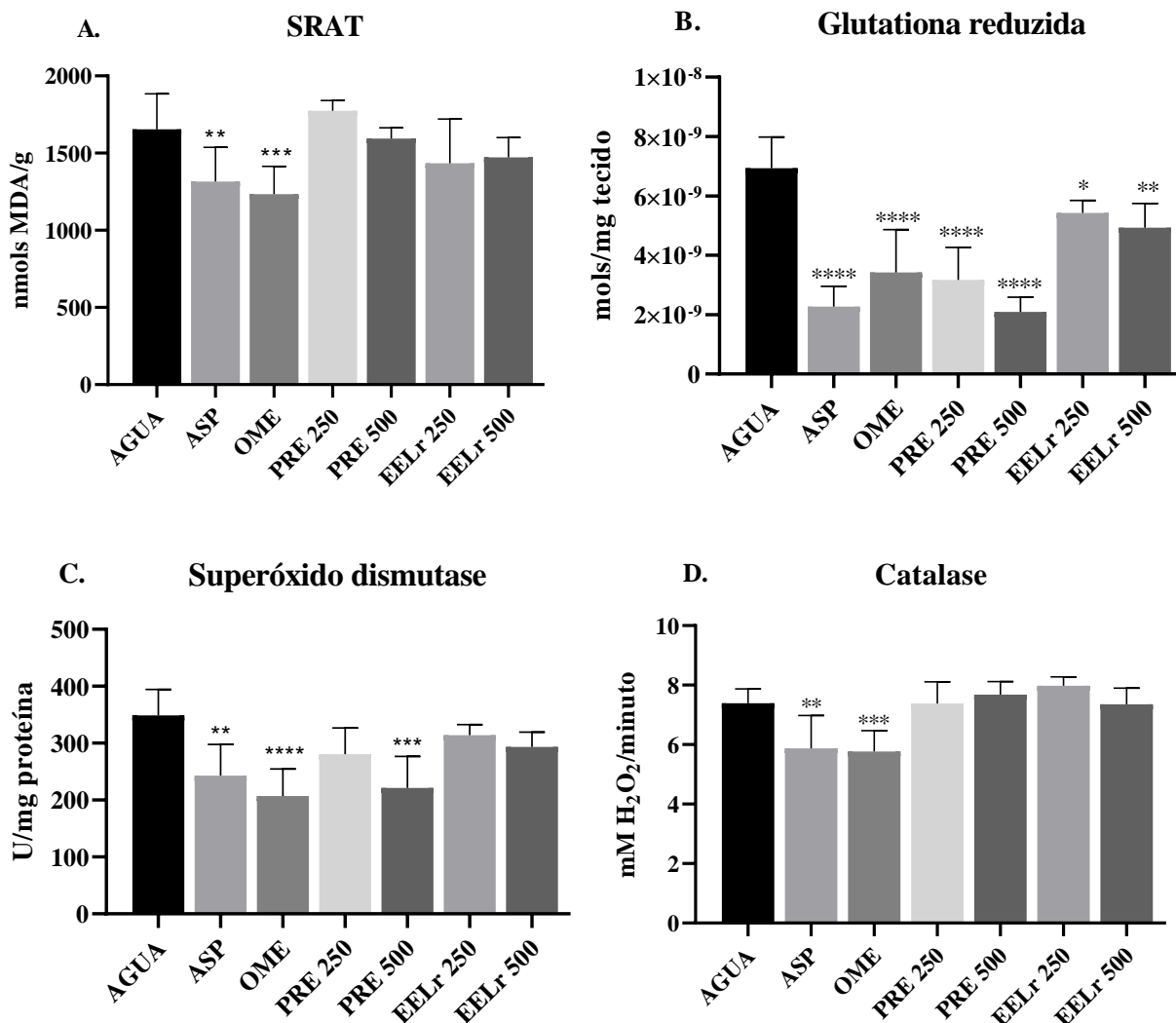
### 6.5.6.2 Análises bioquímicas do fígado

Para o fígado, observou-se que a aspirina diminuiu os níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (SRAT) nesse órgão (1.316,14 nmols de MDA/g de tecido), assim como para GSH ( $2,27 \times 10^{-9}$  mols GSH/mg de tecido), SOD (242,81 U/mg de proteína) e catalase (5,87 mM  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{min}$ ), apresentando valores menores do que o controle ÁGUA para todos os marcadores analisados (MDA: 1.654,73 nmols/g), GSH:  $6,93 \times 10^{-9}$  mols/mg, SOD: 348,64 U/mg de proteína e CAT: 7,38 mM  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{min}$ ) (Gráficos 15 e 16).

O omeprazol, por sua vez, não exerceu influência sobre nenhuma das análises bioquímicas realizadas no fígado (MDA: 1.233,88 nmols de MDA/g de tecido, GSH:  $3,42 \times 10^{-9}$  mols/mg, SOD: 206,89 U/mg de proteína e CAT: 5,76 mM  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{min}$ ). Quanto às dosagens para os grupos EELr 250 e EELr 500, estas não apresentaram alteração significativa nos níveis basais de MDA (1.434,25 e 1.473,13 nmols de MDA/g de tecido, resp.), SOD (313,92 e 293,28 U/mg) e catalase (7,97 e 7,35 mM  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{min}$ ). No entanto, o extrato isolado apresentou níveis significativamente menores de GSH ( $5,42$  e  $4,92 \times 10^{-9}$  mols/mg, para 250 e 500 mg/kg).

Quando a aspirina foi administrada nos grupos que receberam o extrato de modo preventivo, os níveis de MDA não apresentaram alteração quando comparado aos do controle ÁGUA (1.774,99 e 1.594,36 nmols de MDA/g de tecido, para EELr nas doses de 250 mg/kg e 500 mg/kg) (Gráfico 15A), assim como sobre a enzima catalase (7,38 e 7,67 mM  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{min}$ , resp.) (Gráfico 15D). Além disso, o extrato na menor dose, 250 mg/kg, exerceu alguma influência na manutenção dos níveis de SOD hepáticos após administração da aspirina (280,74 U/mg de proteína) (Gráfico 15C). A glutaciona reduzida foi o único parâmetro em que o extrato não exerceu efeito sobre a ação da aspirina no fígado ( $2,09$  e  $3,16 \times 10^{-9}$  mols/mg, para PRE 250 e PRE 500) (Gráfico 15B).

Gráfico 15 - Marcadores de estresse oxidativo no fígado dos grupos que receberam EELr para tratamento preventivo contra úlceras induzidas por aspirina.

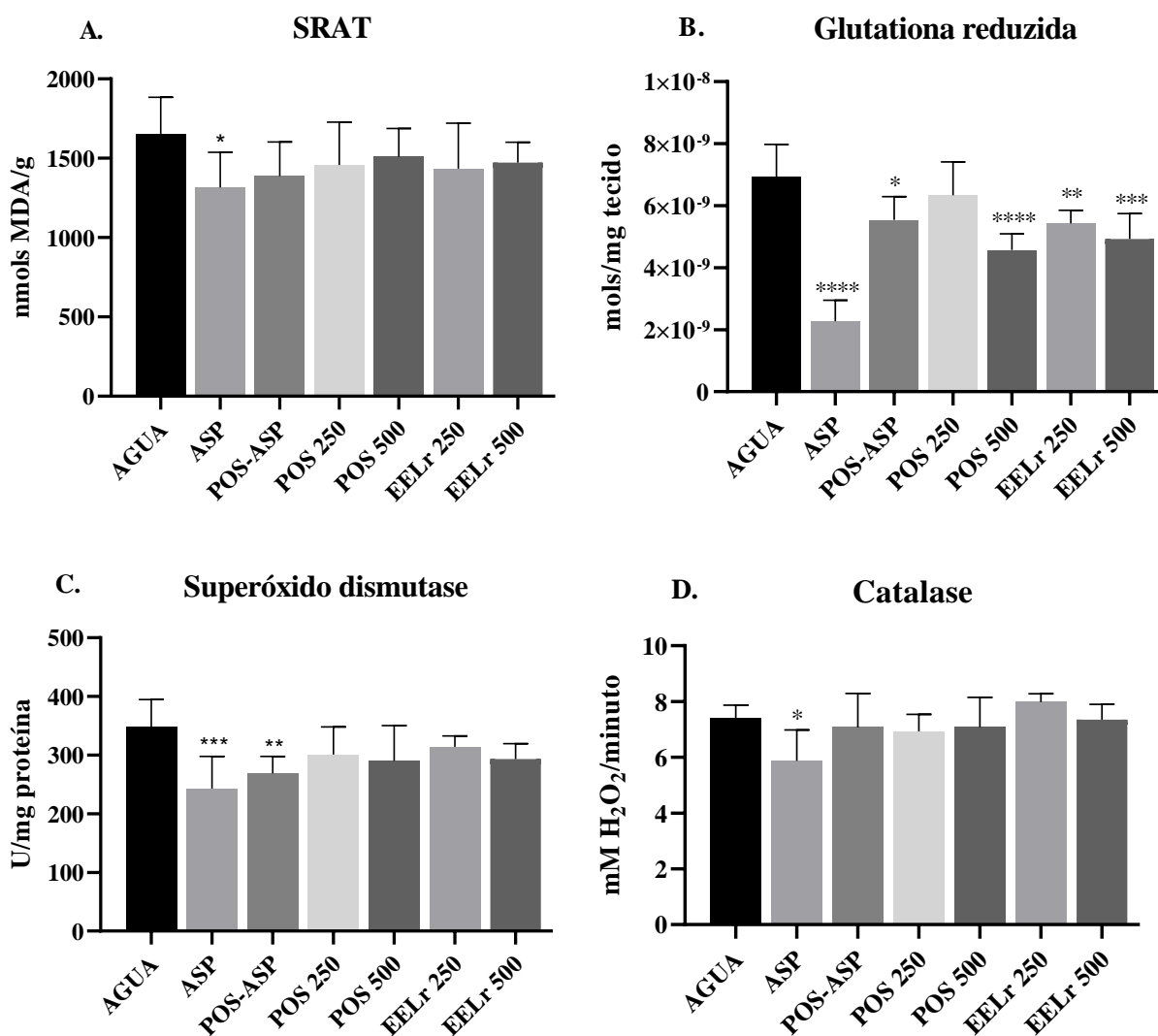


Fonte: Dados da pesquisa. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); ASP: aspirina (500 mg/kg); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral. SRAT: Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. Asteriscos mostram diferença significativa (\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ ), conforme *one way* ANOVA seguido de Dunnett para comparações com controle (ÁGUA). Valores dados em média (DP).

Após três dias da aplicação da aspirina, os níveis de todos os parâmetros avaliados tendem a retornar à normalidade, sem interferência, como visto no grupo POS ASP (MDA: 1.388,11 nmols de MDA/g de tecido, GSH:  $5,53 \times 10^{-9}$  mols/mg, SOD: 268,67 U/mg de proteína e CAT: 7,06 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/min) (Gráfico 16). No entanto, observa-se que, para GSH e SOD, esse grupo permanece significativamente diferente do grupo ÁGUA. Nesse quesito, o extrato teve influência

positiva nesses parâmetros, se igualando aos dados do controle sem lesão para SOD (300,89 e 289,92 U/mg de proteína para a menor e maior dose) e GSH ( $6,33 \times 10^{-9}$  mols/mg para a dose de 250 mg/kg) (Gráfico 16C e 16B). Apesar dos grupos que receberam o extrato apresentarem níveis próximos ao controle ÁGUA para os demais parâmetros (MDA: 1.457,04 e 1509,51 nmols de MDA/g de tecido, GSH - 500mg/kg:  $4,57 \times 10^{-9}$  mols/mg, CAT: 6,93 e 7,08 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/min), não é possível atribuir essa ação à sua atividade (Gráfico 16A, 16B e 16D).

Gráfico 16 - Marcadores de estresse oxidativo no fígado dos grupos que receberam EELr para tratamento terapêutico contra úlceras induzidas por aspirina.



Fonte: Dados da pesquisa. EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as lesões induzidas por aspirina; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias). Administrações por via oral. SRAT: Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. Asteriscos mostram diferença significativa (\* = p < 0,05; \*\* = p < 0,01; \*\*\* = p < 0,001; \*\*\*\* = p <

0,0001), conforme ANOVA unilateral seguida de Dunnett para comparações com controle (ÁGUA). Valores dados em média (DP).

Na Tabela 8, encontram-se os resultados para os ensaios bioquímicos realizados no estômago e fígado.

Tabela 8 - Análises bioquímicas realizadas no estômago e fígado dos grupos analisados.

Tratamento preventivo								
Parâmetro	Tecido	ÁGUA	ASP	OME	PRE 250	PRE 500	EELr 250	EELr 500
<b>NO</b> ( $\mu$ mols NaNO <sub>2</sub> /mg prot.)	Estômago	14,33 $\pm$ 1,28	21,90 $\pm$ 5,16 *	17,50 $\pm$ 1,93	19,00 $\pm$ 4,24 *	21,05 $\pm$ 2,65 *	14,70 $\pm$ 0,35	13,93 $\pm$ 0,96
	<b>SRAT</b> (nmols MDA/g tecido)	Fígado	1.654,73 $\pm$ 228,75	1.316,14 $\pm$ 220,6 *	1.233,88 $\pm$ 179,8 *	1.774,99 $\pm$ 65,23	1.594,36 $\pm$ 70,07	1.434,25 $\pm$ 287,37
<b>GSH</b> (10 <sup>-9</sup> mols GSH/mg tec.)	Estômago	2,29 $\pm$ 0,58	0,97 $\pm$ 0,30 *	1,55 $\pm$ 0,50 *	1,78 $\pm$ 0,59	1,27 $\pm$ 0,19 *	2,00 $\pm$ 0,24	2,01 $\pm$ 0,47
	Fígado	6,93 $\pm$ 1,04	2,27 $\pm$ 0,67 *	3,42 $\pm$ 1,43 *	2,09 $\pm$ 0,50 *	3,16 $\pm$ 1,09 *	5,42 $\pm$ 0,42	4,92 $\pm$ 0,81
<b>SOD</b> (U/mg prot.)	Estômago	124,92 $\pm$ 22,22	95,82 $\pm$ 21,78 *	127,44 $\pm$ 29,23	95,95 $\pm$ 11,37 *	123,43 $\pm$ 7,54	102,39 $\pm$ 12,43	101,95 $\pm$ 12,78
	Fígado	348,64 $\pm$ 45,91	242,81 $\pm$ 54,87 *	206,89 $\pm$ 47,70 *	280,74 $\pm$ 45,91	250,07 $\pm$ 55,54 *	313,92 $\pm$ 18,62	293,28 $\pm$ 26,06
<b>CAT</b> (mM H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /min)	Estômago	0,66 $\pm$ 0,11	0,27 $\pm$ 0,08 *	0,41 $\pm$ 0,11 *	0,17 $\pm$ 0,05 *	0,25 $\pm$ 0,04 *	0,50 $\pm$ 0,16	0,51 $\pm$ 0,05
	Fígado	7,38 $\pm$ 0,48	5,87 $\pm$ 1,10 *	5,76 $\pm$ 0,69 *	7,38 $\pm$ 0,97	7,67 $\pm$ 0,43	7,97 $\pm$ 0,30	7,35 $\pm$ 0,54
Tratamento terapêutico								
Parâmetro	Tecido	ÁGUA	ASP	POS ASP	POS 250	POS 500	EELr 250	EELr 500
<b>NO</b> ( $\mu$ mols NaNO <sub>2</sub> /mg prot.)	Estômago	14,33 $\pm$ 1,28	21,90 $\pm$ 5,16 *	15,67 $\pm$ 1,05	14,85 $\pm$ 0,96	14,19 $\pm$ 1,69	14,70 $\pm$ 0,35	13,93 $\pm$ 0,96

<b>SRAT</b> (nmols MDA/g tecido)	Fígado	1.654,7± 228,75	1.316,14 ± 220,6 *	1.388, 11 ± 214,1 7	1457,04 ± 271,19	1509,51 ± 177,21	1.434,25 ± 287,37	1.473,13 ± 127,52
	<b>GSH</b> (10 <sup>-9</sup> mols GSH/mg tec.)	Estômago	2,29 ± 0,58	0,97 ± 0,30 *	1,95 ± 0,72	1,96 ± 0,49	1,97 ± 0,66	2,00 ± 0,24
	Fígado	6,93 ± 1,04	2,27 ± 0,67 *	5,53 ± 0,75 *	6,33 ± 1,07	4,57 ± 0,51	5,42 ± 0,42	4,92 ± 0,81
<b>SOD</b> (U/mg prot.)	Estômago	124,92 ± 22,22	95,82 ± 21,78 *	129,7 9 ± 23,15	119,20 ± 11,28	107,50 ± 19,39	102,39 ± 12,43	101,95 ± 12,78
	Fígado	348,64 ± 45,91	242,81 ± 54,87 *	268,6 7 ± 28,91 *	300,89 ± 47,34	289,92 ± 60,48	313,92 ± 18,62	293,28 ± 26,06
<b>CAT</b> (mM H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /min)	Estômago	0,66 ± 0,11	0,27 ± 0,08 *	0,54 ± 0,19	0,31 ± 0,07 *	0,32 ± 0,07 *	0,50 ± 0,16	0,51 ± 0,05
	Fígado	7,38 ± 0,48	5,87 ± 1,10 *	7,06 ± 1,22	6,93 ± 0,6	7,08 ± 1,06	7,97 ± 0,30	7,35 ± 0,54

Valores representados como média (DP). ANOVA unilateral seguida de Dunnet para comparações com controle ÁGUA; asteriscos na mesma linha representam diferença significativa ( $p < 0,05$ ). EELr 250/500: controle do extrato etanólico de *Licania rigida* (250 e 500 mg/kg); PRE 250/500: tratamento preventivo com EELr para lesões induzidas por aspirina (l.i.a); POS 250/500: tratamento terapêutico com EELr para as l.i.a.; ASP: aspirina (500 mg/kg); POS ASP: aspirina (1 dia) + água (2 dias); OME: Omeprazol (20 mg/kg). Administrações por via oral. NO: óxido nítrico. SRAT: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. GSH: glutatona reduzida. SOD: superóxido dismutase. CAT: catalase. NaNO<sub>2</sub>/mg prot.: nitrito de sódio por miligrama de proteína. MDA/g tec.: malondialdeído por grama de tecido. U/mg prot.: unidades de enzima por miligrama de proteína. GSH/mg tec.: glutatona reduzida por miligrama de tecido. mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/min: milimolar de peróxido de hidrogênio por minuto.

### 6.5.7 Efeito de EELr sobre a ulceração por aspirina

Vários estudos demonstram a capacidade terapêutica e protetora de extratos vegetais em úlceras gástricas, através de diversos mecanismos (GUPTA *et al.*, 2021). No presente trabalho, apesar de apresentar atividade gastroprotetora pouco expressiva, o extrato de *L. rigida* exerceu influência sobre alguns parâmetros relacionados à resolução de úlceras induzidas pela aspirina, com diferenças entre o modo preventivo e terapêutico. Além disso, o extrato foi capaz de minimizar os efeitos tóxicos da aspirina em relação ao fígado.

As doses utilizadas do extrato, de modo preventivo, não diminuíram as úlceras visíveis de forma significativa, mas exerceram manutenção dos níveis de SOD e GSH no estômago. A glutathione e enzimas relacionadas são substâncias importantes nos mecanismos de defesa antioxidante do organismo e sua diminuição está estritamente ligada à etiologia de úlceras e outros distúrbios gástricos. (GOKCE; DAG, 2017; GUL *et al.*, 2000; HIROKAWA; KAWASAKI, 1995). Drogas não-esteroidais, como a aspirina, diminuem os níveis de GSH à medida que esse composto é oxidado pelas espécies reativas e radicais livres provenientes da ação ulcerativa dessas drogas (EROL *et al.*, 2020; NAIR *et al.*, 2006). Da mesma forma, o grupo de metaloenzimas chamadas superóxido dismutases contribuem ativamente para a resolução de processos oxidativos e seus níveis são diminuídos após administração da aspirina (POHLE *et al.*, 2001; YOUNUS, 2018). Dado que fitoquímicos, como o ácido cafeico, são conhecidos por aumentarem a expressão de enzimas antioxidantes contra o dano ocasionado por DAINES (CHENG; LU; YEN, 2017), o extrato pode ter auxiliado na manutenção dos níveis de GSH e SOD devido aos seus compostos fenólicos com atividade antioxidante, como mostrado neste trabalho. A presença de úlceras macroscópicas, mesmo com essa ação, pode ser atribuída à permanência de níveis baixos de outras enzimas, já que o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), produto da reação antioxidante da SOD, ainda é prejudicial ao sistema se não há catalase suficiente para neutralizá-la (BREGANÓ *et al.*, 2014).

