

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO

**POTENCIAL GASTROPROTETOR E CICATRIZANTE DE
GALACTOMANANA EXTRAÍDA DAS SEMENTES DE *Adenantha*
pavonina Linn.**

ERIKA MEIRE DOS SANTOS MARTINS

São Luís, MA

2019

ERIKA MEIRE DOS SANTOS MARTINS

**POTENCIAL GASTROPROTETOR E CICATRIZANTE DE
GALACTOMANANA EXTRAÍDA DAS SEMENTES DE *Adenantha
pavonina* Linn.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dra. Germana Freire Rocha Caldas

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Daniele Gomes Cassias Rodrigues

São Luís, MA

2019

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

MARTINS, ERIKA MEIRE DOS SANTOS.

Potencial gastroprotetor e cicatrizante de galactomanana extraída das sementes de Adenantha pavonina Linn / ERIKA MEIRE DOS SANTOS MARTINS. - 2019. 68 f.

Coorientador(a): Daniele Gomes Cassias Rodrigues.
Orientador(a): Germana Freire Rocha Caldas.
Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, SAO LUIS, 2019.

1. Adenantha pavonina. 2. Atividade antiulcerogênica. 3. Galactomanana. I. Caldas, Germana Freire Rocha. II. Rodrigues, Daniele Gomes Cassias. III. Título.

ERIKA MEIRE DOS SANTOS MARTINS

**POTENCIAL GASTROPROTETOR E CICATRIZANTE
DE GALACTOMANANA EXTRAÍDA DAS SEMENTES DE
Adenantha pavonina Linn.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em 26 / 03 / 2019

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Daniele Gomes Cassias Rodrigues
Co-orientadora

Lidio Gonçalves Lima Neto
UNICEUMA

Maria do Socorro de Sousa Cartágenes
UFMA

Rachel Melo Ribeiro
UFMA

Para minha amada e saudosa avó Maria Helena Santos, que sempre me fortaleceu e me deu forças para enfrentar os desafios da vida (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

À minha família, presente ao longo de toda a minha vida acadêmica, que me deram sempre todo o suporte para que eu seguisse e frente nunca desistisse. Em especial, a minha mãe, Francimeire, que sempre esteve a minha disposição para tudo, e ao meu irmão, Ediney, que sempre tem uma palavra de carinho para me acalmar. Obrigada por tudo família.

À minha amada e saudosa avó Maria Helena Santos. Sei que esta ao meu lado em todos os momentos. Obrigado por tanto amor e proteção ao longo de toda a minha vida.

À minha orientadora Prof. Dr^a. Germana Freire Rocha Caldas pela forma como orientou o presente estudo, mesmo nas adversidades, sempre com muita atenção e disponibilidade. Obrigada pelos ensinamentos e pertinências das suas críticas e sugestões e por ter aceitado em participar dessa missão ao meu lado.

À minha coorientadora Prof^a. Dr^a. Daniele Gomes Cassias Rodrigues obrigada pela força e apoio sempre de forma muito carinhosa. Meu muito obrigado pelos ensinamentos e contribuições adquiridos por seu intermédio desde a graduação.

À minha querida amiga e nutricionista, Ana Patrícia Fontes, que esteve presente comigo lado a lado na bancada e me ajudou em cada passo dessa dissertação, meu muito obrigada por tudo.

Aos meus amigos e companheiros que me auxiliaram em todos os meus processos experimentais, Antônio Luís Garcia Almeida e Prof^a Dr^a Debora Luana, meu muito obrigado por todas as contribuições.

As minhas amigas da vida Raissa Perreira, Camila Porto, Jordana Coqueiro, Thais Torres, Thais Jansen e Thanara da Silva, por todo o companheirismo e compreensão.

À Universidade Federal do Maranhão, pela infraestrutura disponível através da qual foi possível a realização desta pesquisa.

Ao Programa de Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão.

Ao apoio financeiro oferecido pelo órgão de fomento, Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão-FAPEMA.

Aos Laboratórios de Pesquisa e Pós-graduação em Farmacologia (LPPF) e Bromatologia.

Ao Prof. Dr. Jacinto da Costa Silva Neto, da Universidade Federal de Pernambuco pelo suporte da análise histológica.

Aos integrantes do LPPF, em especial a Professora Marillene e a técnica Elaine Mendes, sem as quais a realização desta obra não seria possível e sempre forma muito disponíveis perante minhas dúvidas.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente na conclusão deste estudo, meu muito obrigada.

RESUMO

A doença ulcerosa péptica (DUP) refere-se a lesões na mucosa do estômago ou do duodeno, o principal tratamento medicamentoso indicado tem como objetivo a diminuição da secreção de ácido gástrico e está normalmente associado à erradicação da bactéria *H. pylori*. As sementes de *Adenantha pavonina* Linn caracterizam-se como uma fonte típica de gomas endospérmicas, comumente conhecidas como galactomananas. O objetivo deste trabalho foi investigar o potencial gastroprotetor e cicatrizante de galactomanana extraída das sementes de *Adenantha pavonina* em ratos. Inicialmente, foi realizada a extração da galactomanana das sementes de *Adenantha pavonina* e a análise centesimal da galactomanana para os teores de umidade, proteínas, lipídios, cinzas e carboidratos. A atividade gastroprotetora foi avaliada utilizando o modelo agudo de lesão gástrica induzida por etanol em ratos tratados previamente por 15 dias antes da indução da lesão. Os estômagos lesionados por etanol absoluto foram submetidos a análise da atividade antioxidante *in vivo* para quantificação de grupamentos sulfidrílicos e níveis de peroxidação lipídica e à análise histológica. A ação cicatrizante foi avaliada utilizando o modelo de úlcera crônica induzida por ácido acético. Também foi avaliado o efeito da galactomanana de *Adenantha pavonina* sobre trânsito intestinal e o esvaziamento gástrico. Em relação à composição centesimal da galactomanana de *Adenantha pavonina*, foram encontrados valores para umidade de $14,73 \pm 0,84\%$, cinzas $0,01\%$, lipídios $2,70 \pm 0,47\%$ e carboidratos totais ($82,28 \pm 0,61\%$), não sendo detectadas proteínas na amostra. O tratamento prévio por 15 dias com a galactomanana de *Adenantha pavonina* reduziu a formação das lesões na mucosa gástrica induzidas por etanol em 80.19%, quando comparado ao grupo controle. Quanto a atividade antioxidante *in vivo*, a galactomanana de *Adenantha pavonina* não reverteu os níveis de grupamentos sulfidrílicos. No entanto, conseguiu gerar uma redução significativa dos níveis de malondialdeído, ou seja, reduziu o índice de peroxidação lipídica promovida pelo etanol na mucosa. Em relação à análise histológica, o tratamento de galactomanana de *Adenantha pavonina* não foi capaz de impedir as alterações histológicas promovidas pelo etanol. Na avaliação da ação cicatrizante, foi possível observar que a área ulcerada do grupo que recebeu galactomanana de *Adenantha pavonina* apresentou uma diminuição da área ulcerada quando comparada ao grupo. Na avaliação do trânsito intestinal, o tratamento com a galactomanana de *Adenantha pavonina* promoveu um retardo significativo do trânsito intestinal, por apresentar menor extensão percorrida pelo marcador quando comparado ao grupo controle. Concluímos que, possivelmente, a suplementação diária com a galactomanana de *Adenantha pavonina*, fonte de fibra solúvel, pode ser eficaz na proteção contra lesões gástricas e pode ser capaz de ajudar na cicatrização de úlceras já pré-estabelecidas.

Palavras-chave: *Adenantha pavonina*; Atividade antiulcerogênica; Galactomanana;

ABSTRACT

Peptic ulcer disease (DUP) refers to lesions in the mucosa of the stomach or duodenum and its main drug treatment aims to decrease the secretion of gastric acid and is usually associated with the eradication of *H. pylori* bacteria. The seeds of *Adenantha pavonina* Linn are characterized as a typical source of endosperm gums, commonly known as galactomannans. The objective of this work was to investigate the gastroprotective and cicatrizing potential of galactomannan extracted from the seeds of *Adenantha pavonina* in rats. Initially, galactomannan extraction from *Adenantha pavonina* seeds and galactomannan centesimal analysis were performed for moisture, protein, lipids, ashes and carbohydrates. Gastroprotective activity was assessed using the acute ethanol-induced gastric injury model in rats previously treated for 15 days prior to induction of the lesion. Absolute ethanol lesions were submitted to *in vivo* antioxidant activity analysis for quantification of sulfhydryl groups and levels of lipid peroxidation and histological analysis. The cicatrizing action was evaluated using the chronic ulcer model induced by acetic acid. The effect of *Adenantha pavonina* galactomannan on intestinal transit and gastric emptying was also evaluated. In relation to the centesimal composition of *Adenantha pavonina* galactomannan, values for moisture of $14.73 \pm 0.84\%$, ashes 0.01% , lipids $2.70 \pm 0.47\%$ and total carbohydrates ($82.28 \pm 0\%$, 61%), and no proteins were detected in the sample. The previous treatment with *Adenantha pavonina* galactomannan for 15 days reduced the formation of gastric mucosa lesions induced by ethanol in 80.19% , when compared to the control group. As for the antioxidant activity *in vivo*, *Adenantha pavonina* galactomannan did not reverse the levels of sulfhydryl groups. However, it was able to generate a significant reduction in the levels of malondialdehyde, that is, it reduced the rate of lipid peroxidation promoted by ethanol in the mucosa. Regarding the histological analysis, the treatment of *Adenantha pavonina* galactomannan was not able to prevent the histological alterations promoted by ethanol. In the evaluation of the cicatrizing action, it was possible to observe that the ulcerated area of the group that received galactomannan from *Adenantha pavonina* presented a decrease of the ulcerated area when compared to the group. In the evaluation of the intestinal transit, the treatment with the galactomannan of *Adenantha pavonina* promoted a significant delay of the intestinal transit, since the tract had less extension when compared to the control group. We conclude that possibly daily supplementation with the galactomannan of *Adenantha pavonina*, a source of soluble fiber, may be effective in protecting against gastric lesions and may be able to assist in the healing of already established ulcers.

Key words: *Adenantha pavonina*; Antiulcerogenic activity; Galactomannan

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACh	Acetilcolina
ANOVA	Análise de variância
ATROP	Atropina
Ca ⁺⁺	Cálcio
Ctr	Controle
DTNB	5,5-ditiobis-ácido 2-nitrobenzoico
DUP	Doença ulcerosa péptica
E.P.M.	Erro padrão das médias
EROs	Espécies reativas de oxigênio
GA	Galactomanana de <i>Adenantha pavonina</i>
GG	Goma guar
GI	Gastrointestinal
H ⁺ K ⁺ /ATPase	Bomba de prótons
HCl	Ácido clorídrico
IBP	Inibidor de bomba de prótons
KCl	Cloreto de potássio
m/v	Proporção massa sobre volume
MAR	Herbário do Maranhão
MDA	Malondialdeído
NaOH	Hidróxido de sódio
NP-SH	Grupamentos sulfidrílicos
panto	pantoprazol
PGE2	Prostaglandinas
SDS	Dodecil sulfato de sódio
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TCA	Ácido tricloroacético
TGI	Trato gastrointestinal
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
v/v	Proporção volume sobre volume

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Composição química da galactomana de <i>Adenantha pavonina</i> L.....	41
Tabela 2.	Efeito do pré-tratamento com galactomanana de <i>Adenantha pavonina</i> L. sobre lesões gástricas agudas induzidas por etanol absoluto.....	42
Tabela 3.	Efeito da galactomanana de <i>Adenantha pavonina</i> L. sobre o consumo de água e ração e massa corpórea de ratos machos e fêmeas por 15 dias.....	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Representação da estrutura parcial de galactomananas...	26
Figura 2.	Imagens representativas da árvore e vagens da <i>Adenantha pavonina</i>	28
Figura 3.	Imagens representativas de semente <i>in natura</i> de leguminosa, da semente após ser hidratada, do endosperma de leguminosa e do pó da galactomanana de leguminosa.....	32
Figura 4.	Efeito do pré-tratamento de galactomana de <i>Adenantha pavonina</i> L. sobre lesões gástricas agudas induzidas em ratos por etanol absoluto.....	42
Figura 5.	Efeito da galactomanana de <i>Adenantha pavonina</i> L, sobre a aparência macroscópica da mucosa gástrica em ratos submetidos a lesões gástricas induzidas pelo etanol.....	43
Figura 6.	Efeito do pré-tratamento de galactomana de <i>Adenantha pavonina</i> L. sobre os níveis dos grupamentos sulfidrílicos na mucosa gástrica em ratos submetidos ao modelo de úlcera gástrica induzida por etanol.....	45
Figura 7.	Efeito do pré-tratamento de galactomana de <i>Adenantha pavonina</i> L. sobre os níveis de malondialdeído da mucosa gástrica em ratos submetidos ao modelo de úlcera gástrica induzida por etanol.....	46
Figura 8.	Efeito do tratamento com galactomana de <i>Adenantha pavonina</i> L. nas lesões histopatológicas na lesão gástrica de ratos induzidas por etanol.....	47
Figura 9	Efeito do tratamento com galactomana de <i>Adenantha pavonina</i> L. sobre úlceras gástricas induzidas por ácido acético.	48
Figura 10	Efeito da galactomanana de <i>Adenantha pavonina</i> L. sobre a aparência macroscópica da mucosa gástrica em ratos submetidos a lesões gástricas induzidas por ácido acético.....	49

Figura 11

Efeito da galactomanana de *Adenantha pavonina* L. no
esvaziamento gástrico e trânsito intestinal em
ratos..... 51

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 Características do estômago	18
2.1.1 A secreção gástrica	18
2.2 Doença ulcerosa péptica (DUP)	20
2.2.1 Farmacoterapia da DUP	23
2.2.2 Terapias alternativas atuais: o uso produtos naturais	25
2.3 Galactomananas	26
2.3.1 <i>Adenantha pavonina</i> Linn.....	28
3 OBJETIVOS	30
3.1 Geral.....	30
3.2 Específicos	30
4 MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1 Material vegetal	31
4.2 Extração de galactomanana das sementes.....	31
4.3 Análise centesimal.....	32
4.3.1 Determinação da umidade	32
4.3.2 Determinação da fração de cinzas	33
4.3.3 Determinação de proteínas	33
4.3.4 Determinação de lipídios	34
4.3.5 Determinação de carboidratos totais	34
4.4 Preparação do gel da galactomanana de <i>Adenantha pavoninae</i> goma guar	34
4.5 Avaliação da atividade antiulcerogênica e cicatrizante.....	34
4.5.1 Animais.....	34
4.5.2 Protocolos experimentais	35
4.5.2.1 Lesão gástrica aguda induzida por etanol	36
4.5.2.2 Atividade antioxidante <i>in vivo</i>	37
4.5.2.2.1 Grupamentos sulfidrílicos (grupos –SH).....	37
4.5.2.2.2 Peroxidação lipídica (LPO)	37

4.5.2.3 Análise histológica.....	38
4.5.2.4 Úlcera gástrica crônica induzida por ácido acético.....	38
4.6 Avaliação da motilidade gastrointestinal.....	39
4.7 Análise estatística.....	40
5 RESULTADOS	41
5.3 Atividade antioxidante <i>in vivo</i>	44
5.3.1 Determinação dos grupamentos sulfidrílicos (grupos –SH).....	44
5.3.2 Determinação da peroxidação lipídica (LPO)	45
5.4 Análise histológica.....	46
5.6 Motilidade gastrointestinal	49
5.6.1 Esvaziamento gástrico e trânsito intestinal.....	49
6 DISCUSSÃO	52
7 CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXO	68

1 INTRODUÇÃO

A doença ulcerosa péptica (DUP) consiste em lesões no trato gastrointestinal que englobam tanto as úlceras gástricas quanto as úlceras duodenais (MALFERTHEINER; CHAN; MCCOLL, 2009). Indivíduos que apresentam quadro clínico de DUP apresentam uma variedade de sintomas, tais como dor abdominal, vômitos e sintomas de refluxo (BARKUN; LEONTIADIS, 2010).

