



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

MARIA DE FATHIMA FELIPE DE SOUZA

**O EFEITO GASTROPROTETOR DA GALACTOMANANA DE *Delonix regia* E GOMA GUAR DESPOLIMERIZADA (*Cyamopsis tetragonoloba*)
EM MODELO DE GASTRITE AGUDA INDUZIDA POR ETANOL**

FORTALEZA

2023

MARIA DE FATHIMA FELIPE DE SOUZA

O EFEITO GASTROPROTETOR DA GALACTOMANANA DE *Delonix regia*
E GOMA GUAR DESPOLIMERIZADA (*Cyamopsis tetragonoloba*) EM
MODELO DE GASTRITE AGUDA INDUZIDA POR ETANOL

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós- Graduação em
Farmacologia da Universidade
Federal do Ceará, como requisito
final para obtenção do título de
Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Pedro
Marcos Gomes Soares

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Souza, Maria de Fathima Felipe.

O efeito gastroprotetor da galactomanana de *Delonix regia* e Goma Guar despolimerizada (*Cyamopsis tetragonoloba*) em modelo de gastrite aguda induzida por etanol / Maria de Fathima Felipe Souza. – 2023.
77 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Pedro Marcos Gomes Soares.

1. Gastrite. 2. Etanol. 3. Galactomanana. 4. *Delonix regia*. 5. Goma Guar. I. Título.

CDD 615.1

MARIA DE FATHIMA FELIPE DE SOUZA

O EFEITO GASTROPROTETOR DA GALACTOMANANA DE *Delonix regia*
E GOMA GUAR DESPOLIMERIZADA (*Cyamopsis tetragonoloba*) EM
MODELO DE GASTRITE AGUDA INDUZIDA POR ETANOL

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós- Graduação em
Farmacologia da Universidade
Federal do Ceará, como requisito
final para obtenção do título de
Mestre em Farmacologia Área
de concentração: Farmacologia
Gastrointestinal.

Aprovada em: 18/08/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.º Pedro Marcos Gomes Soares
(Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.ª Dr.ª Pablyana Leila Rodrigues da Cunha
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr.º Thiago Meneses Araújo Leite Sales
Centro Universitario Estácio do Ceará

A Deus. A mim.

Ao meu pai, **Felipe**

Souza, meu irmão **Felipe**

Neto e a meu noivo,

Guilherme Nascimento.

AGRADECIMENTOS

À Instituição fomentadora CAPES, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

A **Deus**, o Senhor de todas as coisas, a quem agradeço por tudo.

Ao Prof. **Dr. Pedro Marcos Gomes Soares**, pela oportunidade de ingressar no laboratório e pela excelente orientação. Serei eternamente grata pelo apoio, confiança e ajuda no amadurecimento tanto científico, quanto pessoal.

Aos professores participantes da banca examinadora **Dra Pablyana Cunha e Dr. Thiago Meneses**, pela disponibilidade para compor a banca e pelas valiosas colaborações ao estudo. De mesmo modo, agradeço a colaboração das professoras **Dra. Maria Gonçalves e Dra. Suliana Mesquita**, pela disponibilidade e empenho para ajudar na construção desse estudo.

Agradecimento ao grupo de pesquisa do **Laboratório de Polímeros**, em nome da Prof. Dra. **Pablyana Cunha**, por terem cedidos os compostos naturais utilizados nessa pesquisa.

Aos Drs. **Carlos Eduardo Monteiro e Álvaro Xavier Franco**, pelas orientações, disponibilidades e prontidão durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas de laboratório, **Lara Mara, Thiago Andrade, Myleide Guimarães, Beatriz Alves e Debora Torres**, por todos os experimentos, almoços e cafés que compartilhamos. A amizade que construímos durante esse tempo, foi valiosa e fundamental. Muito obrigada.

As amigas que estão comigo desde a graduação, **Maria Klayre, Francisca Géssica e Renata Rocha** que além de companheiras acadêmicas, são sinônimos de família. Obrigada por tudo.

Agradecimento especial aos grandes amigos **Paulo Roberto e Cristian Albuquerque**, por me acolherem em seu lar, pelos conselhos, ajudas e noites que compartilhamos. Serei sempre grata a vocês

Ao meu pai, **Felipe Souza**, por acreditar no meu propósito e me apoiar sempre. Sou grata por tudo que o senhor abdicou e fez por mim e por nossa família. Obrigada sempre. Obrigada também ao meu irmão, **Felipe Neto**,

pelo apoio de sempre.

Ao meu noivo e companheiro de vida, **Guilherme Nascimento**, por ser ombro amigo, suporte e por entender minha ausência no decorrer do mestrado. Muito obrigada.

Agradeço a toda família Felipe, em especial, **Aracy Souza, Denize Felipe, Bianca Felipe, Igor Felipe, Mayara Felipe, Monique Felipe, Milena Nogueira, Marlúcia Felipe e Jamille Marinho**, obrigada por acreditarem no meu potencial e apoiarem sempre.

Aos queridos amigos, **Thiago Freitas** e **Yago Portela**, por dividirem as duras batalhas que enfrentamos durante o mestrado, desde a seleção até a defesa. Serei eternamente grata.

Agradecimento especial a todos os companheiros que compõem o **LEFFAG**

“Tudo posso naquele que me fortalece.”
(BIBLIA, Filipenses, 4:13).

RESUMO

A Gastrite é considerada uma alteração inflamatória do tecido gástrico, influenciada pela ingestão de conteúdo alimentar ou substâncias nocivas como o álcool. Atualmente, os medicamentos utilizados para a condição aguda da gastrite evidenciam limitações quanto ao uso prolongado, como por exemplo, os inibidores da bomba de prótons, que causa deficiência vitamínica e alterações hematológicas. Em vista disso, pesquisas relacionadas às lesões gástricas destacam o potencial terapêutico de substâncias com capacidades hidrocoloides na gastroproteção, como os polissacarídeos definidos como galactomananas. As galactomananas são descritas por possuir quantidades de manose e galactose, os quais favorecem a formação de soluções viscosas, podem promover uma gastroproteção. Desse modo, o presente estudo teve como propósito avaliar os possíveis efeitos gastroprotetores da Galactomanana de *Delonix regia* (GM-DR) e Goma Guar despolimerizada (GGD), em modelo experimental de gastrite aguda induzida por etanol. Foram utilizados camundongos *Swiss machos* (25-30 g) alocados aleatoriamente (n=8) em diferentes grupos: Salina, etanol (50%), omeprazol 40mg/kg (OME) e pré-tratados com GM-DR e GGD nas doses 1, 3, 10 e 30 (mg/kg). Após jejum de 12 horas, os animais foram pré-tratados com a GM-DR e GGD e uma hora após a lesão gástrica foi induzida por etanol. Duas horas após o início do protocolo, os animais foram eutanasiados e os estômagos retirados para análises macroscópicas, histológicas, atividade da mieloperoxidase (MPO), glutathiona reduzida (GSH), malondialdeído (MDA), hemoglobina tecidual e dosagens de citocinas TNF- α e IL-1 β por Elisa. Os resultados obtidos indicaram que todas as doses do pré-tratamento (1, 3, 10 e 30 mg/kg) reduziram ($p<0,05$) os índices de lesões hemorrágicas no tecido gástrico dos grupos GM-DR (7, 14, 8 e 11%) e GGD (13, 8, 9 e 10%) respectivamente, quando comparados ao grupo etanol (38%), com melhor eficácia na dose 1, 10 mg/kg para GM-DR em relação ao OME (23%). Para os dados histológicos, a GM-DR e GGD reduziram edema, perda de células epiteliais, infiltrado celular e hemorragia, quando comparados ao grupo etanol. Os níveis da MPO (UMPO / mg tecido) foram reduzidos em todas as doses (1, 3, 10 e 30 mg/kg) no grupo GM-DR (14, 14, 15 e 9%) e GGD apenas a dose de 10 e 30 mg/kg (17, 15, 13 e 14%), quando comparados ao grupo etanol (21%). Os índices de GSH ($\mu\text{g/g}$ de tecido) aumentaram nos grupos GM-DR (15, 15, 15 e 19%) e GGD (17, 18, 16 e 19%) respectivamente, quando comparados ao etanol (9%). O MDA (nmol/ g tecido) foi reduzido nos grupos GM-DR (14, 16, 13 e 11%) e GGD (14, 14, 15 e 12%) apenas na dose de 30 mg/kg, quando comparados ao etanol (21%). Diante os dados obtidos, a dose de 10 mg/kg foi escolhida para dar continuidade ao estudado e foi evidenciado que atenuaram os níveis de IL-1 β ($\mu\text{g/ml}$) GM- DR (20%) e GGD (24%) e TNF- α (pg/ml) GM-DR (24%) e GGD (25%) quando comparados ao grupo etanol IL-1 β (35%) e TNF- α (35%). Dado pelo exposto é evidente o efeito gastroprotetor da galactomanana de *Delonix regia* e Goma Guar despolimerizada na lesão gástrica induzida por etanol, atenuando os parâmetros inflamatórios e oxidativos.

Palavras-chave: Gastrite; Etanol; Galactomanana; *Delonix regia*; Goma Guar.

**THE GASTROPROTECTIVE EFFECT OF GALACTOMANNAN FROM
Delonix regia AND DEPOLYMERIZED GUAR GUM (*Cyamopsis tetragonoloba*)
IN A MODEL OF ACUTE ETHANOL-INDUCED GASTRITIS**

ABSTRACT

Gastritis is considered an inflammatory alteration of the gastric tissue, influenced by the ingestion of food content or harmful substances such as alcohol. Currently, the drugs used for the acute condition of gastritis show limitations regarding prolonged use, such as proton pump inhibitors, which cause vitamin deficiency and hematological changes. In view of this, research related to gastric lesions highlights the therapeutic potential of substances with hydrocolloid capabilities in gastroprotection, such as polysaccharides defined as galactomannans. Galactomannans are described for having amounts of mannose and galactose, which favor the formation of viscous solutions, and may promote gastroprotection. Thus, the present study aimed to evaluate the possible gastroprotective effects of *Delonix regia* Galactomannan (GM-DR) and depolymerized Guar Gum (GGD), in an experimental model of acute gastritis induced by ethanol. Male Swiss mice (25-30 g) were randomly allocated (n=8) into different groups: saline, ethanol (50%), omeprazole 40mg/kg (OME) and pre-treated with GM-DR and GGD at doses 1, 3, 10 and 30 (mg/kg). After a 12-hour fast, the animals were pre-treated with GM-DR and GGD and one hour later, the gastric lesion was induced by ethanol. Two hours after the beginning of the protocol, the animals were euthanized and the stomachs removed for macroscopic and histological analyses, myeloperoxidase activity (MPO), reduced glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA), tissue hemoglobin and TNF- α and cytokine dosages. IL-1 β by Elisa. The results obtained indicated that all pre-treatment doses at doses 1, 3, 10 and 30 (mg/kg) reduced ($p < 0.05$) the rates of hemorrhagic lesions in the gastric tissue of the GM-DR groups (7, 14, 8 and 11%) and GGD (13, 8, 9 and 10%) respectively, when compared to the ethanol group (38%), with better efficacy at dose 1, 10 mg/kg for GM-DR compared to OME (23%). For histological data, GM-DR and GGD reduced edema, epithelial cell loss, cell infiltration and hemorrhage when compared to the ethanol group. MPO levels (UMPO / mg tissue) were reduced at all doses (1, 3, 10 and 30 mg/kg) in the GM-DR group (14, 14, 15 and 9%) and GGD only at the 10 mg/kg dose. and 30 mg/kg (17, 15, 13 and 14%) when compared to the ethanol group (21%). GSH indices ($\mu\text{g/g}$ of tissue) increased in the GM-DR (15, 15, 15 and 19%) and GGD (17, 18, 16 and 19%) groups, respectively, when compared to ethanol (9%). MDA (nmol/ g tissue) was reduced in the GM-DR (14, 16, 13 and 11%) and GGD (14, 14, 15 and 12%) groups only at the dose of 30 mg/kg, when compared to ethanol (21%). Given the data obtained, the dose of 10 mg/kg was chosen to continue the study and it was shown that it attenuated the levels of IL-1 β ($\mu\text{g/ml}$) GM-DR (20%) and GGD (24%) and TNF - α (pg/ml) GM-DR (24%) and GGD (25%) when compared to the ethanol group IL-1 β (35%) and TNF- α (35%). Given the above, the gastroprotective effect of galactomannan from *Delonix regia* and depolymerized Guar Gum is evident in gastric damage induced by ethanol, attenuating inflammatory and oxidative parameters.

Keywords: Gastritis; Ethanol; Galactomannan; *Delonix regia*; Guar gum.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Divisões anatômicas estômago.....	16
Figura 2- Divisão celular da mucosa gástrica.....	18
Figura 3- Secreções iônicas de células parietais.....	19
Figura 4- Ação das enzimas antioxidantes.....	21
Figura 5- Endoscopia digestiva alta.....	23
Figura 6- Estrutura geral das galactomananas.....	27
Figura 7- <i>Delonix regia</i>	29
Figura 8- Goma Guar (<i>Cyamopsis tetragonolobus</i>).....	30
Figura 9- Estrutura química Goma Guar original.....	31
Figura 10- Linha do tempo experimental.....	36
Figura 11- O efeito da GM-DR e GGD nas interpretações macroscópicas e sobre os índices lesões hemorrágicas.....	42
Figura 12- O efeito gastroprotetor da GM-DR e GGD sobre alterações histológicas na gastrite induzida por etanol.....	45
Figura 13- O efeito da GM-DR e GGD sobre a atividade da MPO na gastrite aguda induzida por etanol.....	46
Figura 14- O efeito da GM-DR e GGD sobre a atividade da GSH na gastrite aguda induzida por etanol.....	48
Figura 15- O efeito da GM-DR e GGD sobre os níveis de MDA na gastrite aguda induzida por etanol.....	49
Figura 16- O efeito da GM-DR e GGD sobre os níveis de hemoglobina na gastrite aguda induzida por etanol.....	50

etanol.....51

Figura 17- Efeito modulador da GM-DR e GGD sobre os níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e TNF- α na gastrite aguda induzida por etanol.....52

Figura 18- Modelo hipotética do efeito gastroprotetor da galactomanana *Delonix regia* e Goma Guar Despolimerizada diante da gastrite aguda induzida por etanol.....61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Descrição dos grupos experimentais tratamento de GM-DR e GGD.....36

Tabela 2- Escores histológicos do efeito do pré-tratamento com GM-DR e GGD na gastrite induzida por etanol.....44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
CEUA	Comissão de ética em pesquisa animais
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
COX 1	Ciclooxigenase 1
COX 2	Ciclooxigenase 2
DR	Delonix Regia
EDTA	Etilenodiaminotetraacético
GA	Gastrite Aguda
GMs	Galactomananas
GSH	Glutathiona Reduzida
GGD	Goma Guar despolimerizada
<i>H. pylori</i>	Helicobacter pylori
IBPs	Inibidores da bomba de prótons
IGF-1	Fator de Crescimento
IL-1 β	Interleucina um beta
IL-6	Interleucina seis
LG	Lesão Gástrica
M/G	Monose/Galactose
MDA	Malondealdeído
MPO	Mieloperoxidase
NO	Óxido Nítrico
OME	Omeprazol
PGE ₂	Prostaglandinas E2
PGs	Prostaglandinas
SOD	Superóxido dismutase
SUS	Sistema Único de Saúde
TCA	Ácido tricloroacético
TGF α	Fator de Crescimento
TGI	Trato Gastrointestinal
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
UFC	Universidade Federal do Ceará
V.O	Via Oral

LISTA DE SÍMBOLOS

H ⁺	Hidrogênio
K ⁺	Potássio
Cl ⁻	Cloreto
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
μL	Microlitros
mL	Mililitros
Mg	Miligramas
g	Gramas
H ₂ O ₂	Peroxido de hidrogênio
g	Gramas
h	Hora
H ₂ S	Sulfeto de Hidrogênio
K ⁺	Íon Potássio
kg	Quilograma
log	Logaritmo
M	Molar
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Mililitro
mm ³	Milímetro cúbico
mmol	Milimolar
Na ⁺	Íon Sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
nm	Nanômetro
nmol	Nanomolar
NP-SH	Grupo sulfidrílico não-protéico
°C	Graus Celsius
pg	Picograma
pH	Potencial hidrogeniônico
Rpm	Rotação por minuto
UMPO	Unidade de Mieloperoxidase
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
μl	Microlitro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1 Anatomia e fisiologia gástrica	18
2.2 Mecanismos fisiológicos de proteção à mucosa.....	21
2.3 Gastrite	24
2.3.1 Etanol e dano a mucosa gástrica	26
2.4 Medicamentos utilizados no tratamento de gastrite	26
2.5 Produtos naturais no tratamento de gastropatias	28
2.6 Galactomananas	30
2.6.1 Galactomanana de <i>Delonix regia</i>	31
2.6.2 Goma Guar despolimerizada	32
3. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....	35
4. OBJETIVO GERAL.....	36
4.1 Objetivos específicos	36
5. MATERIAIS E MÉTODOS	37
5.1 Animais e aspectos éticos.....	37
5.2 Obtenções das galactomananas <i>Delonix regia</i> e Goma Guar despolimerizada	37
5.2.1 Obtenção e análises da galactomanana de <i>Delonix regia</i>	37
5.2.2 Obtenção e análises da Goma Guar despolimerizada	37
5.3 Lesões gástricas induzidas por etanol.....	38
5.4 Delineamento experimental.....	39
5.5 Avaliações Macroscópicas	40
5.6 Análise histológica do tecido gástrico	40
5.7 Análises bioquímicas	41
5.7.1 Avaliação da atividade da Mieloperoxidase (MPO).....	41
5.7.2 Mensuração dos níveis de Glutathione Reduzida (GSH).....	41
5.7.3 Mensuração dos níveis de Malondialdeído (MDA).....	42
5.8 Quantificação de citocinas por Elisa	42
5.9 Análises Estatísticas	43
6. RESULTADOS.....	44
6.1 Pré-tratamento com GM-DR e GGD sobre os índices de lesões hemorrágicas no tecido gástrico exposto ao etanol	44
6.2 Pré-tratamento com GM-DR e GGD sobre as alterações histológicas no tecido gástrico exposto ao etanol.....	46

6.3 O efeito gastroprotetor da GM-DR e GGD sobre os índices de mieloperoxidase na gastrite induzida por etanol	48
6.4 O efeito gastroprotetor da GM-DR e GGD sobre a atividade da glutatona reduzida sobre gastrite aguda induzida por etanol	49
6.5 O efeito gastroprotetor da GM-DR e GGD sobre os níveis de malondealdeido na gastrite aguda induzida por etanol	51
6.6 O efeito gastroprotetor da GM-DR e GGD sobre a expressão de citocinas pró-inflamtorias na gastrite aguda induzida por etanol	52
7. DISCUSSÃO	54
8. CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS	63
ANEXOS	74
ANEXO A	74
ANEXO B	75

1 INTRODUÇÃO

As doenças que acometem o trato gastrointestinal em decorrência ao abuso de álcool, representam na gastroenterologia clínica, um grande papel. O estômago por sua vez, um dos principais órgãos associados na degradação do alimento, responsável por liberar mediadores que facilitaram essa ação. O conteúdo ácido encontrado no interior do órgão é composto por numerosos íons de hidrogênio que ao somarem-se com cloreto, formaram o suco gástrico (RAMSAY, CARR, 2011).

O estômago, por ser um órgão com grande papel funcional, torna-se suscetível a ação de agentes de caráter patológicos. A injúria tecidual causada por esse agente leva a uma resposta inflamatória induzida por vários mediadores, que ao serem liberados no lúmen gástrico, resultaram em lesões a mucosa gástrica, que serão denominadas como gastrite e úlceras pépticas. O álcool é uma das principais causas de gastrite aguda, ao ser exposto continuamente a mucosa gástrica, causa uma redução das defesas da mucosa, acarretando assim, no desequilíbrio entre os fatores protetores e agressores do tecido estomacal (WALLACE; MA, 2001).

Atualmente, os medicamentos utilizados para tratar esses distúrbios ácidos que afetam a mucosa gástrica, são os antiácidos, inibidores de bomba de prótons, os antagonistas de receptores de histamina do tipo 2, tais classes de medicamentos são efetivas, porém, a longo prazo, esses medicamentos causam efeitos adversos graves, como arritmia, fadiga e aborto, causando interrupção do tratamento e piora do quadro clínico desses pacientes dispépticos (SOUZA et al., 2016).