Quanto às manchas escuras na região não-glandular dos estômagos, essa ocorrência foi restrita a três animais e não foi visualizada no grupo que recebeu somente EELr, então pode-se supor que a administração da aspirina possa ter contribuído para esta peculiaridade. A área não-glandular é responsável, principalmente, por estocar alimento e realizar a parte mecânica da digestão, motivo pelo qual as células epiteliais desta porção são escamosas estratificadas e queratinizadas (GHOSHAL; BAL, 1989; JOKSIC *et al.*, 2020). Por conta de sua função de estocagem, substâncias que chegam ao estômago via oral podem permanecer em contato prolongado com essa região e se difundir pela camada epitelial escamosa (NOLTE *et al.*, 2016). De fato, a concentração de ácido salicílico na região não-glandular ainda é elevada após a administração de aspirina (RAINSFORD; SCHWEITZER; BRUNE, 1983). Ao que tudo indica, a característica observada pode ser consequência do acúmulo da maior dose de extrato nesse local, facilitado pela ação irritante do AAS.

No fígado, de forma preventiva, o extrato foi capaz de manter o nível tanto de SOD quanto de CAT, mostrando que exerce atividade hepatoprotetora por mediação de antioxidantes. A SOD atua convertendo radicais superóxidos em substâncias menos reativas, como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. A catalase, por sua vez, decompõe esse composto em água e oxigênio, impedindo os efeitos deletérios desse oxidante (TEHRANI; MOOSAVI-MOVAHEDI, 2018). Mohapatra, Nayak e Subudhi (2019) também evidenciaram manutenção dos níveis de SOD hepático quando administrou curcumina em conjunto a aspirina, atribuindo o resultado à alta atividade antioxidante dessa substância.

Neste órgão, o extrato impediu a diminuição dos níveis basais de MDA, os quais foram diminuídos no grupo ASP. O malondialdeído é um produto da peroxidação lipídica e o aumento de seus níveis é um marcador desse tipo de estresse oxidativo (KLENIEWSKA; PAWLICZAK, 2017; VERMA *et al.*, 2019). No entanto, investigando mitocôndrias hepáticas, SCHWARZ *et al.* (1988) verificaram que a produção de MDA, via peroxidação lipídica, é estimulada em baixas e inibida em altas concentrações de aspirina, comportamento atribuído à ação quelante de ferro dessa droga. Realmente, Mohapatra, Nayak e Subudhi (2019) conseguiram observar o aumento de MDA hepático pela administração de 100 mg/kg de aspirina, dose cinco vezes menor do que a concentração de aspirina utilizada para promover as úlceras no presente trabalho (500 mg/kg). O extrato, no entanto, impediu essa ação e manteve os níveis normais de MDA.

Para o tratamento terapêutico com o extrato, observou-se que houve diminuição da área ulcerada e leve, porém significativa, redução da quantidade e severidade das úlceras, tanto na dose de 250 quanto na de 500 mg/kg do extrato, mostrando que o extrato agiliza a resolução das úlceras já realizada normalmente pelo organismo. Em estudo recente, Ghasemkhani *et al.* (2021) observaram moderado dano de mucosa, edema e infiltração leucocitária após administração de dose única<sup>4</sup> de aspirina e o extrato de Shilajit promoveu atividade gastroprotetora pelo aumento do pH gástrico e, provavelmente, auxiliando no reparo celular. Já Mohammed *et al.* (2021) mostraram que a banana verde tem maior efeito protetor quando administrada depois da aspirina do que antes da indução de úlceras e que sua ação está relacionada à proteção dos tecidos de mucosa. A atividade encontrada para EELr pode estar envolvida com esses fatores, já que Sales *et al.* (2019) também atribuiu a ação antiulcerogênica do extrato da casca de *Licania macrophylla* Benth à barreira protetora formada por seus flavonoides e taninos. Ademais, dos compostos

---

<sup>4</sup> Seguida de quatro dias somente com o veículo.



presentes em maior quantidade em EELr, o ácido clorogênico, ácido cafeico e canferol (PESSOA *et al.*, 2016) possuem relatos de atividade cicatrizante de feridas e cura de úlceras (AHMED *et al.*, 2021; KOLGAZI *et al.*, 2021; MOGHADAM *et al.*, 2017).

Com relação às demais análises bioquímicas, a maioria dos valores retornou aos níveis normais, mesmo sem interferência externa, no entanto o extrato foi capaz de exercer maior influência sobre a SOD e GSH hepáticos, reforçando sua ação nesse órgão. Além disso, o extrato de *L rigida* na dose de 250 mg/kg, deste modo, contribuiu para reduzir os níveis da enzima AST para valores mais próximos à normalidade do que a própria resolução do organismo oferece e diminui os níveis de ALP. Resultado semelhante àquele obtido por Areqi *et al.* (2021), que mostraram a atividade gastroprotetora do extrato das folhas de uma espécie de alcaparra (*Capparis cartilaginea*).

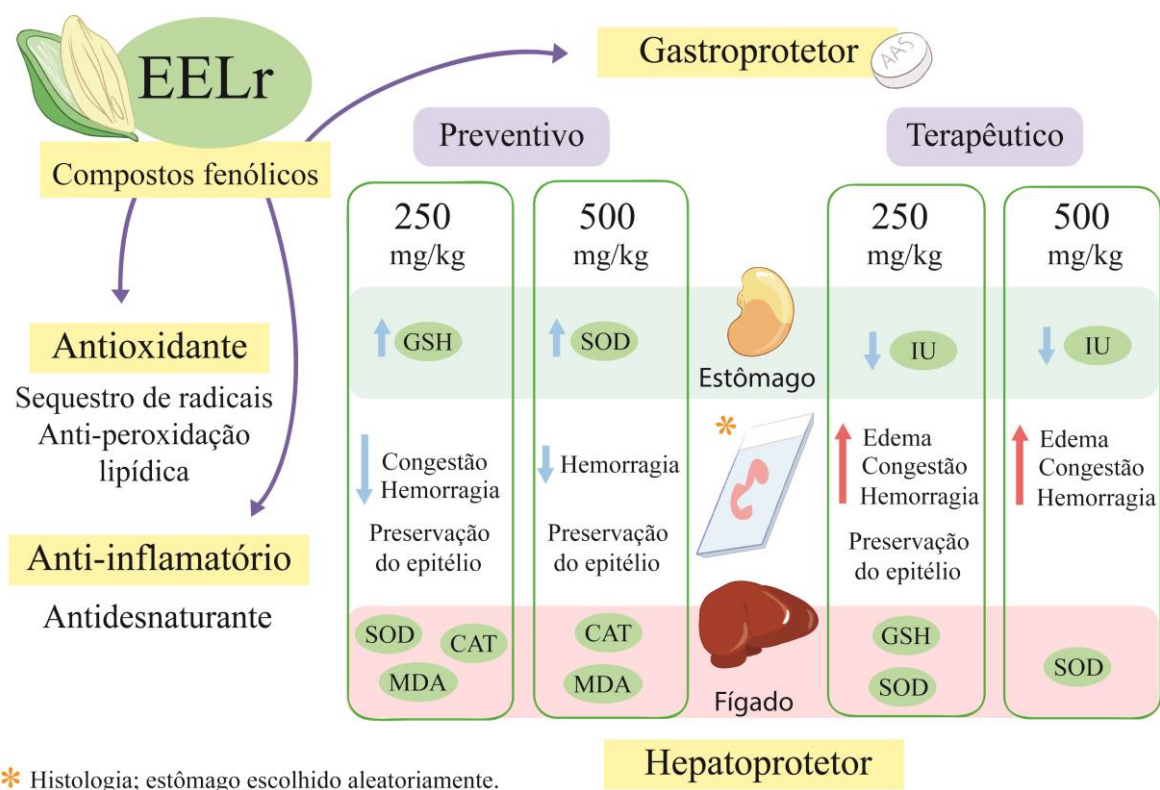
O extrato também exerceu influência na catalase gástrica, visto que seus níveis não retornaram ao basal, como ocorreu no grupo de auto-resolução das úlceras (POS ASP). Os sinais de histopatologia ainda presentes no tratamento terapêutico podem estar relacionados com essa depleção de catalase, no entanto, para confirmar esta relação, maiores investigações devem ser necessárias. No mais, situação semelhante foi encontrada para a fração composta de canferol e quercitrina de *Bauhinia curvula* (BEBER *et al.*, 2018), compostos também presentes em EELr (PESSOA *et al.*, 2016). Interessante ressaltar que essa mesma fração foi eficiente em reduzir úlceras induzidas por etanol, que é caracterizada por ataques diretos a mucosa, mas não para as induzidas por indometacina (BEBER *et al.*, 2018), uma DAINE com mecanismo semelhante à aspirina. A Figura 7 resume os achados encontrados para EELr.

De modo geral, EELr não se comportou de maneira dose-dependente e apresentou diferenças quanto à atividade das duas doses utilizadas. Esse resultado pode ser atribuído à utilização do extrato bruto *L. rigida*, já que, em uma mistura de compostos, as substâncias podem interagir entre si para contribuir com, ou inibir, algum efeito (CAESAR; CECH, 2019). Vasconcelos *et al.* (2010) mostraram que a fração de taninos e a fração de flavonoides de *Mouriri pusa* se comportam de maneira diferente quanto sua atividade antiulcerogênica: os flavonoides mostraram dose-dependência crescente, enquanto taninos são mais efetivos em uma curva inversa. Longo *et al.* (2021) também encontraram diferenças quanto à atividade de eugenol, em que baixas concentrações exercem atividade gastroprotetora enquanto altas doses promovem a atividade ulcerogênica. O mesmo foi evidenciado para o extrato de açafraão-da-terra, que

demonstrou leve gastroproteção nas doses de 250 e 500 mg/kg, como EELr, mas forte atividade com 1.000 mg/kg, comparando-se à droga-padrão ranitidina (SAVARINGAL; SANALKUMAR, 2018).

Ademais, a histologia ainda ressalta benefícios como diminuição da congestão e hemorragia, além de preservação do epitélio de revestimento, que podem ser alvo de mais estudos.

Figura 7 - Atividades encontradas para EELr.



Fonte: Elaborado pelo autor. EELr: extrato etanólico de *Licania rigida*. IU = índice de úlceras, SOD: Superóxido dismutase; GSH: Glutathione reduzida; MDA: malondialdeído; CAT: catalase.

O presente trabalho soma mais informações sobre uma espécie endêmica brasileira e apresenta novas indagações a serem estudadas futuramente. Sua atividade anti-inflamatória *in vitro* por um método descrito como antiartrítico (KAMBLE *et al.*, 2017) abre oportunidades para investigações desse tipo. As DAINES são as mais utilizadas no tratamento da artrite, mas a progressão da doença torna essas drogas ineficientes, aliada à preocupação com seus efeitos adversos (THAKUR *et al.*, 2018). A semente de *L. rigida* pode, portanto, ser investigada nesse quesito, reforçada pela sua constituição de compostos fenólicos, eficientes em inflamações

crônicas (DIREITO *et al.*, 2021). Além disso, Alzheimer e Parkinson são doenças neurodegenerativas relacionadas à desnaturação de proteínas (SAMI *et al.*, 2017; YU *et al.*, 2021) e a semente de *L. rigida* pode ser um recurso estudado para esse fim também. Tal fato é reforçado pela atividade anticolinesterásica já descrita pelo presente grupo de pesquisa (FARIAS *et al.*, 2013), fator que influencia na melhora dessas condições neurológicas (ADEDAYO *et al.*, 2020; AMAT-UR-RASOOL *et al.*, 2021).

Com relação à sua atuação na gastroproteção, este trabalho oferece informações para que outras metodologias possam ser feitas com intuito de caracterizar melhor sua ação (ex. contra úlceras de agentes necrosantes, como o etanol) além de se isolar os compostos que podem promover essa habilidade (ex. taninos). O fato de o extrato ter atuado mais expressivamente na diminuição da área ulcerada pode ser associado ao histórico de uso relatado para outros membros da família Chrysobalanaceae, como *L. macrophylla* Benth. (= *Hymenopus macrophyllus* (Benth.) Sothers & Prance), cuja infusão da semente macerada é utilizada contra diarreias e o resíduo desta preparação é usado como cicatrizante (CÔRREA, 1978 *apud* GOMES *et al.*, 2006). Além disso, os resultados relacionados ao fígado são promissores, considerando que o omeprazol não influenciou na manutenção da maioria dos parâmetros nesse órgão. Em futuros estudos, o extrato de *L. rigida* ou seus componentes isolados podem ser testados em conjunto ao omeprazol para verificar se pode oferecer a mesma proteção hepática em casos que necessitam prevenção desse dano, como o realizado por Oncel *et al.* (2021). Além disso, este resultado abre oportunidades para estudos relacionados à direta hepatoproteção de EELr na administração de agentes tóxicos específicos deste órgão, já que Akindele (2020) mostrou que o extrato da semente de *Buchholzia coriacea* alivia a toxicidade do paracetamol justamente influenciando na SOD e CAT, como EELr proporcionou no presente trabalho.

Com isso, as atividades farmacológicas da oiticica podem ganhar destaque e atrair atenção para a importância de sua conservação. A área de ocorrência dessa espécie, a mata ciliar, sofre com a ocupação das beiras de rios e solos, diminuição da cobertura vegetal e impacto sobre a biodiversidade, necessitando de estratégias para sua recuperação e manejo adequado (FACUNDO; MORAIS; PANSERA, 2020; LUCENA *et al.*, 2015). Outras espécies da família estão sofrendo com o mesmo problema, como a recém-descoberta *Couepia brevistaminea* em uma área de intensa expansão agrícola ou *C. oxossii* que já está considerada ameaçada de extinção (BARBOSA-SILVA; ANTAR, 2020; AMORIM *et al.*, 2018). Além do prejuízo

ecológico, visto que a *L. rigida* é importante fonte de alimentação de vertebrados durante o período seco (SILVA *et al.*, 2020), corre-se o risco de que a espécie desapareça antes de se conhecer todo seu potencial, visto que o status de conservação para *L. rigida* ainda não foi avaliado, segundo Sothers e Prance (2020). Um agravante é que, por meio de sua nova classificação taxonômica (SOTHER; PRANCE; CHASE, 2016), o gênero *Microdesmia* possui somente duas espécies e a extinção de qualquer uma delas significaria perder características únicas que as diferenciam do restante da família.

O uso e a bioprospecção de plantas podem ser de suma importância para a conservação dessas espécies, por mais paradoxal que possa parecer. As etapas envolvidas nesse processo, como pesquisa de campo, seleção e autenticação da espécie vegetal (DAS; RAJASEKHARAN, 2020), permitem que se identifiquem os locais em que se encontram e os registre em herbários, o que pode auxiliar na monitoração de sua distribuição e permanência no ambiente (NUALART *et al.*, 2017; RØNSTED; GRACE; CARINE, 2020). Além disso, a efetiva conservação de plantas medicinais exige estratégias que dependem de múltiplas áreas, uma delas a de pesquisas envolvendo suas aplicações, visto que cresce o número de doenças sem resolução e a perda dessas espécies afetaria diretamente a saúde global (KUMARI, 2019). Demonstrando o valor de uso, mais incentivos à conservação podem ser alcançados (HOWES *et al.*, 2020) e é possível encontrar trabalhos relacionados à conservação de espécies através da promoção de seu uso sustentável (LIMA *et al.*, 2020). Assim, as pesquisas farmacológicas com a oiticica podem ser um meio de chamar atenção para a proteção desta espécie endêmica única do Brasil, além de outras espécies da família com quem compartilha semelhanças.

## 7 CONCLUSÃO

O extrato da semente de *L. rigida* apresentou atividade antioxidante e anti-inflamatória *in vitro*, que podem ser atribuídas principalmente aos seus compostos fenólicos, como os flavonoides. Além disso, previne a diminuição de enzimas antioxidantes no fígado e estômago, diminuindo a área ulcerada induzida pela aspirina e protegendo o revestimento epitelial. Essas atividades farmacológicas da oiticica devem ser mais amplamente estudadas para a compreensão dos mecanismos de ação, dentre outras atividades.

## REFERÊNCIAS

- ABRANCHES, Sérgio. Biological megadiversity as a tool of soft power and development for Brazil. **Brazilian Political Science Review**, v. 14, n. 2, p. 1–18, 2020.
- ABD EL-GHFFAR, Eman Ali; AL-SAYED, Eman; SHEHATA, Safia Mohamed; ELDAHSHAN, Omayma A.; EFFERTH, Thomas. Protective role of *Ocimum basilicum* L. (Basil) against aspirin-induced gastric ulcer in mice: impact on oxidative stress, inflammation, motor deficits and anxiety-like behaviour. **Food and Function**, v. 9, n. 8, p. 4457–4468, 2018.
- ABUBAKAR, Abdullahi R, HAQUE, Mainul. Preparation of medicinal plants: basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. **Journal of pharmacy & bioallied sciences**, v. 12, n.1, p.1-10, 2020.
- ADEDAYO, Bukola C.; OYELEYE, Sunday I.; OKEKE, Bathlomew M.; OBOH, Ganiyu. Anticholinesterase and antioxidant properties of alkaloid and phenolic-rich extracts from pawpaw (*Carica papaya*) leaf: A comparative study. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 36, n. 1, p. 47–54, 2021.
- ADEBAYO, Ismail Abiola; ARSAD, Hasni; SAMIAN, Mohd Razip. Antiproliferative effect on breast cancer (Mcf7) of *Moringa Oleifera* seed extracts. **African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM**, v. 14, n. 2, p. 282–287, 2017.
- ADEFEGHA, Stephen A.; OBOH, Ganiyu; OYELEYE, Sunday I.; DADA, Felix A.; EJAKPOVI, Isaac; BOLIGON, Aline A. Cognitive enhancing and antioxidative potentials of velvet beans (*Mucuna pruriens*) and horseradish (*Moringa oleifera*) seeds extracts: a comparative study. **Journal of Food Biochemistry**, v. 41, n. 1, p. 1–11, 2017.
- ADEWOGA, T.O.S; SEBIOMO, A. The effect of honey and *Aloe vera* extract on aspirin induced liver damage in rats. **African Journal of Cellular Pathology**, v. 2, p. 53–58, 2014.
- ADHIKARY, Biplab; YADAV, Sudhir K.; BANDYOPADHYAY, Sandip K.; CHATTOPADHYAY, Subrata. Epigallocatechin gallate accelerates healing of indomethacin-induced stomach ulcers in mice. **Pharmacological Reports**, v. 63, p. 527–536, 2011.
- ADJAPMOH, Martial F. E. *et al.* A new ceramide and biflavonoid from the leaves of *Parinari hypochrysea* (Chrysobalanaceae). **Natural Product Communications**, v. 11, n. 5, 2016.
- AGRA, Maria De Fátima; FREITAS, Patrícia França De; BARBOSA-FILHO, José Maria. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 114–140, 2007.
- AGRA, Maria de Fátima; SILVA, Kiriaki Nurit; BASÍLIO, Ionaldo José Lima Diniz; FREITAS, Patrícia França De; BARBOSA-FILHO, José Maria. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil Revisão. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 472–508, 2008.

AGUIAR, Thais Medeiros; LUO, Rensheng; MELLO, Andréa Almeida; HESS AZEVEDO-MELEIRO, Cristiane; UBIRAJARA, Armando; SABAA-SRUR, Oliveira; TRAN, Kevin; SMITH, Robert E. Regulatory science chemical characterization of *Cocoplum (Chrysobalanus icaco, L)* seed oil and seeds. **Journal of Regulatory Science**, v. 5, n. 2, p. 15–28, 2017.