A doença ulcerosa péptica continua sendo uma das principais causas de morbidade e, em alguns casos, é causa subjacente da mortalidade decorrente de complicações, tais como perfuração ou sangramento. Estima-se que 5-10% da população em geral será acometida por úlcera péptica ao longo da vida, podendo atingir de 0,1 a 3% da população por ano (LANAS; CHAN, 2017).

A etiologia da doença ulcerosa péptica pode resultar de fatores endógenos como o aumento da secreção gástrica e da pepsina, bem como a diminuição do fluxo sanguíneo e alterações da motilidade gástrica (POSSENTI et al., 2011). Entretanto, outros fatores podem ser responsáveis pelo seu desenvolvimento ou acentuar negativamente a doença, incluindo a infecção por *Helicobacter pylori* e ingestão contínua de anti-inflamatórios não esteroidais, além da idade, predisposição genética, estresse, uso abusivo de álcool, fumo e hábitos alimentares inadequados (HUSSAIN; NARRA 2014).

O tratamento consiste na inibição da secreção gástrica com inibidores da bomba de prótons concomitante ao uso de antibióticos para erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* e tem se mostrado eficaz, aumentando as taxas de cura dos casos de úlceras gástricas (ORLANDO; LENARD; ORLANDO, 2007). Entretanto, algumas questões decorrentes deste tratamento merecem atenção tais como, a diminuição da eficácia na erradicação da bactéria e a ineficácia na prevenção da reincidência de úlceras pépticas em pacientes que fazem uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais (YUAN; PADOL; HUNT, 2006). Desta maneira, o estudo de novas substâncias com potencial atividade antiulcerogênica ou de controle no processo de reparação das úlceras gástricas ou duodenais, constitui uma estratégia importante.

Além das plantas medicinais, já existem alguns estudos relatando o uso das fibras alimentares como protetores da mucosa gástrica. Segundo Aldoori et al. (1997) dietas ricas em fibras, especialmente fibras solúveis, reduzem a incidência de úlceras duodenais e gástricas em seres humanos. Essa proteção gástrica e duodenal pode ser atribuída à capacidade das fibras dietéticas de reduzirem a secreção de ácido gástrico, retardarem o esvaziamento gástrico e estimularem a proliferação de células de muco (GOODLAD et al., 1995).

Alguns estudos farmacológicos pré-clínicos já relataram o efeito de fibras solúveis sobre úlceras induzidas por diferentes agentes ulcerogênicos em roedores. E observou-se que estas fibras foram capazes de induzir o aumento dos níveis de muco e prostaglandinas (PGE₂), de diminuir a secreção gástrica, a acidez total da mucosa e os níveis séricos de gastrina em ratos (MAGRI et al., 2007).

As fibras solúveis subdividem-se em pectinas, inulinas, oligossacarídeos indigeríveis, algumas hemiceluloses, gomas e mucilagens (BERNAUD; RODRIGUES, 2013). As gomas, em particular as extraídas do endosperma de muitas sementes de leguminosas são comumente conhecidas como gomas endospermicas ou galactomananas (PANEGASSI; SERRA; BUCKERIDGE, 2000).

A espécie *Adenantha pavonina* Linn. pertencente à família das *Fabaceae* (subfamília *Mimosoideae*), é uma árvore ereta, com 18 a 24 m de altura e com 60 cm de diâmetro, comumente conhecida como “carolina” ou “olho de pombo” (TAVARES, 1998) e amplamente utilizada em projetos de reflorestamento, ornamentação e artesanato (GODOI et al., 2015). Suas sementes apresentam um tegumento vermelho brilhante e endosperma gomoso e espesso, caracterizando-se como uma fonte típica de galactomananas (TAVARES, 1998).

Considerando os efeitos benéficos das fibras solúveis já descritos na literatura sobre o trato gastrointestinal, em conjunto com as evidências já relatadas de atividades anti-inflamatória e antioxidante para *Adenantha pavonina*, assim como a escassez de estudos a respeito da atividade farmacológica das sementes de *Adenantha pavonina* sobre o trato gastrointestinal, este estudo investigou o potencial gastroprotetor e cicatrizante de galactomanana extraída das sementes de *Adenantha pavonina* em sobre lesões gástricas agudas em ratos e seu efeito sobre a motilidade gastrointestinal.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Características do estômago

O estômago é responsável pela digestão parcial dos alimentos, através da transformação do bolo alimentar em uma massa viscosa, que denomina-se quimo, por meios de processos químicos (continuação da digestão de carboidratos, adição de ácido clorídrico (HCl); a digestão parcial das proteínas, através da ação da pepsina; e a digestão parcial de triglicérides, através das lipases gástricas e lingual) e físicos (ZWART; ROSS, 2010).

Esse órgão apresenta quatro regiões distintas, duas não glandulares - a cárdia e o fundo; e duas glandulares - o corpo e o antro (piloro). Em relação as suas características histológicas, apenas três regiões são consideradas distintas, visto que o fundo e o corpo possuem estruturas microscópicas idênticas (SCHUBERT, 2012; WILLET; MILLS, 2016).

As funções motoras desenvolvidas pelo estômago são: armazenamento do material não digerido, misturar os sólidos com as secreções gástricas e esvaziamento do órgão. O fundo e o corpo desenvolvem a função de armazenamento do estomago, que está relacionada com a capacidade de expansão do seu volume para reservar o material que ainda não sofreu digestão. Já o antro está ligado a função de misturar o bolo alimentar e esvaziamento do órgão. A homogeneização se dá a partir da secreção do suco gástrico, capazes de penetrarem e diluírem o bolo alimentar, e da contração do estomago, que gera um processo de moagem e esmagamento no bolo alimentar. As paredes do estomago geram ondas peristálticas que se espalham em direção ao antro, forçando o conteúdo antral a ir em direção ao piloro, para posterior esvaziamento (KONG; SING, 2008).

2.1.1 A secreção gástrica

A fim de evitar diversas infecções causadas por microrganismos ingeridos, o estômago desenvolveu diversos mecanismos de defesa. Um dos principais são as substâncias secretadas no lúmen, como o ácido, muco,

bicarbonato e os agentes antibacterianos (como as imunoglobulinas). Estes mecanismos são denominados de citoprotetores e são capazes de aumentar a resistência das células e de limitar o acesso de agentes agressores a elas (BIGHETTI; ANTÔNIO; CARVALHO, 2012).

No estômago há numerosas células, encontradas na mucosa, que secretam várias substâncias para o interior do estômago. Na região gástrica, são encontradas as células parietais que secretam ácido clorídrico e fator intrínseco; as células caliciformes que secretam muco; as células principais que secretam pepsinogênio; as células similares às células enterocrom afins que secretam histamina e serotonina como reguladores parácrinos do trato gastrointestinal (TGI); as células G que secretam a gastrina para a corrente sanguínea; e a células D que secretam o hormônio somatostatina (WALDUM, 2014).

As células parietais (oxínticas) quando estimuladas, ativam a $H^+K^+ATPase$, denominada bomba de próton, que fica localizada na membrana luminal da célula, com a finalidade produzir ácido clorídrico (HCl) (LAINE; TAKEUCHI; TARNAWSKI, 2008). Essas células secretam ácido por três vias: via parácrina, quando estimulada pela histamina resultante da produção pela célula enterocrom afim (ECL); via endócrina, estimuladas pela gastrina produzida pelas células G do antro; e via neural, quando estimulada pela acetilcolina liberada nas terminações nervosas eferentes do vago e do sistema nervoso entérico (YAO; FORTES, 2003).

As células pépticas e mucosas das glândulas gástricas são responsáveis por secretar o pepsinogênio, que só exercem atividade digestiva quando em contato com o ácido clorídrico, para a transformação em sua forma ativa, a pepsina. As células cervicais das mucosas que secretam pequenas quantidades de pepsinogênio e grandes quantidades de muco, que ajuda na lubrificação do movimento do bolo alimentar, além de proteger a parede gástrica da digestão pelas enzimas gástricas (HUNT et al., 2015).

2.2 Doença ulcerosa péptica (DUP)

A doença ulcerosa péptica (DUP) consiste em lesões na mucosa do trato gastrointestinal que podem estar presentes no estômago ou no duodeno. Essas lesões representam áreas erodidas que podem estar restritas à submucosa, ou atingir a camada *muscularis mucosae*, e em alguns casos, pode alcançar a camada serosa ou parênquima de um órgão vizinho (AIHARA et al., 2016). A DUP afeta milhões de pessoas em todo mundo, estima-se que a prevalência varia nas diferentes regiões do mundo em 1,5% em países desenvolvidos até 15% em países em desenvolvimento (TOURANI et al., 2018).

O estômago apresenta fatores de proteção que incluem a barreira muco-bicarbonato-fosfolipídeos, a rápida renovação celular, o fluxo sanguíneo da mucosa e a produção de prostaglandinas e óxido nítrico. A barreira muco-bicarbonato-fosfolipídeos é uma das principais linhas de defesa da mucosa, composta por muco, bicarbonato e fosfolipídeos surfactantes que recobrem a mucosa superficial. O termo “barreira” é utilizado devido seu importante papel estrutural que forma uma camada retentora de bicarbonato responsável pela manutenção do pH quase neutro na superfície da mucosa (VIEIRA, 2017). A secreção de muco é estimulada por hormônios gastrointestinais, como gastrina e secretina, bem como por prostaglandina E2 (PGE2) e agentes colinérgicos. A mucosa do estômago assim como a do duodeno é amplamente vascularizada o que contribui para o aporte de oxigênio, nutrientes e a remoção de substâncias tóxicas (BRAGA et al., 2016)

As prostaglandinas (PGs) são derivadas de ácidos graxos de 20-carbonos e são encontradas em praticamente todos os tecidos e órgãos, desempenhando uma grande variedade de funções fisiológicas e patológicas. Elas são sintetizadas a partir de diferentes precursores, sendo um deles, o ácido araquidônico (AA), que é convertido a endoperóxidos instáveis, PGG₂ e PGH₂ pela ação da ciclooxigenase (COX) (POTRICH, 2009).

As PGs são agentes gastroprotetores endógenos também envolvidos na proteção e cicatrização da mucosa gástrica, que controlam o fluxo sanguíneo da mucosa através da secreção de bicarbonato e muco, inibem a ativação e aderência de neutrófilos e defendem as células epiteliais contra substâncias ulcerogênicas. Sendo a PGE2 a principal responsável pela secreção de muco, as PGs podem

reverter eventos envolvidos na recorrência da úlcera, resposta inflamatória, cicatrização lenta da úlcera (RIBEIRO et al., 2016).

O óxido nítrico (NO) desempenha um papel importante na regulação de várias funções celulares no sistema cardiovascular, imunológico e no trato gastrointestinal. Em relação ao trato gastrointestinal, o NO desempenha um papel fundamental na integridade da mucosa gástrica, quer por ação direta, ou através da modulação dos efeitos de outras substâncias envolvidas em funções fisiológicas importantes, tais como a regulação do fluxo de sangue na mucosa e a geração de muco; a inibição da síntese de NO aumenta a susceptibilidade da mucosa gástrica de apresentar lesões (LUNDBERG; WEITZBERG; GLADWIN, 2008). O efeito citoprotetor do óxido nítrico se dá pela ação vasodilatadora e consequente aumento do fluxo sanguíneo na mucosa gástrica, acelerando a retirada dos íons H⁺ nocivos e aumentando o aporte de nutrientes para a mesma (BIGHETTI; ANTÔNIO; CARVALHO, 2012).

Outro fator que também contribui para a integridade da mucosa gástrica é a formação de compostos sulfidrílicos (SH) que tem como função fortalecimento das ligações das pontes de dissulfeto. Os efeitos gastroprotetores dos compostos SH incluem também a proteção celular frente ao estresse oxidativo induzidos por diversos agentes e circunstâncias, como aqueles que ocorrem com as exposições tóxicas como o etanol, AINEs e estresse (SANTOS, 2012). A importância da presença de um agente antioxidante na mucosa gástrica tem sido relatada. A presença de grandes concentrações de substâncias sulfidrílicas não protéicas na mucosa estomacal, representadas principalmente pela glutathione reduzida, está intimamente relacionada com a citoproteção gástrica (BIGHETTI; ANTÔNIO; CARVALHO, 2012).

A fisiopatologia da doença ulcerosa péptica tem como base o desequilíbrio entre fatores agressivos e protetores no estômago (CHAN; LEUG, 2002). Quando as barreiras gástricas contra a digestão são rompidas, o ácido pode extravasar da mucosa para a submucosa, gerando uma lesão direta e estimulando a inflamação (PARK et al., 2014). Ou seja, a úlcera péptica pode ser causada por dois mecanismos, um que envolve o excesso de secreção de ácido e de pepsina pela

mucosa gástrica ou a capacidade reduzida da barreira da mucosa gastroduodenal de oferecer uma proteção contra o processo digestivo (POTRICH et al., 2010).

Há outros fatores que podem levar a irritação e ulceração da camada epitelial tais como estresse emocional, ingestão contínua de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), uso abusivo de álcool, fumo e maus hábitos alimentares, além da infecção por *Helicobacter pylori*, cujo é um dos principais fatores indutor da úlcera, cerca de 70-90% dos casos de DUP são em pessoas infectadas pelo *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) (TOURANI et al., 2018). Entretanto, apenas algumas pessoas com infecção por *H. pylori* ou que fazem uso de AINEs ou aspirina desenvolvem doença ulcerosa péptica, sugerindo que a suscetibilidade individual à virulência bacteriana e a toxicidade por drogas é essencial para o início dos danos nas mucosas (LANAS; CHAN, 2017).