Tendo em vista isso, nos últimos anos, vários estudos científicos buscam compreender melhor a fisiopatologia da gastrite, com enfoque em compostos que possam promover uma gastroproteção. Já é evidente que compostos originários de plantas, possuem ação anti-inflamatória e antioxidante, tais compostos denominados por galactomananas, possuem a capacidade de formarem soluções viscosas quando hidratados em concentrações determinadas e são amplamente empregados na indústria por suas características emulsificantes (MARQUES et al., 2019; LI et al., 2018; ZHANG et al., 2019)

A galactomanana de *Delonix regia* e Goma Guar, são heteropolissacarídeos obtidos de sementes de leguminosas, possuem estrutura química similares, visto que, são formados por cadeias lineares simples e sua diferenciação se dá pela razão manose/ galactose, onde esse fator é determinante para sua solubilidade (FARIAS

et al., 2019, CASTRO et al., 2016). A Goma Guar utilizada nessa pesquisa passou por hidrólise afim de diminuir sua massa molar de pico, dessa forma, foi nomeada por Goma Guar despolimerizada.

A Goma Guar e a galactomanana de *Delonix regia*, são amplamente empregadas na indústria, no setor farmacêutico, por exemplo, a Goma Guar, possuem ação no controle de liberação de medicamentos no TGI, e a galactomanana de *Delonix regia*, é descritas por formarem *scaffold* (SIQUEIRA et al., 2015), além de serem utilizadas em curativos microbianos (HEIRMADURAI; THANIKAIVELAN; MURALI, 2016). Tendo em vista isso, se tem como finalidade nesse estudo, a avaliação do potencial gastroprotetor da galactomanana de *Delonix regia* e Goma Guar despolimerizada diante o modelo experimental de gastrite aguda induzida por etanol.

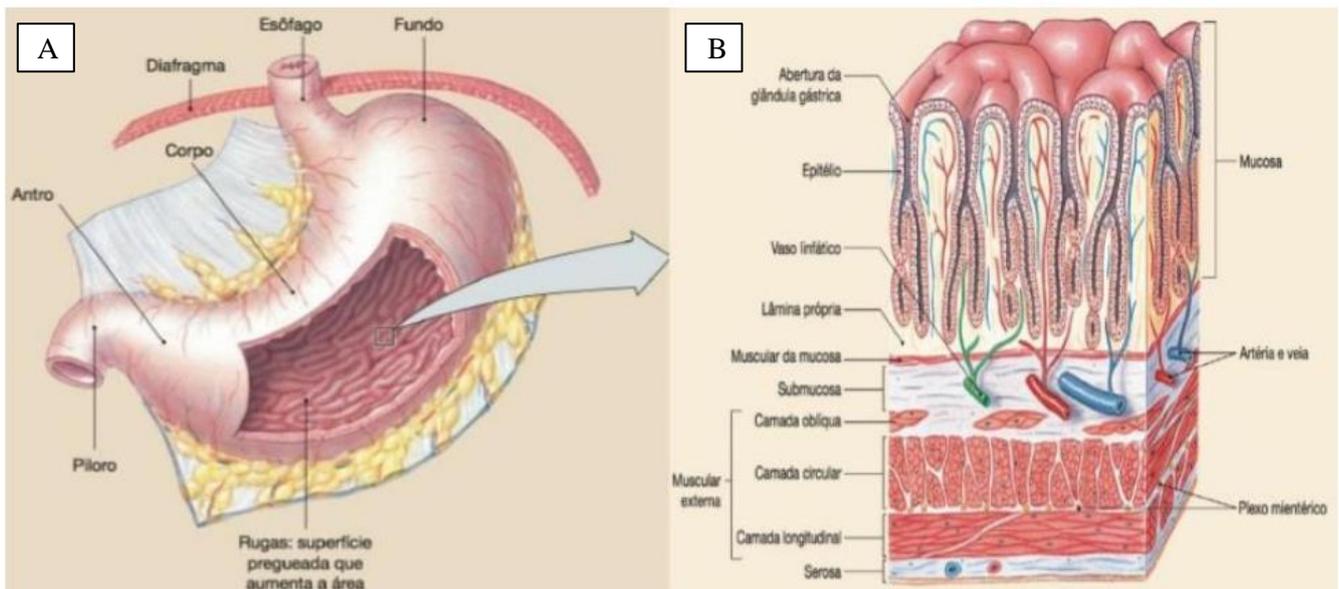
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA GÁSTRICA

Responsável por transportar, digerir e absorver substâncias e nutrientes a partir dos alimentos ingeridos, o trato gastrointestinal (TGI) é composto por um complexo sistema que propicia eletrólitos e nutrientes ao organismo, os quais passaram intrinsecamente pelo estômago, sendo esse, descrito por ser um órgão muscular contrátil, onde se inicia a segunda fase da digestão. Tal fato simples negligencia a importância endócrina, fisiológica, bioquímica e imunológica que esse órgão possui (SILVERTHORN, et al., 2010).

O estômago possui porções musculares compartimentadas, as quais permitem ações dilatadoras e contráteis conhecidas como movimentos peristálticos. Anatomicamente (Figura 1), o estômago, se divide em cárdia, corpo, fundo e ao seu final está situado o antro e piloro. Em relação à classificação histológica, o tecido gástrico é composto pela mucosa, submucosa, camada muscular e serosa, na porção da mucosa, encontra-se numerosas células secretoras importantes na fisiologia do órgão (RAMSAY, CARR, 2011; BRUNEAU et al., 2017).

Figura 1 - (A) Divisões anatômicas estômago; (B) Classificação histológica.



Fonte: SILVERTHORN, 2010

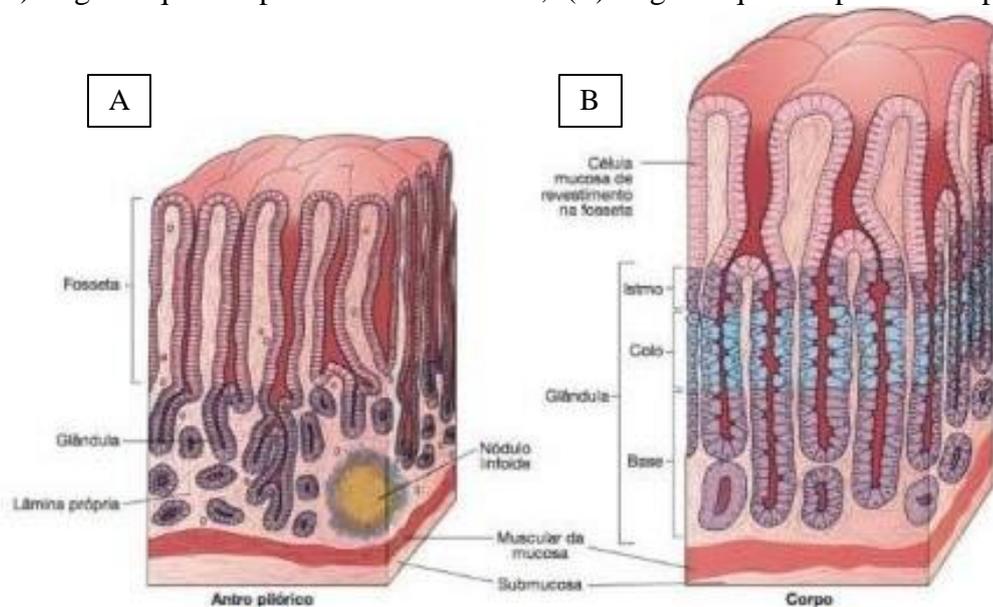
Esse atributo secretor do estômago possui como base o revestimento glandular distribuído em suas divisões anatômicas (Figura 2). A porção inicial e final do estômago, especificamente da cárdia e antro, são revestidos por células foveolares que são secretoras de mucinas, considerada as principais proteínas que compõem o muco, um fluido viscoso que atua como uma barreira física sobre a superfície do epitélio do estômago e diversos órgãos do TGI. (KUMAR et al., 2010)

Outro tipo celular encontrado na porção do antro são as células G, responsáveis pela produção e liberação de gastrina, um hormônio que estimula a secreção luminal de íons de H^+ através da indução da liberação de histamina pelas células enterocromafim por meio do receptor de colecistoquinina b. A histamina então liberada, se liga aos receptores de histamina tipo 2 presentes na membrana das células parietais, que estão presentes nos segmentos do corpo e fundo (ROSS; PAWLINA, 2012).

As células parietais, são produtoras de ácido clorídrico (HCl) o principal atuante da digestão química dos alimentos e determinante para o meio ácido do estômago, além disso a produção de HCl é importante para a ativação de enzimas digestivas como pepsinogenio que são produzidas pelas células principais ou também chamadas de pépticas que compõem as glândulas oxínticas (SCHUBERT et al., 2011)

Figura 2 - Divisão celular da mucosa gástrica.

(A) Regiões que compõem o Antro Pilórico; (B) Regiões que compõem o corpo.



Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013.

Tal secreção ácida deve estar rigorosamente regulada, a fim de evitar lesões à mucosa gástrica, para isso, existem mediadores que devem evitar o aumento do ácido circulante, a gastrina, liberadas pelas células G, as células enterocromafins e a somatostatina (inibição do hormônio gástrico), além da estimulação neuronal e mecânica, que irão agir em último caso para regulação do ácido (EL-SERAG et al., 2014).

O mecanismo fisiológico envolto das células parietais e liberação do ácido gástrico se dá por meio de três mecanismos: neural, no qual se deve a sensibilização das terminações neurais dos gânglios entéricos, promovendo a liberação da acetilcolina, aumentando o cálcio intracelular, além da liberação de noradrenalina, purinas e óxido nítrico (MELO, 2008; RAMSAY, CARR, 2011).

O segundo mecanismo descrito na literatura é a estimulação endócrina, onde a liberação do hormônio gastrina, mediando seu papel pela ligação ao receptor gastrina-colecistocina b (CCBK), acarretando o aumento de cálcio celular. O terceiro mecanismo, o parácrino, descreve-se pelas células enterocromafins, que irão exercer seu papel ao se ligar aos receptores de histamina tipo 2 (H₂) (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2012).

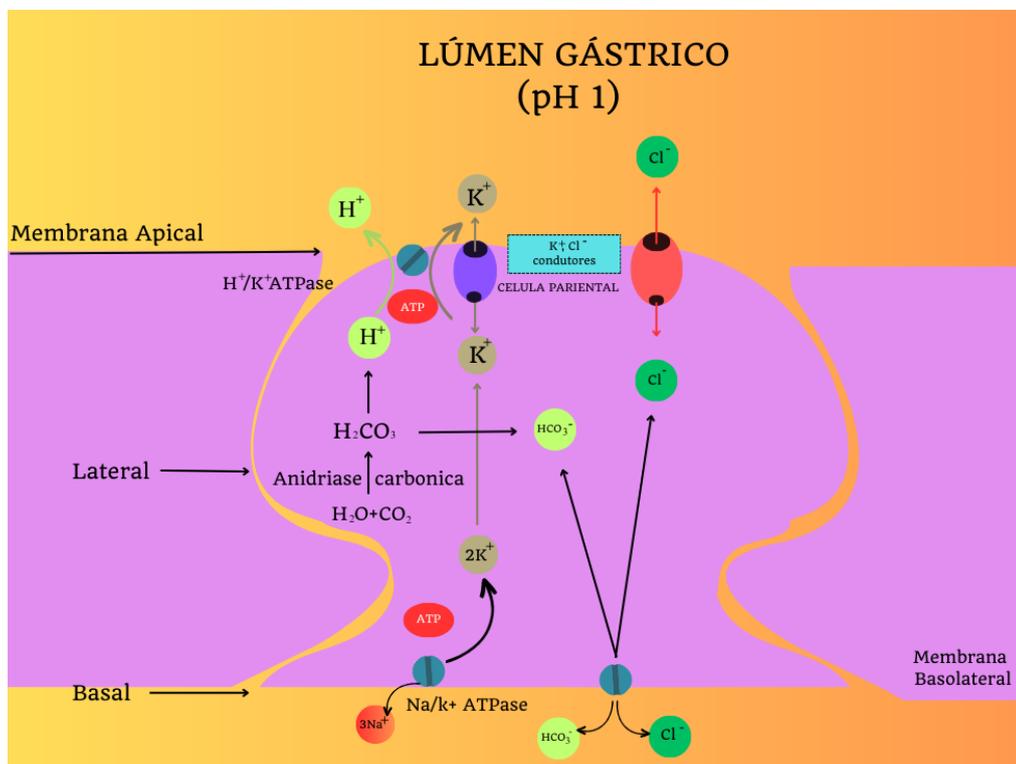
Todos os eventos fisiológicos levam a liberação de hidrogênio (H⁺), com o estímulo dos canais de potássio (K⁺), o qual intervém na expressão e ativação da bomba de prótons (H⁺/K⁺-ATPase), que irá transportar o H⁺ intracelular para lúmen gástrico e o K⁺ retornará do lúmen para o interior da célula. Esse fato, também aumenta a expressão dos canais de cloreto (Cl⁻) na membrana plasmática apical (SCHUBERT; PEURA, 2008; BERNE et al., 2009; RAMSAY, CARR, 2011).

A membrana plasmática apical não possui contato com os íons H⁺, porém, em certas condições os íons podem se transportar entre as junções celulares para atingir as superfícies basolaterais, que em determinada concentração, promovem dano à mucosa (Figura 3). Essa por sua vez, utiliza de um mecanismo denominado de “maré alcalina”, realizada pelas células parietais, que ao serem estimuladas irão secretar ácido clorídrico no lúmen estomacal e simultaneamente libera bicarbonato no intestino e lúmen de vasos

capilares, causando o aumento temporário do pH estomacal. Essa transposição de bicarbonato acontecerá de cima para base de células epiteliais e ao lúmen gástrico (LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008).

Outros fatores protetivos da mucosa gástrica são descritos por pré-epiteliais como a barreira epitelial caracterizada pelas células de superfícies ligadas por junções, o continuo fluxo de sangue que afluem pelos microvasos da mucosa, formando a barreira microvascular endotelial, além da geração de prostaglandinas (PGs) e óxido nítrico. (LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008).

Figura 3 - Secreções iônicas de células parietais.



Fonte: Adaptado MOREIRA, 2015.

2.2 MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE PROTEÇÃO DA MUCOSA GÁSTRICA

As PGs são mediadores químicos celulares envolvidos na proteção gástrica, atuando de forma anti-inflamatória devido à capacidade de inativação dos leucócitos e consequente redução de citocinas pró-inflamatórias, em destaque para o fator de necrose tumoral alfa ($TNF-\alpha$), a interleucina 1 beta ($IL-1\beta$) e a interleucina 6 ($IL-6$) (LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008;

WALLACE, 2008).

As PGs com ênfase para as do tipo E e I, possuem funções fisiológicas que promovem a manutenção e cicatrização da mucosa gástrica. Tal mediador é produzido por intermédio do ácido araquidônico, por meio das enzimas da cicloxigenases (COXs) que estão descritas na literatura de 1 a 3, sendo encontradas em maior abundância no tecido gástrico a COX 1 e COX 2. A COX 1, por sua vez, é considerada constitutiva e responsável pela produção de componentes protetores. Sendo um importante elemento na homeostase gástrica (WALLACE, 2008; SULEYMAN et al., 2010).

Os benefícios envolvidos nesse mecanismo são importantes durante os processos patológicos que podem vir a acometer o estômago, uma vez que, a produção de muco é um importante constituinte na barreira físico-química da mucosa gástrica (SQUIRE et al., 2013).

O muco que se apresentam como um fluido viscoso, elástico e aderente, composto de 95% de água e 5% de mucinas (MUCs), além de fragmentos de DNA, lipídeos, íons, proteínas e restos celulares. O muco está presente na mucosa do colón, superfície do estômago, bem como nas glândulas de Brunner no duodeno, como uma forma importante de camada protetora nestes tecidos (MAITY et al., 2003, AIHARA et al., 2007).

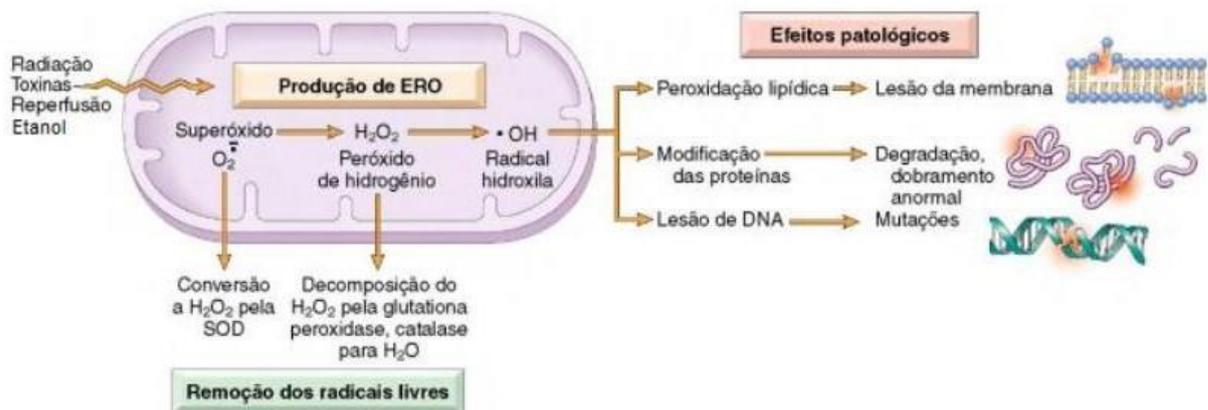
A mucosa gástrica durante seu amadurecimento passará a secretar as mucinas do tipo MUC5AC, liberada de forma neutra e expressa no epitélio superficial e foveolar em todas as regiões da mucosa, e a MUC6 secretada de forma ácida e liberada nas glândulas antrais, cardíacas e em células mucossecretoras da mucosa oxíntica (FONESKA, KAUNITZ, 2010; SQUIRE et al., 2013). Além desses elementos protetores da mucosa gástrica, é evidenciado um complexo enzimático antioxidante que atua na manutenção e proteção da mucosa gástrica (AL-JIBOURY; KAUNITZ, 2012).

As espécies reativas de oxigênio (EROs) são gerados a partir do metabolismo de algumas células, como macrófagos, neutrófilos, células endoteliais e células epiteliais. As EROs, possuem em sua camada externa uma quantidade significativa de elétrons que podem reagir rapidamente com membranas celulares adjacentes causando a degeneração e a morte celular

(FINK, 2002).

O ambiente redox (oxidação-redução) no interior celular reduz os danos causados pelas EROs, (Figura 4), esse ambiente redox, é mantido a partir das ações antioxidantes de enzimas endogenas, como catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutaciona peroxidase (GPx). Em níveis baixos, as EROs são fundamentais para os sistemas biológicos, participando da fosforilação de proteínas, ativação de fatores de transcrição, diferenciação celular, apoptose e imunidade (RAJENDRAN et al., 2014).

Figura 4 - Ação das enzimas antioxidantes. A redução e oxidação no interior celular levarão ao impedimento dos danos causados pelas EROs.



Fonte: ABBAS; KUMAR; FAUSTO, 2016.

O sistema antioxidante exerce funções primordiais na proteção dos sistemas biológicos, mas quando há alterações no equilíbrio entre a formação e eliminação de EROs, culmina no acúmulo desses metabólitos oxidativos acarretando em uma condição denominada de estresse oxidativo (DEPONTE, 2013; KWIECIEN et al., 2014).

Como forma de proteção, o organismo neutralizará as EROs utilizando principalmente um conjunto de enzimas antioxidantes que incluem a SOD, CAT e GPx. A GPx podem ser encontrada em diferentes estruturas celulares, abrangendo mitocôndrias e núcleo, contudo essa enzima necessita de outros componentes para exercer suas funções, como glutaciona reduzida (GSH) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH) (SINDHI et al., 2013)

A glutathiona reduzida (GSH) é uma molécula não enzimática que atua como agente atenuante de radicais livres e substâncias tóxicas no estômago, onde se apresenta em maior quantidade. Em situações de aumento de estresse oxidativo o GSH atuará reduzindo as EROs (BHATTACHARYYA et al., 2014).

Todavia, o estômago por ter importante papel na digestão torna-se suscetível a alterações fisiológicas e patológicas, principalmente quando exposto constantemente a agentes irritantes, alterando mecanismos secretórios, regulatórios e protetores, acarretando em doenças como, câncer, úlceras e gastrite (DANI; PASSOS, 2011).