AGUIAR, Maria Rikelly Frota, AMARANTE, Luiz Henrique Machado; SALES, Manoel Bruno Alves; OLIVEIRA, Jefferson Soares de, VIEIRA Irlaine Rodrigues. Perception, degradation and environmental education of ribeirinhos from Igarapé River, Piauí, Brazil. (**Preprint**). 15 jul 2021. 2021. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/2620/version/2771>. Acesso em: 12 out. 2021.

AHMED, Maha A. E.; MOHANAD, Marwa; AHMED, Amany A. E.; ABOULHODA, Basma E.; EL-AWDAN, Sally A. Mechanistic insights into the protective effects of chlorogenic acid against indomethacin-induced gastric ulcer in rats: Modulation of the cross talk between autophagy and apoptosis signaling. **Life Sciences**, v. 275, n. Janeiro, p. 119370, 2021.

AHMED, Sium; MONI, Bilkis Mehrin; AHMED, Shawon; GOMES, Donald James; SHOHAEL, Abdullah Mohammad. Comparative phytochemical, antioxidant, and antibacterial study of different parts of Doigota plants (*Bixa orellana L.*). **Bulletin of the National Research Centre**, v. 44, n. 1, p. 1–10, 2020.

AKINDELE, Fakoya. *Buchholzia coriacea* seed extract protects liver injury by increased SOD and CAT activities and decreased levels of MDA in sub-chronic dose of paracetamol in rats. **International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences**, v. 7, n. 2, p. 9–16, 2020.

ALBUQUERQUE, Bianca R.; HELENO, Sandrina A.; OLIVEIRA, M. Beatriz P. P.; BARROS, Lillian; FERREIRA, Isabel C. F. R. Phenolic compounds: current industrial applications, limitations and future challenges. **Food and Function**, v. 12, n. 1, p. 14–29, 2021.

ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino De; MEDEIROS, Muniz De; ALMEIDA, Alyson Luiz S. De; MONTEIRO, Marcelino; MACHADO, Ernani; LINS, De Freitas; MELO, Joabe Gomes De; PATR, Janaina. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil : A quantitative approach. **Journal of ethnopharmacology**, v. 114, p. 325–354, 2007a.

ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino De; MONTEIRO, Júlio Marcelino; RAMOS, Marcelo Alves; DE AMORIM, Elba Lúcia Cavalcanti. Medicinal and magic plants from a public market in northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, n. 1, p. 76–91, 2007b.

ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino De; MELO, Felipe P. L. Socioecologia da Caatinga. **Ciência e Cultura**, [S. l.], v. 70, n. 4, p. 453–457, 2018.

ALENCAR-ARARIPE, Gomes De; NUNES-PINHEIRO, Sousa; CÉLIA, Diana; COSTA, Odebrecht; FEITOSA, Silva; ALMEIDA, Gama De; KARLO, Gian; TOMÉ, Rocha; GIRÃO, Carneiro. A Clinical Trial and Oral Wound Treated by Essential Oil of *Lippia sidoides*

Mouthrinse in Horses. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 42, n. 1, p. 1 – 8, 2014. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289029240072>. Acesso em: 21 set. 2021.

ALHO, C. J. R. The value of biodiversity. **Braz. J. Biol.**, v. 68, n. 4, p. 1115–1118, 2008.

ALINIAN, Sara; RAZMJOO, Jamshid; ZEINALI, Hossein. Flavonoids, anthocynins, phenolics and essential oil produced in cumin (*Cuminum cyminum* L.) accessions under different irrigation regimes. **Industrial Crops and Products**, v. 81, p. 49–55, 2016.

AL-KHAFAJI, Mayada Nazar; KHALIQ, Sura Hilal Abdul-. Exploiting of Cordia dichotoma Aqueous-Methanol Extract to Reduce Effect of Aspirin against Gastric Mucosa of Rabbit, *Oryctolagus cuniculus*. **Diyala Journal for Pure Science**, v. 17, n. 1, 2021.

ALKHALAF, Maha I.; ALANSARI, Wafa S.; IBRAHIM, Eman Ahmed; ELHALWAGY, Manal E. A. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-cancer activities of avocado (*Persea americana*) fruit and seed extract. **Journal of King Saud University - Science**, v. 31, n. 4, p. 1358–1362, 2019.

ALMEIDA, T. S. S. DE. **Caracterização Físico-química do fruto e susceptibilidade antimicrobiana do óleo de *Licania rigida* Benth (Oiticica)**. 2015, 76f. Dissertação (Mestrado em Sistemas Agroindustriais) - Universidade Federal de Campina Grande, Natal, 2015.

AL-TIMIMI, Zainab Karim. Histological effect of aspirin on the stomach of male albino Swiss mice (*Mus musculus*). **Iraqi Journal of Science**, v. 61, n. 6, p. 1275–1281, 2020.

ALTAY, Derya; PAMUKÇU, Özge; BAYKAN, Ali; ÜZÜM, Kazim; ARSLAN, Duran. Aspirin-induced hepatotoxicity and anemia in children with acute rheumatic fever. **Turkish Journal of Pediatrics**, v. 63, n. 2, p. 193–199, 2021.

ALVES, Jose Jackson Amancio; ARAÚJO, Maria Aparecida De; NASCIMENTO, Sabastiana Santos Do. Degradação da caatinga: uma investigação ecogeográfica. **Caatinga (Mossoró, Brasil)**, v. 22, n. 3, p. 126–135, 2009.

ALVES, Jose Jakson Amancio; NASCIMENTO, Sebastiana Santos do. Levantamento fitogeográfico das plantas medicinais nativas do cariri paraibano. **Revista Geográfica Acadêmica**, v. 4, n.2, p. 73–85, 2010.

ALVES, Clayton Q.; DAVID, Jorge M.; DAVID, Juceni P.; BAHIA, Marcus V.; AGUIAR, Rosane M. Métodos para determinação de atividade antioxidante *in vitro* em substratos orgânicos. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2202–2210, 2010.

AMAT-UR-RASOOL, Hafsa; AHMED, Mehboob; HASNAIN, Shahida; CARTER, Wayne G. Anti-cholinesterase combination drug therapy as a potential treatment for alzheimer’s disease. **Brain Sciences**, v. 11, n. 2, p. 1–12, 2021.

AMAZU, L. U.; AZIKIWE, C. C. A.; NJOKU, C. J.; OSUALA, F. N.; NWOSU, P. J. C.; AJUGWO, A. O.; ENYE, J. C. Antiinflammatory activity of the methanolic extract of the seeds

of *Carica papaya* in experimental animals. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 3, n. 11, p. 884–886, 2010.

AMJAD, M; TAHIR, M. Effect of Ethanollic Extract of Coconut (*Cocos nucifera*) on Aspirin-induced Gastric Ulcer in Albino Rats. **Journal of Gastrointestinal & Digestive System**, v. 07, n. 03, 2017.

AMJAD, Saba; SUHAIL, Muhammad; SALEEM, Saba; ZULFIQAR, Asma; MANSOOR, Saqib; ALI, Uzma. Prophylactic role of curcumin against presence of mononuclear cell infiltrates in the interstitium of kidneys caused by aspirin in adult female albino rats. **Pakistan Journal of Medical and Health Sciences**, v. 13, n. 4, p. 914–917, 2019.

AMORIM, André Márcio; BARBOSA-SILVA, Rafael Gomes; SOTHERS, Cynthia A.; ASPRINO, Renata Camargo. A tribute to the Orixás: A new *Couepia* Aubl. (Chrysobalanaceae) from Bahia, Brazil. **Journal of the Torrey Botanical Society**, v. 145, n. 3, p. 271–277, 2018.

ANDRADE, Leonaldo Alves De; PEREIRA, Israel Marinho; LEITE, Uberlando Tiburtino; BARBOSA, Maria Regina V. Análise da cobertura de duas fitofisionomias de caatinga, com diferentes históricos de uso, no município de São João do Cariri, estado da Paraíba. **CERNE**, v. 11, n. 3, p. 253–262, 2005.

ANTONGIOVANNI, Marina; VENTICINQUE, Eduardo M.; MATSUMOTO, Marcelo; FONSECA, Carlos Roberto. Chronic anthropogenic disturbance on Caatinga dry forest fragments. **Journal of Applied Ecology**, v. 57, n. 10, p. 2064–2074, 2020.

ANWAR, Shehwaz; ALMATROUDI, Ahmad; ALLEMAILEM, Khaled S.; JOSEPH, Rejo Jacob; KHAN, Amjad Ali; RAHMANI, Arshad Husain. Protective effects of ginger extract against glycation and oxidative stress-induced health complications: An in vitro study. **Processes**, v. 8, n. 4, 2020.

ARAÚJO, J. A.; SOUZA, R. F. Percepção de moradores de comunidades rurais sobre mudanças na paisagem no semiárido potiguar. **HOLOS**, v. 8, 2016.

ARAÚJO-FILHO, Heitor G. *et al.* Phytochemical screening and analgesic profile of the lyophilized aqueous extract obtained from *Chrysobalanus icaco* leaves in experimental protocols. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 12, p. 3055–3062, 2016.

AREQI, Abdullah Ahmed; AL-HADDAD, Mohammed Gameel; ALI, Bassam Abduh; AL-TAYEB, Omar Abdullah; HALBOUP, Abdulsalam M. Effect of *Capparis Cartilaginea* Leaves Extracts on Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Experimental Animals. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 0975–7384, p. 5–14, 2021.

ARRANZ, Sara; PÉREZ-JIMÉNEZ, Jara; SAURA-CALIXTO, Fulgencio. Antioxidant capacity of walnut (*Juglans regia* L.): Contribution of oil and defatted matter. **European Food Research and Technology**, v. 227, n. 2, p. 425–431, 2008.



ASIF, Muhammad; MAHRUKH; SAADULLAH, Malik; YASEEN, Hafiza Sidra; SALEEM, Mohammad; YOUSAF, Hafiz Muhammad; KHAN, Ikram Ullah; YASEEN, Maria; SHAMS, Muhammad Usman. Evaluation of *in vivo* anti-inflammatory and anti-angiogenic attributes of methanolic extract of *Launaea spinosa*. **Inflammopharmacology**, v. 28, n. 4, p. 993–1008, 2020.

ASPRINO, Renata; AMORIM, André Márcio. Flora da Bahia: *Hirtella* (Chrysobalanaceae). **SITIENIBUS série Ciências Biológicas**, v. 16, p. 1–20, 2016.

AZIZ, Sajida; EL-ZAYAT, Mustafa; EL-KHATEEB, Ayman. Phytochemical Characterization, Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Brassica juncea* (L.) Mustard Seeds Aqueous and Ethanolic Extracts. **Journal of Plant Production**, v. 11, n. 2, p. 85–88, 2020.

AZWANIDA, N. N.. A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. **Medicinal & Aromatic Plants**, v. 04, n. 03, p. 3–8, 2015.

BALDRICK, Paul; COSENZA, Mary Ellen; ALAPATT, Tessie; BOLON, Brad; RHODES, Melissa; WATERSON, Ian. Toxicology Paradise : Sorting Out Adverse and Non-adverse Findings in Animal Toxicity Studies. **International Journal of Toxicology**, v. 39, n. 5, p. 365–378, 2020.

BANDEIRA, Alberto Salgado *et al.* Ethnoknowledge : use of medicinal plants in communities. **Journal of Experimental Agriculture International**, v. 23, n. 5, p. 1–12, 2018.

BARBOSA, Edgar Caliento; CRUZ, Ramon Salgueiro; DOS SANTOS, Gabriela Maria Cota; DA SILVA, Rafael Ricardo Vasconcelos; DE ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino; DE MEDEIROS, Patrícia Muniz. Use Categories and Local Perception of Decline in Plant Populations: a Case Study of Woody Medicinal Plants in Northeastern Brazil. **Economic Botany**, v. 74, n. 3, p. 356–362, 2020.

BARBOSA, Luciana Gomes; ALVES, Maria Alice Santos; GRELLE, Carlos Eduardo Viveiros. Actions against sustainability: Dismantling of the environmental policies in Brazil. **Land Use Policy**, v. 104, n. March, p. 105384, 2021.

BARBOSA, Wagner Luiz R.; PERES, Amiraldo; GALLORI, Sandra; VINCIERI, Franco F. Artigo Determination of myricetin derivatives in *Chrysobalanus icaco* L. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 16, n. 3, p. 333–337, 2006.

BARDON, L. *et al.* Unraveling the biogeographical history of Chrysobalanaceae from plastid genomes. **American Journal of Botany**, v. 103, n. 6, p. 1089–1102, 2016.

BASSEY, Stella O.; EKPE, Onot O.; UDEFA, Augustine L.; ESSIEN, Nsimah M.; ETENG, Mbeh U. Ethanol Extract of *Irvingia gabonensis* (Bush Mango) Seed Improves Renal and Hepatic Functions in Wistar Rats. **IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)**, v. 13, n. 3, p. 46–50, 2018.

BEBER, Ana Paula *et al.* Constituents of leaves from *Bauhinia curvula* Benth. exert gastroprotective activity in rodents: role of quercitrin and kaempferol. **Inflammopharmacology**, v. 26, n. 2, p. 539–550, 2018.

BEERS JR., R.; SIZER, I. W. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J. Biol. Chem.* 195, 133-140. **J Biol chem**, v. 195, n. 1, p. 133–140, 1952.

BEKKEVOLD, Christine M.; ROBERTSON, Kimberly L.; REINHARD, Mary K.; BATTLES, August H.; ROWLAND, Neil E. Dehydration parameters and standards for laboratory mice. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 52, n. 3, p. 233–239, 2013.

BENSUSAN, N. *et al.* Introdução. In: BENSUSAN, N.; *et al.* **Biodiversidade: para comer, vestir ou passar no cabelo? Para mudar o mundo!** São Paulo: Peirópolis, 2006, p. 13-28.

BERTO, Alessandra; RIBEIRO, Alessandra Braga; SENTANDREU, Enrique; DE SOUZA, Nilson Evelázio; MERCADANTE, Adriana Zerlotti; CHISTÉ, Renan Campos; FERNANDES, Eduarda. The seed of the Amazonian fruit *Couepia bracteosa* exhibits higher scavenging capacity against ROS and RNS than its shell and pulp extracts. **Food and Function**, v. 6, n. 9, p. 3081–3090, 2015.

BEUCHLE, René; CRISTINA, Rosana; EDEMIR, Yosio; SELIGER, Roman; DOUGLAS, Hugh; SANO, Edson. Land cover changes in the Brazilian Cerrado and Caatinga biomes from 1990 to 2010 based on a systematic remote sensing sampling approach. **Applied Geography**, v. 58, p. 116–127, 2015.

BEZERRA, J. N. S. **Estudo Fitoquímico de *Licania rigida* Benth (Chrysobalanaceae)**. 2011. 157 f. Tese (Doutorado em Química) - Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

BILIA, Anna Rita; CIAMPI, Lucia; MENDEZ, Jeannette; MORELLI, Ivano. Phytochemical investigations of *Licania* genus. Flavonoids from *Licania pyrifolia*. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 71, n. 3, p. 199–204, 1996.

BITU, Vanessa de Carvalho Nilo; BITU, Valdeneide de Carvalho Nilo; MATIAS, Edinardo Fagner Ferreira; LIMA, Wenderson Pinheiro De; PORTELO, Aline da Costa. Ethnopharmacological study of plants sold for therapeutic purposes in public markets in northeast Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 172, p. 265–272, 2015.

BOUHLALI, Eimad dine Tariq; HMIDANI, Abdelbasset; BOURKHIS, Bouchra; KHOUYA, Tarik; RAMCHOUN, Mhamed; FILALI-ZEGZOUTI, Younes; ALEM, Chakib. Phenolic profile and anti-inflammatory activity of four Moroccan date (*Phoenix dactylifera* L.) seed varieties. **Heliyon**, v. 6, n. 2, p. e03436, 2020.

BOUSSERY, Koen; DE SMET, Julie; DE COCK, Pieter; VANDE VELDE, Saskia; MEHUYS, Els; DE PAEPE, Peter; REMON, Jean Paul; VAN BOCXLAER, Jan F. P.; VAN WINCKEL,

Myriam. Pharmacokinetics of two formulations of omeprazole administered through a gastrostomy tube in patients with severe neurodevelopmental problems. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 72, n. 6, p. 990–996, 2011.

BOUZENNA, Hafsia; SAMOUT, Noura; AMANI, Etaya; MBARKI, Sakhria; TLILI, Zied; RJEIBI, Ilhem; ELFEKI, Abdelfattah; TALARMIN, Hélène; HFAIEDH, Najla. Protective effects of *Pinus halepensis* L. Essential oil on aspirin-induced acute liver and kidney damage in female wistar albino rats. **Journal of Oleo Science**, v. 65, n. 8, p. 701–712, 2016.

BOUZENNA, Hafsia; SAMOUT, Noura; DHIBI, S.; MBARKI, Sakhria; AKERMI, S.; KHDHIRI, A.; ELFEKI, A.; HFAIEDH, N. Protective effect of essential oil from *Citrus limon* against aspirin-induced toxicity in rats. **Human and Experimental Toxicology, [S. l.]**, v. 38, n. 5, p. 499–509, 2019.

BRACA, Alessandra; BILIA, Anna Rita; MENDEZ, Jeannette; PIZZA, Cosimo; MORELLI, Ivano; DE TOMMASI, Nunziatina. Chemical and biological studies on *Licania* genus. **Studies in Natural Products Chemistry**, v. 28, p. 35–67, 2003.

BRADFORD, Marion M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical biochemistry**, v. 72, n. 1-2, p. 248-254, 1976.

BRANDES, Arno Fritz das Neves; NOVELLO, Bruno Quiroga; DOMINGUES, Gustavo de Assis For es; BARROS, Claudia Franca; TAMAIO, Neusa. Endangered species account for 10% of Brazil’s documented timber trade. **Journal for Nature Conservation**, v. 55, n. March, p. 125821, 2020.

BREGAN O, José Wander; BARBOSA, D ecio Sabbatini; KADRI, Mirian Zebian El; RODRIGUES, Maria Aparecida; CECCHINI, Rubens; DICHI, Isaias. Comparison of selective and non-selective cyclo-oxygenase 2 inhibitors in experimental colitis exacerbation: role of leukotriene B4 and superoxide dismutase. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 51, n. 3, p. 226–234, 2014.

BRITO, Edy Souza; ARAÚJO, Manuela Cristina Pessanha; ALVES, Ricardo Elesb ao; CARKEET, Colleen; CLEVIDENCE, Beverly A.; NOVOTNY, Janet A. Anthocyanins present in selected tropical fruits: Acerola, jambol ao, jussara, and guajiru. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, n. 23, p. 9389–9394, 2007.

BROCK, Rebecca Catherine *et al.* Implementing Brazil’s Forest Code: a vital contribution to securing forests and conserving biodiversity. **Biodiversity and Conservation**, v. 30, n. 6, p. 1621–1635, 2021.

BROWN, Amy Christine. Kidney toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports. Part 3 of 5 series. **Food and Chemical Toxicology**, v. 107, p. 502–519, 2017.

BRUNE, Kay; PATRIGNANI, Paola. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Journal of Pain Research**, v. 8, p. 105–118, 2015.

BUCK, Marcia L. Use of Aspirin in Children with Cardiac Disease. **Pediatric Pharmacotherapy**, v. 13, n. 2, p. 1–5, 2007.

BUTT, N.; BEYER, H. L.; BENNETT, J. R.; MAGGINI, R.; MILLS, M. Biodiversity risks from fossil fuel extraction. **Science**, v. 342, p. 425–427, 2013.

CAESAR, Lindsay K.; CECH, Nadja B. Synergy and antagonism in natural product extracts: When 1 + 1 does not equal 2. **Natural Product Reports**, v. 36, n. 6, p. 869–888, 2019.

CAI, Gaoyu; ZHOU, Weijun; LU, Ya; CHEN, Peili; LU, Zhongjiao; FU, Yi. Aspirin resistance and other aspirin-related concerns. **Neurological Sciences**, v. 37, n. 2, p. 181–189, 2016.