O estresse oxidativo que ocorre como um resultado do aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio (ERO) é um importante fator agressivo da mucosa gástrica, a produção de EROs está diretamente ligada o desenvolvimento de patologias estomacais, como adenocarcinoma gástrico, ulcerações pépticas ou gastrite. Existe uma relação entre os mediadores pró-inflamatórios, as espécies reativas de oxigênio e o estresse oxidativo na úlcera gástrica. Um aumento nos níveis de EROs resulta num aumento direto dos mediadores pró-inflamatórios (BEBER, 2017). As camadas mucosas gástricas desempenham fundamental papel de barreira, a fim de neutralizar os efeitos de agentes nocivos resultados do processo oxidativo (SELMI et al., 2017).

Atualmente, as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da úlcera péptica incluem a utilização de fármacos que inibem a secreção ácida, como os inibidores da bomba de prótons e os antagonistas de receptores histaminérgicos do tipo H₂, bem como a combinação de terapia antissecretória com a antibioticoterapia para a erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* (OPPONG et al., 2015).

As úlceras pépticas, em sua maioria, cicatrizam-se com a supressão do ácido gástrico, através da administração de um inibidor de bomba de prótons (IBP) ou com o tratamento do *H. pylori*. A eficiência dessa terapia médica resultou numa diminuição de intervenções cirúrgicas quando comparada com anos passados

(MALFERTHEINER; CHAN; MCCOLL, 2009). Há também os pacientes que apresentam DUP sem infecção por *H. pylori* e sem evidente uso de AINEs, estes são classificados portadores de úlceras idiopáticas, no entanto, a patogênese desse tipo de úlcera ainda é desconhecida (LANAS e CHAN, 2017).

Em relação aos sintomas, pessoas com úlceras duodenais ou gástricas terão sintomas semelhantes aos de doença do refluxo gastroesofágico, como azia e dor epigástrica. Na úlcera duodenal, os sintomas mais comuns são fome ou ter dor abdominal noturna devido à secreção circadiana de ácido gástrico, já a úlcera gástrica os pacientes apresentam dor abdominal após se alimentarem, náuseas, vômitos e perda de peso (KEMPENICH; SIRINEK, 2018).

Atualmente, modelos de úlceras gástricas veem sendo utilizados em estudos para a avaliação da atividade gastroprotetora. O uso do etanol para a indução de lesões na parede estomacal aumenta o estresse oxidativo e os níveis de malondialdeído e, diminui o conteúdo total de glutathiona nas células da mucosa gástrica (SATHISH; SAHU; NATARAJAN, 2011).

2.2.1 Farmacoterapia da DUP

O tratamento medicamentoso das úlceras pépticas tem como principal objetivo a diminuição da secreção de ácido gástrico, através do uso de fármacos como os antagonistas dos receptores H₂ (ARH₂) ou de inibidores de bombas de prótons (IBPs) e/ou a neutralização do ácido excretado, através da administração de antiácidos. Este tratamento é normalmente associado à erradicação da bactéria *H. pylori* (CARVALHO, 2013).

Os antiácidos fazem parte da terapia mais simples para tratamento de casos de elevada secreção de ácido gástrico. Os mesmos neutralizam diretamente o ácido através do aumento do pH. Entretanto, estes fármacos não inibem a produção de ácido, visto que a neutralização do pH é temporária e pode ainda estimular a secreção de ácido, por um efeito rebote (RANG et al, 2014). Os antagonistas do receptor de histamina H₂ inibem competitivamente os receptores do tipo H₂, presentes nas células parietais e nos mastócitos do estômago, e são usados como inibidores da secreção de ácido gástrico. Esta classe de fármacos tem a capacidade

de inibição da secreção de ácido gástrico estimulada pela gastrina, acetilcolina e histamina (CARVALHO, 2013)

Os IBPs produzem uma supressão ácida significativamente mais eficaz e prolongada do que os antagonistas dos receptores do tipo H₂ e são capazes de manter o pH intragástrico superior a 4 por até 16 a 18 h/dia. Sendo assim, seu uso é recomendado em diretrizes atuais para a prevenção de úlcera péptica em pacientes que estão fazendo uso de agentes inflamatórios não esteroides (AINEs), em protocolos de erradicação da *Helicobacter pylori*, e em algumas outras doenças do trato gastrointestinal (BRAGA, SILVA e ADAMS; 2011).

O pantoprazol é um fármaco da classe dos inibidores da bomba de prótons, ou seja, da enzima H⁺/K⁺-ATPase, derivado benzimidazol substituído que possui atividade antiúlcera. Quimicamente denominado 5-(difluor-metoxi)-2- [[(3,4-dimetoxi-2-piridinil) metil]sulfinil]-1H- benzimidazol, apresenta o grupo difluor-metoxi ligado ao benzeno do biciclo, fórmula molecular C₁₆H₁₅F₂NO₄S (MARQUES, 2008).

Uma diferença do pantoprazol aos demais medicamentos é a sua estrutura química, o pantoprazol apresenta um grupo difluor e um grupo metóxi. A presença desses grupos em determinadas posições da molécula pode aumentar sua meia vida no organismo, ou modular suas propriedades físico-químicas, como acidez, basicidade e lipofilicidade, além de gerar mudanças conformacionais e por uma combinação de fatores, interferir em ações enzimáticas específicas. Aumentando ainda a lipossolubilidade do pantoprazol, pois o fármaco se ioniza menos tendo uma potência no seu efeito (FERREIRA, NOBREZA e SOUSA; 2016).

As ações protetoras gástricas superiores produzidas em úlceras pelo pantoprazol, foram demonstradas em diversos estudos, tornando-o um fármaco de melhor escolha no tratamento, como também uma fonte de novos estudos. Ferreira, Nobreza e Sousa (2016), avaliaram a eficácia de três IBPs, o omeprazol, o pantoprazol e o lansoprazol, na dose de 40 mg/Kg, utilizando o modelo de úlceras gástricas induzidas por etanol absoluto em camundongos da espécie *Mus musculus*. Segundo os resultados analisados a partir do índice de lesão houve uma vantagem terapêutica num comparativo entre o pantoprazol aos demais.

2.2.2 Terapias alternativas atuais: o uso produtos naturais

As plantas medicinais desempenham um papel importante na medicina e, com o passar dos anos, o homem dependeu delas para o tratamento de suas doenças. Na sociedade industrializada, cresce-se a cada dia o aumento da utilização das plantas medicinais, não somente pelo seu poder curativo, mas também por serem economicamente mais acessíveis (KLEIN et al., 2009).

Nas últimas décadas os fitoterápicos vêm ganhando terreno no arsenal terapêutico global, principalmente por causa de sua eficácia, baixa toxicidade, e baixo custo (MENEQUELLI et al., 2018). A atividade antioxidante gástrica de compostos vegetais têm atraído interesse, em virtude da forte evidência que o processo oxidativo está envolvido nos mecanismos de diversas patologias que acometem o estômago, incluindo a ulcerogênese (REPETTO E LLESSUY, 2002).

Em um levantamento etnobotânico realizado por Jesus et al., em 2009, as plantas mais citadas como antiúlcera foram *Lafoensia pacari* A. St. Hil. *Hyptis crenata* Pohl, *Hyptis suaveolens* (L.) Poit, *Stachytarpheta cayenensis* (L.C. Rich) Vahl, *Waltheria indica* L., *Strychnos pseudoquina* St. Hil e *Vatairea macrocarpa* (Benth.) Ducke. De acordo com o autor, todas as plantas citadas apresentam estudos demonstrando a sua atividade, em especial *Lafoensia pacari*. Menezes et al. (2006), demonstraram a atividade antiúlcera dessa planta em ensaios clínicos. A atividade antiinflamatória de *Lafoensia pacari* foi demonstrada por Rogerio et al. (2006) e Rogerio et al. (2008).

Destaca-se ainda *Rhizophora mangle*, conhecida como mangue-vermelho. Estudos sobre ela levaram à produção e desenvolvimento de uma forma de dosagem sólida, que é um candidato a fármaco no espectro de antiúlcera que expressa diversos mecanismos de ação: citoprotetor, anti-secretores, inibidores de prostaglandina diminuindo PGE2 e antibacteriano, tornando-o competitivo com outras terapias usados hoje para o tratamento das úlceras, e poderia ser um dos primeiros medicamentos naturais no mercado para esta doença (VELOZ, PEREIRA & DORVIGNY; 2012)

Além da *Rhizophora mangle*, algumas outras espécies ainda são citadas na literatura, em que seus extratos possuem atividade antiulcerosa, como

Bixaorellana, vulgarmente conhecida como urucum (HUAMAN et al., 2009), *Maytenus officinalis*, popularmente conhecida espinheira-santa, e amplamente utilizada pela população, com sua antiulcerogênica e anti-gástrica justificada pela presença de compostos bioativos como triterpenos, taninos e flavonoides (CALOU et al., 2014). *Maytenus officinalis*, possui um vasto repertório de dados relevantes e estudos na literatura, e é um dos poucos fitoterápicos que se encontra atualmente inserido na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) disponíveis no SUS, sendo utilizada como coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal, o único da lista utilizado para esse fim.

Por fim, podemos dizer que hoje novas alternativas e possibilidades estão sendo estudadas. O Brasil apresenta uma extensa flora e fauna, proporcionando ampla oportunidade de busca por novos bioprodutos e moléculas bioativas, a fim de encontrar métodos mais eficazes e seguros para o tratamento de úlceras pépticas.

2.3 Galactomananas

As galactomananas são polissacarídeos de estrutura linear, constituídas por unidades de D-manopiranosose unidas por ligações β (1-4) com moléculas de D-galactopiranosose na cadeia principal, unidas por ligações glicosídicas (SOUSA et al., 2017). São polímeros hidrofílicos, biodegradáveis, atóxicos e com baixo valor comercial (NASCIMENTO, 2017).

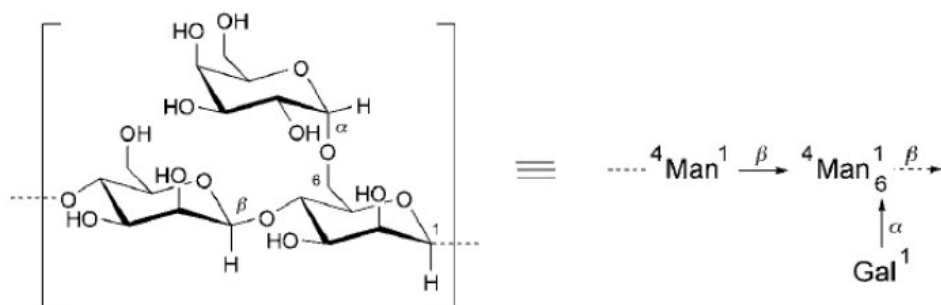


Figura 1: Representação da estrutura parcial de galactomananas. Fonte: Adaptado de Srivastava & Kapoor, 2005.

As galactomananas são obtidas a partir do endosperma de sementes dicotiledóneas de várias plantas, particularmente as pertencentes a família Fabaceae (Leguminosae). O endosperma tem várias funções, dentre elas, serve de reserva alimentar para a germinação de sementes e retém água, impedindo a secagem completa das sementes. Existem quatro fontes principais de galactomananas de sementes: alfarroba (*Ceratonia siliqua*), guar (*Cyamopsis tetragonoloba*), tara (*Caesalpinia spinosa*) e feno-grego (*Trigonella foenum-graecum*) (PRAJAPATI et al., 2013).

Dentre uma centena de espécies de leguminosas, cujo endosperma é constituído de galactomanana, as espécies *Ceratonia siliqua* e *Cyamopsis tetragonoloba* têm sido extensamente cultivadas com fins comerciais para a produção de goma de alfarroba e goma guar, respectivamente (AZERO; ANDRADE, 2002). *Cyamopsis tetragonoloba* é cultivada principalmente na Índia e nos Estados Unidos e é uma das gomas mais importante economicamente (SAEED et al., 2012). Seu endosperma produz uma goma solúvel em água, que estabiliza, emulsiona e espessa vários produtos alimentares e contribuindo também para a porção de fibra dietética solúvel (MUDGIL; BARAK; KHATKAR., 2014).

As galactomananas de várias espécies se diferenciam em função da razão de manose/galactose, que exerce influência sobre a solubilidade relativa das mesmas. Em geral, quanto maior o teor em D-galactose, maior a sua solubilidade em água. Tal propriedade garante a ampla utilização pela indústria de alimentos como ingredientes funcionais, modificadores de textura, agentes gelificantes, espessantes, estabilizadores, emulsionantes, agentes de revestimento e fibras dietéticas (TEIXEIRA, 2017).

Na indústria alimentícia, as principais aplicações das galactomananas são em produtos lácteos, géis de água à base de frutas, produtos em pó, panificação, produtos dietéticos, branqueadores de café, formulações de leite infantil, temperos, molhos e sopas, carnes enlatadas e produtos congelados e curados. É necessário buscar fontes alternativas de gomas de sementes para atender as necessidades das indústrias, portanto, é importante procurar por tais fontes alternativas renováveis. (PRAJAPATI et al., 2013).

2.3.1 *Adenanthera pavonina* Linn.

Adenanthera pavonina L. pertence à família *Fabaceae*, subfamília *Mimosoideae*. É uma espécie arbórea nativa da África e Ásia. Em Bangladesh e conhecida como "raktakombol", seus frutos são consumidos pela população geral e a madeira da árvore é utilizada para produtos decorativos (ARA et al., 2010). Foi introduzida no Brasil e atualmente é encontrada em vários estados brasileiros como Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, cidades do interior de São Paulo, Minas Gerais e Região Nordeste, entre outras regiões, é conhecida popularmente como “olho-de-pombo” ou “carolina”.