2.3 GASTRITE

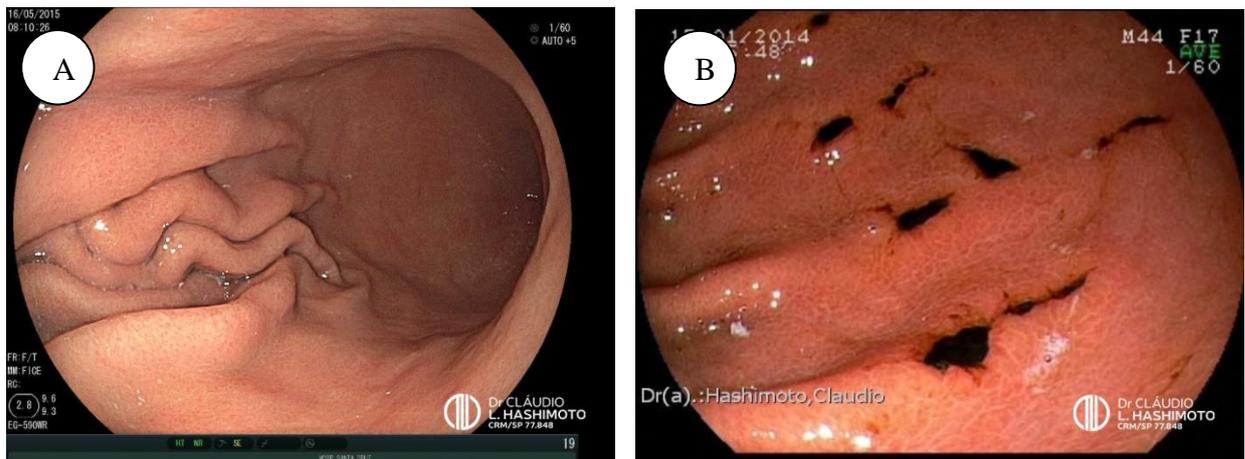
A gastrite tem como descrição, alterações que afetam o estômago, sendo de caráter agudo ou crônico e de etiologia variada. As principais fontes causais se dão pela má ingestão do conteúdo alimentar ou pela exposição a substâncias nocivas como álcool, tais fatos levam ao desarranjo dos fatores agressivos e protetores, culminando na inflamação do tecido gástrico. A lesão aguda do tecido gástrico induz o aumento dos mediadores inflamatórios liberados pelas células do epitélio gástrico, intensificando o quadro clínico e desenvolvendo lesões mais graves como úlceras gástricas (UGs) (WALLACE; MA, 2001; SILVA, CORRADI, ZAMBERLAN, 2006)

A gastrite crônica há a participação da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), um bacilo gram-negativo tido como um dos fatores etiológicos principais no desenvolvimento da doença está presente em 50% da população mundial e tem correlação com idade e nível socioeconômico (APRIGIO, et al, 2022). A infecção resulta na diminuição da proteção da mucosa gástrica, devido à diminuição das secreções protetoras, aumento de infiltrado celular e ativação de citocinas, ocasionando em uma resposta inflamatória grave (TAKEUCHI *et al.*, 2014; SALIMZADEH *et al.*, 2015)

A ocorrência da gastrite, também está interligada a uma série de condições como o estresse, a genética, hábitos alimentares, o qual essa última está diretamente associada ao consumo excessivo do álcool (SILVA, CORRADI,

ZAMBERLAN, 2006). Essa doença apresenta lesões hemorrágicas na mucosa gástrica, onde o tecido epitelial, conjuntivo, células da musculatura lisa, vasos e nervos, podem ser destruídos (Figura 5), o diagnóstico se dá pela somatoria de sintomas e histórico do paciente, sendo confirmado por meio de exames de imagem (MILANI; CALABRO, 2001)

Figura 5 - Endoscopia digestiva alta: Avaliação tecido estomacal. (A) Estômago Saudável; (B) Estômago com gastrite Hemorrágica.



Fonte: HASHIMOTO, 2015.

Outro fator causal é o uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), em especial, os não seletivos para a COX 2, como diclofenaco e indometacina, que irão inibir também a COX 1, diminuindo a proteção da mucosa gástrica, deixando-a propensa a lesões. (DONG; KAUNITZ, 2006; NISHIDA; TSUJII; TSUJII, 2004).

No Brasil, a incidência da gastrite é crescente, apresentando altos custos hospitalares com serviços de diagnóstico, tratamento e internações ao que se refere às doenças do aparelho digestivo. O boletim disponibilizado pelo DATASUS, referente a março de 2016 a outubro de 2021, foram contabilizados 6.087 internações por doenças dispepticas ácidas, levando um custo total de R\$ 3.071.484,16 ao Governo Federal em serviços hospitalares, onde as regiões que mais notificaram esses casos foram nordeste e sudeste, com 32% e 26% respectivamente (BRASIL, 2021).

2.3.1 ETANOL E O DANO A MUCOSA GASTRICA.

O álcool é a droga lícita mais utilizada em todo o mundo, gerando graves problemas de saúde pública global (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). O álcool é destacado por sua característica lipofílica facilitando sua entrada nas células epiteliais, além de está diretamente ligado a mudanças na microbiota intestinal e alterações metabólicas. O consumo dessa substância contribui também para formação de EROs, aumentando a permeabilidade intestinal, o que acarreta o desenvolvimento de doenças hepáticas e gástricas (ZELALEM, WOLDEAMANUEL, 2021).

Cerca de 20% do álcool é absorvido no estômago e o restante (80%) é no intestino delgado. No tecido estomacal, em altas concentrações, o álcool causa a solubilização da barreira muco protetor permitindo o contato do ácido gástrico ao epitélio do estômago e conseqüentemente a lesões hemorrágicas. Esse processo induz a liberação de citocinas próinflamatórias pelas células do próprio epitélio gástrico, como a interleucina 1 beta (IL-1 β) e principalmente a ativação e quimiotaxia de neutrófilos, que amplifica a resposta inflamatória ao contribuir na produção de IL-1 β e TNF- α . Além disso, ocorre a redução de óxido nítrico, diminuição do fluxo sanguíneo e o aumento da EROs, elevando o dano na mucosa gástrica (ELSEWEIDY, 2017). Há a participação de radicais livres, durante o desenvolvimento e instalação de GA, tem como principais marcadores o MDA, a GSH e a SOD (ELSEWEIDY, 2017).

2.4 MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA GASTRITE

Os medicamentos empregados para tratamento de gastropatias são usados isoladamente ou em associação, os quais devem ser utilizados levando em consideração a fonte causal da doença, como por exemplo, a presença ou não da *H. pylori* (BARROS et al., 2021). Tais medicamentos auxiliam na cicatrização das lesões da mucosa gástrica. Os principais fármacos utilizados são os antiácidos, inibidores de bomba de prótons, antagonistas de receptores de H₂ e os análogos de prostaglandinas (BRUNTON et al., 2010).

Durante um longo período se fez uso de antiácidos, os quais atuam neutralizando a acidez gástrica. Está empregado nesse grupo o hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, carbonato de cálcio e bicarbonato de sódio. Contudo, os antiácidos por alterarem o pH gástrico e urinário, tendem a interagir com outros medicamentos, através de interações farmacocinéticas de dissolução, absorção, biodisponibilidade e eliminação renal. Alguns antiácidos também são relatados como quelantes de fármacos e micronutrientes no TGI, produzindo complexos insolúveis e não absorvidos. Outra limitação se dá pela curta ação dessas substâncias, necessitando do uso frequente e muitas vezes insuficiente para alguns tipos de gastropatias (BRUNTON et al., 2010; SHI; KLOTZ, 2008).

Outro grupo de medicamentos usados no tratamento de doenças pépticas ácidas são os inibidores de bombas de prótons (IBPs), a principal classe farmacológica usada no tratamento de lesões da mucosa. Os IBPs são profármacos que se ativam em ambiente ácido se ligando de forma irreversível a bomba de prótons, limitando a liberação de H^+ e consequente redução da acidez no lúmen gástrico. Estão listados nessa classe o omeprazol, esomeprazol, pantoprazol e lansoprazol (DONG; KAUNITZ, 2006).

Contudo, conforme o tempo de uso dos IBPs são observados efeitos indesejáveis, como dores de cabeça, dor abdominal e diarreia (MCKEAGE et al., 2008), além de demência, problemas renais e pneumonia. Outros relatos destacaram também a dificuldade na absorção de alguns íons importantes na dieta, como magnésio e cálcio, assim como também a deficiência da vitamina B12 acarretando em alterações hematológicas (GOMM et al., 2016; MALAVADE; HIREMATH, 2017; JOHNSTONE; NERENBERG; LOEB, 2010; EPSTEIN; MCGRATH; LAW, 2006). Os IBPs possuem efetividade no tratamento da gastrite, porém o seu uso prolongado e em doses maiores, o desenvolvimento de tolerância em alguns pacientes, além de outros efeitos adversos indesejados que podem levar ao abandono do tratamento (DONG; KAUNITZ, 2006; SIERRA et al., 2018).

Outro medicamento empregado na clínica médica são os antagonistas de receptores de histamina-2, que começou a ser introduzido ainda da década de 70, com resultados clínicos promissores. Os fármacos empregados nesse grupo,

como a cimetidina, ranitidina e famotidina, são descritos por causarem inibição da produção ácida por competirem com as histaminas pela ligação aos receptores H_2 na membrana basolateral das células parietais (YUAN; PADOL; HUNT, 2006).

Com tudo, os antagonistas de H_2 , possuem ação relativamente curta e são diminuídos com a ingestão de alimentos, além de possuírem tolerância ao uso. Os efeitos colaterais como cefaleia, fadiga, sonolência, dor muscular e o seu uso em longo prazo, pode agir no sistema nervoso central, causando confusão, delírio e alucinações, principalmente em pacientes idosos (BRUNTON et al., 2010)

Já os análogos de prostaglandinas são empregados com o objetivo de diminuir os efeitos adversos devido ao uso crônico de AINEs. O misoprasol, um análogo de PGE-1, restaurando de forma parcial as PGs da mucosa gástrica, contribuindo para secreção de muco, bicarbonato e aumento do fluxo sanguíneo no estômago (PARK et al., 2007). Apesar de ser eficaz contra as gastropatias, esse medicamento causa efeitos adversos como diarreia, dor abdominal, náuseas, além da possibilidade de indução ao aborto, devido sua capacidade de aumento das contrações da musculatura lisa (BRUNTON et al., 2010).

A somatória de todos os efeitos colaterais e limitações evidentes dos atuais fármacos empregados na clínica médica para o tratamento das gastropatias, em específico para gastrite, leva a busca por novos tratamentos. Tal fato justifica os estudos com novos compostos que possam fornecer uma alta eficácia, baixo custo, baixa toxicidade e com menos efeitos colaterais (ZHOU et al., 2020).

Uma alternativa para o tratamento de gastropatias pode ser o uso de produtos de origem vegetal. Desde a antiguidade é descrito o uso de preparações a partir de plantas para tratar várias enfermidades, e no Brasil a cultura indígena foi o principal disseminador para a utilização terapêutica de plantas (NEWMAN; CRAGG, 2012).

2.5 PRODUTOS NATURAIS NO TRATAMENTO DE GASTROPATIAS

Uma alternativa terapêutica para a melhora das lesões gástricas é o uso de produtos naturais obtidos de plantas medicinais. Diversos compostos naturais

demonstraram efeito terapêutico em diferentes tipos de patologia. Vários estudos baseam-se em entender as ações gastroprotetoras envolvidas na utilização de polissacarídeos obtidos de plantas (DINIZ, 2016; PANTOJA et al., 2018; MARQUES et al., 2019; PINTO, 2019; FREIRE, 2022).

Os polissacarídeos (PLDs) são macromoléculas constituídas por polímeros de carboidratos com longas cadeias de açúcares, onde esses possuem ligações glicosídicas. Os PLDs são encontrados em quase todos os organismos vivos como em sementes, folhas de plantas herbáceas, paredes celulares e fungos medicinais (LEHNINGER, 2006; SINGH et al., 2012; CHEN et al., 2020).

Os PLDs destacam-se por suas ações farmacológicas, por atuarem nas respostas imunológicas diante os processos inflamatórios, aumentando ou suprimindo células do sistema imune, outra ação descritas é a promoção nas modificações exógenas e por isso, os PLDs são um potencial protetor de tecido gástrico, diante dos agravos inflamatórios (PANTOJA et al., 2018).

Pesquisas com PLDs originários de plantas demonstraram ações protetoras de cicatrizial na mucosa gastrica. Um estudo experimental utilizando *Lobaria pulmonaria*, frente à gastrite aguda desempenhou um potencial terapêutico, uma vez que o princípio ativo presente no composto, promoveu uma gastroproteção da mucosa, tal proteção deve-se a ação antioxidante presente no composto, o qual foi capaz de reduzir significamente a peroxidação lipídica, além de outros marcadores de estresse oxidativo como, SOD, GPx e CAT (SELMÍ et al., 2017).

Em outro estudo que avaliou frações de PLDs, obtidos da *Heridium erinaceus*, um fungo medicinal comestível, o qual possui ações funcionais na neurastenia e doenças digestivas, destacou que a HPB-3, uma fração do PLD, melhorou os eventos inflamatórios e em outra porção, foi capaz de promover efeito antioxidante. O que valida que diferentes porções de PLD promovem ações terapêuticas em diferentes patologias (CHEN et al., 2020)

Outro potencial gastroprotetor são as galactomananas (GM), polissacarídeos de reserva, que são descritas por possuírem propriedades em formarem soluções viscosas em determinadas concentrações. O estudo que utilizou galactomanana derivada da semente de *Caesalpinia pulcherrima*,

mostrou que houve uma melhora do quadro inflamatório diante da experimentação de gastrite induzida por indometacina, sendo apresentando uma melhora nas lesões macroscópicas, além de reduzir a migração leucocitaria (MARQUES et al., 2019).

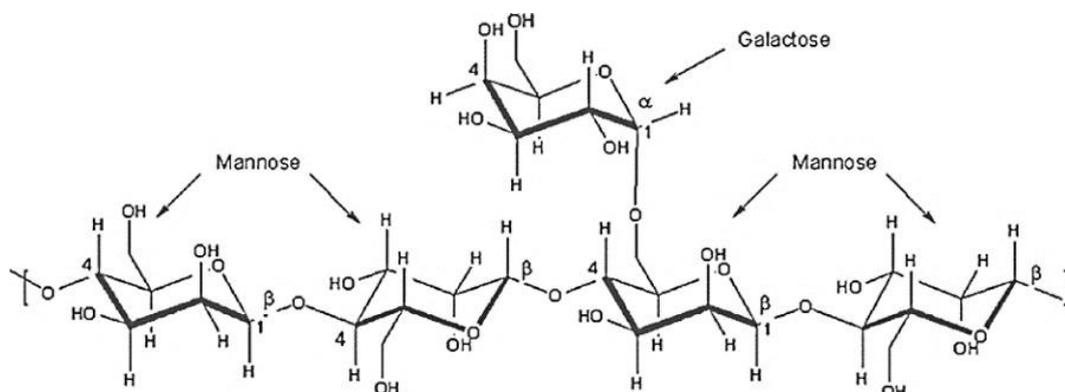
Já foram comprovados que a GM de Fava Danta (*Dimorphandra gardneriana*) e Goma Guar original, promoveram ação protetiva na mucosa gástrica, sendo evidenciada uma melhora dos parâmetros inflamatórios, oxidantes e promoção dos níveis de muco diante as lesões gástricas induzidas por etanol (PINTO, 2019).

Em outra pesquisa promovida pelo grupo, avaliou que as GMs presentes na vagem da Alfarrobeira e nas sementes da árvore de *Cassia fistula*, denotou diminuição de citocinas pró-inflamatorias como IL-1 β e TNF- α , além da recuperação dos aspectos histológicos em camundongos submetidos ao protocolo de gastrite aguda por etanol 50% (FREIRE, 2022).

2.6 GALACTOMANANAS.

As GMs são polissacarídeos de reserva encontrados originalmente na maioria das vezes, em sementes de leguminosas. A estrutura química desses heteropolissacarídeos é relativamente simples, visto que são formada por β -D-manose, fazendo ligações glicosídicas do tipo 1 \rightarrow 4 com outra unidade de β -D-manose na cadeia principal (Figura 6) (LIMA, 2015).

Figura 6- Estrutura geral das Galactomananas.



Fonte: (LIMA, 2015).

A diferenciação das GM se dá pela razão manose/galactose (M/G), a qual é fator determinante para sua solubilidade. Esses heteropolissacarídeos estão

descritos na literatura por suas características de formação coloidal e viscosa quando hidratados em determinadas concentrações de água, sendo empregada no setor têxtil e na indústria farmacêutica, devido as suas qualidades aglutinadoras e viscosas (PRAJAPATI et al., 2013; BARAK; MUDGIL, 2014).

A solubilização desses heteropolissacarídeos está ligada diretamente à questão da presença de manose em sua estrutura, quanto maior o teor de manose, menor sua solubilidade. Essa diferenciação pode acontecer devido à origem da GM e também o modo de extração, essa variação pode influenciar na interação com outras substâncias (SILVA et al., 2012; LIMA, 2015).

2.6.1 GALACTOMANANA DE *Delonix regia*.

A *Delonix regia* (*Flamboyant*) é uma árvore originalmente de Madagascar (Figura 7), tendo sido disseminada pela zona tropical da África continental e devido a sua beleza foi distribuída pela Europa e pelas Américas. É encontrada no urbanismo em quase todo território brasileiro (MODI, 2016).

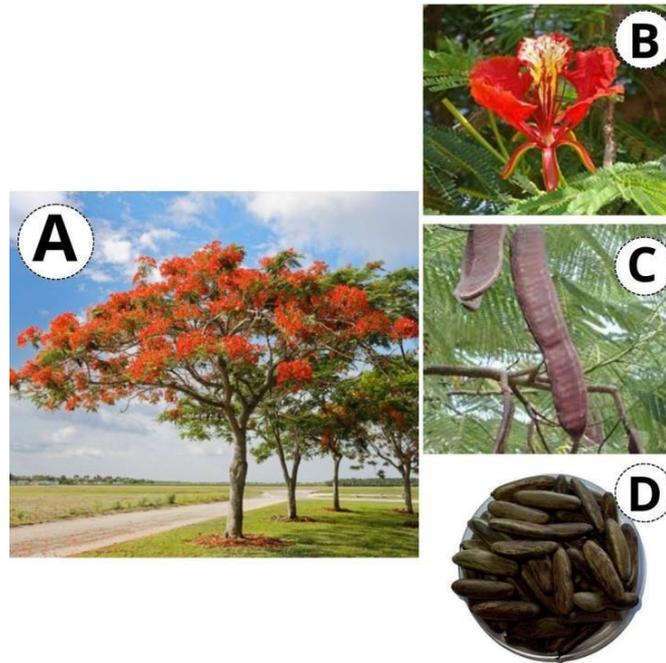
A planta além de ornamental é conhecida por suas características etnomedicinal. É possível citar ações anti-helmíntica, inseticida, em distúrbios ginecológicos, antipirético, anti-inflamatório, disenteria, bronquite e pneumonia em recém-nascidos, antidiabético, problemas gástricos, dor no corpo (MODI, 2016). O interesse terapêutico envolto da planta *Delonix regia*, são devidas suas propriedades farmacológicas a partir dos extratos etanólicos e ativos extraídos de diferentes partes da planta. Um exemplo são os flavonoides, os terpenóides, galactomananas, os fenólicos e o fitosterol extraídos de folhas, flores e sementes (ISRAT, 2010).

A endosperma de suas sementes possuem galactomanana que são facilmente extraídos, sendo então conhecidas por galactomananas de *Delonix regia* (GM-DR), com massa molar em ordem de magnitude de 10^5 gmol^{-1} e a relação manose/galactose com variação de 2 : 1 a 3,9 : 1 (FARIAS et al., 2019). A GM-DR utilizada nesse estudo possui razão manose/galactose de 2,7 : 1.

A GM-DR possui diferentes ações biológicas, que são descritas por possuírem ação em formar *scaffold* para cultivo de células (SIQUEIRA et al., 2015), curativos microbianos (HEIRMADURAI; THANIKAIVELAN;

MURALI, 2016), liberação controlada de compostos biotivos (BETANCUR-ANCONA *et al.*, 2011) e agentes mucoadesivos (DEVKAR; TEKADE; KHANDELWAL, 2014).

Figura 7- *Delonix regia*. (A) Árvore, (B) Flor, (C) Vargem, (D) Sementes.



Fonte: Adaptado de NASCIMENTO, 2018.

2.6.2 GOMA GUAR DESPOLIMERIZADA

A Goma Guar (GG) oriunda da planta de Guar (*Cyamopsis tetragonolobus*) é nativa da Índia e do Paquistão, onde a mesma possui grande valor econômico, tornou-se comercial ao ser levada para os Estados Unidos em 1903. A extração é feita das sementes da planta (Figura 8), ela possui em sua estrutura química, além de galactose e manose, uma pequena quantidade de outros monossacarídeos, como glicose e arabinose (POORNA *et al.*, 2016)

Assim como a GM-DR, a GG possui em sua estrutura resíduos de manose, unidos por ligações glicosídicas do tipo β - (1 \rightarrow 4) e resíduos de galactose unidos por ligações do tipo α - (1 \rightarrow 6) ligados a cada principal (CASTRO *et al.*, 2016). É uma característica de a GG ser um polissacarídeo com alto peso molecular, de aparência branca a amarelada e inodora (THOMBARE *et al.*, 2016).