CAMPOS, Juliana Loureiro Almeida; ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino. Indicators of conservation priorities for medicinal plants from seasonal dry forests of northeastern Brazil. **Ecological Indicators**, v. 121, p. 106993, 2021.

CANO, A.; ANDRES, M.; CHIRALT, A.; GONZÁLEZ-MARTINEZ, C. Use of tannins to enhance the functional properties of protein-based films. **Food Hydrocolloids**, v. 100, n. September 2019, 2020.

CARDIA, Gabriel Fernando Esteves; SILVA-FILHO, Saulo Euclides; SILVA, Expedito Leite; UCHIDA, Nancy Sayuri. Effect of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil on acute inflammatory response. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, p. 10, 2018.

CARDOSO, Jean Carlos; OLIVEIRA, Maria Eduarda B. S.; CARDOSO, Fernanda de C. I. Advances and challenges on the *in vitro* production of secondary metabolites from medicinal plants. **Horticultura Brasileira**, v. 37, n. 2, p. 124–132, 2019.

CARNEVALE NETO, Fausto; PILON, Alan Cesar; DA SILVA BOLZANI, Vanderlan; CASTRO-GAMBOA, Ian. Chrysobalanaceae: Secondary metabolites, ethnopharmacology and pharmacological potential. **Phytochemistry Reviews**, v. 12, n. 1, p. 121–146, 2013.

CARTAXO, Sarahbelle Leitte; DE ALMEIDA SOUZA, Marta Maria; DE ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino. Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 131, n. 2, p. 326–342, 2010.

CARVALHO, A. P. Bioprospecção e o quadro da Convenção sobre Diversidade Biológica: empreendendo no Brasil. *In*: BENSUSAN, N.; *et al.* **Biodiversidade: para comer, vestir ou passar no cabelo? Para mudar o mundo!** São Paulo: Peirópolis, 2006, p. 145-152.

CARVALHO, Mário Geraldo; DA COSTA, Patrícia M. Outros constituintes isolados de *Licania arianae* (Chrysobalanaceae). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19, n. 1 B, p. 290–293, 2009.

CARVALHO, Mário Geraldo; DE OLIVEIRA CÂNDIDO, Lucilene Faustina; DA COSTA, Patrícia Miranda; DO NASCIMENTO, Ildomar Alves; BRAZ-FILHO, Raimundo. Triterpenes acids and saponins isolated from *Licania arianae* Prance (Chrysobalanaceae). **Journal of Natural Medicines**, v. 62, n. 3, p. 360–361, 2008.

CASTANEDA-ARRIAGA, Romina; PÉREZ-GONZÁLEZ, Adriana; REINA, Miguel; ALVAREZ-IDABOY, J. Raúl; GALANO, Annia. Comprehensive Investigation of the Antioxidant and Pro-oxidant Effects of Phenolic Compounds: A Double-Edged Sword in the Context of Oxidative Stress? **Journal of Physical Chemistry B**, v. 122, n. 23, p. 6198–6214, 2018.

CASTILHO, Rachel Oliveira; KAPLAN, Maria Auxiliadora Coelho. Constituintes químicos de *Licania tomentosa* Benth. (Chrysobalanaceae). **Química Nova**, v. 31, n. 1, p. 66–69, 2008.

CASTILHO, Rachel O.; OLIVEIRA, Rodrigo R.; KAPLAN, Maria A. C. Licanolide, a new triterpene lactone from *Licania tomentosa*. **Fitoterapia**, v. 76, n. 6, p. 562–566, 2005.

CASTRO, R. *et al.* Reserva Natural Serra das Almas: construindo um modelo para a conservação da Caatinga. *In*: BENSUSAN, N.; *et al.* **Biodiversidade: para comer, vestir ou passar no cabelo? Para mudar o mundo!** São Paulo: Peirópolis, 2006, p. 77-80.

CHAN, K. A. I. M. A. *et al.* When agendas collide : human welfare and biological conservation. **Conservation Biology**, v. 21, n. 1, p. 59–68, 2007.

CHAREN, Elliot; HARBORD, Nikolas. Toxicity of Herbs, Vitamins, and Supplements. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 27, n. 1, p. 67–71, 2020.

CHARLES, Idehen; KAYODE, Bankole J; KINGSLEY, Airhomwanbor; EBENEZER, Dic-Ijiewere; SUNDA, Okparaku; RAPHAEL, Ehimara; ESEIWI, Osarobo; EMMANUEL, Aigbiremolen. Histopathological Effect of Varying Dose of Acetylsalicylic Acid (Aspirin) on Liver of Adult Wistar Rats. **Journal of Biotechnology and Biomedicine**, v. 01, n. 01, p. 28–33, 2018.

CHÁVEZ-GONZÁLEZ, Mónica L.; SEPÚLVEDA, Leonardo; VERMA, Deepak Kumar; LUNA-GARCÍA, Hugo A.; RODRÍGUEZ-DURÁN, Luis V.; ILINA, Anna; AGUILAR, Cristobal N. Conventional and emerging extraction processes of flavonoids. **Processes**, v. 8, n. 4, 2020.

CHENG, Yu Ting; LU, Chi Cheng; YEN, Gow Chin. Phytochemicals enhance antioxidant enzyme expression to protect against NSAID-induced oxidative damage of the gastrointestinal mucosa. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 61, n. 6, p. 1–19, 2017.

CNIP-PNE. Centro Nordeste de Informações Sobre Plantas – Associação Plantas do Nordeste. **Unidades de Conservação**. Disponível em: <http://www.cnip.org.br/uc.html>. Acesso: 17 set. de 2021.

CORDEIRO Natielle Gomes; PEREIRA, Kelly Marianne Guimarães; BARBOSA, Lorena Oliveira, CABACINHA, Christian Dias. Síndrome de dispersão e fenologia de espécies do cerrado sensu stricto na região de Montes Claros no norte de Minas Gerais. *In: OLIVEIRA, R. J. Engenharia Florestal Desafios, Limites e Potencialidade*. Guarujá, SP: Editora Científica Digital, 2020.

CORDELL, Geoffrey A. Phytochemistry and traditional medicine - A revolution in process. **Phytochemistry Letters**, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 391–398, 2011.

CORSO, Massimiliano; PERREAU, François; MOUILLE, Grégory; LEPINIEC, Loïc. Specialized phenolic compounds in seeds: structures, functions, and regulations. **Plant Science**, v. 296, n. October 2019, p. 110471, 2020.

CORY, Hannah; PASSARELLI, Simone; SZETO, John; TAMEZ, Martha; MATTEI, Josiemer. The role of polyphenols in human health and food systems : A mini-review. **Frontiers in Nutrition**, v. 5, p. 1–9, 2018.

CORRÊA, Marcos Melo; ARAÚJO, Maria Gracimar Pacheco De; SCUDELLER, Veridiana Vizoni. Comparative leaf anatomy of twenty species of Chrysobalanaceae R. Br. **Flora: Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants**, v. 249, n. June, p. 60–66, 2018.

COSME, Patricia; RODRÍGUEZ, Ana B.; ESPINO, Javier; GARRIDO, María. Plant phenolics: Bioavailability as a key determinant of their potential health-promoting applications. **Antioxidants**, v. 9, n. 12, p. 1–20, 2020.

COSTA-SINGH, Tainara; BITENCOURT, Thiago Bergler; JORGE, Neuza. Caracterização e compostos bioativos do óleo da castanha-de-cutia (*Couepia edulis*). **Rev Inst Adolfo Lutz**, v. 71, n. 1, p. 61–68, 2012.

CRAIG, Evisabel A.; YAN, Zhongyu; ZHAO, Q. Jay. The relationship between chemical-induced kidney weight increases and kidney histopathology in rats. **Journal of Applied Toxicology**, v. 35, n. 7, p. 729–736, 2015.

DAI, Jin; MUMPER, Russell J. Plant phenolics: Extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. **Molecules**, v. 15, n. 10, p. 7313–7352, 2010.

DAIO, Evalda da Conceição Santos; SOUZA, Amalia Santiago De; COELHO, Maria de Fátima Barbosa; AMORIM, Aiala Vieira. Use of medicinal plants in Piroás and Barra Nova, Rendeção, Ceará, Brazil. **Journal of Global Sciences**, v. 6, n. 2, p. 4758–4762, 2017.

DANIEL, M. **Medicinal plants: chemistry and properties**. Boca Raton: CRC PRes, 2006.

DARAM, Prasanthi; JITTA, Srinivas Reddy; SHREEDHARA, C. S.; MISRA, Chandra Sekhar; GOURISHETTI, Karthik; LOBO, Richard. Investigation of anti-inflammatory and anti-arthritis potentials of *Terminalia catappa* bark using *in vitro* assays and carrageenan-induced inflammation, complete Freund's adjuvant induced arthritis model in rats. **South African Journal of Botany**, v. 141, p. 313–321, 2021.

D'ARCHIVIO, Massimo; FILESI, Carmela; DI BENEDETTO, Roberta; GARGIULO, Raffaella; GIOVANNINI, Claudio; MASELLA, Roberta. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. **Annali dell'Istituto Superiore di Sanita**, v. 43, n. 4, p. 348–361, 2007.

DAS, Atanu Kumar; ISLAM, Md Nazrul; FARUK, Md Omar; ASHADUZZAMAN, Md; DUNGANI, Rudi. Review on tannins: Extraction processes, applications and possibilities. **South African Journal of Botany**, v. 135, p. 58–70, 2020.

DAS, Kuntal; RAJASEKHARAN, P. E. Drugs from Threatened Medicinal Plants. *In*: RAJASEKHARAN, P. E.; WANI, Shabir Hussain (Ed.). **Conservation and Utilization of Threatened Medicinal Plants**. Springer International Publishing, 2020.

DASS, Ervilla; SATTIGERI, Bhagya Manoj. Diclofenac-induced liver toxicity in albino rats: dose-dependent study. **Indian Journal of Research**, v. 7, n. 1, p. 64–66, 2018.

DEGERTEKIN, Bulent. Determination of the upper limits of normal serum alanine aminotransferase (ALT) level in healthy Turkish population. **Hepatology Forum**, v. 2, p. 44–47, 2020.

DEY, Moul; RIBNICKY, David; KURMUKOV, Anvar G.; RASKIN, Ilya. *In vitro* and *in vivo* anti-inflammatory activity of a seed preparation containing phenethylisothiocyanate. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 317, n. 1, p. 326–333, 2006.

DHAMI, Namraj; MISHRA, Akkal Dev. Phytochemical variation: How to resolve the quality controversies of herbal medicinal products? **Journal of Herbal Medicine**, v. 5, n. 2, p. 118–127, 2015.

DINIZ, Fábio Oliveira; FILHO, Sebastião Medeiros; MARCOS, Antônio; BEZERRA, Esmeraldo; JOSÉ, Francisco; MOREIRA, Carvalho. Biometria e morfologia da semente e plântula de oiticica. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 10, n. 2, p. 183–187, 2015.

DIREITO, Rosa; ROCHA, João; SEPODES, Bruno; EDUARDO-FIGUEIRA, Maria. Phenolic compounds impact on rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and microbiota modulation. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 2, p. 1–39, 2021.

DIRSCH, Verena M.; STUPPNER, Hermann; VOLLMAR, Angelika M. The griess assay: Suitable for a bio-guided fractionation of anti-inflammatory plant extracts. **Planta Medica**, v. 64, n. 5, p. 423–426, 1998.

DI STASI, L. C. **Plantas medicinais: arte e ciência, um guia de estudo interdisciplinar**. São Paulo: Editora UNESP, 1996.

DOKUBO, A.; OBOMANU, F. G.; EBERE, N.; NDUKWE, G. I. Chemical Constituents and Larvicidal Properties of n-Hexane Extract of *Parinari excelsa* Seeds. **Annual Research & Review in Biology**, v. 36, n. 1, p. 14–23, 2021.

DRAVIE, Emmanuel Elikem; KORTEI, Nii Korley; ESSUMAN, Edward Ken; TETTEY, Clement Okraku; BOAKYE, Adjoa Agyemang; HUNKPE, Gaston. Antioxidant, phytochemical and physicochemical properties of sesame seed (*Sesamum indicum* L). **Scientific African**, v. 8, n. March, p. e00349, 2020.

DRISCOLL, Don A.; BLAND, Lucie M.; BRYAN, Brett A.; NEWSOME, Thomas M.; NICHOLSON, Emily; RITCHIE, Euan G.; DOHERTY, Tim S. A biodiversity-crisis hierarchy to evaluate and refine conservation indicators. **Nature Ecology and Evolution**, v. 2, n. 5, p. 775–781, 2018.

DRUMMOND, G.M; ANTONINI, Y. A contribuição da Fundação Biodiversitas para a implementação do artigo 7º da Convenção sobre Diversidade Biológica. In: BENSUSAN, N.; *et al.* **Biodiversidade: para comer, vestir ou passar no cabelo? Para mudar o mundo!** São Paulo: Peirópolis, 2006, p. 31-48.

DUTRA, Rafael C.; CAMPOS, Maria M.; SANTOS, Adair R. S.; CALIXTO, João B. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 12, p. 4–29, 2016.

EGAÑA-GORROÑO, Lander; LÓPEZ-DÍEZ, Raquel; YEPURI, Gautham; RAMIREZ, Lisa S.; REVERDATTO, Sergey; GUGGER, Paul F.; SHEKHTMAN, Alexander; RAMASAMY, Ravichandran; SCHMIDT, Ann Marie. Receptor for advanced glycation end products (Rage) and mechanisms and therapeutic opportunities in diabetes and cardiovascular disease: Insights from human subjects and animal models. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 7, n. March, p. 1–15, 2020.

EJAZ, P.; BHOJANI, K.; JOSHI, V. R. NSAIDs and kidney. **Journal of Association of Physicians of India**, v. 52, n. AUG, p. 632–640, 2004.

EKAKITIE, Lisa Ilobekemen; OJO, Oluwafemi Adeleke; OYINLOYE, Babatunji Emmanuel; AJIBOYE, Basiru Olaitan. Antioxidant and inhibitory activities of enzymes linked to type II diabetes mellitus: The novel role of chrysobalanus orbicularis leaf extract. **Iranian Journal of Toxicology**, v. 14, n. 3, p. 179–185, 2020.

EROL, Huseyin Serkan; CAKIR, Ahmet; KOC, Murat; YILDIRIM, Serkan; HALICI, Mesut. Anti-ulcerogenic effect of osajin on indomethacin-induced gastric damage in rats. **Acta Veterinaria Brno**, v. 89, n. 4, p. 391–400, 2020.

ESSIEN, Sinemobong O.; YOUNG, Brent; BAROUTIAN, Saeid. Recent advances in subcritical water and supercritical carbon dioxide extraction of bioactive compounds from plant materials. **Trends in Food Science and Technology**, v. 97, n. February 2019, p. 156–169, 2020.

FACUNDO, André Leone; MORAIS, Maria Alcilene; PANSERA, Cemila. Análise geossistêmica da degradação de matas ciliares do semiárido cearense. **Caderno Intersaberes**, v. 9, n. 19, 2020.



FARHA, Arakkaveettil Kabeer; YANG, Qiong Qiong; KIM, Gowoon; LI, Hua Bin; ZHU, Fan; LIU, Hong Yan; GAN, Ren You; CORKE, Harold. Tannins as an alternative to antibiotics. **Food Bioscience**, v. 38, n. January, p. 100751, 2020.

FARIAS, Davi Felipe *et al.* Antibacterial, antioxidant and anticholinesterase activities of plant seed extracts from brazilian semiarid region. **BioMed research international**, v. 2013, p. 1–9, 2013.

FARIAS, Nadja Naiara Pereira *et al.* Ethanolic extract of mango seed in broiler feed: Effect on productive performance, segments of the digestive tract and blood parameters. **Animal Feed Science and Technology**, v. 279, 2021.

FAZALDA, Annuar; QURASIAH, Adam; NUR AZLINA, Mohd Fahami. Antiulcer Effect of Honey in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Induced Gastric Ulcer Model in Rats: A Systematic Review. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 2018.

FEITOSA, Evanilson Alves; XAVIER, Haroudo Satiro; RANDAU, Karina Perrelli. Chrysobalanaceae: Traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 22, n. 5, p. 1181–1186, 2012.

FELDMAN, Mark; SHEWMAKE, Kenneth; CRYER, Byron. Time course inhibition of gastric and platelet COX activity by acetylsalicylic acid in humans. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 279, n. 5 42-5, p. 1113–1120, 2000.

FERNANDES, Janaina; CASTILHO, Rachel Oliveira; DA COSTA, Mariana Rangel; WAGNER-SOUZA, Karen; COELHO KAPLAN, Maria Auxiliadora; GATTASS, Cerli Rocha. Pentacyclic triterpenes from Chrysobalanaceae species: Cytotoxicity on multidrug resistant and sensitive leukemia cell lines. **Cancer Letters**, v. 190, n. 2, p. 165–169, 2003.

FERNANDES, Moabe F.; CARDOSO, Domingos; QUEIROZ, Luciano P. An updated plant checklist of the Brazilian Caatinga seasonally dry forests and woodlands reveals high species richness and endemism. **Journal of Arid Environments**, v. 174, n. October 2019, p. 104079, 2020.

FERNANDES, Moabe Ferreira; QUEIROZ, Luciano Paganucci De. Vegetação e flora da Caatinga. **Ciência e Cultura**, v. 70, n. 4, p. 51–56, 2018.

FIGER, Brinal *et al.* Treatment of Gastric Ulcers with Fenugreek Seed Extract; *In Vitro*, *In Vivo* and *In Silico* Approaches. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 79, n. 5, p. 724-730, 2017.

FLORES, Bernardo M. *et al.* Tropical riparian forests in danger from large savanna wildfires. **Journal of Applied Ecology**, v. 58, n. 2, p. 419–430, 2020.

FONTECHA-BARRIUSO, Miguel; MARTÍN-SANCHEZ, Diego; MARTINEZ-MORENO, Julio M.; CARDENAS-VILLACRES, Daniela; CARRASCO, Susana; SANCHEZ-NIÑO, Maria

D.; RUIZ-ORTEGA, Marta; ORTIZ, Alberto; SANZ, Ana B. Molecular pathways driving omeprazole nephrotoxicity. **Redox Biology**, v. 32, n. December 2019, p. 101464, 2020.

FOOK-HONG, N.G. et al. Famotidine Is Inferior to Pantoprazole in Preventing Recurrence of Aspirin-Related Peptic Ulcers or Erosions. **Gastroenterology**, v. 138, n. 1, p. 82–88, 2010.

FORMAN, Henry Jay; FUKUTO, John M.; TORRES, Martini. Signal transduction: Thiol chemistry defines which reactive oxygen and nitrogen species can act as second messengers. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 287, p. C246–C256, 2004.

FORMAN, Henry Jay; ZHANG, Hongqiao. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 9, p. 689–709, 2021.

FOURATI, Mariam; SMAOUI, Slim; HLIMA, Hajer Ben; ELHADEF, Khaoula; BRAÏEK, Olfa Ben; ENNOURI, Karim; MTIBAA, Ahlem Chakchouk; MELLOULI, Lotfi. Bioactive Compounds and Pharmacological Potential of Pomegranate (*Punica granatum*) Seeds - A Review. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 75, n. 4, p. 477–486, 2020.

FRANCO, José Luiz de Andrade. O conceito de biodiversidade e a história da biologia da conservação: da preservação da *wilderness* à conservação da biodiversidade. **História (São Paulo)**, v. 32, p. 21-48, 2013.

FREIRE, Nelson Cabral Ferreira; MOURA, Débora Coelho; SILVA, Janaina Barbosa Da; SALDANHA, Alexandre; SOBREIRA DE MOURA, José Iranildo Miranda de Melo; PENHA, Admilson Da; PACHECO. **ATLAS DAS CAATINGAS: O único bioma exclusivamente brasileiro**. 2018. Disponível em: <https://www.fundaj.gov.br/index.php/atlas-das-caatingas>. Acesso em: 12 set. 2021.