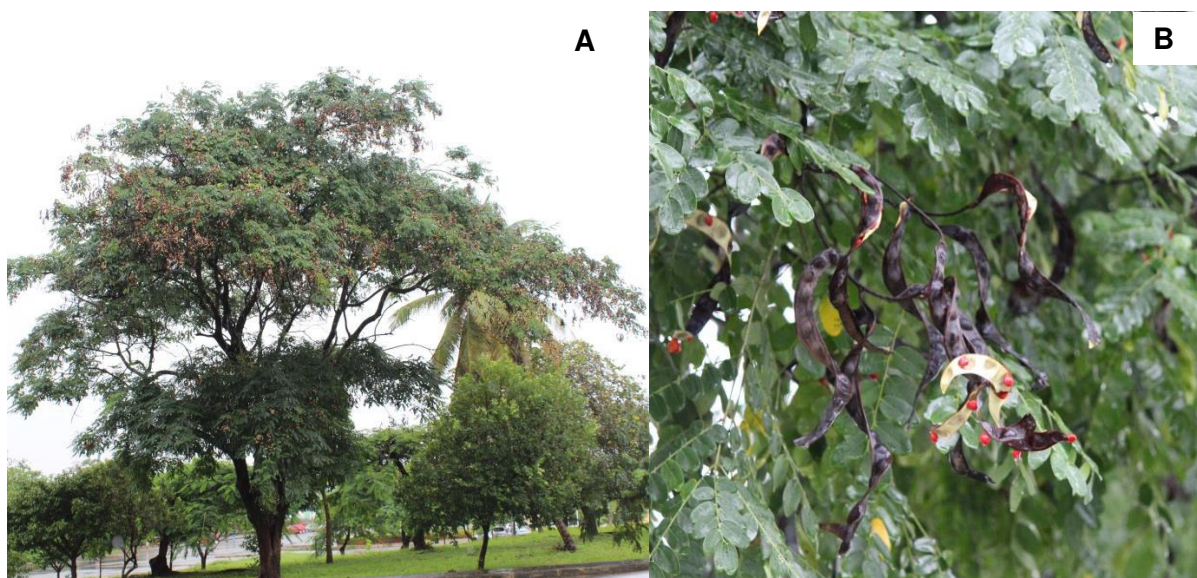


Figura 2: Imagens representativas da árvore (A) e vagens da *Adenanthera pavonina* (B).

Trata-se de uma árvore de porte médio, que chega a medir 18 a 24 m de altura e 60 cm de diâmetro. Tem grande importância no mercado madeireiro, sendo de boa qualidade para construções, além de ser utilizada para reflorestamento e para ornamentações (RODRIGUES et al., 2009). As sementes dessa espécie apresentam tegumento vermelho brilhante e um endosperma gomoso e espesso, fonte de galactomanana com estrutura típica segundo Tavares (1998).

Na medicina tradicional, os caules e as folhas dessa planta tem sido usados para tratar uma série de desordens como diabetes, diarreia, alterações lipídicas, hemorragias estomacais, processos inflamatórios, dentre outros. Suas

sementes são usadas contra desordens sanguíneas, cólera, paralisias, espasmos e outras condições (MUJAHID et al., 2013).

Vários estudos relatam as potencialidades farmacológicas de extratos das sementes, casca e folhas de *Adenantha pavoninatis* como atividades anti-inflamatória (OLAJIDE et al., 2004), antioxidante (RODRIGO; JAYASINGHE; BANDARA, 2007), anti-hipertensivo (ADEDAPO et al., 2009), analgésica (ARA et al., 2010), hipoglicemiante e hipolipemiante (PANDHARE et al., 2012), hepatoprotetora (MUJAHID et al., 2013) e, além de atividade antimicrobiana e atividade anti-herpética (GODOI et al., 2015).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar a atividade antiulcerogênica da galactomanana extraída das sementes de *Adenantha pavonina* Linn. em ratos.

3.1 Específicos

- Determinar a composição centesimal da galactomanana de *Adenantha pavonina*;
- Avaliar a atividade antiulcerogênica da galactomanana de *Adenantha pavonina* e as alterações histopatológicas promovidas em modelo agudo de úlcera gástrica induzida por etanol;
- Avaliar a capacidade antioxidante *in vivo* da galactomanana de *Adenantha pavonina*;
- Avaliar a ação cicatrizante da galactomanana de *Adenantha pavonina* em modelo crônico de úlcera induzida por ácido acético.
- Verificar o efeito da galactomanana de *Adenantha pavonina* no esvaziamento gástrico e trânsito intestinal.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material vegetal

As vagens de *Adenantha pavonina* foram coletadas no mês de julho de 2017, na Cidade Universitária Dom Delgado, da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís – Maranhão (2°33'18.4"S 44°18'34.6"W). Em seguida, as sementes foram retiradas das vagens, e apenas as que apresentavam superfície íntegra foram selecionadas para o estudo e armazenadas em temperatura ambiente. A planta foi devidamente identificada e catalogada na coleção do Herbário MAR (Herbário do Maranhão) sob o registro nº. 9, 207.

4.2 Extração de galactomanana das sementes

As sementes de *Adenantha pavonina* (100 g) foram submetidas a um tratamento térmico em água destilada à 100°C por 20 minutos (proporção de 1:5), para inativação das enzimas e retirada de pigmentos. Em seguida, a água foi descartada, as sementes hidratadas com água destilada (proporção 1:5, m/v) por 48 horas, sob refrigeração (12°C). O endosperma foi removido manualmente e permaneceu armazenado sob refrigeração até a sua utilização. Para uso, o endosperma obtido foi suspenso em água na proporção 1:16 (m/v) e homogeneizado durante 25 minutos até a formação de uma solução viscosa que foi filtrada através de um tecido de nylon. O polissacarídeo foi obtido por precipitação em etanol 92,8% (v/v, proporção 1:2) e, em seguida, lavado com etanol e acetona para retirada do excesso de água. O sólido obtido foi então, seco em fluxo de ar quente contínuo e posteriormente pulverizado, conforme método descrito por Buriti et al. (2014) (Figura 3). Nos estudos farmacológicos, a goma guar foi utilizada como galactomanana padrão.



Figura 3: (A) Imagem representativa de semente *in natura* de leguminosa; (B) Imagem representativa da semente após ser hidratada; (C) Imagem representativa do endosperma de leguminosa e (D) Imagem representativa do pó da galactomanana de leguminosa.

4.3 Análise centesimal

As análises de umidade, proteínas, lipídios, cinzas e carboidratos foram realizadas de acordo com os métodos descritos pelo Instituto Adolfo Lutz (ZENEON, PASCUET e TIGLEA, 2008). Todas as análises foram realizadas em triplicata. O conteúdo de carboidratos das amostras foi obtido por diferença considerando o conteúdo total dos demais componentes.

4.3.1 Determinação da umidade

A umidade foi determinada pelo método perda por dessecação (umidade) por secagem direta em estufa a 105°C, o qual quantifica o teor de água da amostra através da diferença do peso amostra hidratada e seca. Para esse procedimento foram utilizados de 5 g da amostra em cápsula de porcelana ou de metal, previamente tarada. Aqueceu-se a amostra durante 3 horas. Em seguida, resfriou-se em dessecador até a temperatura ambiente, e a amostra foi pesada. A operação de aquecimento e resfriamento foi repetida até obtenção do peso constante (ZENEON, PASCUET e TIGLEA, 2008).

4.3.2 Determinação da fração de cinzas

A fração de cinzas foi determinada através da incineração total do material. Amostras de 5 g em uma cápsula, previamente pesados, foram colocadas em mufla a 550°C até adquirir cor uniforme (brancas ou ligeiramente acinzentadas) sem pontos de carvão. As capsulas foram retiradas da mufla quando a temperatura atingiu 50°C e resfriada em dessecador até a temperatura ambiente e pesada. Repetiram-se as operações de aquecimento e resfriamento até obtenção do peso constante. A diferença de peso das amostras utilizadas após a incineração fornece o teor de cinzas (ZENEON, PASCUET e TIGLEA, 2008).

4.3.3 Determinação de proteínas

Os teores de proteínas das amostras foram determinados pelo método de Kjeldahl clássico, através da dosagem do nitrogênio total. Amostra de 5 g da galactomana de *Adenantha pavonina* foi pesada em papel de seda, que foi transferida para o balão de Kjeldahl (papel+amostra). Foram adicionados 25 mL de ácido sulfúrico e cerca de 6 g da mistura catalítica. Em seguida, levado ao aquecimento em chapa elétrica, na capela, até a solução se tornar azul-esverdeada e livre de material não digerido (pontos pretos), e foi aquecido por mais uma hora, em seguida, resfriado. Após digestão e resfriamento, iniciou-se a destilação, foram adicionados 10 mL de água destilada ao balão de Kjeldahl, o qual foi acoplado ao aparelho de destilação. Na mangueira do destilador estava conectado um Erlenmeyer contendo 10 mL de solução de ácido bórico saturado com três gotas do indicador vermelho de metila. Foi adicionada ao frasco com a amostra digerida uma solução de hidróxido de sódio a 30% até garantir um ligeiro excesso de base. Foi aquecido até a ebulição e destilado até obter cerca de 250-300 mL de destilado. Titulou-se o excesso de ácido sulfúrico 0,05 M com solução de hidróxido de sódio 0,1 M, usando vermelho de metila (ZENEON, PASCUET e TIGLEA, 2008).

4.3.4 Determinação de lipídios

A dosagem de lipídios foi realizada pelo método de extração direta em Soxhlet, que consiste em pesar 5 g da amostra em cartucho de Soxhlet. O cartucho foi transferido para o aparelho extrator tipo Soxhlet. Acoplou-se o extrator ao balão de fundo chato previamente tarado a 105°C. E foi adicionado éter em quantidade suficiente para um Soxhlet e meio. Foi mantido, sob aquecimento em chapa elétrica, à extração contínua por 8 ou 16 horas. Em seguida, o cartucho foi retirado, o éter, destilado e o balão com o resíduo extraído foi transferido para uma estufa a 105°C, mantendo por cerca de uma hora. Foi resfriado em dessecador até a temperatura ambiente. Pesou-se e repetiu-se as operações de aquecimento por 30 minutos na estufa e resfriamento até peso constante (no máximo 2 h) (ZENEON, PASCUET e TIGLEA, 2008).

4.3.5 Determinação de carboidratos totais

O teor de carboidratos presentes na galactomanana de *Adenantha pavonina* foi obtido através da diferença dos componentes já determinados para um total de 100% (ZENEON, PASCUET e TIGLEA, 2008).

4.4 Preparação do gel da galactomanana de *Adenantha pavoninae* goma guar

Para os testes farmacológicos foi preparado o gel de concentração a 5% utilizando 1 g galactomana de *Adenantha pavonina* e de guar em pó adicionados a 20 mL de água destilada e levada ao aparelho Ultrasonic cleaner por 20 min para a devida homogeneização.

4.5 Avaliação da atividade antiulcerogênica e cicatrizante

4.5.1 Animais

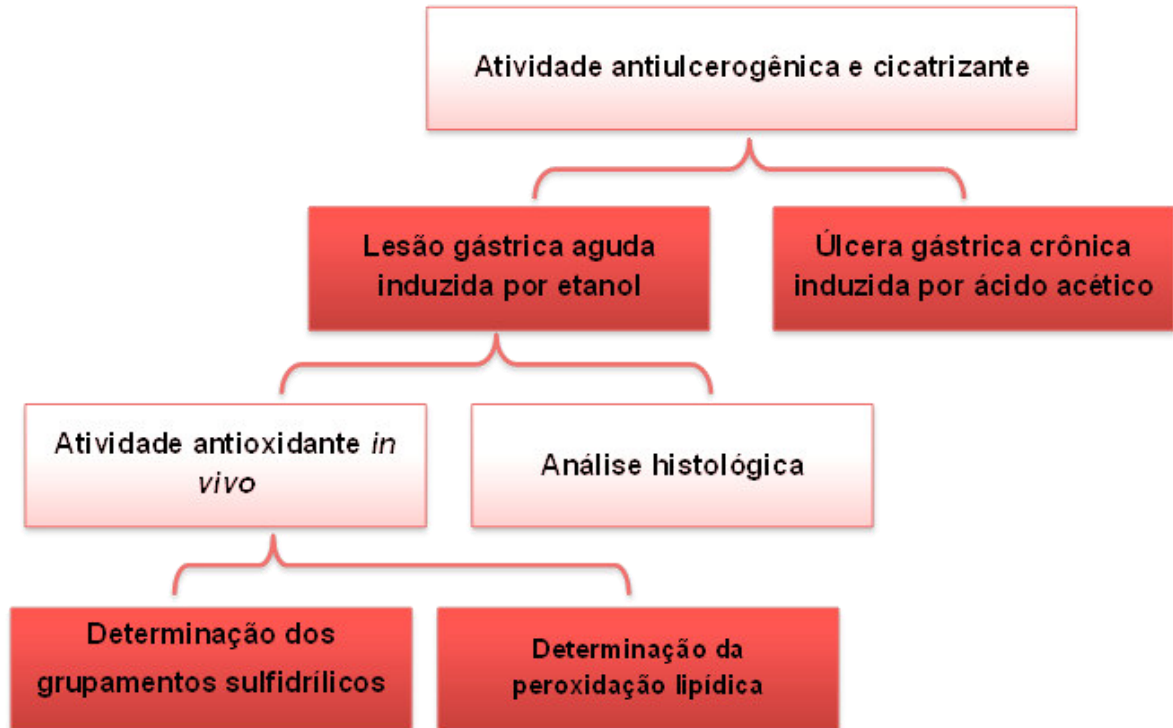
Para execução dos experimentos foram utilizados ratos (n =72), variedade Wistar, espécie *Rattus norvegicus*, de ambos os sexos, provenientes do Biotério

Central da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Os animais foram acondicionados em gaiolas apropriadas e mantidos sob condições controladas de iluminação (ciclos claro/escuro de 12/12 h) e temperatura (22 ± 2 °C), recebendo água e dieta *ad libitum*. Os protocolos experimentais foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso Animal – CEUA da Universidade Federal do Maranhão conforme consta no parecer de nº 23115.005265/2017-69.

4.5.2 Protocolos experimentais

Cada modelo experimental foi constituído pelos seguintes grupos: grupo I (controle negativo, receberam água), grupo II (controle positivo, tratado com pantoprazol - um inibidor da bomba de prótons, 40 mg/kg), grupo III (GG, tratado com gel de Goma guar a 5%), grupo IV (GA, tratado com galactomana de *Adenantha pavonina* a 5%). A gavagem em todos os grupos, foi realizada utilizando cânulas (diâmetro 1,2 mm com esfera 2,3 mm, e comprimento de 54 mm com protetor na borda) acopladas em seringas de 3mL contendo 0,5 mL de gel a 5% da galactomanana de goma guar (GG) ou 0,5 mL de gel a 5% da galactomanana de *Adenantha pavonina* (GA), nos grupos tratados, 0,5 mL de água no grupo controle (Ctr), e 40 mg/kg de pantoprazol no grupo controle positivo (panto).