O seu processamento e purificação consistem em remover por aquecimento e moagem de suas cascas, o endosperma então é separado do gérmen por outros diversos processos, ao final, essa, possuirá 2,5% de fibra, umidade de 10 a 15%, proteínas de 5-6% e cinzas totalizam 0,5 a 0,8%. A galactomanana em suas sementes possui função de germinação, sendo um polissacarídeo de reserva (MARK et al., 1980)

Figura 8 - Goma Guar (*Cyamopsis tetragonolobus*). (A) Vargem, (B) Moagem das sementes.



Fonte: Adaptado de FILIZOLA, 2013.

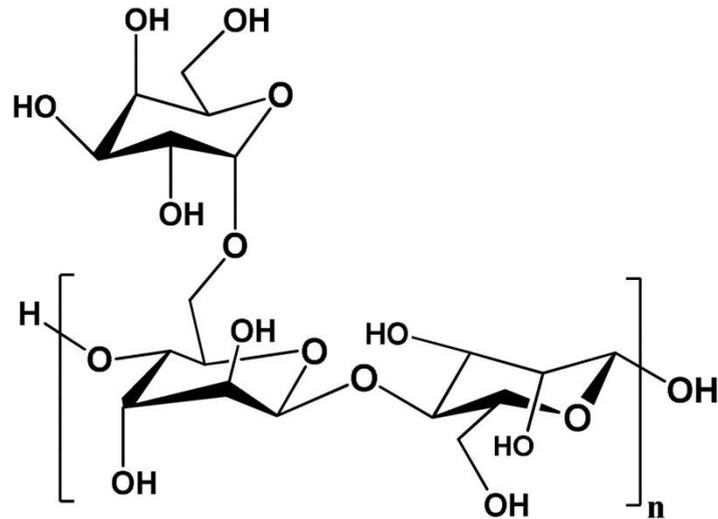
A GG ao ser purificado é amplamente aplicada na indústria, no setor farmacêutico, por exemplo, possuem ações primordiais no controle de liberação de medicamentos no TGI, são empregados em fármacos anticâncer no tratamento de câncer de colorretal, em solução de reidratação oral, além de proporcionar analgesia em casos de osteoartrite. A goma também é empregada em drogas transdérmicas sistemas de distribuição, como muco cervical sintético, além de terem sido evidenciados que a GG original, possui ação gastroprotetora (CASTRO et al., 2016; CUNHA et al., 2007, PINTO, 2019).

A GG é facilmente modificada, sua estrutura química contendo monossacarídeos, ciclizados, disponibiliza numerosos grupos hidroxilas livre para sua alteração (Figura 9). Devido a essa característica, a GG torna-se

facilmente reativa com outros compostos, um exemplo é sua interação com bórax, formando ao final da reação um gel. Tais mudanças podem melhorar sua solubilidade e redução da turbidez quando comparada a goma natural (CUNHA et al., 2007).

A GG pode ter sua estrutura química determinada por diferentes ensaios e técnicas, como teste químico, por hidrólise ácida ou metilação, como também em testes analíticos, utilizando cromatografia, microscopia eletrônica de varredura e ressonância magnética nuclear. Isso demonstra a facilidade na manipulação e estudos envolvidos desse heteropolissacarídeo (DAAS et al., 2000; PARASHAR et al., 1993).

Figura 9 - Estrutura química Goma Guar original



Fonte: SHARMA, 2018.

A GG utilizada neste estudo teve sua estrutura modificada a nível molar, por meio da degradação ácida, onde houve uma redução de massa molar de $5,06 \times 10^6$ para $2,32 \times 10^6$ g/mol a fim de melhorar sua massa molar de pico, sendo então denominada de Goma Guar despolimerizada (GGD).

3 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

A gastrite é uma doença em crescente escala mundial, e quando não tratada clinicamente, pode evoluir quadro mais grave, como úlceras gástricas. Dados epidemiológicos mostram que essa doença afetará 1 em cada 10 pacientes em algum momento da vida. São evidentes os altos custos dos serviços hospitalares, no contexto de tratamento e internações. No Brasil, segundo os boletins disponíveis do sistema único de saúde (SUS), somaram mais de 6.087 internações por gastrites, duodenites, úlceras gástricas, e as regiões com maiores incidências são o sudeste e o nordeste com cerca de 30 e 32% respectivamente (BRASIL, 2021).

O etanol é o principal agente lesivo a mucosa, causando desarranjo dos fatores protetores e agressores, causando piora da qualidade de vida dos pacientes, o que torna relevantes os estudos que procuram entender os mecanismos envolvidos na patologia, (WEN et al., 2014). O tratamento das gastropatias possuem suas limitações claras, visto que, os antiácidos e os inibidores de bombas de prótons apresentam ação gastroprotetora limitada e efeitos colaterais indesejados, ocasionando, em alguns casos, o abandono do tratamento e conseqüentemente piora do quadro clínico dos pacientes (KUNA et al., 2019). Dado pelo exposto faz-se de necessário estudo que busquem novos compostos que possam proteger e/ou tratar a mucosa gástrica e atuem como antioxidante e anti-inflamatório. O composto a base de produtos naturais, tais como polissacarídeos, apresentam baixa ou nenhuma toxicidade, além de serem encontrado em abundância e baixo custo, tornando-se necessário no mercado.

As galactomananas são heteropolissacarídeos, que estruturalmente possuem altas quantidades de manose e galactose, os quais favorecem a formação de soluções viscosas (BARAK; MUDGIL, 2014; SILVA et al., 2020). A GM-DR e a GGD, possuem potenciais ações terapêuticas, como liberação controlada de compostos biotivos (BETANCUR-ANCONA *et al.*, 2011), agentes mucoadesivos (DEVKAR; et al., 2014). Sendo então, compostos passíveis de investigação na gastroproteção. Tais galactomananas mesmo diferentes em sua filogenia e relação M/G, podem desempenhar efeito protetor na gastrite experimental.

4 OBJETIVO GERAL

Avaliar o potencial efeito gastroprotetor da galactomanana de *Delonix regia* e Goma Guar despolimerizada (*Cyamopsis tetragonoloba*) por meio de modelo experimental de gastrite aguda alcoólica em camundongos.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar macroscopicamente o efeito do pré-tratamento da GM-DR e GGD, nas lesões gástricas em camundongos com gastrite aguda induzida por etanol;
- Avaliar as alterações histológicas o efeito do pré-tratamento com GM-DR e GGD, nas lesões gástricas em camundongos com gastrite aguda induzida por etanol;
- Avaliar a atividade da mieloperoxidase (MPO) o efeito do pré-tratamento da GM-DR e GGD, nas lesões gástricas em camundongos com gastrite aguda induzida por etanol;
- Avaliar ação antioxidante do pré-tratamento da GM-DR e GGD, nas lesões gástricas em camundongos com gastrite aguda induzida por etanol por meio de análise de glutathione reduzida (GSH) e malondialdeído (MDA);
- Avaliar a expressão de citocinas IL-1 β e TNF- α no pré-tratamento da GM-DR e GGD, nas lesões gástricas em camundongos com gastrite aguda induzida por etanol.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 ANIMAIS E ASPECTOS ÉTICOS

Foram utilizados para realização desse estudo, camundongos machos (*Mus musculus*) *Swiss* (20-25g, variância de 8 a 12 semanas de idade), providos pelo Bioterio Setorial do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC). Os animais foram mantidos em caixas de polipropileno (41 cm de comprimento x 34 cm de largura x 17 cm de altura), condicionado em estantes com variância térmica de 23-24 °C, com exaustão de ar e respeitando o ciclo claro/escuro de 12h, com livre acesso à ração *ad libitum* e água.

O estudo foi desenvolvido de acordo com as diretrizes do Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), recebeu aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animal (CEUA) da Universidade Federal do Ceará, com número de protocolo CEUA nº 8271171221 e CEUA nº 5372171221 (Em anexo A e B).

5.2 OBTENÇÕES DAS GALACTOMANANAS *Delonix regia* E GOMA GUAR DESPOLIMERIZADA.

Os processos de extração e obtenção das galactomananas (GM-DR e GGD) foram realizados pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Pólimeros, no Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará (UFC), com colaboração dos pesquisadores Matheus Xavier, Aline Texeira e Roberto Martins.

5.2.1 OBTENÇÃO DA GALACTOMANANA DE *Delonix regia*

As sementes da *Delonix regia* foram coletadas na Universidade de Fortaleza (UNIFOR). A distribuição de massa molar da galactomanana e de seus derivados foram obtidas por cromatografia de permeação em gel em equipamento Shimadzu LC-20AD acoplado a um detector de índice de refração (RID-10A). Para a análise dos materiais foi utilizada coluna PolySep Linear (300 mm x 7,8 mm) com pré-coluna PolySep Linear (35 mm x 7,8 mm). O eluente utilizado foi NaNO₃ (aq) 0,1 mol L⁻¹, a 30 °C, fluxo de 1 mL min⁻¹ e volume de injeção de 50 µL de amostra (1,0 mg mL⁻¹). Para calibração foram utilizados padrões de pululana P-82 (SHODEX). Ao final do processo, a massa

molar da GM-DR era $6,71 \times 10^5$.

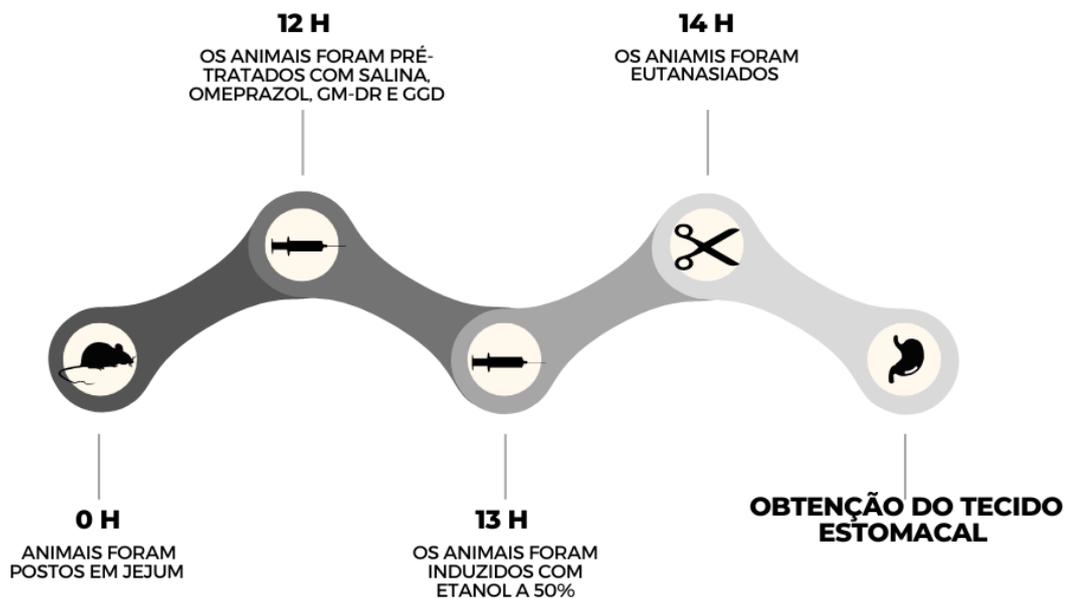
5.2.2 OBTENÇÃO DA GOMA GUAR DESPOLIMERIZADA.

Goma Guar foi obtida de forma comercial pela Sigma. A determinação de sua massa molar de pico foi estimada por cromatografia de permeação em gel utilizando o cromatógrafo Shimadzu LC-20AD equipado com o detector de índice de refração RID-10A e coluna linear PolySep (7.8 mm × 300 mm) como fase estacionária. Uma solução de NaNO_3 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) foi usada como eluente sob o fluxo de 1 mL min^{-1} . A curva de calibração foi obtida sobre as mesmas condições experimentais com massa molares de pululana (Shodex Denko®) na faixa de $5,06 \times 10^{-6} \text{ g/mol}$. A fim de melhorar sua massa molar, a GG passou por degradações ácidas, ocasionando a diminuição de sua massa molar de pico, sendo essa, denominada Goma Guar despolimerizada, a qual possui nova massa molar de $2,32 \times 10^6 \text{ g/mol}$.

5.3 LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ETANOL

O presente estudo utilizou o protocolo experimental de indução à gastrite por etanol, descrito por MEDEIROS (2009), os animais permaneceram em jejum de 12-18 horas (alimentos sólidos, mas com livre acesso a água) antes da primeira administração por via oral. A gavagam utilizou-se seringa canulada própria para procedimento com camundongos. A administração de etanol (500 μL volume final) na diluição de 50% (em água destilada) e após indução, foi cronometrado 1h para início da eutanásia e obtenção dos tecidos estomacais. A administração por via oral de solução salina (grupo controle salina), Omeprazol (grupo omeprazol) e pré-tratados com galactomananas (GM-DR e GGD) em diferentes concentrações 1, 3, 10 e 30 mg/kg. Após primeiras gavagens, cronometrou-se 1h, para assim, serem feitas a indução por etanol 50% por via oral. Seguido 1h de indução, os respectivos grupos foram eutanasiados para obtenção do tecido estomacal. (Figura 10).

Figura 10- Linha do tempo experimental.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

5.4 DELINEMANETO EXPERIMENTAL

O presente estudo utilizaram os camundongos *swiss* machos (n=8) foram alocados aleatoriamente em 7 grupos (Salina, Etanol 50%, Omeprazol e tratamento GM-DR e GGD. O pré-tratamento foi realizado com nas doses de 1, 3, 10 e 30 mg/kg, tendo com base a literatura e os estudos realizados pelo nosso grupo de pesquisa (MARQUES et al., 2019; PINTO, 2019; FREIRE, 2022) (Tabela 1).

Tabela 1- Descrição dos grupos experimentais do tratamento de GM-DR e GGM.

GRUPOS EXPERIMENTAIS		
GRUPOS	DESCRIÇÃO	N
SALINA	Controle negativo onde foi administrado (1 h antes da eutanásia) por via oral 0,5 ml de solução salina.	8

ETANOL	Controle positivo para doença de lesão gástrica alcoólica foi administrado por via oral 0,5 ml de etanol 50%	8
OMEPRAZOL	Foi administrado por via oral com 40 mg/kg de omeprazol, em 0,5ml de água destilada	8
GM-DR e GGD 1mg/kg	Animais foram pré-tratados com GM-DR e GGD por via oral 0,5ml em concentração de 1 mg/kg	8
GM-DR e GGD 3mg/kg	Animais foram pré-tratados com GM-DR e GGD por via oral 0,5 ml em concentração de 3 mg/kg	8
GM-DR e GGD 10mg/kg	Animais foram pré-tratados com GM-DR e GGD por via oral 0,5 ml em concentração de 10 mg/kg	8
GM-DR e GGD 30mg/kg	Animais foram pré-tratados com GM-DR e GGD por via oral 0,5 ml em concentração de 30 mg/kg	8

5.5 AVALIAÇÕES MACROSCÓPICAS

Os estômagos foram estirados e fotografados com câmera digital para análise e medição das lesões da mucosa gástrica. A área total e lesionada do segmento glandular dos estômagos foi determinada por análise planimétrica das fotografias, utilizado o programa de computador IMAGE J. As áreas de lesões foram expressas em percentagem em relação a área total do corpo gástrico (MEDEIROS et al, 2008).

5.6 ANÁLISE HISTOLÓGICA DO TECIDO GÁSTRICO

Logo após as análises macroscópicas, a parte glandular dos estômagos foram retiradas e fixadas em formaldeído 10%. Após 24 horas essas amostras foram desidratados em álcool 70%, clarificados em xilol, foram parafinizadas, cortadas em seções de 4 micrômetros com a utilização de um micrótomo e coradas com hematoxilina e eosina. As amostras foram analisadas sob um

microscópio óptico por histopatologista (SOARES, PMG), sem o conhecimento dos tratamentos, segundo os parâmetros de Laine e Weinstein (1988): presença de hemorragia (escores de 0- 4), edema na superfície da mucosa (escores de 0 - 4), perda de células epiteliais (escores de 0-3) e infiltrado de células inflamatórias (escores de 0 - 3), sendo 14 o escore máximo.

5.7 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

5.7.1 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA MIELOPEROXIDASE (MPO)

A mieloperoxidase (MPO) é uma enzima encontrada predominantemente em grânulos azurófilos de leucócitos polimorfonucleares e tem sido usado como índice quantitativo para avaliar a inflamação em vários tecidos. Esse experimento foi realizado utilizando 1 cm do estômago animal, a amostra foi incubada com 100 µL de tampão gelado. Para a determinação da atividade da MPO as amostras foram suspensas em tampão de hexadeciltrimetilamônio (pH 6,0; 50 mg de tecido/ mL de tampão) e depois triturados em um homogeneizador de tecidos. Em seguida, foram centrifugadas (4500 rpm, 20 min., 4 °C) e colhido o sobrenadante.

A atividade da MPO foi aferida através da técnica descrita por Bradley, Christensen e Rothstein (1982), utilizando 0,0005% de peróxido de hidrogênio e o-dianosidina como substrato para a MPO. Uma unidade de MPO será definida como aquela capaz de converter 1 µM de peróxido de hidrogênio a água em 1 minuto a 22 °C. À medida que ocorre degradação do peróxido de hidrogênio, ânion superóxido é produzido. Este é responsável por converter o-dianisidina em composto de cor marrom. As leituras foram realizadas a 450 nm em espectrofotômetro e os resultados expressos como unidade de MPO/ mg de tecido

5.7.2 DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DE GLUTATIONA REDUZIDA (GSH)

O método de Sedlak e Lindsay (1968) foi utilizado para análise de glutathiona nas amostras de tecido do estômago, para determinação dos níveis de grupos sulfidrílicos não proteicos. Amostras de 50 a 100 mg/kg do tecido gástrico dos animais foram homogeneizadas em 1 ml de (ácido

etilenodiaminotetraacético) EDTA 0,02 M para cada 100 mg de tecido. Alíquotas de 400 μ L do homogenato foram misturadas a 320 μ L de água destilada e a 80 μ L de ácido tricloroacético (TCA) a 50% para precipitação de proteínas e os tubos foram centrifugados (3.000 rpm, 20 min., 4 °C). Para 400 μ L do sobrenadante foi adicionado 800 μ L de tampão Tris 0,4 M (pH 8,9) e 20 μ L de DTNB 0,01 M (reagente de Ellman). A mistura foi então agitada por 3 minutos e a absorbância lida a 412nm em espectrofotômetro. As concentrações de grupos sulfidrílicos não-proteicos foram expressas em GSH por μ g/g de tecido.

5.7.3 MENSURAÇÃO DE MALONDIALDEIDO (MDA)

Para dosagem de MDA no tecido estomacal dos animais foi utilizado o método descrito por Mihara e Uchiyama (1978) que se baseia na determinação do precursor de MDA pelo teste do ácido tiobarbitúrico (TBARS). As amostras, pesando entre 50 e 100 mg, foram homogeneizadas em KCl 1,15% gelado (1 ml/100 mg de tecido) para preparar 10% do homogenato. Em 250 μ L de cada homogenato foi adicionado 1% de ácido fosfórico (H₃PO₄) e 0,6% de álcool terc-butil (solução aquosa). Em seguida, a mistura foi agitada e aquecida num banho de água em ebulição (45 min) e resfriada imediatamente em um banho de água gelada, seguida da adição de 40 μ L de n-butanol. A mistura foi agitada em (vórtex por 1 minuto) o butanol separado por centrifugação a 5000 rpm durante 10 min. A densidade óptica foi determinada em 520 e 535 nm, e a diferença da densidade óptica entre as duas leituras foi calculada como o valor do álcool terc-butílico. Os resultados foram expressos em nanomols de MDA por grama de tecido (nmol/g).

5.8 QUANTIFICAÇÃO DE CITOCINAS POR ELISA

Para mensuração de citocinas (IL-1 β e TNF- α) Os estômagos foram adicionados em um tampão inibidor de protease (500 μ L de tampão para cada 100 mg de tecido) em seguida foram homogenizador e centrifugados a 3000 rpm a 4 °C por 10 minutos. Posteriormente, o sobrenadante foi coletado e incubado com 2 μ g/ml de anticorpo (anticorpo de captura) diluído em tampão de bicarbonato (pH 8.2), 100 μ L por poço por 24 horas a 4 °C. A placa foi lavada com PBS – Tween 20 a 0,1%. A reação foi bloqueada com albumina

bovina (1%), 100 μ L foi adicionado por poço por 2 horas em temperatura ambiente. Novamente a placa foi lavada usando a mesma solução.