FREITAS, Maria Audilene de *et al.* Evaluation of the antifungal activity of the *Licania rigida* leaf ethanolic extract against biofilms formed by *Candida* sp. Isolates in acrylic resin discs. **Antibiotics**, v. 8, n. 4, p. 1–11, 2019.

FUNCEME. Fundação Cearense de Meteorologia. Secretaria de Recursos Hídricos do Governo do estado do Ceará. **Gráfico de Chuvas dos Postos Pluviométricos**. Disponível em: <http://www.funceme.br/>. Acesso em: 15 jun. 2021.

FUKUMOTO, L. R.; MAZZA, G. Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 8, p. 3597–3604, 2000.

GALGANO, Fernanda; TOLVE, Roberta; SCARPA, Teresa; CARUSO, Marisa Carmela; LUCINI, Luigi; SENIZZA, Biancamaria; CONDELLI, Nicola. Extraction Kinetics of Total Polyphenols, Flavonoids, and Condensed Tannins of Lentil Seed Coat: Comparison of Solvent and Extraction Methods. **Foods**, v.10, n. 1810, 2021.

- GARNATJE, Teresa; PEÑUELAS, Josep; VALLÈS, Joan. Ethnobotany, Phylogeny, and ‘Omics’ for Human Health and Food Security. **Trends in Plant Science**, v. 22, n. 3, p. 187–191, 2017.
- GASCHLER, Michael M.; STOCKWELL, Brent R. Lipid peroxidation in cell death. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 482, n. 3, p. 419–425, 2017.
- GELLER, Stephen A.; HOROWITZ, Richard E. Gross Examination. *In*: **Histopathology: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology**. v. 1908p. 3–19. 2014.
- GHASEMKHANI, Naghmeh; TABRIZI, Aidin Shojaee; NAMAZI, Fatemeh; NAZIFI, Saeed. Treatment effects of Shilajit on aspirin-induced gastric lesions in rats. **Physiological Reports**, v. 9, n. 7, p. 1–11, 2021.
- GIL, Tae Young; HONG, Chul Hee; AN, Hyo Jin. Anti-inflammatory effects of ellagic acid on keratinocytes via mapk and stat pathways. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3, p. 1–14, 2021.
- GIRSANG, Ermi; GINTING, Chrismis N.; LISTER, I. Nyoman Ehrich; GUNAWAN, Kamila yashfa; WIDOWATI, Wahyu. Anti-inflammatory and antiaging properties of chlorogenic acid on UV-induced fibroblast cell. **PeerJ**, v. 7, p. 1–15, 2021.
- GIULIETTI, A. M. *et al.* Diagnóstico da vegetação nativa do bioma Caatinga. In: SILVA, J. M. C. (Ed.). **Biodiversidade da Caatinga: áreas e ações prioritárias para a conservação**. Brasília, DF: Ministério do Meio Ambiente: Universidade Federal de Pernambuco, 2004. p. 47–90.
- GLAVIN, Gary B.; SZABO, Sandor. Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. **The FASEB Journal**, v. 6, n. 3, p. 825–831, 1992.
- GOKCE, K.; DAG, Seker. Determination of Oxide and Reducing Glutathione Levels by Glutathione Peroxidase Activity in Stomach Cancer Patients. **International Journal of Biotechnology and Bioengineering**, v. 3, n. 8, p. 268–272, 2017.
- GOMAA, Soha. Immunomodulatory and hematological effects induced by diclofenac, ibuprofen or paracetamol toxicity in Swiss albino mice. **European Journal of Biological Research**, v. 7, n. 4, p. 348–359, 2017.
- GOMES, Marcos do Livramento; OLIVEIRA, Jociwaldo Silva; JARDIM, Mário Augusto Gonçalves; SILVA, Jair Campos Da. Usos medicinais e composição química das folhas de *Licania macrophylla* Benth. (Chrysobalanaceae). **Brazilian Journal of Pharmacy**, v. 87, n. 1, p. 26–29, 2006.
- GOMES-SILVA, Francione; ALVES, Marccus. Chrysobalanaceae no Nordeste Oriental do Brasil. **Rodriguésia**, v. 71, n. e03172018. 2020, 2020.

GONÇALVES-SOUZA, Daniel; VILELA, Bruno; PHALAN, Ben; DOBROVOLSKI, Ricardo. The role of protected areas in maintaining natural vegetation in Brazil. **Science Advances**, v. 7, n. 38, 2021.

GOORANI, Samaneh; ZHALEH, Mohsen; ZANGENEH, Akram; KOOHI, Mohammad Kazem; RASHIDI, Khodabakhsh. The aqueous extract of *Glycyrrhiza glabra* effectively prevents induced gastroduodenal ulcers : experimental study on Wistar rats. **Comparative Clinical Pathology**, 28, p. 339–347, 2019.

GORORO, Michelle; CHIMPONDA, Theresa; CHIRISA, Elaine; MUKANGANYAMA, Stanley. Multiple cellular effects of leaf extracts from *Parinari curatellifolia*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 305, p. 1–14, 2016.

GHOSHAL, N. G.; BAL, H. S. Comparative morphology of the stomach of some laboratory mammals. **Laboratory Animals**, v. 23, n. 1, p. 21–29, 1989.

GUL, M.; KUTAY, F. Z.; TEMOCIN, S.; HANNINEN, O. Cellular and clinical implications of glutathione. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 38, n. 7, p. 625–634, 2000.

GUNATHILAKE, K. D. P. P.; RANAWEERA, K. K. D. S.; RUPASINGHE, H. P. V. Influence of boiling, steaming and frying of selected leafy vegetables on the *in vitro* anti-inflammation associated biological activities. **Plants**, v. 7, n. 1, 2018.

GUPTA, Mukta; GULATI, Monica; KAPOOR, Bhupinder; KUMAR, Bimlesh; KUMAR, Rakesh; KUMAR, Rajan; KHURANA, Navneet; GUPTA, Reena; SINGH, Naresh. Anti-ulcerogenic effect of methanolic extract of *Elaeagnus conferta* Roxb. Seeds in Wistar rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 275, 2021.

GWESHELO, David; MUSWE, Rudo; MUKANGANYAMA, Stanley. *In vivo* and *in vitro* inhibition of rat liver glutathione transferases activity by extracts from *Combretum zeyheri* (Combretaceae) and *Parinari curatellifolia* (Chrysobalanaceae). **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 1, p. 1–15, 2016.

HAARHAUS, Mathias; BRANDENBURG, Vincent; KALANTAR-ZADEH, Kamyar; STENVINKEL, Peter; MAGNUSSON, Per. Alkaline phosphatase: A novel treatment target for cardiovascular disease in CKD. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, n. 7, p. 429–442, 2017.

HALEY, Rebecca M.; RECUM, Horst A. Von. Localized and targeted delivery of NSAIDs for treatment of inflammation : A review. **Experimental Biology and Medicine**, v. 244, p. 433–444, 2019.

HANDA, Osamu; NAITO, Yuji; FUKUI, Akifumi; OMATSU, Tatsushi; YOSHIKAWA, Toshikazu. The impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small intestinal epithelium. **J. Clin. Biochem. Nutr.**, v. 54, n. 1, p. 86–89, 2014.

HANDA, Osamu; TAKAYAMA, Shun; MUKAI, Rieko; SUYAMA, Yosuke; FUKUI, Akifumi; OMATSU, Tatsushi; NAITO, Yuji. A review of the mechanism and prophylaxis of acetyl

salicylic acid-induced injury of the small intestine. **Free Radical Research**, v. 0, n. 0, p. 1–5, 2018.

HARSHA, Choudhary; BANIK, Kishore; BORDOLOI, Devivasha; KUNNUMAKKARA, Ajaikumar B. Antiulcer properties of fruits and vegetables: A mechanism based perspective. **Food and Chemical Toxicology**, v. 108, p. 104–119, 2017.

HAUSMANN, Anna; SLOTOW, Rob; BURNS, Jonathan K.; MININ, Enrico Di. The ecosystem service of sense of place : benefits for human well-being and biodiversity conservation. **Environmental Conservation**, v. 43, n. 2, p. 117–127, 2016.

HENRIQUES, Bárbara O. *et al.* *In vitro* TNF-alpha inhibitory activity of Brazilian plants. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, 2016.

HIROKAWA, K.; KAWASAKI, H. Changes in glutathione in gastric mucosa of gastric ulcer patients. **Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology** v. 88, n. 2, p.163-176, 1995.

HOLLAND, J. H. Oiticica (*Licania rigida*). **Bulletin of Miscellaneous Information**, v. 1932, n. 8, p. 406–411, 1932.

HOWDEN, Colin W. Clinical Pharmacology of Omeprazole. **Clinical Pharmacokinetics**. V. 20, n. 1, 38-49. 1991.

HOWES, Melanie Jayne R. *et al.* Molecules from nature: Reconciling biodiversity conservation and global healthcare imperatives for sustainable use of medicinal plants and fungi. **Plants People Planet**, v. 2, n. 5, p. 463–481, 2020.

HUSORI, Dadang Irfan; PATILAYA, Popi; SUMANTRI, Imam Bagus; KHAISAR, Nuritha Elviani. Acute toxicity studies of *Acanthus illicifolius* leaves ethanolic extract on male mice. **Drug Invention Today**, v. 10, n. 12, p. 2507–2513, 2018.

INSTITUTO NORDESTE XXI. **O mundo da Caatinga – I Conferência da Caatinga**. Fortaleza: Ed. Assaré, 2015. 430p.

ISAH, Tasiu; UMAR, Shahid; MUJIB, Abdul; SHARMA, Maheshwar Prasad; RAJASEKHARAN, P. E.; ZAFAR, Nadia; FRUKH, Arajmand. Secondary metabolism of pharmaceuticals in the plant *in vitro* cultures: strategies, approaches, and limitations to achieving higher yield. **Plant Cell, Tissue and Organ Culture**, v. 132, n. 2, p. 239–265, 2018.

ITONGA, Stanley Mwebia. **Ethnobotanical study of plants used in traditional medicine and as biopesticides in Meru central, Kenya and preliminary toxicological evaluation of *Tephrosia vogeli***. 2011. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária). Centro de Agricultura e Ciência Veterinária, Universidade de Nairobi.

JAMPA, Onkamon; PANTHONG, Sumalee; ITHARAT, Arunporn. Original Article  
Phytochemical constituents, anti-microbial , anti-inflammatory and cytotoxic activities of *Carissa*

*carandas* L . fruit and seed extracts. **Thammasat Medical Journal**, v. 19, n. 4, p. 654–666, 2019.

JAMSHIDI-KIA, Fatemeh; LORIGOOINI, Zahra; AMINI-KHOEI, Hossein. Medicinal plants: past history and future perspective. **Journal of HerbMed Pharmacology**, v. 7, n. 1, p. 1–7, 2018.

JAYASHREE, V.; BAGYALAKSHMI, S.; MANJULA DEVI, K.; RICHARD DANIEL, D. *In Vitro* Anti-Inflammatory Activity of 4-Benzylpiperidine. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 9, p. 108–110, 2016.

JOHNSON, A. M. Analysis of animal weight gains in chronic toxicity studies. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 7, n. 2, p. 307–316, 1981.

JOKSIĆ, Gordana; TRIČKOVIĆ, Jelena Filipović; MIĆIĆ, Mileva; JOKSIĆ, Ivana; ŠOBOT, Ana Valenta; DEMAJO, Miroslav. Optimization of the method for isolation of epithelial cells from the non-glandular part of the rat stomach for flow cytometry. **Veterinarski Arhiv**, v. 90, n. 5, p. 517–525, 2020.

KAJARABILLE, Naroa; LATUNDE-DADA, Gladys O. Programmed cell-death by ferroptosis: Antioxidants as mitigators. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 19, 2019.

KAMBLE, Aishwarya A.; KHAN, Nazia D.; KHAN, Zia H.; MULAR, S. M.; SOHAIL, Syed. *In vitro* anti-arthritis activity of *Vitex negundo* and *Punica granatum*. **Research Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 2, p. 5–7, 2017.

KAMIMOTO, Yukio; HORIUCHI, Seikoh; TANASE, Sumio; MORINO, Yoshimasa. Plasma clearance of intravenously injected aspartate aminotransferase isozymes: Evidence for preferential uptake by sinusoidal liver cells. **Hepatology**, v. 5, n. 3, p. 367–375, 1985.

KASOTE, Deepak M.; KATYARE, Surendra S.; HEGDE, Mahabaleshwar V.; BAE, Hanhong. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. **International Journal of Biological Sciences**, v. 11, n. 8, p. 982–991, 2015.

KIM, H. P. *et al.* Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 96, p. 229–245, 2004.

KIM, Kyu-Bong. Toxicokinetics of xenobiotics. *In: Byung-Mu Lee, Sam Kacew, Hyung Sik Kim. Lu's Basic Toxicology: Fundamentals, Target Organs, and Risk Assessment*, CRC Press, 2017.

KLENIEWSKA, Paulina; PAWLICZAK, Rafał. Influence of Synbiotics on Selected Oxidative Stress Parameters. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, 2017.

KOBAYASHI, Akio; SUZUKI, Yusuke; SUGAI, Shoichiro. Specificity of transaminase activities in the prediction of drug-induced hepatotoxicity. **Journal of Toxicological Sciences**, v. 45, n. 9, p. 515–537, 2020.

KOLGAZI, Meltem; CILINGIR, Sumeyye; YILMAZ, Ozgur; GEMICI, Merve; YAZAR, Hasan; OZER, Samed; ACIKEL-ELMAS, Merve; ARBAK, Serap; SUYEN, Guldal Gulec. Caffeic acid attenuates gastric mucosal damage induced by ethanol in rats via nitric oxide modulation.

**Chemico-Biological Interactions**, v. 334, n. Dezembro 2020, p. 109351, 2021.

KULKARNI, Pallavi; BHAVIMANI, Guru; JAVALGIKAR, Akshay; MAHURKAR, Nitin. Evaluation of melatonin and coenzyme Q10 for gastroprotective effect in aspirin and ibuprofen induced gastric ulcers in rats. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 11, n. April, p. 1802–1807, 2020.

KUMARI, Rani Runam. The Threat of Endangerment and Extinction to the Medicinal Ethnobotany of the Koshi Region and the Suggested Approach to Counter it. **Research review International Journal of Multidisciplinary**. v. 3085, n. 05, 2019. Disponível em: [https://rrjournals.com/wp-content/uploads/2020/10/2631-2636\\_RRIJM190405573.pdf](https://rrjournals.com/wp-content/uploads/2020/10/2631-2636_RRIJM190405573.pdf). Acesso em: 21 set. 2021.

KUNWAR, Ripu M.; FADIMAN, Maria; THAPA, Santosh; ACHARYA, Ram P.; CAMERON, Mary; BUSSMANN, Rainer W. Plant use values and phytosociological indicators: Implications for conservation in the Kailash Sacred Landscape, Nepal. **Ecological Indicators**, v. 108, n. September 2019, p. 105679, 2020.

KUPNIK, Kaja; PRIMOŽIČ, Mateja; VASIĆ, Katja; KNEZ, Željko; LEITGEB, Maja. A comprehensive study of the antibacterial activity of bioactive juice and extracts from pomegranate (*Punica granatum* L.) peels and seeds. **Plants**, v. 10, n. 8, 2021.

KWIECIEN, S.; BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, S. J. Effects of reactive oxygen species action on gastric mucosa in various models of mucosal injury. **Journal of physiology and pharmacology**, v. 53, n. 1, p. 39–50, 2002.

KYAW, Moe H. *et al.* Misoprostol Heals Small Bowel Ulcers in Aspirin Users With Small Bowel Bleeding. **Gastroenterology**, v. 155, n. 4, p. 1090- 1097.e1, 2018.

LAPIDOT, Tair; GRANIT, Rina; KANNER, Joseph. Lipid peroxidation by “free” iron ions and myoglobin as affected by dietary antioxidants in simulated gastric fluids. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 9, p. 3383–3390, 2005.

LAURILA-PANT, Mirka; LEHIKOINEN, Annukka; UUSITALO, Laura; VENESJÄRVI, Riikka. How to value biodiversity in environmental management ? **Ecological Indicators**, v. 55, p. 1–11, 2015.

LAVIE, Carl J.; HOWDEN, Colin W.; SCHEIMAN, James; TURSI, James. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. **Current Problems in Cardiology**, v. 42, n. 5, p. 146–164, 2017.

LEAL, Inara R.; SILVA, José Maria C. Da; TABARELLI, Marcelo; JR., Thomas E. Lacher. Mudando o curso da conservação da biodiversidade na Caatinga do Nordeste do Brasil. **Megadiversidade**, v. 1, n. 1, p. 139–146, 2005.

LEELAPRAKASH, G.; DASS, S. Mouhan. *In vitro* anti-inflammatory activity of methanol extract of *Enicostemma axillare*. International Journal of Drug Development & Research. V. 3, n. 3, June, p 189-196, 2011.

LEKOUAGHET, Asma; BOUTEFNOUCHET, Abdelatif; BENSUICI, Chawki; GALI, Lynda; GHENAIET, Khaoula; TICHATI, Lazhari. *In vitro* evaluation of antioxidant and anti-inflammatory activities of the hydroalcoholic extract and its fractions from *Leuzea conifera* L. roots. **South African Journal of Botany**, v. 132, p. 103–107, 2020.

LI, Gerui. Aspartate aminotransferase: A prognostic marker rather than a specific liver injury marker in COVID-19. **Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. e155, 2020.

LIMA, Valdeir Pereira; MARCHIORO, Cesar Augusto; JONER, Fernando; TER STEEGE, Hans; SIDDIQUE, Ilyas. Extinction threat to neglected *Plinia edulis* exacerbated by climate change, yet likely mitigated by conservation through sustainable use. **Austral Ecology**, v. 45, n. 3, p. 376–383, 2020.

LINUS, Loveth O.; WANG, Shi Lei; SHI, Ning; HANSON, Christian; LU, Yi Tong; ALOLGA, Raphael N.; LIU, Qun; NJOKUOCHA, Reginald C.; QI, Lian Wen. The new plant *Parinari kerstingii* Engl.: Toxicity studies and anti-inflammatory properties. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 220, n. November 2017, p. 26–34, 2018.

LISBOA, Thais de Fátima Balbino; CIELO-FILHO, Roque; CÂMARA, Carla Daniela. Applicability of monitoring protocols developed for active restoration projects in the evaluation of passive restoration of a subtropical riparian forest in Brazil. **Tropical Ecology**, v. 62, n. 1, p. 17–26, 2021.

LIU, Chia Hung; CHIU, Hsien Chun; SUNG, Hsiang Ling; YEH, Jyun Yi; WU, Kevin C. W.; LIU, Shing Hwa. Acute oral toxicity and repeated dose 28-day oral toxicity studies of MIL-101 nanoparticles. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 107, n. June, p. 104426, 2019.

LIU, Xiaoli; ZHAO, Mouming; WANG, Jinshui; YANG, Bao; JIANG, Yueming. Antioxidant activity of methanolic extract of emblica fruit (*Phyllanthus emblica* L.) from six regions in China. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 21, n. 3, p. 219–228, 2008.

LONGO, Bruna; SOMMERFELD, Ellen Perfolli; DA SILVA, Rita de Cássia Melo Vilhena de Andrade Fonseca; SOMENSI, Lincon Bordignon; MARIANO, Luísa Nathalia Bolda; BOEING, Thaise; FALONI DE ANDRADE, Sérgio; DE SOUZA, Priscila; DA SILVA, Luísa Mota. Dual role of eugenol on chronic gastric ulcer in rats: Low-dose healing efficacy and the worsening gastric lesion in high doses. **Chemico-Biological Interactions**, v. 333, n. Agosto 2020, 2021.

LOPES NETO, José Joaquim; ALMEIDA, Thiago Silva de; MEDEIROS, Jackeline Lima de; VIEIRA, Leonardo Rogério, MOREIRA, Thaís Borges; MAIA, Ana Isabel Vitorino; RIBEIRO,



Paulo Riceli Vasconcelos; BRITO, Edy Sousa; FARIAS, Davi Felipe; CARVALHO, Ana Fontenele Urano. Impact of bioaccessibility and bioavailability of phenolic compounds in biological systems upon the antioxidant activity of the ethanolic extract of *Triplaris gardneriana* seeds. **Biomedicine & Pharmacotherapy** v. 88, p. 999–1007, 2017.