Os protocolos experimentais seguiram uma sequência de execução conforme mostra o esquema abaixo:



4.5.2.1 Lesão gástrica aguda induzida por etanol

Os animais foram aleatoriamente divididos em 4 grupos (n = 5/grupo): grupo I (controle negativo, receberam água), grupo II (controle positivo, tratado com pantoprazol 40 mg/kg), grupo III (GG, tratado com gel de Goma guar a 5%), grupo IV (GA, tratado com galactomana de *Adenantha pavonina* a 5%). Todos os grupos foram pré-tratados por 15 dias de acordo com o seu respectivo grupo, antes da indução da lesão gástrica (RITBI et al., 2015). Após jejum de 12 h, os animais receberam o respectivo tratamento por via oral. Uma hora após o tratamento, a lesão gástrica foi induzida pela administração oral de 1mL de etanol absoluto, conforme método descrito por Morimoto et al. (1991). Após 1 h da administração do agente lesivo, os animais foram eutanasiados em câmara de CO₂ (por inalação), os estômagos removidos. Em seguida, os estômagos foram fotografados e a área da lesão gástrica (mm²) foi determinada através do Programa Image J[®].

4.5.2.2 Atividade antioxidante *in vivo*

Os testes antioxidantes foram realizados com a mucosa gástrica dos animais submetidos ao modelo de úlcera induzida por etanol. Os estômagos após serem fotografados, foram lavados com salina e divididos em três segmentos, os quais foram pesados e armazenados em biofreezer (-80°C) até a realização dos ensaios bioquímicos.

4.5.2.2.1 Grupamentos sulfidrílicos (grupos –SH)

Os níveis de grupamentos sulfidrílicos não-proteicos na mucosa gástrica foram determinados de acordo com o método de Sedlak e Lindsay (1968). O tecido estomacal foi homogeneizado em EDTA gelado (0,02 M) na proporção de 1:10 (p/v). Alíquotas de 400 µL do homogeneizado foram misturadas a 320 µL de água destilada e 80 µL de ácido tricloroacético (TCA) a 50% para precipitação de proteínas, em seguida as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm por 15 minutos a 4°C. A um total de 400 µL do sobrenadante foi adicionado 800 µL de tampão Tris 0,4 M (pH 8.9) e 20 µL de DTNB (5,5-ditio-bis-(ácido 2-nitrobenzoico) a 0,01 M. A mistura foi então agitada por 3 minutos e a absorbância foi lida a 412 nm em espectrofotômetro. As concentrações de grupos sulfidrílicos não-proteicos foram expressas em µg de NP-SH/g de tecido.

4.5.2.2.2 Peroxidação lipídica (LPO)

A determinação do índice de peroxidação lipídica foi realizada conforme o método descrito por Ohkawa et al. (1979). O tecido estomacal foi homogeneizado em KCl gelado (0,15M) na proporção de 1:10 (p/v) e centrifugados a 11000 × g durante 20 min a 4°C. Foram retiradas alíquotas de 0,5 mL do sobrenadante do homogenato ao qual foi adicionado 0,2 mL de SDS (8,1%), 1,5 mL de ácido acético (20%, pH 3.5, ajustado com NaOH), 1,5 mL de ácido tiobarbitúrico (0,8%, p/v) e 0,3 mL de água destilada. As amostras foram colocadas em banho-maria, à temperatura de 95°C, por 1 hora. Após o resfriamento das amostras, foram adicionados 6mL de

uma mistura de n-butanol + água destilada na proporção de 5:1 (v/v), os tubos foram fechados e agitados por 1 minuto, e finalmente centrifugados 11.000 rpm por 20 minutos. A absorbância foi lida em espectrofotômetro a 532 nm, uma curva padrão foi realizada usando 1,1,3,3-tetrametoxipropano. Os resultados foram expressos como $\mu\text{Mol MDA/g}$ de tecido.

4.5.2.3 Análise histológica

Os animais foram divididos em 4 grupos ($n = 3/\text{grupo}$): grupo I (controle negativo, tratado com água, grupo II (GG, tratado com gel de GOMA GUAR a 5%), grupo III (GA, tratado com galactomana de *Adenantha pavonina* 5%), grupo IV (controle positivo, tratado com pantoprazol 40 mg/kg) e submetidos à ulceração por etanol, conforme descrito no item 4.6.2.1. Amostras contendo porções representativas da área ulcerada foram seccionadas e fixadas em formalina tamponada a 10% por 48 h. Em seguida, foram lavadas com água, imersas em álcool etílico a 70% e embebidas em parafina. Secções de 5 μm de espessura foram submetidas a coloração com hematoxilina/eosina (HE) e com Ácido Periódico de Schiff (PAS).

4.5.2.4 Úlcera gástrica crônica induzida por ácido acético

Os animais foram divididos em 4 grupos ($n=5/\text{grupo}$): grupo I (controle negativo, tratado com água, grupo II (GG, tratado com gel de GOMA GUAR a 5%), grupo III (GA, tratado com galactomana de *Adenantha pavonina* 5%), grupo IV (controle positivo, tratado com pantoprazol 40 mg/kg). Após jejum de 12 h, os animais foram anestesiados (xilazina - 6 mg/kg e ketamina 60 mg/kg, i.p.) e foi realizado a cirurgia de indução da úlcera crônica. Na parede externa do estômago (camada subserosa) foi injetado 50 μL de ácido acético a 30%. O local da injeção foi pressionado delicadamente por 30 segundos para que não houvesse extravasamento do ácido, e em seguida a parede abdominal foi suturada segundo Takagi et al. (1969) com modificações. Um dia após a administração do ácido, iniciou-se o tratamento (1x ao dia/14 dias). No 15º dia, os animais foram

eutanasiados em câmara de CO₂ (por inalação), e os estômagos removidos, fotografados e a área da lesão gástrica (mm²) determinada através do Programa ImageJ®.

4.6 Avaliação da motilidade gastrointestinal

Para a avaliação da motilidade gastrointestinal, os animais foram aleatoriamente divididos em 4 grupos (n = 5/grupo): grupo Controle (C); ATROP – Atropina; GG – goma guar; e GA – galactomanana de *Adenantha pavonina*), segundo metodologia previamente descrita por Suchitra et al. (2003). Os animais foram submetidos jejum de 6 horas, sendo posteriormente, tratados por gavagem com água destilada (C, 0,1 mL/100 g), goma guar (GG, 500 µL) ou gel a 5% de galactomanana de *Adenantha pavonina* (GA, 500 µL) e subcutaneamente com atropina (A, 3 mg/kg). Após 1 hora do tratamento por gavagem, ou 30 minutos por via subcutânea, cada animal recebeu por via oral 500 µL de solução do marcador vermelho de fenol a 0,05% diluído em carboximetilcelulose a 1,5%. Após 30 minutos os animais foram eutanasiados em câmara de CO₂ (por inalação), o estômago removido, e o conteúdo gástrico coletado e centrifugado a 126 x g por 15 minutos para avaliação do esvaziamento gástrico. Após a centrifugação, 1mL de sobrenadante foi adicionado a 1 mL de NaOH a 1 N. Os resultados foram plotados em uma curva padrão de vermelho de fenol e expressos como a concentração (µg) de corante retida no estômago em relação ao grupo controle.

Para avaliação do trânsito intestinal, depois da remoção do estômago, o intestino delgado foi removido e seu comprimento total aferido (distância entre a região gastropilórica e a junção ileocecal), bem como a distância percorrida pelo marcador vermelho de fenol. Os resultados foram expressos pela porcentagem (%) da distância percorrida pelo marcador em relação ao comprimento total do intestino delgado.

4.7 Análise estatística

Os valores foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M.). As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa Prisma (GraphPad Software, versão 8.0). A diferença entre os grupos foi verificada através da análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de Tukey. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 Composição centesimal da galactomanana de *Adenantha pavonina*

Foram encontrados os seguintes valores de composição centesimal para galactomanana de *Adenantha pavonina* L.: teor de proteínas (não detectada), umidade ($14,73 \pm 0,84\%$), cinzas ($0,01\%$), lipídios ($2,70\% \pm 0,47\%$) e carboidratos totais ($82,28 \pm 0,61\%$) (Tabela 1).

Tabela 1. Composição química da galactomanana de *Adenantha pavonina* L.

Composição Centesimal	% ou g/100g
Proteínas	Não detectada
Umidade	$14,73 \pm 0,84$
Cinzas	$0,01 \pm 0,00$
Lipídios	$2,70 \pm 0,47$
Carboidratos	$82,28 \pm 0,61$

5.2 Efeito gastroprotetor da galactomanana de *Adenantha pavonina* na lesão gástrica aguda induzida por etanol

Os efeitos da gastroproteção do pré-tratamento com a galactomanana de *Adenantha pavonina*, goma guar e pantoprazol em lesões gástricas induzidas por etanol são mostrados na Tabela 2. O grupo que recebeu água como pré-tratamento apresentou lesões na mucosa gástrica com área de $274,1 \pm 71,00\text{mm}^2$. A galactomanana de *Adenantha pavonina*, a goma guar e o pantoprazol reduziram as lesões na mucosa, quando comparado ao grupo controle.

Tabela 2. Efeito do pré-tratamento de galactomanana de *Adenanthera pavonina* sobre lesões gástricas agudas induzidas por etanol absoluto.

Grupos	Área lesada (mm ²)	Inibição da lesão (%)
Controle	274,1 ±71,00	---
pantoprazol (40 mg/kg)	55,66±12,19*	79,69
Goma Guar (5%)	89,52±18,85*	67,34
Galactomana de <i>Adenanthera pavonina</i> (5%)	54,28±14,01*	80,19

Os resultados são apresentados como média ± E.P.M (n =5/grupo).

*Estatisticamente diferente do grupo de controle, $p < 0,05$ (ANOVA seguido do teste de Tukey).

Na Figura 4 é possível observar que as áreas ulceradas dos grupos que receberam galactomanana de *Adenanthera pavonina* (GA), goma gar (GG) e o grupo que recebeu o pantoprazol (panto) como pré-tratamentos, apresentaram uma redução significativa nas lesões induzida por etanol absoluto, quando comparada ao grupo controle (Ctr).

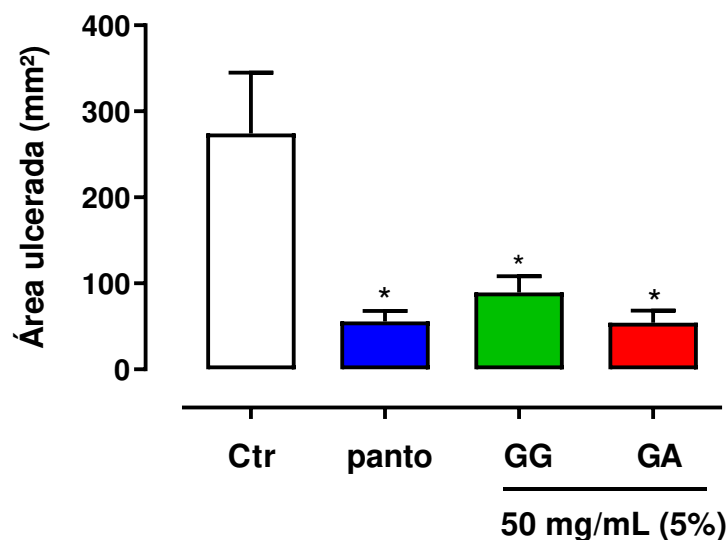


Figura 4: Efeito do pré-tratamento de galactomana de *Adenanthera pavonina* sobre lesões gástricas agudas induzidas por etanol absoluto. Os animais receberam por gavagem água (Ctr), pantoprazol (panto, 40 mg/kg), gel de goma guar a 5% (GG, 50 mg/mL) e galactomana de *Adenanthera pavonina* 5% (GA, 50 mg/mL). Os resultados são apresentados como média ± E. P. M (n =5/grupo). *Estatisticamente diferente do grupo de controle, $p < 0,05$ (ANOVA seguido do teste de Tukey).

A Figura 5 demonstra os estômagos representativos de cada grupo pré-tratado por 15 dias, e em seguida, submetidos às lesões gástricas induzidas pelo etanol.

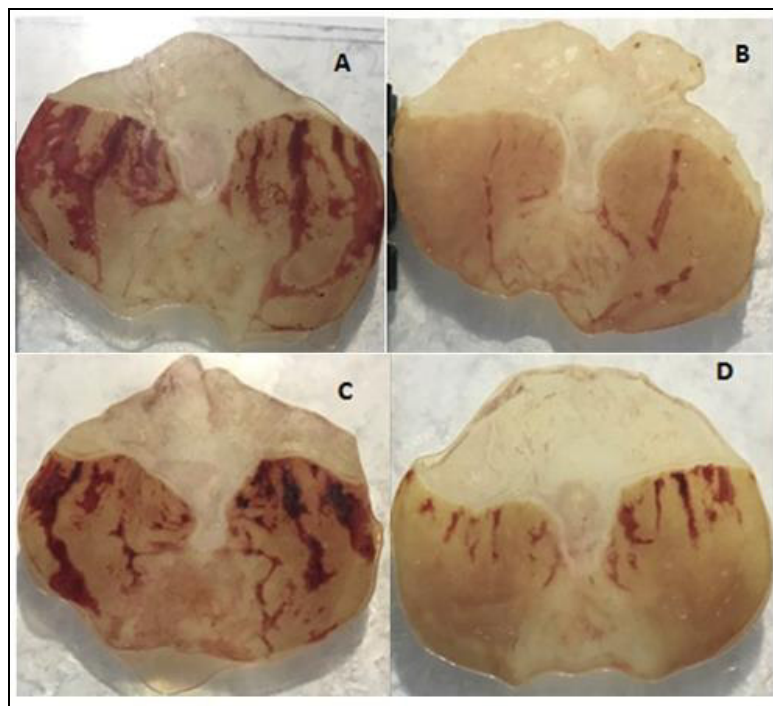


Figura 5: Efeito da galactomanana de *Adenantha pavonina* sobre a aparência macroscópica da mucosa gástrica em ratos submetidos a lesões gástricas induzidas pelo etanol. As imagens são representativas de grupos pré-tratados com água (A), pantoprazol (B, 40 mg/kg), goma guar a 5% (C, 50 mg/mL) e galactomanana de *Adenantha pavonina* 5% (D, 50 mg/mL).

Adicionalmente, ao longo de 15 dias de tratamento, foram avaliados parâmetros como ingestão hídrica, consumo de ração e massa corpórea, com a finalidade de verificar os possíveis efeitos da administração diária da galactomanana de *Adenantha pavonina* (Tabela 3).

Não houve diferença no consumo de água nos grupos tratado com pantoprazol, goma guar e galactomanana de *Adenantha pavonina* em relação ao grupo controle. Entretanto, com a administração da galactomanana de *Adenantha pavonina* observamos uma tendência a um menor consumo de água quando comparado aos demais grupos. Em relação ao consumo de ração, o grupo que

recebeu galactomanana de *Adenantha pavonina* apresentou um maior consumo de ração em relação ao grupo controle.