A placa foi incubada com a curva padrão das citocinas (TNF- α , IL-1 β) diluídas em tampão de lavagem e com as amostras em seguida, foi novamente lavada e depois incubada com o anticorpo biotilado (1:1000) diluído em tampão de lavagem contendo (1% de soro por 1h) em temperatura ambiente. Novamente a placa foi lavada e depois incubada com avidina - peroxidase (DAKO) diluída 1:5000 em tampão de lavagem (100 μ L por poço por 15 minutos). A placa foi lavada e incubada com o-fenilenediaminadiidrocloreto (OPD) em tampão substrato (100 μ L por poço), sob cuidado de luminosidade por um período que variado (5 a 20 minutos). A reação foi parada com 150 μ L por poço de H₂SO₄ 1M. A intensidade da coloração foi medida em espectrofotômetro a 490 nm e os resultados foram expressos como média \pm EPM da quantidade de IL-1 β e TNF- α (TAVARES-MURTA et al, 2008).

5.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises estatísticas foram realizadas utilizando Software Prisma versão 8.0, e os dados foram analisados utilizando a comparação múltipla paramétrica e não paramétrico utilizado à análise de variância oneway ANOVA, seguido de Bonferroni. Para as análises das alterações histológicas foi realizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido de comparação múltipla de Dunns. Os dados foram expressos como média \pm E.P.M (SEM) ou mediana com mínimo e máximo (variáveis sem distribuição normal), sendo considerados aqueles que apresentaram significância com $p < 0,05$.

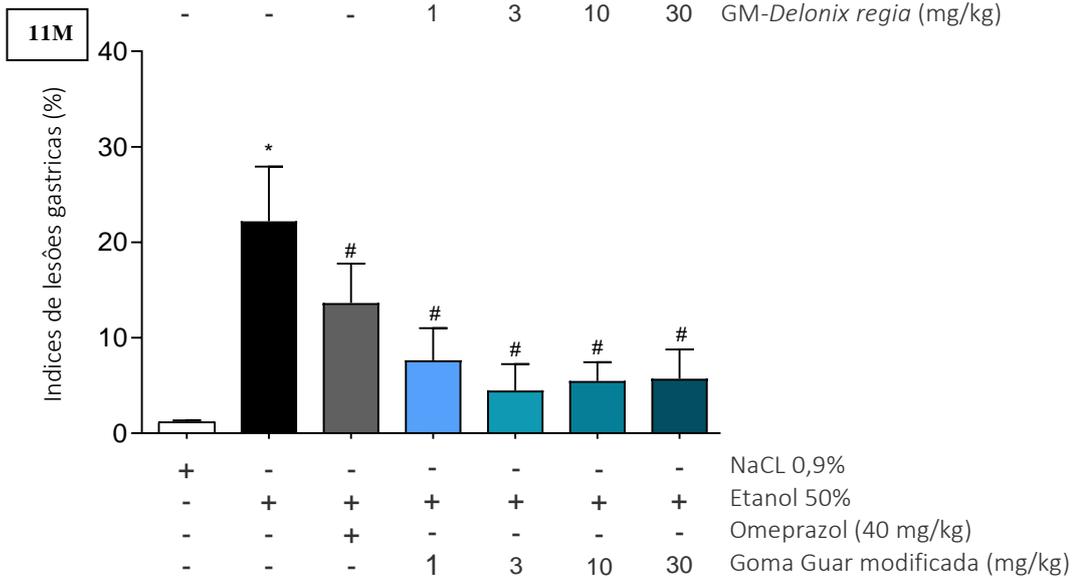
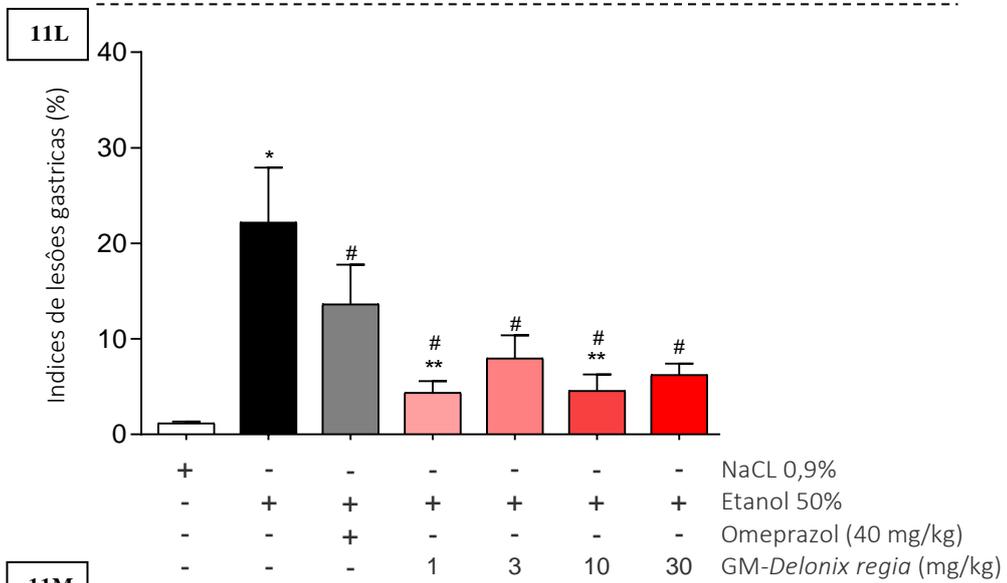
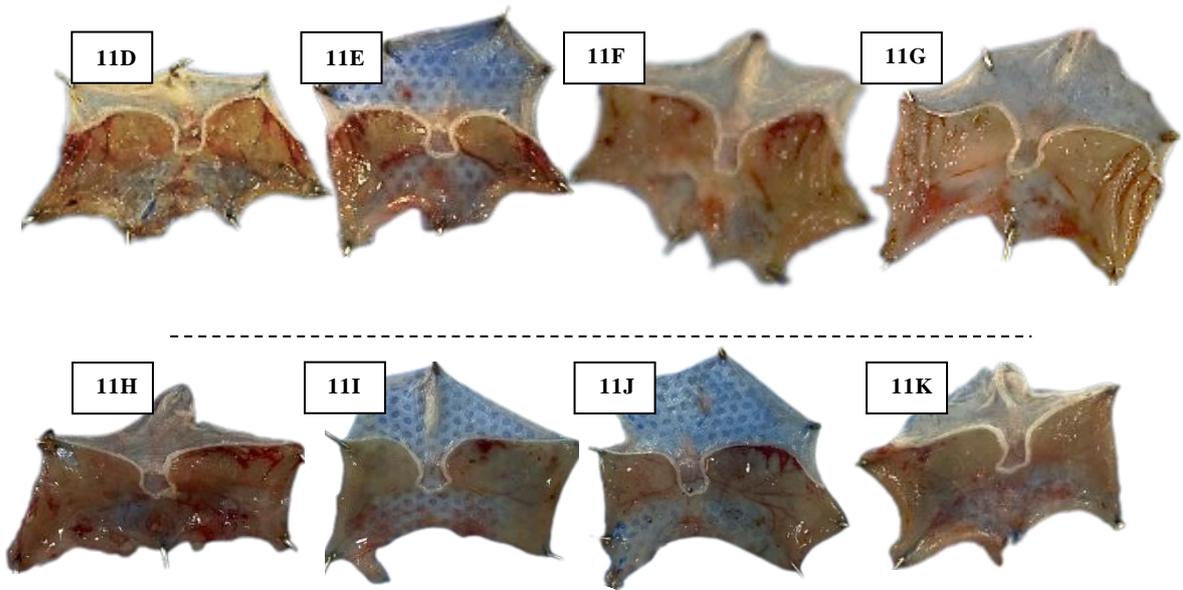
6 RESULTADOS

6.1 PRÉ-TRATAMENTO COM GM-DR E GGD SOBRE OS ÍNDICES DE LESÕES HEMORRÁGICAS NO TECIDO GÁSTRICO EXPOSTO AO ETANOL

A figura 11A está relacionada a condições saudáveis, figura 11B representa alterações macroscópicas no tecido estomacal ocasionada pela administração de etanol (50%; v.o). As imagens foram analisadas considerando os índices de lesões hemorrágicas presentes no estômago de animais apresentados nas figuras 11L e 11M. O grupo Etanol expressou um aumento de índices hemorrágicos no tecido dos animais exposto ao etanol ($22,20 \pm 5,717$) quando comparado ao grupo salina ($0,00 \pm 0,00$). O grupo OME promoveu uma redução dos índices hemorrágicos ($13,63 \pm 4.131$) comparado ao grupo etanol (Figura 11L e 11M). Os animais que receberam pré-tratamento com GM-DR ($4,380 \pm 1,190$; $7,968 \pm 2,401$; $4,579 \pm 1,701$; $6,241 \pm 1,160$) foi evidenciado que a concentração de 1 e 10 mg/kg foram mais significativas que o tratamento com OME. O pré-tratamento com GGD ($7,643 \pm 3,368$; $4,475 \pm 2,771$; $5,474 \pm 1,973$; $5,709 \pm 3,076$) obtiveram diminuição das lesões gástricas promovendo uma possível gastroproteção em todas as doses, versus grupo etanol (Figura 11L e 11M)

FIGURA 11– O efeito da GM-DR e GGD nas interpretações macroscópicas e sobre os índices lesões hemorrágicas.





Efeito gastroprotetor da GM-DR e GGD nas doses de 1, 3, 10 e 30 mg/Kg (v.o.), submetidos ao protocolo experimental da gastrite aguda. Grupos: (11A) Salina, (11B) Etanol, (11C) Omeprazol, (11D) GM-DR 1 mg/kg, (11E) GM-DR 3 mg/kg, (11F) GM-DR 10 mg/kg, (11G) GM-DR 30 mg/kg (11H) e GGD 1 mg/kg, (11I) GGD 3 mg/kg, (11J) GGD 10 mg/kg e (11K) GGD 30 mg/kg. As Figuras 11L e 11M representação dos índices percentuais de lesões hemorrágicas. Os valores foram expressos como média \pm EPM (n=8) sob análise de variância oneway ANOVA, seguido de Bonferroni com significância *p<0,05 quando comparados ao grupo Sal, #p<0,05 versus grupo Etanol e **p<0,05, versus grupo omeprazol. GM: Galactomanana, GM-DR: Galactomanana de *Delonix regia*, GGD: Goma Guar despolimerizada, OME: Omeprazol, EtOH: etanol 50%, SAL: salina.

6.2 O PRÉ-TRATAMENTO COM GM-DR E GGD SOBRE AS ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS NO TECIDO GÁSTRICO EXPOSTO AO ETANOL.

Os dados histológicos feitos a partir do tecido estomacal estão descritos na tabela 2, onde foi evidenciada por escores. A classificação da integridade do tecido gástrico (p<0,05) no grupo etanol foi notória a presença de edema, hemorragia, perda de células epiteliais e infiltração neutrófilo, quando comparados ao grupo salina. Nos animais que foram pré-tratados, foi observado uma redução desses parâmetros (edema, hemorragia, perda de células epiteliais e infiltração neutrófila) no grupo tratado com OME e com GM-DR e GGD (1, 3, 10 e 30mg/kg).

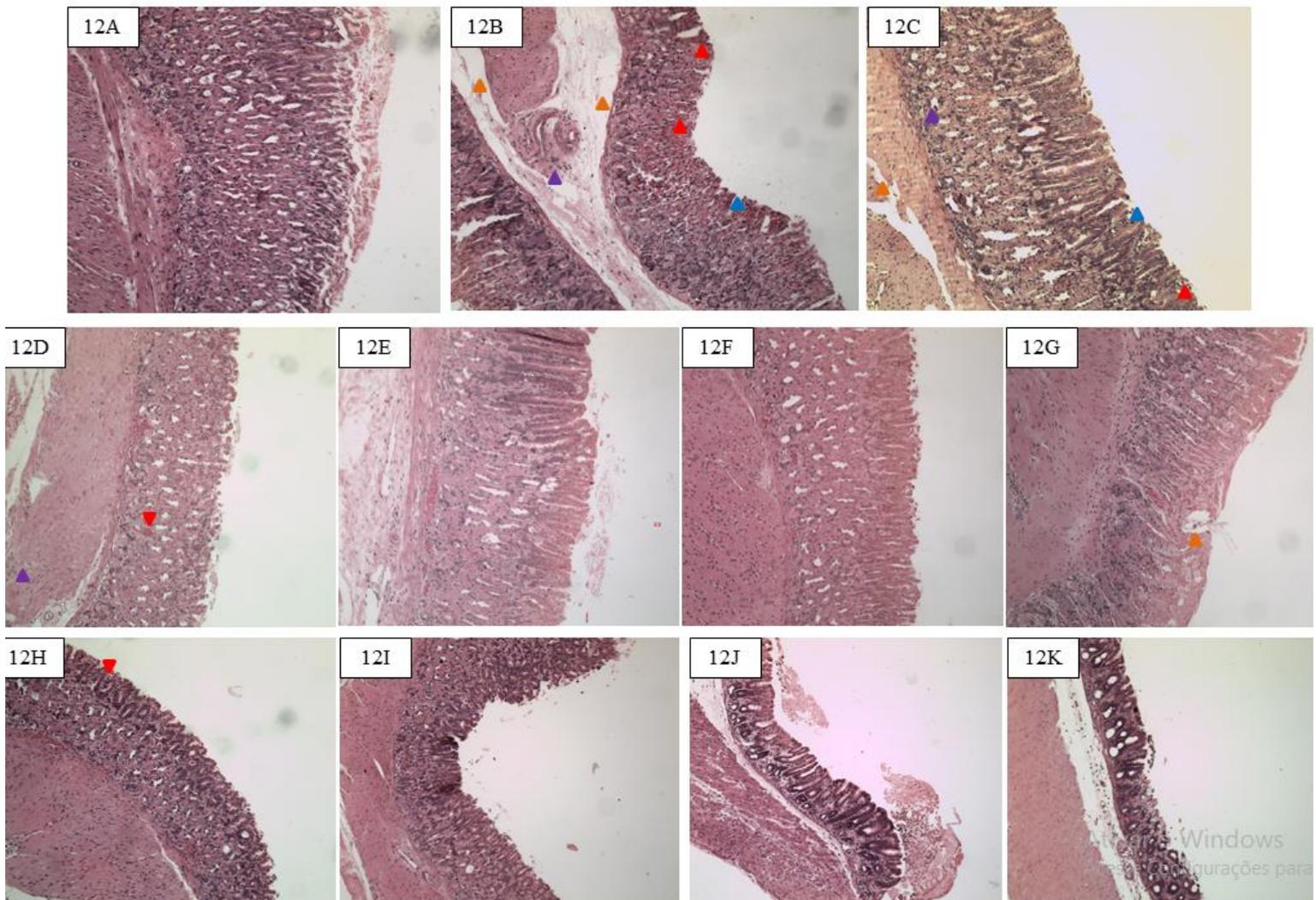
Tabela 2- Escores histológicos do efeito da GM-DR e GGD na gastrite induzida por etanol.

GRUPOS	HEMORRAGIA (ESCORES 0-4)	EDEMA (ESCORES 0-4)	PERDA DE CÉLULAS (ESCORES 0-3)	INFILTRADO NEUTRÓFÍLICO (ESCORES 0-3)	ESCORES TOTAL (ESCORES 0-14)
SALINA	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0
ETANOL 50%	3 (1-4)	2* (0-4)	2* (0-3)	2* (0-3)	9*
OMEPRAZOL 40mg/kg	2 (1-4)	1 (0-2)	2 (1-2)	2 (1-3)	7
GM-DR 1mg/kg	1# (0-4)	1# (0-3)	0# (0-2)	0# (0-2)	2#
GM-DR 3mg/kg	0# (0-3)	0# (0-1)	0# (0-2)	0# (0-1)	1#
GM-DR 10mg/kg	0# (0-2)	0# (0-1)	0#	0#	0#
GM-DR 30mg/kg	1# (0-2)	0# (0-1)	0#	0#	1#
GGD 1mg/kg	1# (0-3)	0,5# (0-3)	0# (0-2)	0# (0-1)	1,5#
GGD 3mg/kg	0# (0-1)	0#	0#	0#	0#
GGD 10mg/kg	0,5# (0-1)	0# (0-1)	0# (0-1)	0# (0-1)	0,5#
GGD 30mg/kg	0# (0-1)	0# (0-1)	0# (0-1)	0# (0-1)	0#

Os valores denotam mediana com mínimo e máximo, respectivamente. Significância * $p < 0,05$ quando comparado ao grupo salina e # $p < 0,05$ quando comparados ao grupo lesão gástrica, ao realizar o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn's.

Fotomicrografias do tecido estomacal (Figura 12). Observação das alterações descritas na tabela 2, o efeito gastroprotetor da GM-DR e GGD nas doses 1, 3, 10 e 30mg/kg na gastrite induzida por etanol.

Figura 12- O efeito gastroprotetor da GM-DR e GGD sobre alterações histológicas na gastrite induzida por etanol.

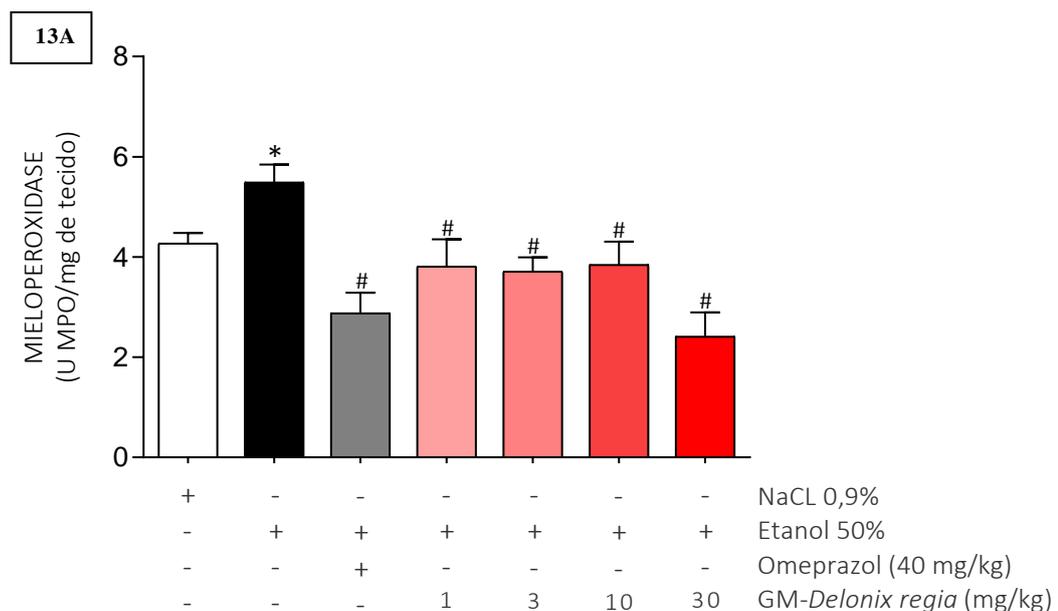


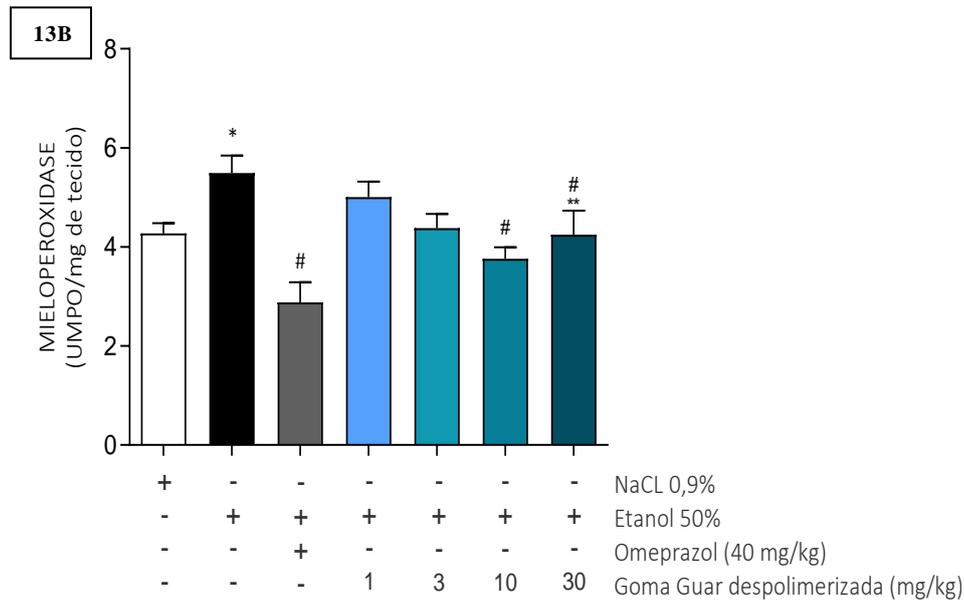
Fotomicrografias representativas do efeito gastroprotetor da GM-DR e GGD nas doses de 1, 3, 10 e 30 mg/Kg, na gastrite aguda induzida por etanol (objetiva de 10x). Grupos Salina (12A), Etanol (12B), Omeprazol (12C), GM-DR 1 mg/kg (12D), GM-DR 3 mg/kg (12E), GM-DR 10 mg/kg (12F), GM-DR 30 mg/kg (12G) e GGD 1 mg/kg (12H), GGD 3 mg/kg (12I), GGD 10 mg/kg (12J), GGD 30 mg/kg (12K). As setas indicam: ▲ Hemorragia, ▲ Edema, ▲ Perda de células epiteliais, ▲ Infiltrado de células polimorfonucleares.