LOPES NETO, José Joaquim; SILVA DE ALMEIDA, Thiago; ALMEIDA FILHO, Luiz Carlos Pereira; ROCHA, Talita Magalhães; NOGARA, Pablo Andrei; NOGARA, Karise Fernanda; TEIXEIRA DA ROCHA, João Batista; ALMEIDA MOREIRA LEAL, Luzia Kalyne; URANO CARVALHO, Ana Fontenele. *Triplaris gardneriana* seeds extract exhibits in vitro anti-inflammatory properties in human neutrophils after oxidative treatment. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 250, n. November 2019, p. 112474, 2020.

LOWE, D.; SANVICTORES, T.; JOHN, S. Alkaline Phosphatase. *In: StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020. Disponível em: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk459201>. Acesso em: 21 set. 2021.

LUCENA, D. S.; LUCENA, M. F. A.; SOUSA, J. M.; SILVA, R. F. L.; SOUZA, P. F. Flora vascular de um inselbergue na mesorregião do sertão paraibano, nordeste do Brasil. **Scientia Plena**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2015.

LUCENA, Reinaldo Farias Paiva De; PEDROSA, Kamilla Marques; CARVALHO, Thamires Kelly Nunes; GUERRA, Natan Medeiros. Conhecimento local e uso de espécies vegetais nativas da região da serra de Santa Catarina, Paraíba, Nordeste do Brasil. **FLOVET**, v. 1, n. 9, p. 158–179, 2017.

LUZ, Jefferson Romáryo Duarte da *et al.* *Licania rigida* Benth leaf extracts: Assessment of toxicity and potential anticoagulant effect. **South African Journal of Botany**, v. 139, p. 217–225, 2021.

MABEKU, Laure Brigitte Kouitcheu; NANA, Blandine Nanfack; BILLE, Bertrand Eyoum; TCHUENGUEM, Roland Tchuenteu; NGUEPI, Eveline. Anti-helicobacter pylori and antiulcerogenic activity of *Aframomum prunosum* seeds on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 929–936, 2017.

MACEDO, Julimery Gonçalves Ferreira; MENEZES, Irwin Rose Alencar De; RIBEIRO, Daiany Alves; SANTOS, Maria de Oliveira. Analysis of the variability of therapeutic indications of medicinal species in the northeast of Brazil : comparative study. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, p. 28, 2018.

MACIEL, B.A. Unidades de conservação no bioma Caatinga. *In: GARIGLIO, M.A et al. Uso sustentável e conservação dos recursos florestais da caatinga*. Brasília: Serviço Florestal Brasileiro, 2010. p 76-81.

MAGIEROWSKI, Marcin; MAGIEROWSKA, Katarzyna; HUBALEWSKA-MAZGAJ, Magdalena; SLIWOWSKI, Zbigniew; GINTER, Grzegorz; PAJDO, Robert; CHMURA, Anna; KWIECIEN, Sławomir; BRZOZOWSKI, Tomasz. Carbon monoxide released from its

pharmacological donor, tricarbonyldichlororuthenium (II) dimer, accelerates the healing of pre-existing gastric ulcers. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 20, p. 3654–3668, 2017.

MAHMOUD, Yomna I.; ABD EL-GHFFAR, Eman A. Spirulina ameliorates aspirin-induced gastric ulcer in albino mice by alleviating oxidative stress and inflammation. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 109, n. Outubro 2018, p. 314–321, 2019.

MALFERTHEINER, Peter; KANDULSKI, Arne; VENERITO, Marino. Proton-pump inhibitors: Understanding the complications and risks. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. 12, p. 697–710, 2017.

MAMAT, Norlida; ABDULLAH, Hasmah; HAPIDIN, Hermizi; MOKHTAR, Noor Fatmawati. Gallic acid and methyl gallate enhance antiproliferative effect of cisplatin on cervical cancer (HeLa) cells. **Sains Malaysiana**, v. 49, n. 5, p. 1107–1114, 2020.

MANGAI, P. Alarmel; SURESH. Evaluation of anti-inflammatory activity of Karai rasayanam, a siddha pediatric drug. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 9, p. 752–759, 2018.

MARCHESE, Christian. Biodiversity hotspots : A shortcut for a more complicated concept. **Global Ecology and Conservation**, v. 3, p. 297–309, 2015.

MARRASSINI, Carla; PERALTA, Ignacio; ANESINI, Claudia. Comparative study of the polyphenol content-related anti-inflammatory and antioxidant activities of two *Urera aurantiaca* specimens from different geographical areas. **Chinese Medicine (United Kingdom)**, v. 13, n. 1, p. 1–12, 2018.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, Claudia Lizbeth; MARTÍNEZ, Laura; MARTÍNEZ-ORTIZ, Efraín J.; GONZÁLEZ-TRUJANO, María Eva; DÉCIGA-CAMPOS, Myrna; VENTURA-MARTÍNEZ, Rosa; DÍAZ-REVAL, Irene. *Moringa oleifera*, a species with potential analgesic and anti-inflammatory activities. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 87, p. 482–488, 2017.

MASIH, N. G, SINGH, B. S. Phytochemical Screening of Some Plants Used in Herbal Based Cosmetic Preparations. *In: Khemani L., Srivastava M., Srivastava S. (eds) Chemistry of Phytopotentials: Health, Energy and Environmental Perspectives.* Springer: Berlin, Heidelberg, 2012.

MASSING, Lais Tatiele; MOURAO, Rosa Helena V.; BOUILLET, Leoneide Erica M.; BERNARDES, Regiane Sablina A.; ANDRADE, Eloisa Helena A.; TREMEA, Aginaldo; SOUZA, Jesus Nazareno S.; MAIA, Jose Guilherme S.. Nutritional composition of the pulp of Pajura (*Couepia bracteosa* Benth.), an underutilized fruit from the Amazon. **Integrative Food, Nutrition and Metabolism**, v. 5, n. 2, 2018.

MATOS, F.J. **Introdução a fitoquímica experimental.** 3 ed. Fortaleza: Edições UFC, 2009. 148p.

MBUNDE, Mourice Victor Nyangabo; INNOCENT, Ester; MABIKI, Faith; ANDERSSON, Pher G. *In vitro* study for antifungal compounds from *Parinari curatellifolia* (Chrysobalanaceae) and *Terminalia sericea* (Combretaceae). **International Journal of Biological and Chemical Sciences**, v. 15, n. 1, p. 367–378, 2021.

MCCORMACK, James P.; ALLAN, G. Michael; VIRANI, Adil S. Is bigger better? An argument for very low starting doses. **Cmaj**, v. 183, n. 1, p. 65–69, 2011.

MCNEELY, Jeffrey A.; MILLER, Kenton R.; REID, Walter V; MITTERMEIER, Russell A.; WERNER, Timothy B. **Conserving the world's biological diversity**. Gland, Switzerland: IUCN ; Washington, DC : WRI, Conservation International, WWF-US, World Bank, 1990.

MEDEIROS, Jackeline Lima de *et al.* Chemical composition, nutritional properties, and antioxidant activity of *Licania tomentosa* (Benth.) fruit. **Food Chemistry**, v. 313, n. Agosto 2018, p. 126117, 2020.

MEJENES-LÓPEZ, S. M. A.; CHI-SÁENZ, G. R.; FLOTA-BAÑUELOS, C.; CANDELARIA-MARTÍNEZ, Y R.A. CHIQUINI-MEDINA, B.; CHIQUINI-MEDINA., R. A. Germinación Y características de plântulas de Uspí (*Couepia polyandra*: Chrysobalanaceae) em condiciones de vivero rústico em Campeche, México. **Polibotánica**, v. 0, n. 48, p. 111–120, 2019.

MELO, Naama Jéssica de Almeida. **Potencial tóxico, citotóxico e mutagênico de extratos aquosos de *Licania rigida* (Chrysobalanaceae) em células in vivo**. 2015, 68f. Dissertação (Mestrado em Produção Animal) - Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, 2015.

MENSAH, M. L. *et al.* Toxicity and safety implications of herbal medicines used in Africa. **Herbal medicine**, v. 63, p. 1992-0849, 2019.

MINOTTI, Giorgio; AUST, Steven D. The role of iron in oxygen radical mediated lipid peroxidation. **Chem. Biol Interactions**, v. 71, p. 1–19, 1989.

MIRANDA, M. M. F. S.; GONÇALVES, J. L. S.; ROMANOS, M. T. V.; SILVA, F. P.; PINTO, L.; SILVA, M. H.; EJZEMBERG, R.; GRANJA, L. F. Z.; WIGG, M. D. Anti-herpes simplex virus effect of a seed extract from the tropical plant *Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch (Chrysobalanaceae). **Phytomedicine**, v. 9, n. 7, p. 641–645, 2002.

MMA - Ministério do Meio Ambiente. **Biodiversidade**. Brasil: sem data. Disponível em: <https://www.gov.br/mma/pt-br/assuntos/biodiversidade>. Acesso em: 27 set. 2021.

MOBLEY, D. M.; CHENGAPPA, M. M.; KADEL, W. L.; STUART, J. G. Effect of pH, temperature and media on acid and alkaline phosphatase activity in “clinical” and “nonclinical” isolates of *Bordetella bronchiseptica*. **Canadian Journal of Comparative Medicine**, v. 48, n. 2, p. 175–178, 1984.

MOGHADAM, Sara E.; EBRAHIMI, Samad N.; SALEHI, Peyman; FARIMANI, Mahdi Moridi; HAMBURGER, Matthias; JABBARZADEH, Ehsan. Wound healing potential of chlorogenic

acid and myricetin-3-o- $\beta$ -rhamnoside isolated from parrotia persica. **Molecules**, v. 22, n. 9, p. 1–15, 2017.

MOHAMMED, Motasim A. *et al.* Gastro-protective Effects of Green Banana (*Musa cavendishii* Lamb) Pulp Powder on Aspirin-induced Gastric Ulcer in Albino Rats Medicinal & Aromatic Plants. **Research Article 1 Med Aromat Plants (Los Angeles)**, v. 10, n. 1, p. 1–5, 2021.

MOHAPATRA, Tapas Kumar; NAYAK, Reena Rani; SUBUDHI, Bharat Bhusan. Exploration of anti-inflammatory and hepatoprotective effect of curcumin on co-administration with acetylsalicylic acid. **Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research**, v. 7, n. 5, p. 310–322, 2019.

MONTINARI, Maria Rosa; MINELLI, Sergio; DE CATERINA, Raffaele. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. **Vascular Pharmacology**, v. 113, n. September 2018, p. 1–8, 2019.

MORO, Marcelo Freire; LUGHADHA, Eimear Nic; ARAÚJO, Francisca Soares De; MARTINS, Fernando Roberto. A Phytogeographical metaanalysis of the semiarid caatinga domain in Brazil. **The Botanical Review**, v. 82, n. 2, p. 91–148, 2016.

NAIR, P.; SINGH KANWAR, S.; SANYAL, S. Nath. Effects of non steroidal anti-inflammatory drugs on the antioxidant defense system and the membrane functions in the rat intestine. **Nutricion Hospitalaria**, v. 21, n. 6, p. 638–649, 2006.

NAKHJAVANI, Mohammad Reza Jafari; JAFARPOUR, Mahdi; GHORBANIHAGHJO, Amir; ABEDI AZAR, Sima; MALEK MAHDAVI, Aida. Relationship between serum-soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and disease activity in rheumatoid arthritis patients. **Modern Rheumatology**, v. 29, n. 6, p. 943–948, 2019.

NANI, A.; MURTAZA, B.; SAYED KHAN, A.; KHAN, N.A.; HICHAMI, A. Antioxidant and Anti-Inflammatory Potential of Polyphenols. **Molecules**, v. 26, n. 985, p. 1–15, 2021.

NARANJO-MORÁN, Jaime; JAIME-CARVAJAL, Jairo; CONTRERAS-ERAS, John; MANZANO-SANTANA, Patricia; BARCOS-ARIAS, Milton; CEVALLOS-CEVALLOS, Juan. Chemical screening and antioxidant activity of *Couepia subcordata* benth. (Guaijí) harvested in the ecuadorian coast region. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 25, n. 2, 2020.

NASCIMENTO, Juliana E. C.; REATGUI, Walberson da S.; ARAÚJO, Luciana S. De; RIBEIRO, Maria Elizelma da S. Avaliação do potencial antioxidante e anti- *Helicobacter pylori* *in vitro* de extratos de plantas medicinais utilizadas popularmente na região amazônica. **Revista Fitos**, v. 11, n. 2, p. 140–152, 2017.

NASR, Nasr Elsayed; ABDO, Walied; GODA, Wael; ELMADAWY, Mostafa. Protective Effect of Ginger Extract against Aspirin Induced Acute Gastric, Renal and Hepatic Damage in Rats. **Egyptian Journal of Pure and Applied Science**, v. 55, n. 2, p. 47–55, 2017.

NDREPEPA, Gjin. Aspartate aminotransferase and cardiovascular disease—a narrative review. **Journal of Laboratory and Precision Medicine**, v. 6, n. 8, p. 6–6, 2021.

NDREPEPA, Gjin; KASTRATI, Adnan. Alanine aminotransferase—a marker of cardiovascular risk at high and low activity levels. **Journal of Laboratory and Precision Medicine**, v. 4, p. 29–29, 2019.

NEHRA, Avinash K.; ALEXANDER, Jeffrey A.; LOFTUS, Conor G.; NEHRA, Vandana. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 93, n. 2, p. 240–246, 2018.

NEIMKHUM, Waranya; ANUCHAPREEDA, Songyot; LIN, Wei Chao; LUE, Shang Chian; LEE, Kuan Han; CHAIYANA, Wantida. Effects of *Carissa carandas* linn. Fruit, pulp, leaf, and seed on oxidation, inflammation, tyrosinase, matrix metalloproteinase, elastase, and hyaluronidase inhibition. **Antioxidants**, v. 10, n. 9, 2021.

NICKEL, G. M. **Caatinga: árvores e arbustos e suas utilidades**. São Paulo: D&Z Computação Gráfica e Editora, 2004. 413p.

NILE, Shivraj Hariram; PARK, Se Won. Optimized methods for *in vitro* and *in vivo* anti-inflammatory assays and its applications in herbal and synthetic drug analysis. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 13, n. 1, p. 95–100, 2013.

NIROGI, Ramakrishna; GOYAL, Vinod K.; JANA, Santanu; PANDEY, Santosh K.; GOTHI, Anil. What suits best for organ weight analysis: review of relationship between organ weight and body/brain weight for rodent toxicity studies. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 5, n. 4, p. 1525–1532, 2014.

NOLTE, Thomas *et al.* Nonproliferative and proliferative lesions of the gastrointestinal tract, pancreas and salivary glands of the rat and mouse. **Journal of Toxicologic Pathology**, v. 29, n. 1, p. 1S-124S, 2016.

NOSIRI, C. I.; ATASIE, O. C.; IDUME, J.; BARNEY, D. Cytoprotective And Anti Ulcer Activities of The Ethanolic Leaf Extract of *Irvingia Gabonensis* on Aspirin-Induced Ulcer. **IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences**, v. 13, n. 2, p. 16–20, 2018.

NRC. **Perspectives on Biodiversity: valuing its role in an everchanging world**. Washington, DC: National Academy Press, 1999.

NUALART, Neus; IBÁÑEZ, Neus; SORIANO, Ignasi; LÓPEZ-PUJOL, Jordi. Assessing the Relevance of Herbarium Collections as Tools for Conservation Biology. **Botanical Review**, v. 83, n. 3, p. 303–325, 2017.

NUGROHO, Agung Endro; WIJAYANTI, Agustin; MUTMAINAH, Mutmainah; SUSILOWATI, Rina; RAHMAWATI, Nuning. Gastroprotective Effect of Combination of Hot Water Extracts of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*), Pulasari Stem Bark (*Alyxia reinwardtii*), and Sembung Leaf (*Blumea balsamifera*) Against Aspirin-Induced Gastric Ulcer Model Rats.

**Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 21, n. 4, p. NP77–NP84, 2016.

NUNES, Virgília Augusta da Costa; FRIEDE, Reis; MIRANDA, Maria Geralda De; CASTAGNA, Airton Antonio. Legislação ambiental versus degradação de matas ciliares. **Revista da Seção Judiciária do Rio de Janeiro**, v. 24, n. 50, p. 92–112, 2021.

OBERLIES, Nicholas H.; BURGESS, Jason P.; NAVARRO, Hernán A.; PINOS, Rosa Elena; SOEJARTO, Djaja D.; FARNSWORTH, Norman R.; KINGHORN, A. Douglas; WANI, Mansukh C.; WALL, Monroe E. Bioactive constituents of the roots of *Licania intrapetiolaris*. **Journal of Natural Products**, v. 64, n. 4, p. 497–501, 2001.

OHKAWA, Hiroshi; OHISHI, Nobuko; YAGI, Kunio. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, n. 2, p. 351–358, 1979.

OIEN, R. F.; HÅKANSSON, A.; HANSEN, B. U.; BJELLERUP, M. Measuring the size of ulcers by planimetry: a useful method in the clinical setting. **Journal of wound care**, v. 11, n. 5, p. 165–168, 2002.

OLIVEIRA, Tatiane; CARVALHO JÚNIOR, Carlson Helder Reis De; MOTA, Fernanda Virginia Barreto; ARAÚJO, Larissa Cardoso Corrêa De. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of the aqueous extract of the bark of *Chrysobalanus icaco* Linnaeus. **British Journal of Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 10, p. 1253–1268, 2014.

OLIVEIRA, Ubirajara *et al.* Biodiversity conservation gaps in the Brazilian protected areas. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–9, 2017.

OLOYEDE, A. M.; AKINDELE, S. K. A Preliminary Investigation of the Acute Toxicity of the Ethanolic Extract of *Hoslundia opposita* in *Mus musculus* (Swiss Mice). **Herbal Medicines Journal**, v. 4, n. 4, p. 163–167, 2020.

ONCEL, Sema; GUPTA, Rashmi; WANG, Qinggang; BASSON, Marc D. Zinc40099027 promotes gastric mucosal repair in ongoing aspirin-associated gastric injury by activating focal adhesion kinase. **Cells**, v. 10, n. 4, 2021.

ONILUDE, Hammed Ayantola; KAZEEM, Mutiu Idowu; ADU, Oluwatosin Benedict. *Chrysobalanus icaco*: A review of its phytochemistry and pharmacology. **Journal of Integrative Medicine**, v. 19, n. 1, p. 13–19, 2021.

OSAGIE-EWEKA, SD E.; ORHUE, N. E. J.; OMOGBAI, E. K. I.; AMAECHINA, F. C. Oral acute and sub-chronic toxicity assessment of aqueous leaf extract of *Simarouba glauca* DC (Paradise tree). **Toxicology Reports**, v. 8, p. 239–247, 2021.

OWONA, Brice Ayissi; ABIA, Wilfred Angie; MOUNDIPA, Paul Fewou. Natural compounds flavonoids as modulators of inflammasomes in chronic diseases. **International Immunopharmacology**, v. 84, n. Abril, p. 106498, 2020.

OZBEK, Emin. Induction of oxidative stress in kidney. **International Journal of Nephrology**, v. 2012, 2012.

PADMALOCHANA, K. Anti-inflammatory activity and phytochemical analysis of *Moringa oleifera* ethanol and acetone leaves extract. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 8, n. 6- s, p. 269–273, 2018.

PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. Flavonoids: An overview. **Journal of Nutritional Science**, v. 5, 2016.

PAREYN, F.G.C. A importância da produção não-madeireira na Caatinga. In: GARIGLIO, M.A *et al.* **Uso sustentável e conservação dos recursos florestais da caatinga**. Brasília: Serviço Florestal Brasileiro, 2010. p 131-144.