Os animais do grupo controle apresentaram maior ganho de peso (18,30 g). O grupo tratado com galactomanana de *Adenantha pavonina* apresentou uma tendência de menor ganho de massa corpórea (14,76 g), comparada ao grupo controle e ao grupo que recebeu goma guar (16,75 g). No entanto, foi observado um valor próximo ao encontrado para o grupo pantoprazol (13,26 g).

Tabela 3. Efeito da galactomanana de *Adenantha pavonina* sobre o consumo de água e ração e massa corpórea de ratos machos e fêmeas por 15 dias.

Parâmetros	Tratamento			
	Controle	pantoprazol	Goma guar	Galactomanana <i>Adenantha pavonina</i>
Consumo de água (mL)	28,50 ± 2,51	36,44 ± 3,76	28,33 ± 2,41	21,80 ± 2,38
Consumo de ração (g)	16,04 ± 0,19	15,58 ± 0,21	16,81 ± 0,63	20,25 ± 0,36*
Massa corpórea inicial (g)	260,90 ± 36,52	293,88 ± 38,31	272,95 ± 39,45	294,42 ± 32,52
Massa corpórea final (g)	279,20 ± 37,04	307,14 ± 38,52	289,70 ± 39,10	309,18 ± 36,51

Os resultados são apresentados como média ± E. P. M (n = 5/grupo).
*Estatisticamente diferente do grupo de controle, $p < 0,05$ (ANOVA seguido do teste de Tukey).

5.3 Atividade antioxidante *in vivo*

5.3.1 Determinação dos grupamentos sulfidrílicos (grupos –SH)

O nível de grupos –SH na mucosa gástrica dos animais do grupo controle (Ctr) foi de $49,80 \pm 5,18 \mu\text{g}$ de NP–SH/g de tecido. Os resultados mostram que, goma guar (GG, $48,24 \pm 4,84 \mu\text{g}$ de NP–SH/g de tecido) e pantoprazol (panto, $48,40 \pm 4,84 \mu\text{g}$ de NP–SH/g de tecido) não foram capazes de reverter a redução dos níveis de grupamentos sulfidrílicos promovida pelo etanol na mucosa e o grupo que recebeu o tratamento com a galactomanana de *Adenantha* (GA, $25,33 \pm 2,73 \mu\text{g}$

de NP-SH/g de tecido) apresentou uma redução significativa desse nível de grupamentos sulfidrílicos, como mostra a Figura 6. Ou seja, nenhum tratamento foi efetivo em aumentar os níveis de grupos-SH ou de reestabelecer o sistema antioxidante.

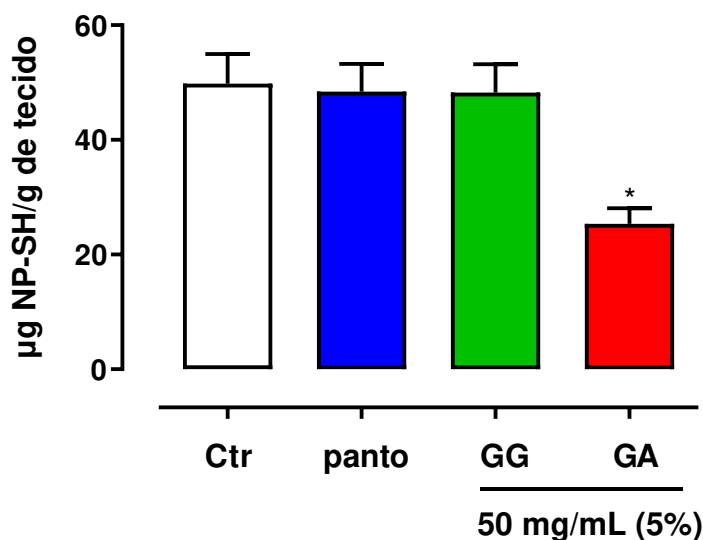


Figura 6: Efeito do pré-tratamento de galactomana de *Adenantha pavonina* sobre os níveis dos grupamentos sulfidrílicos na mucosa gástrica em ratos submetidos ao modelo de úlcera gástrica induzida por etanol. Os animais receberam por gavagem água (Ctr), pantoprazol (panto, 40 mg/kg), gel de goma guar a 5% (GG, 50 mg/mL) e galactomana de *Adenantha pavonina* a 5% (GA, 50 mg/mL) por 15 dias. Os resultados são apresentados como média \pm E. P. M. *Estatisticamente diferente do grupo de controle, $p < 0,05$ (ANOVA seguido do teste de Tukey).

5.3.2 Determinação da peroxidação lipídica (LPO)

O índice de peroxidação lipídica na mucosa gástrica dos ratos submetidos ao modelo de úlcera gástrica induzida por etanol foi determinado pela quantificação do malondialdeído (MDA) um produto resultado de peroxidação lipídica que reage com o ácido tiobarbitúrico. Verificou-se que nos animais do grupo controle (Ctr) a lesão induzida por etanol aumentou os níveis de malondialdeído ($157,90 \pm 15,29$ μ Mol MDA/g de tecido). Nos grupos que receberam o tratamento com goma de *Adenantha* (GA, $38,18 \pm 9,82$ μ Mol MDA/g de tecido), goma guar (GG, $57,93 \pm 28,97$ μ Mol MDA/g de tecido) e pantoprazol (panto, $27,63 \pm 10,74$ μ Mol MDA/g de

tecido) ocorreu uma redução significativa dos níveis de malondialdeído, como mostra a Figura 7.

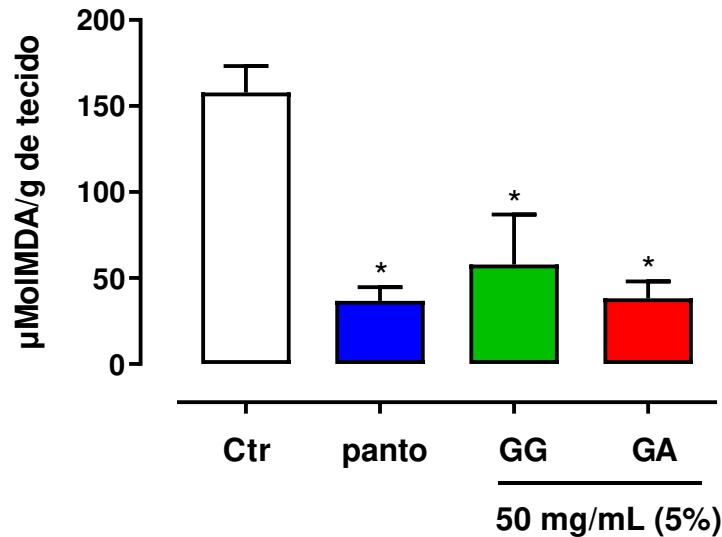


Figura 7: Efeito do pré-tratamento de galactomana de *Adenantha pavonina* sobre os níveis de malondialdeído da mucosa gástrica em ratos submetidos ao modelo de úlcera gástrica induzida por etanol. Os animais receberam por gavagem água (Ctr), pantoprazol (panto, 40 mg/kg), gel de goma guar a 5% (GG, 50 mg/mL) e galactomana de *Adenantha pavonina* a 5% (GA, 50 mg/mL) por 15 dias. Os resultados são apresentados como média ± E. P. M. *Estatisticamente diferente do grupo de controle, $p < 0,05$ (ANOVA seguido do teste de Tukey).

5.4 Análise histológica

Com o objetivo de avaliar o efeito do etanol sobre a mucosa gástrica foi realizada a análise histológica dos estômagos por coloração com HE e PAS. Nos animais do grupo controle, a coloração por HE revelou lesões gástricas com áreas de necrose, congestão de capilares sanguíneos, mucosa gástrica não preservada com esfoliação do epitélio colunar simples e edema em animais do grupo controle (Figura 8). Os estômagos de ratos tratados oralmente com galactomanana de *Adenantha pavonina* e goma guar também demonstraram áreas de necrose, congestão de capilares sanguíneos, mucosa gástrica não preservada com esfoliação do epitélio colunar simples e edema. Como já esperado, o pantoprazol confirmou sua ação gastroprotetora, apresentando apenas a mucosa gástrica com leves esfoliações focais do epitélio colunar simples.

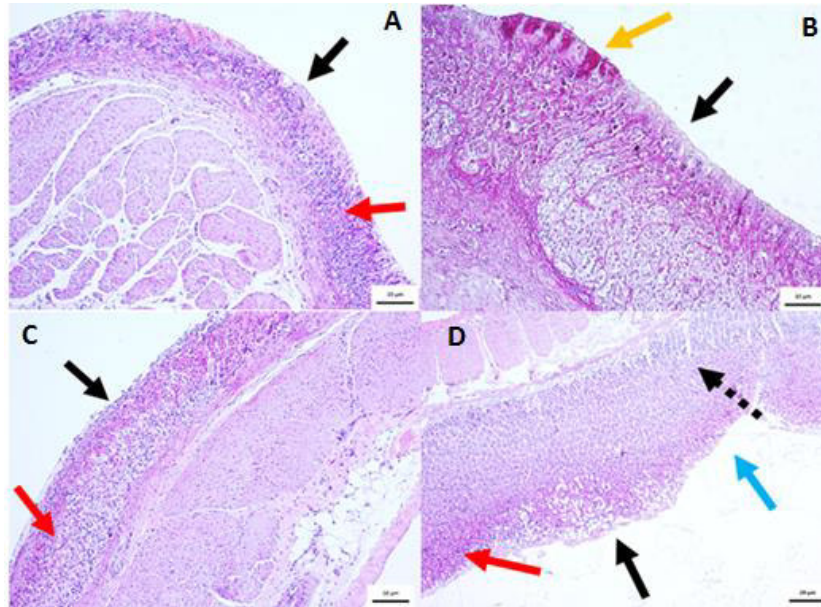


Figura 8: Efeito do tratamento com galactomanana de *Adenantha pavonina* L. nas lesões histopatológicas na lesão gástrica de ratos induzidas por etanol. As imagens são representativas das alterações patológicas coradas com HE de grupos pré-tratados com água (A), pantoprazol (B, 40 mg/kg), goma guar a 5% (C, 50 mg/mL) e galactomanana de *Adenantha pavonina* 5%(D, 50 mg/mL). A seta preta indica áreas de necrose, a seta amarela indica mucosa gástrica com leves esfoliações focais do epitélio colunar simples, a seta vermelha indica congestão de capilares sanguíneos, a seta azul indica mucosa gástrica com esfoliação do epitélio colunar simples e a seta tracejada indica edema.

5.5 Efeito cicatrizante da galactomanana de *Adenantha pavonina* na úlcera gástrica crônica induzida por ácido acético

Os efeitos da gastroproteção do tratamento com galactomanana de *Adenantha pavonina*, gel de goma guar e pantoprazol em úlcera gástrica induzidas por ácido acético são mostrados na Figura 9. O grupo que recebeu água como tratamento apresentou lesões na mucosa gástrica com área de $112,7 \pm 19,44 \text{ mm}^2$. É possível observar que a área ulcerada dos grupos que receberam a galactomanana de *Adenantha pavonina* (GA, $54,85 \pm 17,35 \text{ mm}^2$) e o gel da goma guar (GG, $53,84 \pm 6,865 \text{ mm}^2$) apresentaram uma diminuição da área ulcerada quando comparada ao grupo controle (Ctr), embora esta diminuição não tenha sido estatisticamente significativa. O grupo tratado com pantoprazol apresentou uma diferença significativa (panto, $15,46 \pm 5,93 \text{ mm}^2$) na proteção da mucosa gástrica contra lesões induzida por ácido acético.

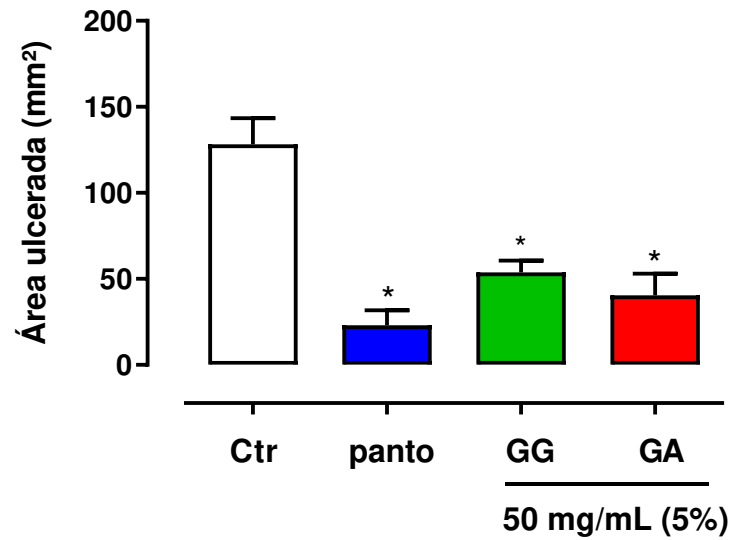


Figura 9: Efeito do tratamento com galactomana de *Adenantha pavonina* L. sobre úlceras gástricas induzidas por ácido acético. Os animais receberam por gavagem água (Ctr), pantoprazol (panto, 40 mg/kg), gel de goma guar a 5% (GG, 50 mg/mL) e galactomana de *Adenantha pavonina* 5% (GA, 50 mg/mL). Os resultados são apresentados como média \pm E. P. M (n = 5/grupo). *Estatisticamente diferente do grupo de controle, $p < 0,05$ (ANOVA seguido do teste de Tukey).

Um estômago representativo de cada grupo, após serem submetido à ulceração gástrica por ácido acético e tratado por 15 dias é demonstrado na Figura 10.