6.3 O EFEITO GASTROPROTETOR DA GM-DR E GGD SOBRE OS ÍNDICES DE MIELOPEROXIDASE NA GASTRITE INDUZIDA POR ETANOL.

A exposição do tecido estomacal ao etanol, aumentou os níveis da enzima da mieloperoxidase no grupo que recebeu etanol ($5,494 \pm 0,3543$ UMPO/ mg tecido), quando correlacionado ao grupo salina ($4,271 \pm 0,2054$ UMPO/mg tecido). No grupo de animais pré-tratados com OME foi evidente a redução enzimática ($2,880 \pm 0,4109$ UMPO/mg tecido) contrastado ao grupo etanol. De mesmo modo, os dados constatarem diminuição da MPO no tecido estomacal, nos grupos pré-tratados em diferentes doses (1, 3, 10 e 30 mg/kg) com GM-DR ($3,817 \pm 0,5372$; $3,710 \pm 0,2850$; $3,847 \pm 0,4577$; $2,415 \pm 0,4820$ UMPO/mg tecido). Foi evidenciado que a GGD diminuiu esses índices apenas nas doses de 10 e 30 mg/kg ($5,008 \pm 0,3091$; $4,380 \pm 0,2883$; $3,763 \pm 0,2304$; $4,248 \pm 0,4875$ UMPO/ mg tecido) respectivamente, comparados ao grupo etanol (Figura 13A e 13B)

FIGURA 13- O efeito da GM-DR e GGD sobre a atividade da MPO na gastrite aguda induzida por etanol



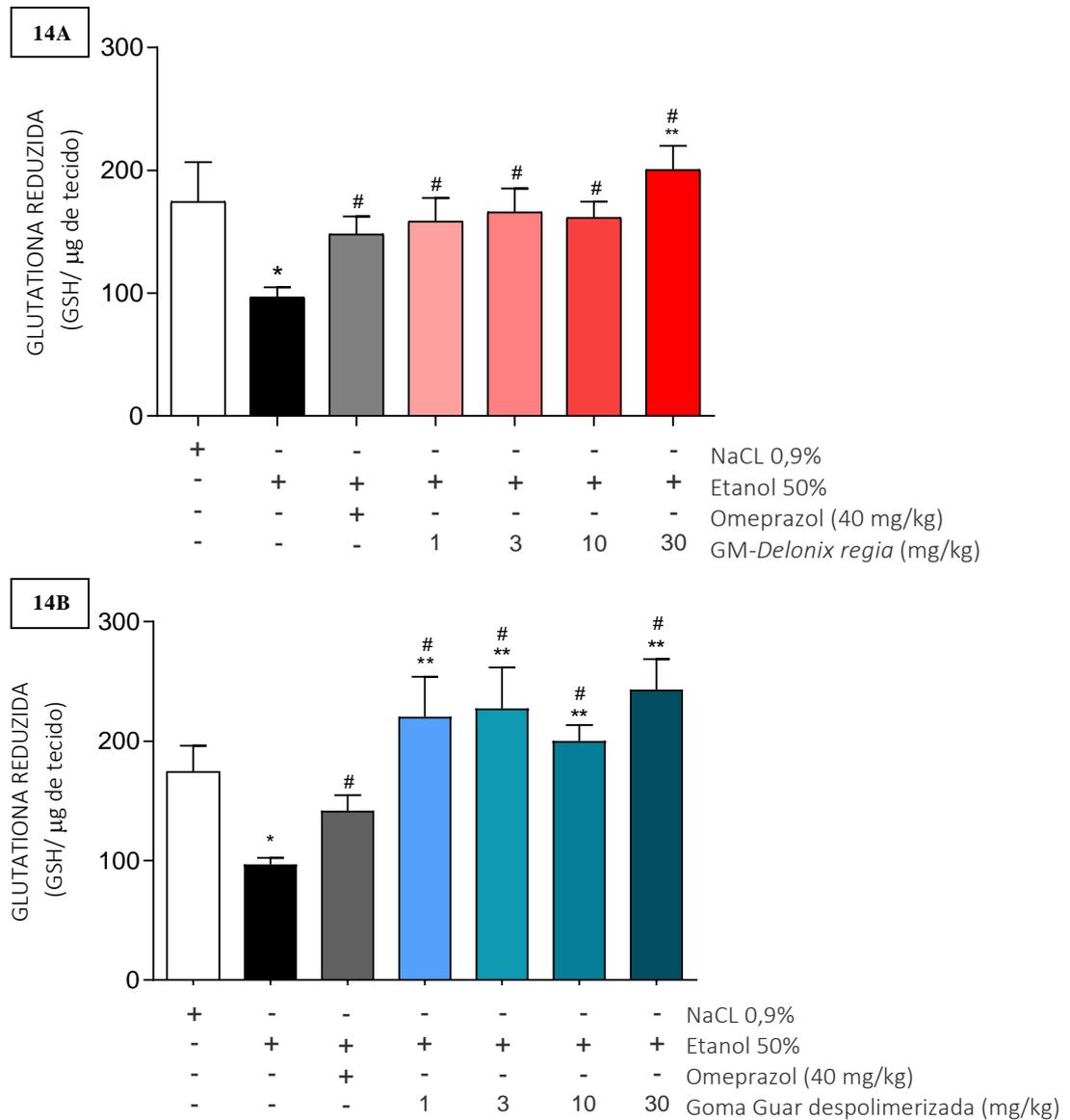


Efeito gastroprotetor da GM-DR e GGD nas doses de 1, 3, 10 e 30 mg/Kg (v.o.) sobre a atividade da enzima mieloperoxidase. Grupos: Salina, Etanol (50%), Omeprazol (Figuras 13A e 13B). Pré- tratamento com a GM-DR (Figura 13A) e GGD (Figura 13B). Os valores foram expressos como média \pm EPM (n=8) sob análise de variância oneway ANOVA, seguido de Bonferroni com significância *p<0,05 quando comparados ao grupo Sal, #p<0,05 versus grupo Etanol e **p<0,05, versus grupo omeprazol. GM: Galactomanana, GM-DR: Galactomanana de *Delonix regia*, GGD: Goma Guar despolimerizada, OME: Omeprazol, EtOH: etanol 50%, SAL: salina.

6.4 EFEITO GASTROPROTETOR DA GM-DR E GGD SOBRE A ATIVIDADE DA GLUTATIONA REDUZIDA SOBRE GASTRITE AGUDA INDUZIDA POR ETANOL.

A administração de etanol aos animais induziu um aumento do consumo da glutatona reduzida ($96,92 \pm 7,841$ GSH μ g/g de tecido) quando comparado com o grupo salina ($174,6 \pm 32,16$ GSH μ g/g de tecido). Os grupos pré-tratados em diferentes doses com GM-DR ($158,6 \pm 18,79$; $166,1 \pm 19,25$; $161,4 \pm 13,15$; $200,4 \pm 19,60$ GSH μ g/g de tecido) e GGD ($220,4 \pm 33,42$; $227,3 \pm 34,21$; $200,3 \pm 13,27$; $243,3 \pm 25,39$ GSH μ g/g de tecido) reduziram o consumo de GSH, respectivamente, semelhante ao grupo OME ($119,5 \pm 28,91$), comparando com o grupo etanol (Figura 14A e 14B).

Figura 14- O efeito da GM-DR e GGD sobre a atividade da GSH na gastrite aguda induzida por etanol



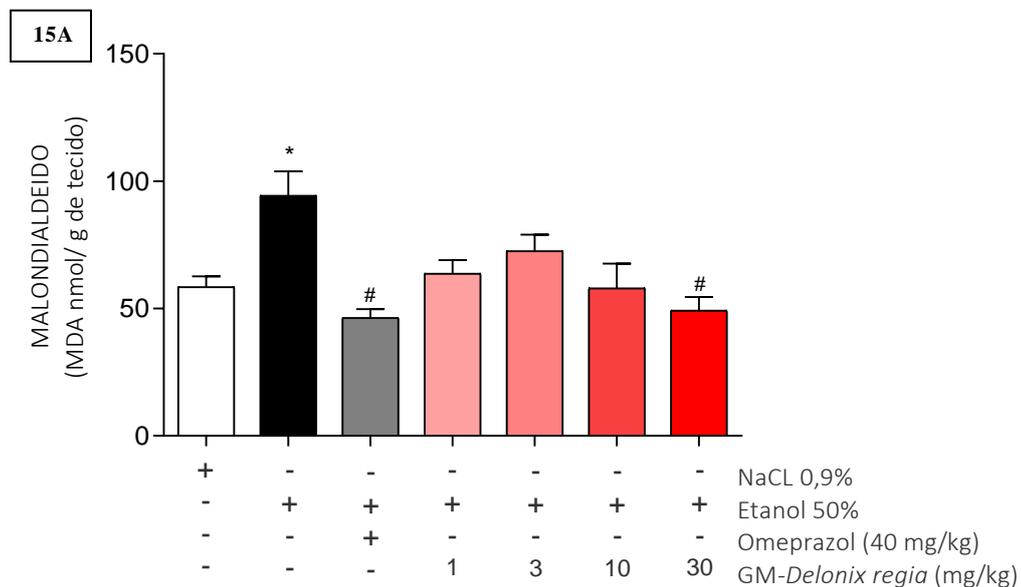
E

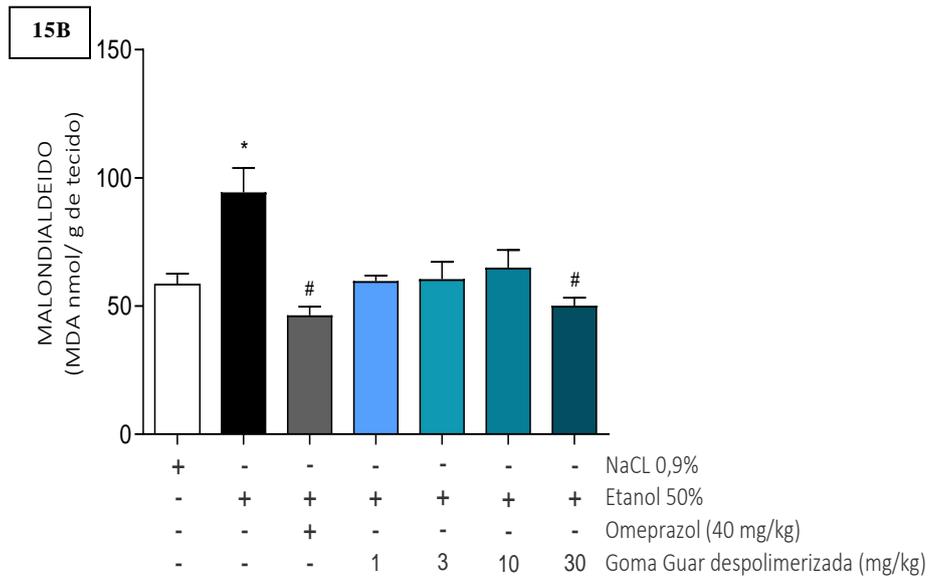
feito gastroprotetor da GM-DR e GGD nas doses de 1, 3, 10 e 30 mg/Kg (v.o.) sobre a atividade da Glutathiona Reduzida. Grupos: Salina, Etanol (50%), Omeprazol (Figuras 14A e 14B). Pré- tratamento com a GM-DR (Figura 14A) e GGD (Figura 14B). Os valores foram expressos como média \pm EPM (n=8) sob análise de variância oneway ANOVA, seguido de Bonferroni com significância * $p < 0,05$ quando comparados ao grupo Sal, # $p < 0,05$ versus grupo Etanol e ** $p < 0,05$, versus grupo omeprazol. GM: Galactomanana, GM-DR: Galactomanana de *Delonix regia*, GGD: Goma Guar despolimerizada, OME: Omeprazol, EtOH: etanol 50%, SAL: salina.

6.5 EFEITO GASTROPROTETOR DA GM-DR E GGD SOBRE OS NÍVEIS DE MALONDEALDEIDO NA GASTRITE AGUDA INDUZIDA POR ETANOL.

A administração etanol aos animais aumentou os níveis da peroxidação lipídica em níveis de MDA ($94,34 \pm 9,499$ MDA nmol/g tecido), contrario ao grupo salina ($58,47 \pm 4,165$ MDA nmol/g tecido). Os resultados obtidos a partir do pré-tratamento com GM-DR (1, 3, 10 e 30 mg/kg) demonstrou diminuição dos níveis de MDA apenas na concentração de 30mg/kg ($63,72 \pm 5,274$; $72,66 \pm 6,281$; $57,97 \pm 9,643$; $49,23 \pm 5,283$ MDAnmol/g tecido). Tal dado foi obtido no pré-tratamento com GGD ($59,70 \pm 2,241$; $60,47 \pm 6,833$; $65,07 \pm 6,783$; $50,17 \pm 3,119$ MDA nmol/g tecido), dados esses que se assemelharam ao grupo OME ($46,37 \pm 3,462$), comparados ao grupo etanol (Figura 15A e 15B).

Figura 15- O efeito da GM-DR e GGD sobre os níveis de MDA na gastrite aguda induzida por etanol.





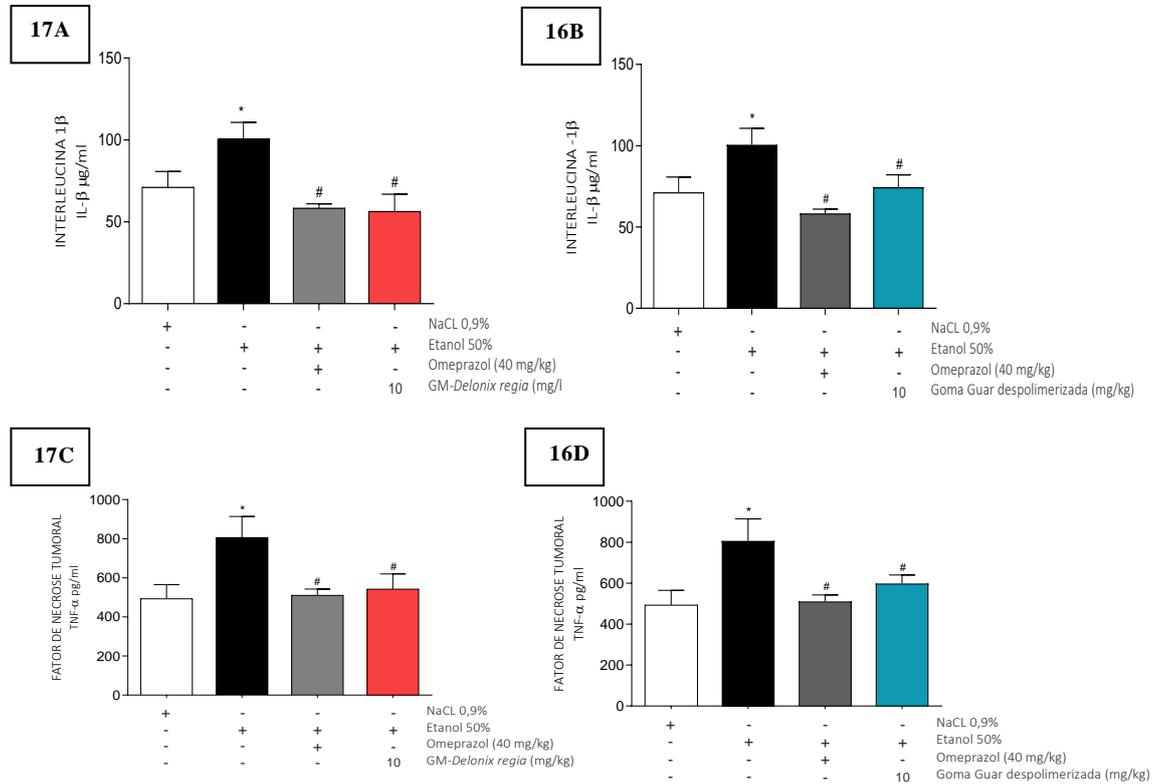
Efeito gastroprotetor da GM-DR e GGD nas doses de 1, 3, 10 e 30 mg/Kg (v.o.) sobre os níveis de Hemoglobina. Grupos: Salina, Etanol (50%), Omeprazol (Figuras 15A e 15B). Pré- tratamento com a GM-DR (Figura 15A) e GGD nas doses de (Figura 15B). Os valores foram expressos como média \pm EPM (n=8) sob análise de variância oneway ANOVA, seguido de Bonferroni com significância * $p < 0,05$ quando comparados ao grupo Sal, # $p < 0,05$ versus grupo Etanol e ** $p < 0,05$, versus grupo omeprazol. GM: Galactomanana, GM-DR: Galactomanana de *Delonix regia*, GGD: Goma Guar despolimerizada, OME: Omeprazol, EtOH: etanol 50%, SAL: salina.

6.6 EFEITO GASTROPROTETOR DA GM-DR E GGD SOBRE A EXPRESSÃO DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMTORIAS NA GASTRITE AGUDA INDUZIDA POR ETANOL.

A administração de etanol aos animais pertencentes ao grupo lesão gástricas evidenciou um aumento significativo nos níveis das citocinas IL-1 β ($100,6 \pm 10,07 \mu\text{g/ml}$) e TNF- α ($806,3 \pm 107,4 \text{ pg/ml}$), quando comparado ao grupo salina IL-1 β ($71,18 \pm 9,507 \mu\text{g/ml}$) e TNF- α ($439,2 \pm 71,50 \text{ pg/ml}$) (Figuras 17A e 17B). O grupo OME evidenciou uma redução nas concentrações de IL-1 β ($58,39 \pm 2,640 \mu\text{g/ml}$) e TNF- α ($510,6 \pm 31,83 \text{ pg/ml}$) (Figuras 17A e 17B). O pré-tratado com GM-DR (10 mg/kg), evidenciou a eficácia dessas galactomananas em reduzir os níveis de IL-1 β ($56,39 \pm 10,54 \mu\text{g/ml}$) (Figura 17A) e TNF- α ($542,6 \pm 77,66 \text{ pg/ml}$) (Figura 17B). Esse efeito redutor foi observado igualmente para a GGD (10 mg/kg) nos níveis de IL-1 β ($74,51 \pm 7,664 \mu\text{g/ml}$) e TNF- α ($598,2 \pm 41,95 \text{ pg/ml}$) de 10mg/kg (Figura 17C) quando

comparados ao grupo etanol (Figura 17D).

FIGURA 17- Efeito modulador da GM-DR e GGD sobre os níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e TNF- α na gastrite aguda induzida por etanol.



Efeito gastroprotetor da GM-DR e GGD nas doses de 1, 3, 10 e 30 mg/Kg (v.o.) sobre a expressão de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e TNF- α . Grupos: Salina, Etanol (50%), Omeprazol (Figuras 17A e 17B). Pré- tratamento com a GM-DR (Figura 17A) e GGD nas doses de (Figura 17B). Os valores foram expressos como média \pm EPM (n=8) sob análise de variância oneway ANOVA, seguido de Bonferroni com significância *p<0,05 quando comparados ao grupo Sal, #p<0,05 versus grupo Etanol e **p<0,05, versus grupo omeprazol. GM: Galactomanana, GM-DR: Galactomanana de *Delonix regia*, GGD: Goma Guar despolimerizada, OME: Omeprazol, EtOH: etanol 50%, SAL: salina.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou o potencial efeito gastroprotetor da galactomanana de *Delonix regia* e Goma Guar despolimerizada sobre os efeitos deletérios do etanol ao tecido gástrico de camundongos. Foi evidente que o pré-tratamento com as galactomananas reduziram os índices de lesões erosivas, além disso, constatou-se redução de edema, perda de células, infiltrado celular e hemorragia. Menor atividade da MPO, IL-1 β , TNF- α e MDA (30 mg/kg), bem como em prevenir o consumo de GSH.