PASEBAN, Maryam; NIAZMAND, Saeed; SOUKHTANLOO, Mohammad; MEIBODI, Naser Tayyebi. The preventive effect of *Nigella sativa* seed on gastric ulcer induced by indomethacin in rat. **Journal of HerbMed Pharmacology**, v. 9, n. 1, p. 12–19, 2020.

PEI, Ruisong; LIU, Xiaocao; BOLLING, Bradley. Flavonoids and gut health. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 61, p. 153–159, 2020.

PEREIRA-FILHO, J.M.; BAKKE, O.A. Produção de forragem de espécies herbáceas da Caatinga. In: GARIGLIO, M.A *et al.* **Uso sustentável e conservação dos recursos florestais da caatinga**. Brasília: Serviço Florestal Brasileiro, 2010. p 145-159.

PESSOA, Igor Parra. **Caracterização química, atividade antioxidante e segurança de uso de sementes de *Licania rigida* Benth.** 2015, 93f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, 2015.

PESSOA, Igor Parra; JOAQUIM, José; NETO, Lopes; ALMEIDA, Thiago Silva De; FARIAS, Davi Felipe; VIEIRA, Leonardo Rogério; MEDEIROS, Jackeline Lima De; BOLIGON, Aline Augusti. Polyphenol composition, antioxidant activity and cytotoxicity of seeds from two underexploited Wild *Licania* species: *L. rigida* and *L. tomentosa*. **Molecules**, v. 21, n. 1755, 2016.

PIETTA, Pier Giorgio. Flavonoids as antioxidants. **Journal of Natural Products**, v. 63, n. 7, p. 1035–1042, 2000.

PLETZ, Julia; ALLEN, Terry J.; MADDEN, Judith C.; CRONIN, Mark T. D.; WEBB, Steven D. A mechanistic model to study the kinetics and toxicity of salicylic acid in the kidney of four virtual individuals. **Computational Toxicology**, v. 19, n. May, p. 100172, 2021.

POHLE, T.; BRZOZOWSKI, T.; BECKER, J. C.; VAN DER VOORT, I. R.; MARKMANN, A.; KONTUREK, S. J.; MONICZEWSKI, A.; DOMSCHKE, W.; KONTUREK, J. W. Role of reactive oxygen metabolites in aspirin-induced gastric damage in humans: Gastroprotection by vitamin C. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 15, n. 5, p. 677–687, 2001.

PRABHU, Kamaraj; RAJAN, Suyambu. Assessment of Antiulcer Activity of Ethanolic Extract of *Mangifera indica* Seed Kernel Using Acid Ethanol Induced Ulcer Model. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 4, n. 4, p. 854-860, 2015.

PRANCE, Ghillean. A new species of *Licania* (Chrysobalanaceae) from Cordillera del Cóndor, Ecuador. **PhytoKeys**, v. 26, p. 71–74, 2013.

PRANCE, Ghillean T. Chrysobalanaceae. **Flora Neotropica**, v. 9, p. 1–409, 1972.

PRANCE, Ghillean T. Phytogeographic support for the theory of Pleistocene forest refuges in the Amazon Basin, based on evidence from distribution patterns in Caryocaraceae, Chrysobalanaceae, Dichapetalaceae and Lecythidaceae. **Acta Amazonica**, v. 3, n. 3, p. 5–26, 1973.

PRANCE, Ghillean T. Two new species of *Licania* (Chrysobalanaceae) from the Mata Atlantica of eastern Brazil. **Kew Bulletin**, v. 72, n. 43, p. 1–7, 2017.

PRANCE, Ghillean T.; WHITE, F. The genera of Chrysobalanaceae: a study in practical and theoretical taxonomy and its relevance to evolutionary biology. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 320, n. 1197, p. 1–184, 1988.

PRIMACK, R.B.; RODRIGUES, E. **Biologia da conservação**. Londrina: E. Rodrigues, 2001. 328p.

PUNTEL, Robson L.; NOGUEIRA, Cristina W.; ROCHA, João B. T. Krebs cycle intermediates modulate thiobarbituric acid reactive species (TBARS) production in rat brain *in vitro*. **Neurochemical Research**, v. 30, n. 2, p. 225–235, 2005.

QAMAR, Muhammad *et al.* *Syzygium cumini* (L.), Skeels fruit extracts: *In vitro* and *in vivo* anti-inflammatory properties. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 271, n. Outubro 2020, p. 113805, 2021.

QU, Jifeng; CHE, Tinghua; SHI, Libin; LU, Qinghua; QI, Suitao. A novel magnetic silica supported spinel ferrites NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> catalyst for heterogeneous Fenton-like oxidation of rhodamine B. **Chinese Chemical Letters**, v. 30, n. 6, p. 1198–1203, 2019.

QUEIROZ, Luciano Paganucci; CARDOSO, Domingos; FERNANDES, Moabe Ferreira; MORO, Marcelo Freire. Diversity and evolution of flowering plants of the Caatinga Domain. *In: Caatinga*, Springer, Cham, 2017.

QUERCIA, Robert A.; FAN, Chengde; LIU, Xinchun; CHOW, Moses S. S. Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 54, n. 16, p. 1833–1836, 1997.

QUINN, Gerry A.; BANAT, Aiya M.; ABDELHAMEED, Alyaa M.; BANAT, Ibrahim M. Streptomyces from traditional medicine: sources of new innovations in antibiotic discovery. **Journal of Medical Microbiology**, v. 69, n. 8, p. 1040–1048, 2020.



RAHIĆ, Ognjenka; VRANIĆ, Edina; HADŽIABDIĆ, Jasmina; SIRBUBALO, Merima; TUCAK, Amina. Compounded omeprazole suspension - stable or not? **Macedonian Pharmaceutical Bulletin**, v. 66, n. 03, p. 143–144, 2020.

RAHMAN, Habibur; ESWARAIHAH, M. Chinna; VAKATI, Kamala; P, Madhavi. In vitro studies suggest probable mechanism of Eucalyptus oil for anti-inflammatory and anti-arthritic activity. **International Journal of Phytopharmacy**, v. 2, n. 3, p. 81–83, 2019.

RAJESWARAMMA, G.; JAYASREE, D. *In vitro* Anti-Inflammatory Activity of *Anacardium Occidentale* Seed Extract. **Journal of Dental and Medical Sciences**. v. 17, n. 01, p. 18–22, 2018.

RAMOS, Gabriela Gomes; ALVES, João Batista; ARAÚJO, Maria de Fátima De; FERREIRA, Vinícius Staynne Gomes; PINTO, Marília Gabriela Caldas; LEITE, Maria José de Holanda; VASCONCELOS, Alexandro Dias Martins; RIBEIRO, Isabella Rocha. Levantamento Dos Impactos Ambientais De Um Trecho De Mata Ciliar Em Região De Caatinga No Sertão Paraíbano. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 52848–52859, 2020.

RANA, Mahendra; PANT, Janmejy; JANTWAL, Arvind; RANA, Amita Joshi; BISHT, Jyoti Upadhyay; SINGH, Satpal. *In-vitro* anti-inflammatory and antioxidant activity of ethanolic extract of *Marchantia polymorpha* in Kumaun region. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 9, p. 864–875, 2018.

RANDS, Michael R. W. *et al.* Biodiversity conservation : challenges beyond 2010. **Science**, v. 329, p. 1298–1304, 2010.

RAINSFORD, K. D.; SCHWEITZER, A.; BRDNE, K. Distribution of the acetyl compared with the salicyl moiety of acetylsalicylic acid. Acetylation of macromolecules in organs wherein side-effects are manifest. **Biochemical Pharmacology**, v. 32, n. 7, p. 1301–1308, 1983.

REPETTO, Marisa; SEMPRINE, Jimena; BOVERIS, Alberto. Lipid Peroxidation: Chemical Mechanism, Biological Implications and Analytical Determination. *In*: CATALA, A. **Lipid Peroxidation**. InTechOpen Limited: London, UK, 2012.

RIBEIRO, Elaine M. S.; ARROYO-RODRIGUEZ, Victor; SANTOS, Bráulio A.; TABARELLI, Marcelo; LEAL, Inara R. Chronic anthropogenic disturbance drives the biological impoverishment of the Brazilian Caatinga vegetation. **Journal of Applied Ecology**, v. 52, p. 611–620, 2015.

RIBEIRO, Elaine M. S.; SANTOS, Bráulio A.; ARROYO-RODRIGUEZ, Victor; TABARELLI, Marcelo; SOUZA, Gustavo. Phylogenetic impoverishment of plant communities following chronic human disturbances in the Brazilian Caatinga. **Ecology**, v. 97, n. 6, p. 1583–1592, 2016.

RITO, Kátia F.; ARROYO-RODRIGUEZ, Victor; QUEIROZ, Rubens T.; LEAL, Inara R. Precipitation mediates the effect of human disturbance on the Brazilian Caatinga vegetation. **Journal of Ecology**, v. 105, p. 828–838, 2017.

ROBERSON, E. Medicinal Plants at Risk. **Biological Diversity**, v. 1, n. 1, p. 1–16, 2008.

RODRIGUES, Patrícia A.; DE MORAIS, Selene Maia; SOUZA, Carolina M.; MAGALHÃES, Davi V.; VIEIRA, Ícaro G. P.; ANDRADE, Geanne M.; RAO, Vietla S.; SANTOS, Flávia A. Gastroprotective effect of *Byrsonima sericea* DC leaf extract against ethanol-induced gastric injury and its possible mechanisms of action. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 84, n. 1, p. 113–122, 2012.

ROFAEIL, Remon R.; MOHAMED, Asmaa S. Gastroprotective effect of sitagliptin in experimentally-induced peptic ulcer in rats. **Malaysian Journal of Medical Research**, v. 31, n. 2, p. 253–256, 2020.

ROMÃO, Roberto; MARTINELLI, Gustavo; CREPALDI, Iara; MARTINEZ-LABORDE, Juan Bautista. Brazilian biodiversity for ornamental use and conservation. **Crop Breeding and Applied Biotechnology**, v. 15, p. 100–105, 2015.

RØNSTED, Nina; GRACE, Olwen M.; CARINE, Mark A. Editorial: Integrative and Translational Uses of Herbarium Collections Across Time, Space, and Species. **Frontiers in Plant Science**, v. 11, n. Agosto, p. 1–4, 2020.

RUCKMANI, A.; METI, Vinayak; VIJAYASHREE, R.; ARUNKUMAR, R.; KONDA, Venugopala Rao; PRABHU, Lakshmipathy; MADHAVI, E.; DEVI, Sobita. Anti-rheumatoid activity of ethanolic extract of *Sesamum indicum* seed extract in Freund's complete adjuvant induced arthritis in Wistar albino rats. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 8, n. 3, p. 377–386, 2018.

RUI, Liyun; XIE, Minhao; HU, Bing; ZHOU, Li; SAEEDUDDIN, Muhammad; ZENG, Xiaoxiong. Enhanced solubility and antioxidant activity of chlorogenic acid-chitosan conjugates due to the conjugation of chitosan with chlorogenic acid. **Carbohydrate Polymers**, v. 170, p. 206–216, 2017.

RUSSO, Maria; MOCCIA, Stefania; SPAGNUOLO, Carmela; TEDESCO, Idolo; RUSSO, Gian Luigi. Roles of flavonoids against coronavirus infection. **Chemico-Biological Interactions**, v. 328, n. Junho, p. 109211, 2020.

SADŽAK, Anja *et al.* The structural integrity of the model lipid membrane during induced lipid peroxidation: The role of flavonols in the inhibition of lipid peroxidation. **Antioxidants**, v. 9, n. 5, p. 1–28, 2020.

SAHARAN, Pooja; SADH, Pardeep K.; DUHAN, Surekha; DUHAN, Joginder S. Bio-enrichment of phenolic, flavonoids content and antioxidant activity of commonly used pulses by solid-state fermentation. **Journal of Food Measurement and Characterization**, v. 14, n. 3, p. 1497–1510, 2020.

SAIKI, Papawee; NAKAJIMA, Yoshihiro; VAN GRIENSVEN, Leo J. L. D.; MIYAZAKI, Koyomi. Real-time monitoring of IL-6 and IL-10 reporter expression for anti-inflammation

activity in live RAW 264.7 cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 505, n. 3, p. 885–890, 2018.

SALEEM, Ammara; SALEEM, Mohammad; AKHTAR, Muhammad Furqan. Antioxidant, anti-inflammatory and antiarthritic potential of *Moringa oleifera* Lam: An ethnomedicinal plant of Moringaceae family. **South African Journal of Botany**, v. 128, p. 246–256, 2020.

SALEH, Jamila; OLOWONIYI, Funsho; EMMANUEL, Ekpa; ABDULLATEEF, Abdulrahman; BOLANLE, Muhibat Komolafe; HASSAN, Madinat. Acute Toxicity Assessment of the methanolic leaf extract of *Annona squamosa* Bark in Male Albino Rats. **The Journal of Phytopharmacology**, v. 10, n. 3, p. 151–155, 2021.

SALES, Priscila Faimann; DE ALMEIDA NÓBREGA, Patrícia; DO NASCIMENTO, Alessandra Azevedo; BRITO CORRÊA, Felipe Ricardo Ferreira; DE VEIGA CABRAL, Giovanna Nascimento; DA SILVA, Eginna Gonçalves. Antiulcerogenic activity of the ethanolic extract of *Licania macrophylla* Benth. **Mundo da Saude**, v. 43, n. 4, p. 814–833, 2019.

SAMI, Neha; RAHMAN, Safikur; KUMAR, Vijay; ZAIDI, Sobia; ISLAM, Asimul; ALI, Sher; AHMAD, Faizan; HASSAN, Md Imtaiyaz. Protein aggregation, misfolding and consequential human neurodegenerative diseases. **International Journal of Neuroscience**, v. 127, n. 11, p. 1047–1057, 2017.

SANDERSON, Eric W.; WALSTON, Joseph; ROBINSON, John G. From bottleneck to breakthrough : urbanization and the future of biodiversity conservation. **Bioscience**, v. 68, n. 6, p. 412–426, 2018.

SANDU, Nicoleta; CHILOM, Claudia G.; POPESCU, Aurel I. Structural and molecular aspects of flavonoids as ligands for serum transferrin. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 254, p. 119600, 2021.

SANDUJA, R.; ALAM, M.; EULER, K. L. Constituents of couepia paraensis. **Journal of Natural Products**, v. 46, n. 1, p. 149, 1983.

SANTOS, Enaide Soares et al. Anti-inflammatory activity of herb products from *Licania rigida* Benth. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 45, n. Junho, p. 254–261, 2019.

SAVARINGAL, Jayan; SANALKUMAR, K. B.. Anti-ulcer effect of extract of rhizome of *Curcuma longa*. L against aspirin-induced peptic ulcer in rats. **National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology**, v. 8, n. 5, p. 1, 2018.

SCHWARZ, K. B.; AREY, B. J.; TOLMAN, K.; MAHANTY, S. Iron chelation as a possible mechanism for aspirin-induced malondialdehyde production by mouse liver microsomes and mitochondria. **Journal of Clinical Investigation**, v. 81, n. 1, p. 165–170, 1988.

SEIDLER, Norbert W.; YEARGANS, George S. Effects of thermal denaturation on protein glycation. **Life Sciences**, v. 70, n. 15, p. 1789–1799, 2002.

SHRAIM, Amjad M.; AHMED, Talaat A.; RAHMAN, Md Mizanur; HIJJI, Yousef M. Determination of total flavonoid content by aluminum chloride assay: A critical evaluation. **Lwt**, v. 150, n. April, p. 111932, 2021.

SECRETARIAT OF THE CONVENTION ON BIOLOGICAL DIVERSITY. **Global Biodiversity Outlook 5**. Montreal. 2020. Disponível em: <https://www.cbd.int/gbo/gbo5/publication/gbo-5-en.pdf>. Acesso em: 27 set. 2021.

SEDDON, Nathalie; MACE, Georgina M.; NAEEM, Shahid; TOBIAS, Joseph A.; PIGOT, Alex L.; CAVANAGH, Rachel; MOUILLOT, David; VAUSE, James; WALPOLE, Matt. Biodiversity in the Anthropocene : prospects and policy. **Proc. R. Soc. B**, v. 283, p. 1–9, 2016.

SEDLAK, Jozef; LINDSAY, Raymond H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. **Analytical Biochemistry**, v. 25, n. C, p. 192–205, 1968.

SEGAL, David. 12. Acetylsalicylic acid. **One Hundred Patents That Shaped the Modern World**, p. 36, 2019.

SERAFINI, Mauro; PELUSO, Ilaria; RAGUZZINI, Anna. 3rd International Immunonutrition Workshop Session 1 : Antioxidants and the immune system Flavonoids as anti-inflammatory agents Proceedings of the Nutrition Society Proceedings of the Nutrition Society. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 69, p. 273–278, 2010.

SERIANA, Irma; AKMAL, Muslim; DARUSMAN, Darusman; WAHYUNI, Sri; KHAIRAN, Khairan; SUGITO, Sugito. Neem Leaf (*Azadirachta indica* A . Juss) Ethanolic Extract on the Liver and Kidney Function of Rats. **The Scientific World Journal**, v. 2021, 2021.

SHARIFI-RAD, Mehdi *et al.* Antiulcer agents: From plant extracts to phytochemicals in healing promotion. **Molecules**, v. 23, p. 1751, 2018.

SHARMA, Amit; WEBER, Daniela; RAUPBACH, Jana; DAKAL, Tikam Chand; FLIESSBACH, Klaus; RAMIREZ, Alfredo; GRUNE, Tilman; WÜLLNER, Ullrich. Advanced glycation end products and protein carbonyl levels in plasma reveal sex-specific differences in Parkinson's and Alzheimer's disease. **Redox Biology**, v. 34, n. Maio, p. 101546, 2020.

SHEHATA, Ibrahim A.; EL-HARSHANY, Essam; ABDALLAH, Hossam M.; ESMAT, Ahmed; ABDEL-SATTAR, Essam A. Anti-inflammatory activity of *Kleinia odora*. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 23, n. Outubro, p. 64–69, 2018.

SHIBATA, Michi; NAKAJIMA, Kei; HIGUCHI, Ryoko; IWANE, Taizo; SUGIYAMA, Michiko; NAKAMURA, Teiji. High concentration of serum aspartate aminotransferase in older underweight people: Results of the kanagawa investigation of the total check-up data from the national database-2 (KITCHEN-2). **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 9, 2019.

- SHIRLEY, Brenda Winkel. Flavonoids in seeds and grains: Physiological function, agronomic importance and the genetics of biosynthesis. **Seed Science Research**, v. 8, n. 4, p. 415–422, 1998.
- SIES, Helmut. Oxidative stress: Concept and some practical aspects. **Antioxidants**, v. 9, n. 9, p. 1–6, 2020.
- SILVA, Érica Emanuela de Medeiros e.; PAIXÃO, Virgínia Helen Figueiredo; TORQUATO, Jânio Lopes; LUNARDI, Diana Gonçalves; LUNARDI, Vitor de Oliveira. Fruiting phenology and consumption of zoochoric fruits by wild vertebrates in a seasonally dry tropical forest in the Brazilian Caatinga. **Acta Oecologica**, v. 105, n. Fevereiro, p. 103553, 2020.
- SILVA, Jonathan Augusto Da; MARTINS, Julielle dos Santos; PAULINO, Maria Lúcia Vieira de Britto; ALMEIDA, Anderson Soares De; PAVÃO, Jessé Marques da Silva Junior; SANTOS, Aldenir Feitosa Dos. Prospecção fitoquímica e determinação do potencial antioxidante *in vitro* da *Licania tomentosa* (Benth.). **Diversitas Journal**, v. 6, n. 2, p. 2099–2108, 2021.
- SILVA, J. B. N. F.; MENEZES, I. R. A.; COUTINHO, H. D. M.; RODRIGUES, F. F. G.; COSTA, J. G. M.; FELIPE, C. F. B. Antibacterial and antioxidant activities of *Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch (Crhysobalanaceae). **Archives of Biological Sciences**, v. 64, n. 2, p. 459–464, 2012.
- SILVA, Normandes Matos; ANGEOLETTO, Fabio; SANTOS, Jeater W. M. C.; PARANHOS FILHO, Antonio C.; VACCHIANO, Marcelo C.; BOHRER, João F. C.; CÂNDIDO, Anny Keli A. A. The negative influences of the new brazilian forest code on the conservation of riparian forests. **European Journal of Ecology**, v. 3, n. 2, p. 116–122, 2017.
- SIMPSON, V.; HUGHES, M.; WILKINSON, J.; HERRICK, A. L.; DINSDALE, G. Quantifying Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: Reliability of Computer-Assisted Planimetry in Measuring Lesion Size. **Arthritis Care and Research**, v. 70, n. 3, p. 486–490, 2018.
- SIMÕES, Sandra; LOPES, Rui; CAMPOS, Maria Celeste Dias; MARRUZ, Maria João; DA CRUZ, Maria Eugénia Meirinhos; CORVO, Luísa. Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. **Animal Models and Experimental Medicine**, n. 2018, p. 121–126, 2019.
- SINGH, Akhlesh P., KUMAR, Sunil. Applications of tannins in industry. *In*: AIRES, Alfredo. **Tannins-structural properties, biological properties and current knowledge**. BoD–Books on Demand, 2020.
- SINGH, Sandeep Kumar; PATRA, Arjun. Evaluation of phenolic composition, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of *Polygonatum verticillatum* (L.). **Journal of Integrative Medicine**, v. 16, n. 4, p. 273–282, 2018.
- SINGLETON, Vernon L.; ORTHOFER, Rudolf; LAMUELA-RAVENTÓS, Rosa M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and Antioxidants by means of Folin-Ciocalteu Reagent. **Methods in Enzymology**, v. 299, n. 1974, p. 152–178, 1999.