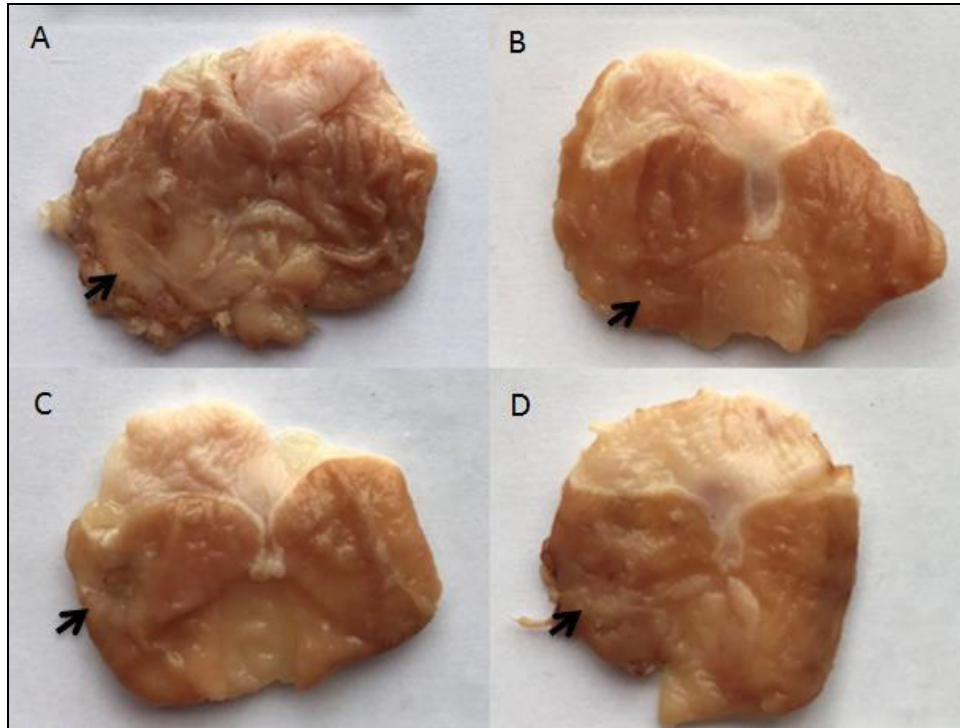


Figura 10: Efeito da galactomanana de *Adenantha pavonina* L. sobre a aparência macroscópica da mucosa gástrica em ratos submetidos a lesões gástricas induzidas por ácido acético. As imagens são representativas de grupos tratados com água (A), pantoprazol (B, 40 mg/kg), goma guar a 5% (C, 50 mg/mL) e galactomanana de *Adenantha pavonina* a 5% (D, 50 mg/mL). As setas indicam as áreas ulceradas.

5.6 Motilidade gastrointestinal

5.6.1 Esvaziamento gástrico e trânsito intestinal

Na avaliação do esvaziamento gástrico foi observado que a concentração do marcador vermelho de fenol retido no estômago dos animais do grupo controle foi de $3,36 \pm 0,64 \mu\text{g/mL}$, e que não houve diferença no esvaziamento gástrico dos animais tratados com o gel de goma guar ($2,50 \pm 0,80 \mu\text{g/mL}$). Nos animais tratados com a galactomanana extraída de *Adenantha pavonina* foi observada uma maior concentração do marcador vermelho de fenol ($5,90 \pm 0,8 \mu\text{g/mL}$), o que poderia

refletir no retardo do esvaziamento gástrico, entretanto, esta redução quando comparada ao grupo controle, não foi estatisticamente significativa (Figura 10 A).

Na avaliação do trânsito intestinal, à distância percorrida pelo marcador vermelho de fenol em relação ao comprimento total do intestino delgado no grupo controle foi de $75,48 \pm 4,31\%$. Já nos tratados com gel de goma guar ($62,34 \pm 2,36\%$) ou galactomana extraída de *Adenantha pavonina* ($59,22 \pm 1,72\%$) houve um retardo significativo do trânsito intestinal, por apresentarem menor extensão percorrida pelo marcador quando comparado ao grupo controle (Figura 10 B). A atropina, um antagonista muscarínico, reduziu tanto a taxa de esvaziamento gástrico ($20,04 \pm 0,50 \mu\text{g/mL}$) quanto o trânsito intestinal ($44,57 \pm 3,05\%$), quando comparado ao grupo controle.

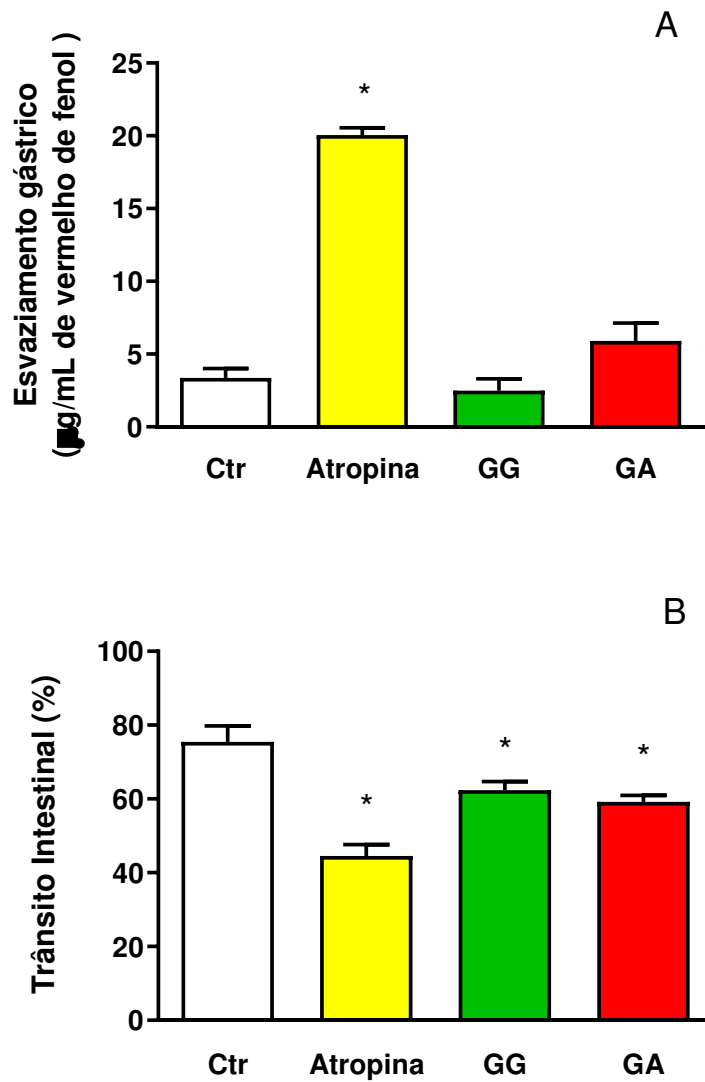


Figura 11: Efeito da galactomanana de *Adenantha pavonina* no esvaziamento gástrico (A) e trânsito intestinal (B). Os animais receberam por gavagem água (Ctr), gel de goma guar a 5% (GG, 50 mg/mL) ou galactomana de *Adenantha pavonina* a 5% (GA, 50 mg/mL) e por via subcutânea atropina (atropina, 3 mg/kg). Os resultados são expressos como média \pm E.P.M. ($n = 5$ /grupo). *Estatisticamente diferente do grupo de controle, $p < 0,05$ (ANOVA seguido do teste de Tukey).

6 DISCUSSÃO

As úlceras gástricas atingem pessoas de diferentes faixas etárias e está se tornando cada vez mais reconhecida como problema de saúde significativo (AZARI, KHEIRANDISH, SHOJAEPOUR, 2014). Estudos que utilizem galactomananas para esse fim são raros, no entanto, o efeito protetor das fibras no trato gastrointestinal já foi relatado na literatura. Galactomananas, como a goma guar, já foram relatadas com possível efeito gastroprotetor (MAGRI et al., 2007).

Na medicina popular, a espécie *Adenantha pavonina* tem sido usada contra uma série de doenças que incluem diabetes, distúrbios lipídicos, diarreias, hemorragias estomacais e anti-inflamatório (MUJAHID, 2016). Com isso, este estudo investigou o efeito gastroprotetor da *Adenantha pavonina* em ratos.

Em relação a composição centesimal, nossos resultados apresentaram valores inferiores ao apresentado por Silva et al. (2017), que utilizando a galactomanana de *Adenantha pavonina* encontraram para o teor de cinzas e proteínas ($0,90 \pm 0,0$ e $0,26 \pm 0,0$ g/100g, respectivamente), e para lipídios encontraram valor sete vezes maior que o encontrado no presente estudo ($18,97 \pm 0,83$ g). Quanto ao teor de carboidratos ($73,30 \pm 0,47$ g) os valores referidos por este mesmo autor foram inferiores. Entretanto, Silva et al. (2017), não verificou valores de umidade

Comparando com os resultados do estudo de Peixoto (2017), que utilizou as sementes *in natura* de *Adenantha pavonina*, foram encontrados para o teor de umidade valor médio de $11,80 \pm 0,48$ semelhante ao encontrado na análise da galactomanana de *Adenantha pavonina*. A galactomanana é obtida através do endosperma que tem como principais funções, absorver água, em quantidade até 10 vezes superior à sua massa, efeito este destinado à defesa das plantas jovens contra o estresse hídrico e para reserva energética (BUCKERIDGE, 2010), logo, é possível associar os altos valores encontrados por Peixoto (2017) para umidade da semente *in natura* e no atual estudo para a galactomanana de *A. pavonina* a essa função do endosperma.

Dentre os fatores que podem influenciar estas diferenças na análise centesimal estão à fonte do polissacarídeo, o grau de maturação das sementes, local de cultivo, condições do processo de extração e metodologia empregada na

purificação da galactomanana (CERQUEIRA et al., 2009). O valor de cinzas reflete o nível de adulteração dos polímeros naturais, normalmente composta de carbonatos, fosfatos, silicatos e sílica. O baixo valor de cinzas e proteínas encontrado pode indicar baixos níveis de contaminação na amostra de galactomanana de *Adenantha pavonina* (MITTAL; MATTU; KAUR, 2016).

A metodologia comumente utilizada para lesão gástrica aguda consiste na indução da lesão e após uma hora recebem o agente lesivo, no entanto, não foi possível observar efeitos através do estudo piloto, para isso seguimos a metodologia de Ritbi et al. (2015), que consistia em avaliar o possível efeito gastroprotetor da galactomana de *Adenantha pavonina* em ratos tratados previamente por 15 dias consecutivos antes da indução de lesão gástrica aguda por etanol.

O etanol como agente indutor da úlcera pode resultar na erosão da mucosa gástrica, dano vascular e lesões gástricas, esses efeitos podem ser associados a distúrbios no equilíbrio entre fatores protetores e agressivos da mucosa gástrica (CHANG et al., 2015). O etanol promove o estresse oxidativo, tanto pela maior formação de espécies reativas de oxigênio como pela depleção das defesas oxidativas na célula (MEI et al., 2012).

Os resultados obtidos apontam que o grupo que recebeu o pré-tratamento com a galactomana de *Adenantha pavonina* apresentou significativa gastroproteção em relação ao grupo controle, no qual os animais não receberam tratamento. Ritbi et al. (2015), evidenciaram a proteção gastrointestinal em animais que receberam pré-tratamento com diferentes concentrações do extrato aquoso da semente de *Ceratonia siliqua* L. (Alfarroba) por 15 dias. A alfarroba é uma das quatro principais fontes de galactomana, além de possuir considerável importância industrial, assim como a goma guar (PRAJÂPATI et al., 2013). A literatura relata que as fibras solúveis protegem significativamente contra lesões gástricas induzidas pelo etanol, devido à formação rápida de géis, que em contato com a mucosa gástrica, pode impedir a ação local do etanol (FIGLER, SZABÓ, MÓZSIK, 1999).

A goma guar, fonte de fibra solúvel é uma galactomanana já muito utilizada na indústria têxtil, de alimentos, produtos farmacêuticos, entre outras, como um agente construtor de viscosidade e ligante de água (THOMBAREA et al., 2016). No presente estudo, o grupo pré-tratado com o gel de goma guar não apresentou

gastroproteção efetiva. Resultado diferente do observado por Magri et al. (2007) utilizando a goma guar, foi possível observar uma redução das lesões na mucosa induzidas por etanol de 67,8%. Entretanto, vale ressaltar que esse efeito pode ser associado à forma em que o protocolo foi conduzido e a diferente concentração administrada aos animais. Magri et al. (2007) administraram a goma guar uma única vez na concentração de 160 mg/mL, antes do experimento da indução da lesão gástrica aguda por etanol, enquanto no presente estudo foi realizado um pré-tratamento, por um período de 15 dias, com gel de goma guar na concentração de 50 mg/mL.

Devido a uma preocupação quanto à toxicidade das plantas medicinais quando utilizadas para o tratamento de patologias, observamos possíveis efeitos que poderiam surgir com a administração oral da galactomanana de *Adenantha pavonina* por dias consecutivos. Ao longo do experimento não foram observadas alterações clínicas e comportamentais nos animais tratados por 15 dias.

No entanto, os animais que receberam o pré-tratamento com a galactomanana da *Adenantha pavonina* tiveram controle no ganho de peso, esse fato pode ser explicado pela capacidade das fibras solúveis de formar um gel viscoso capaz de diminuir o trânsito intestinal, bem como digestão e absorção diminuída de nutrientes, mecanismos esses responsáveis, dentre outros, que podem ser atribuído a esse menor ganho de peso.

Em relação à atividade antioxidante *in vivo*, foi observado que os grupamentos sulfidrílicos participam da proteção da mucosa pela ligação a radicais livres, atuando como um antioxidante e, por formar pontes de dissulfeto entre as subunidades do muco de maneira a impedir a sua dissociação, deixando-o menos hidrofílico (CERQUEIRA, 2012). O papel gastroprotetor dos grupamentos sulfidrílicos presente na mucosa e em enzimas que participam do sistema antioxidante, já foi observado em diversos modelos de indução de úlcera, os quais são possíveis observar a depleção destes compostos oxidantes (POTRICH et al., 2010).

As espécies reativas de oxigênio são geradas a partir do processo inflamatório e iniciam uma cascata de reações que resulta na peroxidação lipídica e morte celular. Os compostos sulfidrílicos são capazes de se ligar aos radicais livres

resultantes deste processo inflamatório, protegendo assim, a mucosa gástrica (ROCHA et al., 2011).

Embora não tenhamos avaliado os níveis basais de grupamento sulfidrílicos em um grupo não ulcerado, podemos constatar que o tratamento com a galactomanana de *Adenantha pavonina* não foi efetivo em aumentar os níveis de grupamentos sulfidrílicos, principalmente quando comparado ao grupo que recebeu pantoprazol e a goma guar, não havendo possível relação dessa substância antioxidante com o efeito gastroprotetor da galactomanana. Estudos que demonstram esse mecanismo utilizando galactomananas são escassos.