Os protocolos experimentais que utilizaram o modelo de gastrite induzida por EtOH vêm sendo bastante explorado nos últimos anos, visto que, é o principal causador dessa doença. Esses estudos buscam rastrear e evidenciar efeitos gastoprotetores de compostos naturais, além de melhor compreender a fisiopatologia da doença (KLEIN-JÚNIOR et al., 2017; VIANA, 2017; PINTO, 2019, FREIRE, 2022). O EtOH causa a solubilização da barreira muco protetora, deixando a mucosa suscetível a lesões inflamatórias, onde a liberação de mediadores inflamatórios, bem como no infiltrado de células polimorfonucleares (KLEIN-JÚNIOR et al., 2017).

Além disso, o EtOH, causa o aumento da acidez gástrica e em determinadas contrações, causa o prolongamento do tempo de esvaziamento gástrico, possibilitando o maior contato do agente agressor com a mucosa, resultando no rompimentos de vasos e conseqüentemente dano hemorrágico, outro assim, na liberação de EROs e aumento da peroxidação lipídica (FRANKE et al., 2004; OATES; HAKKINEN, 1988)

O protocolo adotado para induzir gastrite aguda por etanol foi reprodutível, tendo em vista que os camundongos que foram destinados ao grupo EtOH, demonstraram maiores alterações de caráter patológico quando comparados ao grupo salina. Tais alterações foram evidentes quanto aos índices lesivos hemorrágicos, presença de edema, perda de

células epiteliais, infiltração de células, níveis elevados MPO, IL-1 β , TNF- α , MDA e maior consumo de GSH. Todos os achados corroboram com o estudo de Viana 2017, que demonstrou, que EtOH induziu a gastrite aguda, causando modificações do tecido estomacal, onde, edema, hemorragia e infiltrado neutrofilico foi evidente, mesmo que em curto espaço de tempo.

No presente estudo avaliou-se o pré-tratamento com OME e este foi capaz de diminuir os danos ocasionados pelo EtOH na mucosa gástrica. Pesquisas que utilizaram OME, demonstraram efetividade anti-inflamatória e ação antioxidante, por meio da diminuição da MPO e análise dos parâmetros histológicos (SWEIS et al., 2013, PINTO, 2019). Apesar de ser o padrão ouro contra doenças dispépticas ácidas esse fármaco, pode causar efeitos adversos como: hipersensibilidade, ginecomastia, impotência, arritmia e alterações hematopoiéticas. Por outro lado, os compostos de origem natural como os polissacarídeos ou GMs podem promover um efeito seguro na prevenção de doenças ácidas que acometem o tecido estomacal.

A *Curcuma longa linn*, demonstrou efetividade antiulcerogenica significativa (SAVARINGAL; SANALKUMAR, 2018). O Extrato de *Artemisia capillaris*, efeito antiinflamatório e antioxidante durante a gastrite induzida por HCl (YEO et al., 2019). A *Croton urucurana*, que além promover diminuição inflamatória, causa o aumento da barreira muco protetora (CORDEIRO et al., 2012). A *Alpinia racemosa*, possuem efeitos antiulcerosos, por meio das vias de cicloxigenase e não-ciclooxigenase (GONG et al., 2018). Tais estudos ressaltam a importância e relevância diante o entendimento da gastroproteção por produtos naturais.

Visto isso, as galactomananas, que são extraídas a partir de leguminosas, são descritas por possuírem propriedades funcionais importantes e são amplamente estudadas em diferentes ramos, possuem além da capacidade de espessamento, de estabilizante e viscoelásticas (SHARMA et al., 2020). Já foi evidenciado que adultos, que utilizaram

GG original, reduziram a resposta glicêmica pós-prandial, além de melhorar episódios hipercolesterolemia, cólera e diarreia. (WOLF et al., 2003; TRIPATHY, DAS, 2013). Em um levantamento sobre a toxicidade aguda referente à GG original, destacou que essa, possui uma DL50 de 8100 mg/kg em ratos, sendo assim, apresentando sua aplicabilidade segura em diferentes áreas biológicas (O'NEIL, 2013).

Em relação a GM-DR, um estudo demonstrou sua citoproteção utilizando a versão modificada (diminuição de massa molar) e constatou que essa galactomanana induziu a morte de células neoplásicas pancreáticas (Panc1 e MiaPaCa). Nesse mesmo estudo, a GM-DR modificada foi capaz de proteger células acinares contra a necrose induzida por altas concentrações de EtOH (MARQUES et al., 2019). Não há estudos que descrevam a toxicidade aguda dessa GM, mas a mesma é promissora nos estudos de citoproteção *in vitro*, não estando envolvida na apoptose celular de murinos. Em vista disso, ainda que haja uma mudança de massa molar na GG ou na GM-DR, essa mudança não seria um fator limitante para a toxicidade das GMs, denotando que essas, possam promover ação gastroprotetora, sendo pertinentes ao estudo.

A GGD e GM-DR dispõem de razão manose/galactose semelhantes (1,7:1, 2,7:1 respectivamente). Um estudo determinou o perfil de hidrogéis formados a partir de GM-DR e constatou que por meio de microscopia eletrônica de varredura, a GM-DR formou hidrogéis altamente porosos, com diâmetros e forma variadas (RAMOS, 2019). Essa formação de hidrogel é descrita por terem características absorptivas de fluidos biológicos e água, tais estruturas porosas são importantes para crescimento de novos tecidos, adesão celular e absorção de nutrientes (YAN et al., 2016). Uma vez que, as galactomananas formem uma camada de proteção viscoelástica ao tecido gástrico, essa formação de poros presente nos géis, tornaria aplicável e seguro na absorção de água e alguns nutrientes, não causando problemas vitamínicos.

Buscando entender a curva de doses-respostas efetiva de polissacarídeos, estudos demonstraram a ausência de padrão da curva

dose-resposta, para obtenção da dose efetiva. É relatado que alguns polissacarídeos em concentrações maiores demonstraram ações diferentes, visto que, podem apresentar efetividade ou não quanto à anibição do processo inflamatório (PEREIRA et al. 2012; NASCIMENTO et al., 2018).

PEREIRA et al., (2012), evidenciou que o tratamento com polissacarídeos das sementes de *Azadirachta indica*, em modelos de edema de pata e peritonite em ratos mostrou que as altas concentrações do tratamento foram mais efetivas para redução do quadro inflamatório, com isso, é possível observar uma variação quanto às doses para obtenção do efeito. No presente estudo as doses efetivas não mostraram um padrão de dose dependente nos parâmetros avaliados.

Os polissacarídeos podem promover ação gastropotetora (PRAJAPATI et al., 2013). Estudo promovido por LIAN et al (2020), destacou que o polissacarídeos obtidos do *Lycium barbarum*, no qual eram semelhantes estruturalmente as GMs, apresentaram ação protetora do tecido estomacal a nível macroscópico e microscópico. De fato, os polissacarídeos podem desempenhar ações terapêuticas em diferentes patologias. Dentre os benefícios destacam-se ações antioxidantes, analgésicas, anti-hemorrágicas, anti-inflamatórias (ABBOUD et al., 2019; CARLOTTO et al., 2019; LAJILI et al., 2019; LUZ et al., 2019). Durante o estudo da gastroproteção é pertinente a avaliação macroscópica e histológica do tecido Para melhor entendimento da ação dos polissacarídeos.

A macroscópica é essencial, porém, avaliada de forma isolada não se torna aplicável para confirmação de uma dose com ação gastropotetora, assim, algumas lesões tornam-se visíveis apenas a nível histológico. Estudos que avaliaram a gastroproteção sobre gastrite induzida por AINEs mostraram que os índices macroscópicos e histológicos foram divergentes (MARQUES et al., 2019, PANTOJA et al., 2015). A pesquisa que utilizou a galactomanana de *Caesalpinia pulcherrima* na gastrite induzida AINE, mostrou que em todas as doses estudadas (3, 10 e 30 mg/kg) foram efetivas quanto a gastroproteção a nível macroscópico, entretendo, quanto

ao estudo das amostras histológicas, nenhuma das doses foi efetiva em reverter todos os parâmetros (MARQUES et al., 2019).

Outro tratamento usando fração polissacarídica hidrossolúvel da casca de *Ximenia americana* na lesão gástrica induzida por indometacina, demonstrou que apenas a dose de 30 mg/kg foi capaz de melhorar os parâmetros histológicos, já a dose máxima (90 mg/kg), não mostrou diferenças ao grupo indometacina (PANTOJA et al., 2015). Tais achados confirmam um não padra de curvas de doses. Porém nesse estudo, todas as doses utilizadas de GM-DR e GGD demonstraram-se efetivas na diminuição quanto aos percentuais macroscópicos hemorrágicos, sendo então, corroborados com os achados histológicos. Essa reversão de parâmetros pode está ligado em relação a maior ação hidrocolóide por meio da razão de G/M, onde há uma maior ação viscoelastica formando assim, uma barreira proterora contra as ações do EToH.

A gastroproteção provida por polissacarídeos pode está relacionada à inibição da migração e infiltração de neutrófilos, podendo servir como suporte para estudos de novos compostos para o tratamento de doenças gástricas. A migração neutrófilica esta correlacionada a uma produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias. A TNF- α e IL1- β são recrutadas durante o estresse ulcerativo, possuindo um papel critico na lesão gástrica (YAMAGUCHI; IWAKURA; ENDO, 2000 e THIEBAUD et al., 1997; ZHANG *et al.*, 2019). Uma pesquisa que objetivou avaliar os efeitos da Goma Guar parcialmente hidrolisada, durante a colite experimental induzida por dextrano sulfato de sódio em ratos, ratificou a atenuação da inflamação por meio da diminuição de TNF- α e IL1- β (NAITO *et al.*, 2006).

Contribuindo aos achados, Nicolau et al (2013) demonstraram o aumento de citocinas em modelo de gastrite induzida por alendronato em ratos. Tais estudos corroboram os resultados encontrados nesta pesquisa, uma vez que, durante a injuria tecidual estomacal ocasionada pelo EToH, sucedendo a quimiotaxia e infiltração de células polimorfonucleares. Os animais que foram pré-tratados com GM-DR e GGD, apresentaram diminuições dos níveis de citocinas TNF- α , IL-1 β , bem como diminuição

da atividade de MPO, tal fato pode está novamente ligado a diminuição das ações lesivas do EtOH na mucosa gástrica, onde o mesmo, não entra em contato difereto a mucosa, promovendo uma diminuição da migração neutrofílica e citocinas pró-inflamatórias ao tecido.

Em relação ao indicador de estresse oxidativo provindo do tecido gástrico foi observado que o agente nocivo EtOH induz o consumo de GSH e um aumento dos níveis de MDA. A GM-DR e GGD proporcionou prevenção do consumo de GSH em todas as doses, contudo, apenas a concentração de 30 mg/kg proporcionou uma diminuição dos níveis de MDA. A GSH é uma sulfidril endógena antioxidante, estando presentes em maior quantidade no estômago, sendo seu consumo ligado ao fator estressante presente a fim de diminuir os efeitos das EROs. O MDA é um marcador presente durante a peroxidação lipídica, o que o torna um importante marcador utilizado como registro em trabalhos de gastroproteção e capacidade antioxidante de produtos naturais (AVERY, 2019; SOUZA et al. 2016).

PINTO (2019) demonstrou em seus estudos uma melhora nos níveis de estresse oxidativo com atenuação do consumo de GSH, SOD e elevação de MDA, após o pré-tratamento com Goma Guar original e a galactomanana de *Dimorphandra gardneriana*, na gastrite induzida por EtOH. Em outra pesquisa experimental, dessa vez utilizando o modelo de feridas cutâneas excisional em camundongos, destacou que a GM-DR foi capaz de reduzir os marcadores de estresse oxidativo quando aplicada topicamente, essa por sua vez, reduziu significativamente o consumo de GSH no segundo dia de tratamento (LIMA et al., 2022). Esse estudo corrobora a nossa pesquisa, apesar da diferença na massa molar da Goma Guar, a GGM, ainda promoveu seus efeitos antioxidantes, assim como a GM-DR, ainda que haja uma mudança de massa molar de pico na GGD, esse fator não foi determinante na não reversão dos parâmetros oxidantes.

Esses estudos orientam as hipóteses frente à utilização da GM-DR e GGD como agentes gastroprotetores, que podem estar exercendo seus efeitos preventivos mediante a formação coloidal de géis, formando uma

camada protetora sobre o tecido estomacal, podendo estes, promovendo uma atenuação das ações de células inflamatórias e em agentes antioxidantes. Para perspectivas futuras, é pretendido avaliar de forma sistêmica a ação das GMs, sua metabolização e tempo de ação, para melhor entendimento das ações gastroprotetoras da GM-DR e GGD.

8 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o pré-tratamento com galactomanana de *Delonix regia*:

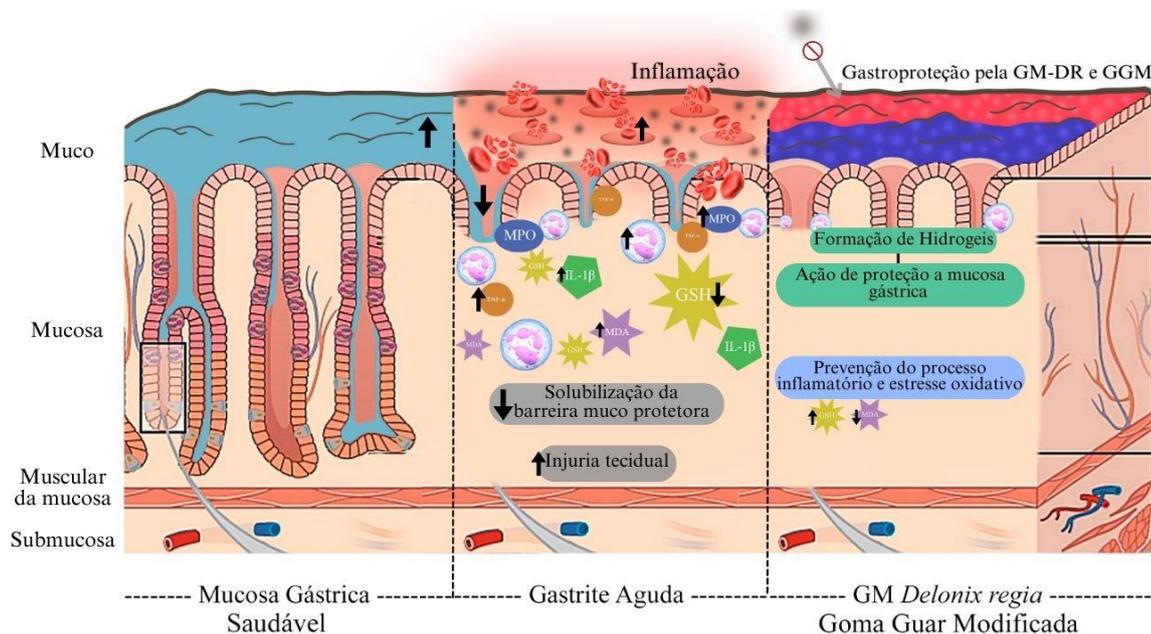
- ✓ Promoveu a melhora nos índices lesivos na mucosa gástrica a nível macroscópico em todas as doses, sendo evidente que a dose 1 e 10 mg/kg foi mais significativa que o Omeprazol
- ✓ Promove uma melhora na estrutura histológica da mucosa epitelial, por meio da redução dos parâmetros de hemorragia, edema, perda e infiltrado celular;
- ✓ Reduziu dos níveis enzimáticos de MPO, bem como a expressão de citocinas TNF- α e IL-1 β ;
- ✓ Promove efeitos antioxidantes, diminuição de MDA e aumento dos níveis de GSH.

O pré-tratamento com Goma Guar despolimerizada promoveu um efeito gastroprotor por:

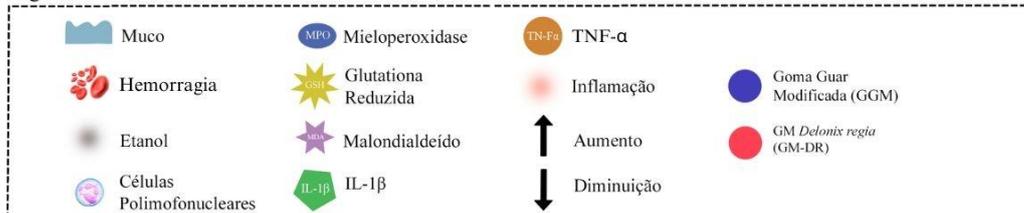
- ✓ Melhorar os índices hemorrágicos a nível macroscópico em todas as concentrações (1, 3, 10 e 30 mg/kg);
- ✓ Melhoram os índices histológicos, de hemorragia, edema, perda e infiltrado celular;
- ✓ Reduziu os níveis da atividade da MPO e a expressão de TNF- α e IL-1 β ;
- ✓ Promoveu efeitos antioxidantes pela diminuição de MDA e aumento de GSH.

Entretanto, ainda é necessária a realização de mais estudos utilizando outros modelos indutivos de lesão gástrica experimental, para compor com veracidade a gastroproteção das galactomananas de *Delonix regia* e Goma Guar despolimerizada.

Figura 18- Modelo hipotética do efeito gastroprotetor da galactomanana *Delonix regia* e Goma Guar despolimerizada diante da gastrite aguda induzida por etanol.



Legenda:



Fonte: Autoria própria

REFERÊNCIAS

- ABBAS, ABUL K.; KUMAR, V.; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran - Patologia - Bases Patológicas Das Doenças**. 9º Ed. ed. [s.l: s.n.].
- ABBDOUD, Kahlile *et al.* Gastroprotective effect of soluble dietary fibres from yellow passion fruit (*Passiflora edulis f. flavicarpa*) peel against ethanol-induced ulcer in rats. **Journal of functional foods**, [S. I.], v. 54, p. 552-558.
- ADINORTEY, M. B. *et al.* *In vivo* models used for evaluation of potential antigastroduodenal ulcer agents. **Ulcers**, v. 2013, p. 1–12, 25 jun. 2013
- AIHARA, E. *et al.* Involvement of prostaglandin E receptor EP3 subtype in duodenal bicarbonate secretion in rats. **Life Sciences**, v. 80, p. 2446-2453, 2007;
- AL-JIBOURY, H.; KAUNITZ, J.D. Gastroduodenal mucosal defense. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 28, n. 6, p. 594–601, 2012;
- APRIGIO, N. S. M.; VASCONCELOS, T. C. L. DE. Plantas medicinais no tratamento de gastrite. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. e355111537518–e355111537518.
- APPLEYARD, C. B. *et al.* Tumor necrosis factor mediation of NSAID-induced gastric damage: role of leukocyte adherence. **The American journal of physiology**, v. 270, n. 1 Pt 1, p. G42-8;
- AVERY, Simon V. Molecular targets of oxidative stress. **Biochemical Journal**, v. 434, n. 2, p.201-210, fev. 2011.
- BARAK, S.; MUDGIL, D. Locust bean gum: processing, properties and food applications.:a review. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 66, p. 74-80;
- BARROS, J. V. M., Nery, M. D. M., Coutinho, B. N., de Lima Silva, H. F., Berenguer, M. I. R., do Vale, C. C., & de Oliveira Cavalcante, F. J. (2021). **Aplicação da Aloe vera no tratamento da gastrite e benefícios do seu uso em disfunções gastrointestinais**: Uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, 7(4),

42789-42795.

BERNE, R. M. et al. *Fisiologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009;

BHATTACHARYYA, A. et al. Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 2, p. 329–354, 1 abr.

BRUNTON, L. L. et al. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. [s.l: s.n.]

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 12. ed. United States of America: Mc Graw-Hill Companies, Inc., 2012;

CARLOTTO, Juliane et al. A polysaccharide fraction from “ipê-roxo” (*Handroanthus heptaphyllus*) leaves with gastroprotective activity. **Carbohydrate polymers**, [S. l.], v. 226, p.115239,

CARVALHO, A. S. T. Úlcera péptica. **Jornal de Pediatria**, v. 76, p. 127-134, 2000;

CASTRO, Rondinelle Ribeiro *et al.* Analgesic activity of a polysaccharide in experimental osteoarthritis in rats. **Clinical rheumatology**, [S. l.], v. 26, n. 8, p. 1312-1319, jan. 2007.

CHEIRMADURAI, K.; THANIKAIVELAN, P.; MURALI, R. Highly biocompatible collagen–*Delonix regia* seed polysaccharide hybrid scaffolds for antimicrobial wound dressing. **Carbohydrate Polymers**, [S.l.], v. 137, [S.n.], p. 584-593, 2016

DANI, R.; PASSOS, M. C. F. **Gastroenterologia essencial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011;

DEPONTE, M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1830, n. 5, p. 3217–3266, 1 maio 2013.