SISAY, Woretaw; ANDARGIE, Yared; MOLLA, Mulugeta; NORAHUN, Alefe. Hydromethanolic Crude Extract of the Leaf of *Urtica simensis* Hochst. ex. A. Rich. (Urticaceae) Acquires Appreciable Antiulcer Effect: Validation for *in Vivo* Antiulcer Activity. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, 2021.

SKIRYCZ, Aleksandra; KIERSZNIOWSKA, Sylwia; MÉRET, Michaël; WILLMITZER, Lothar; TZOTZOS, George. Medicinal Bioprospecting of the Amazon Rainforest: A Modern Eldorado? **Trends in Biotechnology**, v. 34, n. 10, p. 781–790, 2016.

SOBHANI, Soheila; RAHMANI, Farzaneh; RAHMANI, Maryam; ASKARI, Marzieh; KOMPANI, Farzad. Serum ferritin levels and irregular use of iron chelators predict liver iron load in patients with major beta thalassemia: A cross-sectional study. **Croatian Medical Journal**, v. 60, n. 5, p. 405–413, 2019.

SOTHERS, Cynthia; PRANCE, Ghilleen T. Flora das cangas da Serra dos Carajás, Pará, Brasil: Chrysobalanaceae. **Rodriguésia**, v. 69, n. 3, p. 1085–1091, 2018.

SOTHERS, Cynthia; PRANCE, Ghilleen T. 2020. *Licania* in **Flora do Brasil 2020**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB16851>. Acesso em: 20 out. 2020.

SOTHERS, Cynthia. A.; PRANCE, Ghilleen T.; CHASE, M. W. Towards a monophyletic *Licania*: a new generic classification of the polyphyletic Neotropical genus *Licania* (Chrysobalanaceae). **Kew Bulletin**, v. 71, n. 4, 2016.

SOTHERS, Cynthia; PRANCE, Ghilleen T.; BUERKI, Sven; DE KOK, Rogier; CHASE, Mark W. Taxonomic novelties in Neotropical Chrysobalanaceae: Towards a monophyletic Couepia. **Phytotaxa**, v. 172, n. 3, p. 176–200, 2014.

SOUZA, Bartolomeu Israel De; SOUZA, Ramon Santos. Processo de ocupação dos Cariris Velhos – PB e efeitos na cobertura vegetal: contribuição à Biogeografia Cultural do semiárido. **Caderno de Geografia**, v. 26, n. 2, p. 229–258, 2016.

SRIVASTAVA, Vivek; VERMA, Santosh Kumar; MATHUR, Neha; GOEL, Kapil Kumar. Ameliorative effect of *Albizia procera* leaves extract against experimentally induced gastric ulcer models in Wistar albino rats. **Journal of Applied and Natural Science**, v. 13, n. 1, p. 308–315, 2021.

STEENBOCK, W.; REIS, M.S. Manejo de populações naturais de espinheira-santa. In: REIS, M.S.; SILVA, S.R. **Conservação e uso sustentável de plantas medicinais e aromáticas: *Maytenus* spp.** espinheira-santa. Brasília: Ibama, 2004, p. 145 - 161.

SUK, Ki Tae; KIM, Dong Joon. Drug-induced liver injury: present and future. **Clinical and molecular hepatology**, v. 18, n. 3, p. 249–257, 2012.

SUNIL, M. A.; SUNITHA, V. S.; SANTHAKUMARAN, Prasanthkumar; MOHAN, Mohind C.; JOSE, Midhun Sebastian; RADHAKRISHNAN, E. K.; MATHEW, Jyothis. Protective effect of (+)-catechin against lipopolysaccharide-induced inflammatory response in RAW 264.7 cells through downregulation of NF- $\kappa$ B and p38 MAPK. **Inflammopharmacology**, v. 29, n. 4, p. 1139–1155, 2021.

SUVERA, Kajal M.; BAXI, Seema. Importance of Gross Examination of Liver During Autopsy. **International journal of research in medicine**, v. 5, n. 2, p. 53–55, 2017.

SWARGIARY, A.; BRAHMA, K.; BORO, T.; DAIMARI, M.; ROY, M. K. Study of phytochemical content, antioxidant and larvicidal property of different solvent extracts of *Clerodendrum infortunatum* and *Citrus grandis*. **Indian Journal of Traditional Knowledge**, v. 20, n. 2, p. 329–334, 2021.

TABARELLI, Marcelo; LEAL, Inara R.; SCARANO, Fábio R.; SILVA, José M. C. Da. Caatinga: legado, trajetória e desafios rumo à sustentabilidade. **Ciência e Cultura**, v. 70, n. 4, p. 25–29, 2018.

TAKEUCHI, Koji; AMAGASE, Kikuko. Roles of Cyclooxygenase, Prostaglandin E2 and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, n. 18, p. 2002–2011, 2018.

TAKEUCHI, Osamu; AKIRA, Shizuo. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. **Cell**, v. 140, p. 805–820, 2010.

TANVEER, M.; SHEHZAD, A.; BUTT, M. S.; SHAHID, M. Pharmacodynamics of *Foeniculum vulgare* against ulcer, inflammation, hepatotoxicity and nephrotoxicity. **Journal of Animal and Plant Sciences**, v. 31, n. 3, p. 841–853, 2021.

TARASIUK, Aleksandra; BULAK, Kamila; TALAR, Marcin; FICHNA, Jakub. Chlorogenic acid reduces inflammation in murine model of acute pancreatitis. **Pharmacological Reports**, v. 73, n. 5, p. 1448–1456, 2021.

TARNAWSKI, A.; DOUGLASS, T. G.; STACHURA, J.; KRAUSE, W. J. Quality of gastric ulcer healing: histological and ultrastructural assessment. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 5, p. 79–90, 1991.

TAVARES, Fernanda Meira; SCHULZ, Katharina; PEREIRA, Rita de Cássia Araújo; CIERJACKS, Arne; ALMEIDA-CORTEZ, Jarcilene Silva De. Floristic survey of the Caatinga in areas with different grazing intensities, Pernambuco, Northeast Brazil. **Journal of Environmental Analysis and Progress**, v. 01, n. 01, p. 43–51, 2016.

TEHRANI, Hessam Sepasi; MOOSAVI-MOVAHEDI, Ali Akbar. Catalase and its mysteries. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 140, p. 5–12, 2018.

TEIXEIRA, Luciane De Lira; SILVA, Gabriel Araujo; BENILSON, José; MACEDO, Martins; GRAÇAS, Maria; FÁTIMA, Maria De; MOURA, Vitória De. Physicochemical Characterization

and Phenolic Profile of Oiti Fruits (*Licania tomentosa* Benth Frisch ). **Journal of Nutrition, Food Research and Technology**, v. 2, n. 1, p. 7–12, 2019.

THAKUR, Sourav; RIYAZ, Bushra; PATIL, Akshay; KAUR, Amanjot; KAPOOR, Bhupinder; MISHRA, Vijay. Novel drug delivery systems for NSAIDs in management of rheumatoid arthritis: An overview. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 106, n. January, p. 1011–1023, 2018.

THOURI, Amira; CHAHDOURA, Hassiba; EL AREM, Amira; OMRI HICHRI, Amel; BEN HASSIN, Rihab; ACHOUR, Lotfi. Effect of solvents extraction on phytochemical components and biological activities of Tunisian date seeds (var. Korkobbi and Arechti). **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n. 1, p. 1–10, 2017.

TIAN, Chunlian; LIU, Xin; CHANG, Yu; WANG, Ruxia; LV, Tianmeng; CUI, Cancan; LIU, Mingchun. Investigation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of luteolin, kaempferol, apigenin and quercetin. **South African Journal of Botany**, v. 137, p. 257–264, 2021.

TITTENSOR, Derek P. et al. A mid-term analysis of progress toward international biodiversity targets. **Science**, v. 346, p. 241–244, 2014.

TOMIC, Zdenko; MILJASEVIC, Boris; SABO, Ana; DUSAN, Lalosevic; JAKOVLJEVIC, Vida; MIKOV, Momir; MAJDA, Satman; VASOVIC, Velibor. Diclofenac and ketoprofen liver toxicity in rat. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 33, n. 4, p. 253–260, 2008.

TÖRÜNER, Murat. Aspirin and gastrointestinal toxicity. **Anatol. J. Cardiol.**, v. 7, n. 2, p. 27–30, 2007.

UGBOGU, A.E.; ARUNSI, U.O.; UCHE-IKONNE, O. O; UDE, V.C, OKEZIE, E. Antiulcerogenic Potentials of Fermented Aqueous Extract of *Pentaclethra macrophylla* (Benth) Seeds. **American Journal of Biomedical Research**, v. 5, n. 3, p. 57–64, 2017.

ULLAH, Asad; MUNIR, Sidra; BADSHAH, Syed Lal; KHAN, Noreen; GHANI, Lubna; POULSON, Benjamin Gabriel; EMWAS, Abdul-hamid; JAREMKO, Mariusz. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. **Molecules**. V.25, n. 5243, 2020.

USMAN, Sani Sharif; HAMZA, A. A.; ABDUSSALAM, Umar Sharif. Treatment of Aspirin and CCl<sub>4</sub> -Induced Hepatic Damage in Rats Gombe State in Nigeria. **Jordan Journal of Biological Sciences**, n. Setembro, 2018.

VALENTE, Paula Pimentel; AMORIM, Juliana Mendes; CASTILHO, Rachel Oliveira; LEITE, Romário Cerqueira; RIBEIRO, Múcio Flávio Barbosa. *In vitro* acaricidal efficacy of plant extracts from Brazilian flora and isolated substances against *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). **Parasitology Research**, v. 113, n. 1, p. 417–423, 2013.



VALLI, Marília; RUSSO, Helena M.; BOLZANI, Vanderlan S. The potential contribution of the natural products from Brazilian biodiversity to bioeconomy. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, n. 1, p. 763–778, 2018.

VAN LOO, P. L. P.; VAN DER MEER, E.; KRUITWAGEN, C. L. J. J.; KOOLHAAS, J. M.; VAN ZUTPHEN, L. F. M.; BAUMANS, V. Long-term effects of husbandry procedures on stress-related parameters in male mice of two strains. **Laboratory Animals**, v. 38, n. 2, p. 169–177, 2004.

VENANCIO, Vinicius P.; CIPRIANO, Paula A.; KIM, Hyemee; ANTUNES, Lusânia M. G.; TALCOTT, Stephen T.; MERTENS-TALCOTT, Susanne U. Cocoplum (*Chrysobalanus icaco* L.) anthocyanins exert anti-inflammatory activity in human colon cancer and non-malignant colon cells. **Food and Function**, v. 8, n. 1, p. 307–314, 2017.

VASCONCELOS, P. C. P.; ANDREO, M. A.; VILEGAS, W.; HIRUMA-LIMA, C. A.; PELLIZZON, C. H. Effect of *Mouriri pusa* tannins and flavonoids on prevention and treatment against experimental gastric ulcer. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 131, n. 1, p. 146–153, 2010.

VERAS, Bruno Oliveira; DA SILVA, Márcia Vanusa; CABRAL RIBEIRO, Penha Patricia. Tannic acid is a gastroprotective that regulates inflammation and oxidative stress. **Food and Chemical Toxicology**, v. 156, n. Julho, 2021.

VERMA, Manish Kumar; JAISWAL, Anoop; SHARMA, Preeti; KUMAR, Pradeep; SINGH, Anand Narayan. Oxidative stress and biomarker of TNF- $\alpha$ , MDA and FRAP in hypertension. **Journal of medicine and life**, v. 12, n. 3, p. 253–259, 2019.

VIANA, A. F. S. C. *et al.* Gastroprotective activity of *Cenostigma macrophyllum* Tul. var. acuminata Teles Freire leaves on experimental ulcer models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 150, n. 1, p. 316–323, 2013.

VIEIRA, Raísa R. S.; PRESSEY, Robert L.; LOYOLA, Rafael. The residual nature of protected areas in Brazil. **Biological Conservation**, v. 233, n. Fevereiro, p. 152–161, 2019.

VILAR, Daniela De Araújo; VILAR, Marina Suênia De Araujo; MOURA, Túlio Flávio Accioly De Lima E.; RAFFIN, Fernanda Nervo; OLIVEIRA, Márcia Rosa De; FRANCO, Camilo Flamarion De Oliveira; DE ATHAYDE-FILHO, Petrônio Filgueiras; DINIZ, Margareth De Fátima Formiga Melo; BARBOSA-FILHO, José Maria. Traditional Uses, chemical constituents, and biological activities of *Bixa Orellana* L.: A review. **Scientific World Journal**, v. 2014, 2014.

VOGEL, H. Gerhard; VOGEL, W. H. Drug discovery and evaluation. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 52, n. 1, p. 47-47, 1998.

XI, Z. *et al.* Phylogenomics and a posteriori data partitioning resolve the Cretaceous angiosperm radiation Malpighiales. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 43, p. 17519–17524, 2012.

- XIE, Jian-hua *et al.* advances on bioactive polysaccharides from medicinal plants advances on bioactive polysaccharides from medicinal plants. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 56, p. 60–84, 2016.
- WANG, QiuHong; KUANG, Haixue; SU, Yang; SUN, Yanping; FENG, Jian; GUO, Rui; CHAN, Kelvin. Naturally derived anti-inflammatory compounds from Chinese medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 146, n. 1, p. 9–39, 2013.
- WATERHOUSE, Andrew L. Determination of total phenolics. **Current protocols in food analytical chemistry**, v. 6, n. 1, p. II.1.1-II.1.8, 2002.
- WELTERMANN, Theresa; SCHULZ, Christian; MACKE, Lukas. Effect of frequently prescribed drugs on gastric cancer risk. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**, v. 50–51, p. 101741, 2021.
- WHITE, Pollyanna A. S. *et al.* *Chrysobalanus icaco* L. leaves normalizes insulin sensitivity and blood glucose and inhibits weight gain in high-fat diet-induced obese mice. **Journal of Medicinal Food**, v. 19, n. 2, p. 155–160, 2016.
- WICK, Jeannette Y. Aspirin: A history, a love story. **Consultant Pharmacist**, v. 27, n. 5, p. 322–329, 2012.
- WILLIAMS, Brooke A. *et al.* A robust goal is needed for species in the Post-2020 Global Biodiversity Framework. **Conservation Letters**, n. Abril 2020, p. 1–8, 2020.
- WILLIAMS, Robert J.; SPENCER, Jeremy P. E.; RICE-EVANS, Catherine. Serial Review: Flavonoids and Isoflavones (Phytoestrogens): Absorption, Metabolism, and Bioactivity. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 36, n. 7, p. 838–849, 2004.
- YAO, Jia; CHENG, Yuan; ZHOU, Min; ZHAO, Sheng; LIN, Shichao; WANG, Xiaoyu; WU, Jiangjiexing; LI, Sirong; WEI, Hui. ROS scavenging Mn3O4 nanozymes for: *In vivo* anti-inflammation. **Chemical Science**, v. 9, n. 11, p. 2927–2933, 2018.
- YASIN, Hafsa *et al.* Ethanolic extract of okra has a potential gastroprotective effect on acute gastric lesions in Sprague Dawley rats. **Food Science and Nutrition**, v. 8, n. 12, p. 6691–6698, 2020.
- YEN, Gow Chin; DUH, Pin Der; TSAI, Hui Ling. Antioxidant and pro-oxidant properties of ascorbic acid and gallic acid. **Food Chemistry**, v. 79, n. 3, p. 307–313, 2002.
- YESMIN, Samina; PAUL, Arkajyoti; NAZ, Tarannum; RAHMAN, A. B. M. Atiqur; AKHTER, Sarkar Farhana; WAHED, Mir Imam Ibne; EMRAN, Talha Bin; SIDDIQUI, Shafayet Ahmed. Membrane stabilization as a mechanism of the anti-inflammatory activity of ethanolic root extract of Choi (*Piper chaba*). **Clinical Phytoscience**, v. 6, n. 1, 2020.

YOUNUS, H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. **International journal of health sciences**, v. 12, n. 3, p. 88–93, 2018.

YU, Kaiwen; NIU, Mingming; WANG, Hong; LI, Yuxin; WU, Zhiping; ZHANG, Bin; HAROUTUNIAN, Vahram; PENG, Junmin. Global Profiling of Lysine Accessibility to Evaluate Protein Structure Changes in Alzheimer's disease. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 32, n. 4, p. 936–945, 2021.

ZAHARAN, Eman Maher; ABDELMOHSEN, Usama Ramadan; HUSSEIN, A. Samir; SALEM, M. Alaraby; KHALIL, Hany Ezzat; YEHIA DESOUKEY, Samar; FOUAD, Mostafa Ahmed; KAMEL, Mohamed Salah. Antiulcer potential and molecular docking of flavonoids from *Ocimum forskolei* Benth., family Lamiaceae. **Natural Product Research**, v. 35, n. 11, p. 1933–1937, 2021.

ZHANG, Hua; TSAO, Rong. Dietary polyphenols , oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. **Current Opinion in Food Science**, v. 8, p. 33–42, 2016.

ZHANG, Lin *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants containing phenolic and flavonoid compounds. **Journal of Agricultural and food chemistry**, v. 59, p. 12361–12367, 2011.

ZHANG, C. Y.; TAN, Bkh. Hypotensive activity of aqueous extract of *Andrographis paniculata* in rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 23, n. 8, p. 675–678, 1996.

ZHANG, Wenwen; QI, Suzhen; XUE, Xiaofeng; AL NAGGAR, Yahya; WU, Liming; WANG, Kai. Understanding the Gastrointestinal Protective Effects of Polyphenols using Foodomics-Based Approaches. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. Julho, p. 1–18, 2021.

ZIELIŃSKA, Danuta; ZIELIŃSKI, Henryk; LAPARRA-LLOPIS, José Moisés; SZAWARA-NOWAK, Dorota; HONKE, Joanna; GIMÉNEZ-BASTIDA, Juan Antonio. Caffeic acid modulates processes associated with intestinal inflammation. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 1–15, 2021.

ZOUBEK, Miguel E.; LUCENA, María Isabel; ANDRADE, Raúl J.; STEPHENS, Camilla. Systematic review: ibuprofen-induced liver injury. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 51, n. 6, p. 603–611, 2020.

ZUQUE, A. L.; WATANABE, E. S.; FERREIRA, A. M.; A.L.A, Arruda; RESENDE, U.; BUENO, N. R.; CASTILHO, R. O. Avaliação das atividades antioxidante, antimicrobiana e citotóxica de *Couepia grandiflora* Benth (Chrysobalanaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, n. 2, p. 129–136, 2004.