DEVKAR, T. B.; TEKADE, A. R.; KHANDELWAL, K. R. Surface engineered nanostructured lipid carriers for efficient nose to brain delivery of ondansetron HCl using *Delonix regia* gum as a natural mucoadhesive polymer. **Colloids and**

Surfaces B: Biointerfaces, [S.l.], v. 122, [S.n.], p. 143-150, 2014

DONG, M. H.; KAUNITZ, J. D. Gastroduodenal mucosal defense. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 22, n. 6, p. 599–606, 2006;

E.L. Lima, N.F. Vasconcelos, J.S. Maciel, F.K. Andrade, R.S. Vieira, J.P.A. Feitosa. **Injectable hydrogel based on dialdehyde galactomannan and N-succinyl chitosan: a suitable platform for cell culture** J. Mater. Sci. Mater. Med., 31 (2019), p. 5,

EL-SERAG, H. B. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, v. 63, n. 6, p. 871–80, jun. 2014.

ELSEWEIDY M.M. Brief Review on the Causes, Diagnosis and Therapeutic Treatment of Gastritis Disease. **Alternative and Integrative Medicine**. 2017;

EPSTEIN, M.; MCGRATH, S.; LAW, F. Proton-Pump Inhibitors and Hypomagnesemic Hypoparathyroidism. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 17, p. 1834–1836, 26 out. 2006;

FINK, M. P. Reactive oxygen species as mediators of organ dysfunction caused by sepsis, acute respiratory distress syndrome, or hemorrhagic shock: potential benefits of resuscitation with Ringer's ethyl pyruvate solution. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 5, n. 2, p. 167–74, mar. 2002

FONESKA, A.; KAUNITZ, J. D. Gastroduodenal mucosal defense. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 26, p. 604-610, 2010.

FREIRE, P. R. P. **Avaliação do efeito gastroprotetor da locust bean gum (Ceratonia siliqua linn) & galactomanana de cassia fistula no modelo de gastrite aguda experimental induzida por etanol**. 2022. 78 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal Do Ceará, Fortaleza, 2022.

GOMM, W. et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. **JAMA neurology**, v. 73, n. 4, p. 410–6, 1

HUNT, R. H. et al. The stomach in health and disease. *Gut*, v. 64, n. 10, p.

1650-1668;

ISRAT J. et al., Chemical and biological investigations of *Delonix regia* Raf, **Acta Pharm.** v.60, p.207-15, 2010

JOHNSTONE, J.; NERENBERG, K.; LOEB, M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 31, n. 11, p. 1165–1177, 4 mar. 2010

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia Básica. 12° Ed. ed. [s.l: s.n.].

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia Básica. In: 13° ed. [s.l: s.n.]

KLEIN-JÚNIOR, Luiz C. *et al.* The protective potential of *Phyllanthus niruri* and corilagin on gastric lesions induced in rodents by different harmful agents. **Planta medica**, New York, v.83, n. 01/02, p. 30-39, jan. 2017. 2 mai. 2019

KUMAR, V. et al. Robbins e Cotran - Bases Patológicas das Doenças, 8 ed. [s.l: s.n.].

KWIECIEN, S. et al. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress - induced gastric injury. **Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society**, v. 65, n. 5, p. 613–22, out. 2014;

LAJILI, Sirene *et al.* Characterization of sulfated polysaccharide from *Laurencia obtusa* and its apoptotic, gastroprotective and antioxidant activities. **International journal of biological macromolecules**, [S. I.], v. 126, p. 326-336, 2019.

LAINE, L.; TAKEUCHI, K.; TARNAWSKI, A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. **Gastroenterology**, v. 135, p. 41-60, 2008.

LI, Wei-Feng. et al. Protective effect of chelerythrine against ethanol-induced gastric ulcer in mice. **Chemico-Biological Interactions**, v. 208, p. 18-27, fev. 2014;

LI, Wei-Sung. et al. The Gastroprotective Effect of Naringenin against Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Mice through Inhibiting Oxidative and Inflammatory Responses. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 22, n. 21, p. 11985, 5 nov. 2021;

LIMA, C. G. **EXTRAÇÃO DA GALACTOMANANA POR DIFERENTES MÉTODOS E CARACTERIZAÇÃO DAS VAGENS DE ALGAROBA (*Prosopis juliflora*)** 46f.

LIMA, I. C. et al. Galactomannan of *Delonix regia* seeds modulates cytokine expression and oxidative stress eliciting anti-inflammatory and healing effects in mice cutaneous wound. **International journal of biological macromolecules**, v. 203, p. 342–349, 2022.

LIMA, M. R. et al. Dietas Modificadas: Planejamento, Cálculo e Adequação Estudo de Caso: Gastrite Aguda. Minas Gerais: rev. unisepe. V. 1. Pp. 1- 3, 2011;

LUZ, Bruna Barbosa da *et al.* Chemical composition, antioxidant and gastrointestinal properties of *Sedum dendroideum* Moc & Sessé ex DC leaves tea infusion. **Journal of ethnopharmacology**, [S. I.], v. 231, p. 141-151, 2019.

MAGIEROWSKI, M. et al. Carbon monoxide released from its pharmacological donor, tricarbonyldichlororuthenium (II) dimer, accelerates the healing of preexisting gastric ulcers. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 20, p. 3654–3668, out. 2017

MAITY, P. et al. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer – recent mechanistic update. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 253, p. 329-338, 2003;

MALAVADE, P.; HIREMATH, S. Proton pump inhibitors: More indigestion than relief? **Indian Journal of Nephrology**, v. 27, n. 4, p. 249, 2017;

MATOS, Fabrício Cordeiro de. **Caracterização físico-química de galactomananas de *Adenantha pavonina* (Carolina) e *Delonix regia* (Flamboyant) reticuladas com trimetafosfato de sódio.** 2008. 86 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2008.

MARK, H., OVERBEIGER, C OTHMAR, D; SEABORG, G.; **Rheologica Acta-Encyclopedia of Chemical Technology**; 3.º edição, vol. 12, John Wiley & Sons In, 1980.

MCKEAGE, K. et al. Esomeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. **Drugs**, v. 68, n. 11, p. 1571–607, 2008.

MARQUES, F. D. C. J. et al. Galactomannan from the seeds of *Caesalpinia pulcherrima* prevents indomethacin-induced gastrointestinal damage via neutrophil migration. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 141, p. 68-75, dez. 2019;

MEDEIROS, J. R. **Efeito gastroprotetor do sildenafil (viagra®) na lesão gástrica induzida por álcool em ratos: papel do óxido nítrico, do cGMP e dos canais de potássio sensíveis 56 ao ATP 2006**. 121 f. Dissertação (Mestre em Farmacologia) – Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2006;

MEDEIROS, J. R. **Efeitos Gastroprotetor e Procinético do Sulfeto de Hidrogênio (H₂S) em Camundongos - Papel dos Neurônios Aferentes Sensíveis à Capsaicina, Receptores de Vanilóides do tipo 1 (TRPV1) e Canais de K ATP-Dependentes (KATP)**. 2009. 122 f. Tese (Doutor em Farmacologia) – Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2009.

MEDEIROS, J. V. R. et al. Role of the NO/cGMP/KATP pathway in the protective effects of sildenafil against ethanol induced gastric damage in rats. **British Journal of Pharmacology**, v. 153, n. 4, p. 721-727, jan. 2008;

MEDEIROS, Jand Venes R. et al. Hydrogen sulfide prevents ethanol-induced gastric damage in mice: role of ATP-sensitive potassium channels and capsaicin-sensitive primary afferent neurons. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 330, n. 3, p. 764- 770, set. 2009;

MODI A., MISHRA V., BHATT A., JAIN A., MANSOORI M. H., GURNANY E., KUMAR V. *Delonix regia*: historic perspectives and modern phytochemical and pharmacological researches *Chinese*. **Journal of Natural Medicines**, v.14, p. 31-39, 2016.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 3, p. 311–335.

NICOLAU, L. D. **EFEITO ESOFAGOPROTETOR DE UM BIOPOLÍMERO, A GOMA DO CAJUEIRO, NA DOENÇA DO REFLUXO NÃO-EROSIVA EM MURINOS E EM BIÓPSIAS ESOFÁGICAS HUMANAS: PERFIL ANTI-INFLAMATÓRIO E EFEITO TÓPICO.** 117f. Tese (Doutorado em farmacologia) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2018;

NISHIDA, T.; TSUJII, M.; TSUJII, S. Are COX-2 inhibitors truly able to prevent NSAIDs associated ulcers? **Nippon Rinsho**, v. 62, p. 561–565, 2004;

O'NEIL, M. J. (ED.). **The Merck index: An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals.** 15. ed. Cambridge, England: Royal Society of Chemistry, 2013

PARK, S.-H. et al. Comparison of Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A Randomized, Multicenter, Controlled Trial- **STORM STUDY.** **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 40, n. 2, p. 148–155, 2007.

PANTOJA, P. S. **Fração polissacarídica hidrossolúvel da casca de *Ximenia americana* apresenta efeito gastroprotetor com inibição da migração de neutrófilos em modelo de lesão gástrica induzida por indometacina em camundongos.** 2015. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2015;

PEREIRA, L. P.; SILVA, K. E. S.; SILVA, R. O.; ASSREUY, A. M. S.; PEREIRA, M. G. Anti-inflammatory polysaccharides of *Azadirachta indica* seed tegument. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, BR, 22: 617-622, 2012b.

PEREIRA, L. P.; SILVA, R. O.; BRINGEL, P. H.; SILVA, K. E. S.; ASSREUY, A. M. PEREIRA, M. G. P. Polysaccharide fractions of *Caesalpinia ferrea* pods: Potential anti-inflammatory usage. *Journal of Ethnopharmacology*, Ireland, v. 139, p. 642- 648, 2012a.

PINTO, A. S. B. Efeito gastroprotetor da goma guar (*Cyamopsis tetragonolobus*) e galactomanana da fava danta (*dimorphandra gardneriana*) na gastrite experimental induzida por álcool. 2019. 119 f. Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

PRAJAPATI, V. D. et al. Galactomannan: a versatile biodegradable seed polysaccharide.

International Journal Of Biological Macromolecules, v. 60, p. 83-92, set. 2013

RAJENDRAN, P. et al. Antioxidants and human diseases. **Clinica Chimica Acta**, v. 436, p. 332–347, 25 set. 2014.

REPETTO, M. G; LLESUY, S. F. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, n. 5, p. 523–534, 2002.

RAMSAY, P. T. CARR, A. et al. Gastric Acid and Digestive Physiology. **Surgical Clinics Of North America**, v. 91, n. 5, p. 977-982, out. 2011;

SAVARINGAL, Jayan Pariyani; SANALKUMAR, K. B. Gastroprotective effect of curcuma longa linn. Against ethanol induced gastric ulcer in rats. **Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 332-337, jan. 2018.

S.S. Farias, S.M.C. Siqueira, A.P. Cunha, C.A.G. Souza. **Microencapsulation of riboflavin with galactomannan biopolymer and F127**: physico-chemical characterization, antifungal activity and controlled release. **Ind. Crop. Prod.**, 118 (2018), pp. 271-281

SCHUBERT, M. L. Gastric secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 26, n. 6, p. 598–603, nov. 2010.

SCHUBERT, M. L.; PEURA, D. A. control of gastric acid secretion in health and disease. **Gastroenterology**, v. 134, p. 1842-1860, 2008;

SELMİ, S. et al. Protective effects of orange (*Citrus sinensis* L.) peel aqueous extract and hesperidin on oxidative stress and peptic ulcer induced by alcohol in rat. **Lipids in Healthand Disease**, v. 16, n. 1, p. 152, 14 dez. 2017.

SHI, S.; KLOTZ, U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 10, p. 935–951, 5 out. 2008.

SIERRA, D. et al. Pediatric Gastritis, Gastropathy, and Peptic Ulcer Disease.

Pediatrics In Review, v. 39, n. 11, p. 542-549, 1 nov. 2018;

SILVA, A. P.A.; CORRADI, G. A.; ZAMBERLAN, P. **Manual de Dietas hospitalares em Pediatria: Guia de Conduta Nutricional**. São Paulo: Atheneu, 2006

SILVA, L. M. da. et al. Promising alternative gum: extraction, characterization, and oxidation of the galactomannan of cassia fistula. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 165, p. 436-444, dez. 2020;

SILVA, L. M. **GALACTOMANANA DE SEMENTES DE Cassia fistula: EXTRAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E MODIFICAÇÃO. UM POTÊNCIAL SUBSTITUÍNTE DA GALACTOMANANA DA Locusta Bean** 91f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2012;

SILVERTHORN, D.U. **Fisiologia Humana**. Uma abordagem integrada. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2010, p. 687-719

SIMÕES, S, *et al.* Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. **Animal Model Experimental Medicine**. v. 2, p. 121–126, 2019

SINDHI, V. et al. Potential applications of antioxidants – A review. **Journal of Pharmacy Research**, v. 7, n. 9, p. 828–835, set. 2013

SOYBEL, D.I. Anatomy and Physiology of the Stomach. **Surgical Clinics Of North America**, v. 85, n. 5, p. 875-894, out. 2005;

SQUIRE, J. M. et al. Quantitative MUC5AC and MUC6 mucin estimations in gastric mucus by a least-squares minimization method. **Analytical Biochemistry**, v. 439, n. 2, p. 204-211, 2013;

SIQUEIRA, N. M.; PAIVA, B.; CAMASSOLA, M.; ROSENTHAL-KIM, E. Q.; GARCIA, K. C.; DOS SANTOS, F. P.; SOARES, R. M. D. Gelatin and galactomannan-based scaffolds: Characterization and potential for tissue engineering applications. **Carbohydrate Polymers**, [S.l.], v. 133, [S.n.], p. 8-18, 2015

SHARMA, G. et al. Guar gum and its composites as potential materials for diverse applications: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 199, p. 534–545, nov. 2018.

SULEYMAN, H. et al. Different Mechanisms in Formation and Prevention of Indomethacin-induced Gastric Ulcers. **Inflammation**, v. 33, n. 4, p. 224-234, 2010;

SWEIS, R. et al. Post-prandial reflux suppression by a raft-forming alginate (Gaviscon Advance) compared to a simple antacid documented by magnetic resonance imaging and pH impedance monitoring: mechanistic assessment in healthy volunteers and randomised, controlled, double-blind study in reflux patients. *Aliment Pharmacol Ther.*, n.37, p.1093– 1102, 2013; Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Química) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2015;

VIANA, A. F. S. C. et al. **EFEITO GASTROPROTETOR E CICATRIZANTE DO (-)- MIRTENOL**. 158 f. Tese (Doutorado em farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017;

V.P. Kapoor. **A galactomannan from the seeds of Delonix regia**. *Phytochemistry*, 11(1972), pp. 1129-1132

WALLACE, J. L. Prostaglandins, NSAIDs, and Gastric Mucosal Protection: Why Doesn't the Stomach Digest Itself? **Physiological Reviews**, v. 88, n. 4, p. 1547- 1565, 2008;

WALLACE, J. L.; MA, L. Inflammatory mediators in gastrointestinal defense and injury. **Exp. Biol. Med.**v. 226, n. 11, p. 1003-1015, 2001;

WEN, Z. et al. Health related quality of life in patients with chronic gastritis and peptic ulcer and factors with impact: a longitudinal study. **BMC Gastroenterology**, v. 14, n. 1, p. 149, 20 dez. 2014

WHO: World Health Organization. “The WHO STEP wise approach to surveillance of noncommunicable diseases (STEPS),” in *Non-Communicable Diseases and Mental Health*. 2003;

XU, Chen *et al.* A polysaccharide from Aloe vera L. var. chinensis (Haw.)

Berger prevents damage to human gastric epithelial cells *in vitro* and to rat gastric mucosa *in vivo*. **Journal of Functional Foods**, [S. l.], v. 24, p. 501-512,

XU, Y.; LI, L.; WANG, H.; YU, X.; GU, Z.; HUANG, C.; PENG, H. *In vitro* cytocompatibility evaluation of alginate dialdehyde for biological tissue fixation. **Carbohydrate Polymers**, [S.l.], v. 92, n. 1, p. 448-454, 2013.

YAN, S.; WANG, T.; FENG, L.; ZHU, J.; ZHANG, K.; CHEN, X.; CUI, L.; YIN, J. Injectable *in situ* self-cross-linking hydrogels based on poly(L-glutamic acid) and alginate for cartilage tissue engineering. **Biomacromolecules**, [S.l.], v. 15, n. 12, p. 4495-4508, 2014.

YAN, S.; ZHANG, X.; ZHANG, K.; DI, H.; FENG, L.; LI, G.; FANG, J.; CUI, L.; CHEN, X.; YIN, J. Injectable *in situ* forming poly(L-glutamic acid) hydrogels for cartilage tissue engineering. **Journal of Materials Chemistry B**, [S.l.], v. 4, n. 5, p. 947-961, 2016

YEO, Dahee *et al.* The aqueous extract from *Artemisia capillaris* inhibits acute gastric mucosal injury by inhibition of ROS and NF- κ B. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 99, p. 681-687, mar. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332217344967>.

Y. TAMAKI, T. TERUYA, M. TAKO. **The chemical structure of galactomannan isolated from seeds of *Delonix regia***. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 74 (2010), pp. 1110-1112

ZHOU, D. *et al.* Gastroprotective effect of gallic acid against ethanol-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the Nrf2/HO-1 signaling and anti-apoptosis role. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 126, p. 110075, jun. 2020.

ANEXOS

ANEXO A



UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ

Universidade Federal do Ceará
Comissão de Ética no
Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "AVALIAÇÃO DO EFEITO GASTROPROTETOR DA GOMA GUAR (*Cyamopsis tetragonolobus*) E GOMA FAVA DANTA (*Dimorphandra gardneriana*) MODIFICADAS UMA VEZ USADAS EM MODELO DE GASTRITE EXPERIMENTAL INDUZIDA POR ÁLCOOL E POR INDOMETACINA", protocolada sob o CEUA nº 5372171221 (0002142), sob a responsabilidade de **Pedro Marcos Gomes Soares e equipe; Maria de Fathima Felipe de Souza** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Ceará (CEUA-UFC) na reunião de 24/03/2022.

We certify that the proposal "EVALUATION OF THE GASTROPROTECTIVE EFFECT OF GUAR GUM (*Cyamopsis tetragonolobus*) AND FAVA BAVA GUM (*Dimorphandra gardneriana*) MODIFIED ONCE USED IN AN ALCOHOL AND INDOMETACIN-INDUCED EXPERIMENTAL GASTRITIS MODEL", utilizing 516 Heterogenics mice (516 males), protocol number CEUA 5372171221 (0002142), under the responsibility of **Pedro Marcos Gomes Soares and team; Maria de Fathima Felipe de Souza** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Ceará (CEUA-UFC) in the meeting of 03/24/2022.

Finalidade da Proposta: Pesquisa (Acadêmica)

Vigência da Proposta: de 02/2022 a 12/2022 Área: Departamento de Morfologia

Origem: Biotério Central da UFC

Espécie: Camundongos heterogênicos sexo: Machos idade: 6 a 8 semanas Quantidade: 516
Linhagem: Swiss Peso: 20 a 25 g

Fortaleza, 26 de maio de 2023

Prof. Dra. Camila Ferreira Roncari
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dra. Karuza Maria Alves Pereira
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Ceará

ANEXO B



UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ

Universidade Federal do Ceará
Comissão de Ética no
Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "AVALIAÇÃO DO POSSÍVEL EFEITO GASTROPROTETOR DA GALACTOMANANA DE Delonix regia EM MODELO DE GASTRITE EXPERIMENTAL: INDUÇÃO POR ETANOL versus INDUÇÃO POR INDOMETACINA.", protocolada sob o CEUA nº 8271171221 (ID 002169), sob a responsabilidade de **Pedro Marcos Gomes Soares e equipe; Francisca Géssica Oliveira Silva** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Ceará (CEUA-UFC) na reunião de 19/04/2022.

We certify that the proposal "EVALUATION OF THE POSSIBLE GASTROPROTECTIVE EFFECT OF DELONIX regia GALACTOMANAN IN EXPERIMENTAL GASTRITIS MODEL: ETHANOL INDUCTION versus INDOMETACIN INDUCTION.", utilizing 72 Heterogenics mice (72 males), protocol number CEUA 8271171221 (ID 002169), under the responsibility of **Pedro Marcos Gomes Soares and team; Francisca Géssica Oliveira Silva** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Ceará (CEUA-UFC) in the meeting of 04/19/2022.

Finalidade da Proposta: Pesquisa (Acadêmica)

Vigência da Proposta: de 01/2022 a 01/2024 Área: Departamento de Morfologia

Origem: Biotério Prof. Eduardo Torres (setorial FAMED)

Espécie: Camundongos heterogênicos sexo: Machos

idade: 6 a 8 semanas Quantidade: 72

Linhagem: Swiss

Peso: 20 a 25 g

Fortaleza, 26 de maio de 2023

Profa. Dra. Camilla Ferreira Roncari
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Karuza Maria Alves Pereira
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Ceará