No entanto, Pandian et al. (2002) observou, através da análise do muco gástrico após lesão por etanol em ratos tratados com galactomanana de *Trigonella foenum graecum* (feno-grego), que as atividades da concentração de grupamentos sulfidrílicos não-proteicos foram reestabelecidas quando comparado ao grupo não ulcerado. Já Helmy (2011), utilizando o extrato aquoso das sementes de feno grego, rico em galactomanana, observou o aumento dos grupamentos sulfidrílicos na mucosa, inibindo assim as úlceras induzidas por AINEs

Ainda sobre atividade antioxidante *in vivo*, foi observado que os grupos que receberam tratamento influenciaram na formação de radicais livres, causando diminuição no índice de peroxidação lipídica. O malondialdeído, um produto da peroxidação lipídica é utilizado com indicativo de dano tecidual dependente de ROS (espécies reativas de oxigênio) e quanto maior for a sua concentração maior será o nível substâncias que reagem ao ácido tiobarbitúrico, indicando o aumento da peroxidação lipídica (KWIECIEN et al., 2014). Em nosso estudo, o grupo que recebeu pré-tratamento por 15 dias com a galactomanana de *Adenantha pavonina* apresentou capacidade de reduzir os níveis de MDA. Corroborando com o nosso resultado, Pandian et al. (2002), utilizando o muco gástrico de estômagos de rato lesionados por etanol, observou um nível significativamente mais baixo de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) no grupo tratado com galactomanana de feno-grego (*Trigonella foenum graecum*).

Em relação à análise histológica, a coloração com hematoxilina/eosina (HE) é utilizada para identificar regeneração da camada da mucosa, infiltrações de células inflamatórias e edemas na mucosa (CHEN et al., 2015). E a coloração

histoquímica por Ácido Periódico de Schiff (PAS) é utilizada para determinar a presença de macromoléculas encontradas no muco, como glicoproteínas, proteoglicanos e glicogênio, que protegem a mucosa gástrica (SILVA et al., 2015).

No presente estudo, embora tenha sido observado macroscopicamente a gastroproteção com o tratamento de galactomanana de *Adenantha pavonina*, microscopicamente, esse tratamento não foi capaz de impedir as alterações histológicas promovidas pelo etanol. Este efeito pode ser explicado pelo caráter gelatinoso da galactomanana de *Adenantha pavonina*, que promove a proteção da mucosa pela formação de uma barreira mecânica no estômago, além disso, outros fatores podem ser atribuídos como seus efeitos sobre a viscosidade e neutralização da acidez gástrica (teste não realizado neste estudo) (RAMASUBRAMANIJARAJA; NIRANJAN BABU, 2011).

Ritbi et al. (2015), percebeu que os animais que receberam pré-tratamento com diferentes concentrações do extrato aquoso da semente de *Ceratonía siliqua* L. (Alfarroba) por 15 dias e em seguida tiveram a lesão induzida por álcool, tiveram uma redução significativa das alterações histopatológicas induzidas pela intoxicação alcoólica aguda, de modo dose dependente. Já Pandian et al. (2002), utilizando um extrato de feno grego, rico em galactomanana, através da análise histológica com coloração HE, foi possível observar que a quantidade de muco e a composição glicoproteica estavam próximas do normal, além disto, o extrato conseguiu prevenir hiperemia e edema da mucosa. Figer et al. (2017), também utilizando um extrato de feno grego, observou através da coloração HE em tecido de estômagos de ratos com lesão induzida por etanol, uma redução significativa no grau de degeneração, necrose e inflamação.

O modelo experimental de úlceras gástricas crônicas induzidas pelo ácido acético produz úlceras semelhantes às úlceras gástricas humanas, tanto em características patológicas, quanto aos mecanismos de cicatrização. (OKABE AMAGASE, 2005). Os danos causados pelo ácido acético penetram à mucosa e camada submucosa, chegando a atingir a camada muscular. Essas úlceras tornam-se crônicas dentro de 2 a 3 dias e cicatrizam completamente dentro de 2 a 3 semanas sem perfuração ou penetração nos órgãos adjacentes (YU et al., 2015). A úlcera gástrica induzida por ácido acético se inicia com a lesão vascular e a necrose

isquêmica logo após o ácido entrar em contato com a mucosa (OKABE AMAGASE, 2005). É possível que a administração de polissacarídeos pécticos nos animais do grupo que recebeu a galactomanana de *Adenantha pavonina* tenha possibilitado a proteção da camada mucosa contra radicais livres ou danos na mucosa induzida pelo ácido. No presente estudo foi observada a tendência de proteção da galactomanana de *Adenantha pavonina* na mucosa gástrica contra ulcerações. Manjegowda, Rajagopal e Dharmesh (2017), observaram que o tratamento com opolissacarídeo pécticode *Nigella sativa* por 10 dias demonstrou capacidade de cura de 85% quando comparado ao grupo controle em úlceras induzidas por ácido acético.

O aumento da viscosidade da matriz alimentar pode ocasionar distensão estomacal e retardo do esvaziamento gástrico (RASOAMANANA et al., 2013; KRISTENSEN, JENSEN, 2011), com redução do fluxo pela válvula pilórica, sobretudo quando as fibras viscosas são ingeridas em maiores quantidades (RAO, 2016), e o aumento da viscosidade do conteúdo intestinal, resultando em diminuição da motilidade intestinal (RASOAMANANA et al., 2013; KRISTENSEN, JENSEN, 2011).

Considerando capacidade das fibras solúveis de formar soluções viscosas no conteúdo gastrointestinal (HIGHAM e READ, 1992) e para esclarecer a ação farmacológica da galactomanana de *Adenantha pavonina* sobre a motilidade gastrointestinal, foram examinados seus efeitos no esvaziamento gástrico e na motilidade do intestino delgado em ratos. Embora vários estudos tenham correlacionado a formação de úlceras gástricas como esvaziamento gástrico e a motilidade gástrica, os dados ainda não estão claros (FÜLÖP et al., 2005).

Embora a espécie *Adenantha pavonina* seja fonte de fibras solúvel, o tratamento oral com a galactomanana de *Adenantha pavonina* não exerceu nenhuma influência sobre o esvaziamento gástrico, mas foi capaz de diminuir a motilidade intestinal. A atropina, um antagonista muscarínico utilizado como padrão promoveu, como esperado, inibição da motilidade gastrointestinal em ratos.

Quanto à motilidade gastrointestinal Tan et al. (2017) descreve que a suplementação de fibra solúvel com goma guar na dieta de ratos, tem a capacidade de aumentar o potencial de ligação do bolo alimentar à água e induzir a formação de

géis, gerando diminuição da retenção gastrintestinal, pois as propriedades físico-químicas da fibra alimentar podem alterar a fisiologia digestiva. Tal efeito corrobora com o presente estudo que utilizou as galactomanana de *Adenantha pavoninae* a goma guar, como fontes de fibras solúveis, e foi possível observar diminuição do trânsito intestinal em ratos.

Este é o primeiro relato que estabelece alguns dos mecanismos de ação envolvidos nos efeitos gastroprotetores da galactomanana de *Adenantha pavonina* e suas propriedades cicatrizantes da úlcera.

7 CONCLUSÃO

Este estudo indicou que o consumo prévio e diário de galactomanana de *Adenantha pavonina* por 15 dias consecutivos conseguiu proteger a mucosa gástrica contra lesões induzidas por etanol, bem como apresentou capacidade antioxidante *in vivo*, através da redução dos níveis de peroxidação lipídica. Além disso, a galactomanana de *Adenantha pavonina* apresentou uma possível ação cicatrizante sob a mucosa gástrica previamente já ulcerada, entretanto não tão expressiva quanto modelo de úlcera aguda com a realização do pré-tratamento

O que nos permite sugerir que a suplementação diária com a galactomanana de *Adenantha pavonina*, fonte de fibra solúvel, pode ser eficaz na proteção contra lesões gástricas e ajudar na cicatrização de úlceras já pré-estabelecidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEDAPO, A. D. et al. Blood pressure lowering effect of *Adenanthera pavonina* seed extract on normotensive rats. **Records of Natural Products**, v. 3, n. 2, p. 82-89, 2009.

AIHARA, E. et al. Epithelial regeneration after gastric ulceration causes prolonged cell-type alterations. **Cellular and molecular gastroenterology and hepatology**, v. 2, n. 5, p. 625-647, 2016.

ALDOORI, W. H. et al. Prospective study of diet and the risk of duodenal ulcer in men. **American journal of epidemiology**, v. 145, n. 1, p. 42-50, 1997.

ARA, A. et al. Anti-inflammatory activity of *Adenanthera pavonina* L., Fabaceae, in experimental animals. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 6, p. 929-932, 2010.

AZARI, O., KHEIRANDISH, R., SHOJAEPOUR, S. Protective effect of fenugreek seeds (*Trigonella foenum graecum*) extract against experimental gastric ulcer in rats. **Comparative Clinical Pathology**, v. 23, n. 6, p. 1743-1748, 2014.

AZERO, E.G.; ANDRADE, C.T. Testing procedures for galactomannan purification. **Polymer Testing**, v. 21, pp. 551-556, 2002.

BARKUN, A.; LEONTIADIS, G. Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. **The American journal of medicine**, v. 123, n. 4, p. 358-366, 2010.

BEBER, A. P. **Avaliação pré-clínica da atividade gastroprotetora do extrato hidroalcoólico das folhas de *bauhinia curvula benth***, 2017. Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa De Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica da Universidade Do Vale Do Itajai.

BERNAUD, F. S. R; RODRIGUES, T. C. Dietary fiber: adequate intake and effects on metabolism health. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, n. 6, p. 397-405, 2013.

BIGHETTI, A. É; ANTÔNIO, M. A; DE CARVALHO, J. E. Regulação e modulação da secreção gástrica. **Revista de Ciências Médicas**, v. 11, n. 1, 2012

BRAGA, L. L. B. C. et al. Fundamentos da Fisiopatologia da Úlcera Péptica e do Câncer Gástrico. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica. São Paulo: Blucher**, p. 731-750, 2016.

BRAGA, M. P; DA SILVA, C. B; ADAMS, A. I Horn. Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica. **Saúde (Santa Maria)**, v. 37, n. 2, p. 19-32, 2011.

BUCKERIDGE, M. S. Seed cell wall storage polysaccharides: models to understand cell wall biosynthesis and degradation. **Plant Physiology**, v. 154, n. 3, p. 1017-1023, 2010.

BURITI, F. C. et al. Characterization of partially hydrolysed galactomannan from *Caesalpinia pulcherrima* seeds as a potential dietary fiber. **Food Hydrocolloids**, v. 35, p. 512-521, 2014.

CALOU, I. B. F.; et al. A atividade gastroprotetora da *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium*. **Revista Saúde & Ciência Online**, v. 3, n. 2, p. 33-42, 2014.

CARVALHO, M. M. C. M. **Úlcera péptica**. 2013. Tese de Doutorado. [sn].

CERQUEIRA, G. S.; et al. Effects of hecogenin and its possible mechanism of action on experimental models of gastric ulcer in mice. **European journal of pharmacology**, v. 683, n. 1-3, p. 260-269, 2012.

CERQUEIRA, M. I. A. et al. Extraction, purification and characterization of galactomannans from non-traditional sources. **Carbohydrate polymers**, v. 75, n. 3, p. 408-414, 2009.

CHAN, F. K. L; LEUNG, W. K. Peptic-ulcer disease. **The Lancet**, v. 360, n. 9337, p. 933-941, 2002.

CHANG, X. et al. Protective activity of salidroside against ethanol-induced gastric ulcer via the MAPK/NF- κ B pathway in vivo and in vitro. **International immunopharmacology**, v. 28, n. 1, p. 604-615, 2015.

CHEN, H. et al. Protective effects of pogostone from *Pogostemonis Herba* against ethanol-induced gastric ulcer in rats. **Fitoterapia**, v. 100, p. 110-117, 2015.

FERREIRA, M. R. N.; NOBREZA, N. D; DE SOUSA, J. A. Estudo comparativo dos inibidores da bomba de prótons no tratamento de úlceras gástricas induzidas por etanol em *Mus musculus*. **Revista Interdisciplinar**, v. 9, n. 4, p. 12-19, 2016.

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

FIGLER, M., SZABÓ, I., MÓZSIK, G. Effects of pectin-induced passive linkage of gastric H⁺ on the gastric acid secretion and on the development of ethanol-and salicylate-induced gastric mucosal lesions in rats. **Journal of Physiology-Paris**, v. 93, n. 6, p. 495-499, 1999.

FÜLÖP, K. et al. Characterisation of α 2-adrenoceptor subtypes involved in gastric emptying, gastric motility and gastric mucosal defence. **European journal of pharmacology**, v. 528, n. 1-3, p. 150-157, 2005.

GODOI, A. M. et al. Characterization and Antiherpetic Activity of Native and Chemically Sulfated Polysaccharide from *Adenantha pavonina*. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 16, p. 1024-1031, 2015

GOODLAD, R. A.; RANCLIFFE, B.; LEE, C.; WRIGHT, N. Dietary fiber and the gastrointestinal tract: differing trophic effects on muscle and mucosa of the stomach, small intestine and colon. **European journal of clinical nutrition**, v. 49 (Suppl 3), p. 178 – 181, 1995.

HELMY, H. M. et al. Study the effect of fenugreek seeds on gastric ulcer in experimental rats. **World J Dairy Food Sci**, v. 6, n. 2, p. 152-158, 2011.

HIGHAM, S. E.; READ, N. W. The effect of ingestion of guar gum on ileostomy effluent. **British journal of nutrition**, v. 67, n. 1, p. 115-122, 1992.

HUAMÁN, Oscar et al. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de Bixa orellana (achiote), en ratas. In: **Anales de la Facultad de Medicina**. UNMSM. Facultad de Medicina, p. 97-102, 2009..

HUNT, R. H. et al. The stomach in health and disease. **Gut**, v. 64, n. 10, p. 1650-1668, 2015.

HUSSAIN, N.; NARRA, N. Peptic ulcer. **InnovAiT**, v. 7, n. 7, p. 404-412, 2014.

JESUS, N. Z. T. de et al. Levantamento etnobotânico de plantas popularmente utilizadas como antiúlcera e antiinflamatórias pela comunidade de Pirizal, Nossa Senhora do Livramento-MT, Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 1A, p. 130-139, 2009.

KEMPENICH, J. W.; SIRINEK, K. R. Acid Peptic Disease. **Surgical Clinics**, v. 98, n. 5, p. 933-944, 2018

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M.L.; MELLO, J.C.P. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Maringá, V. 30, n.3, p. 241-248, jul. 2009.

KONG, F.; SINGH, R. P. Disintegration of solid foods in human stomach. **Journal of food science**, v. 73, n. 5, p. R67-R80, 2008.

KRISTENSEN M., JENSEN M. G., “Dietary fibres in the regulation of appetite and food intake. Importance of viscosity,” **Appetite**, vol. 56, no. 1, pp. 65–70, Feb. 2011.

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. **J Physiol Pharmacol**, v. 65, n. 5, p. 613-622, 2014.

LAINE, L.; TAKEUCHI, K.; TARNAWSKI, A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. **Gastroenterology**, v. 135, n. 1, p. 41-60, 2008.

LANAS, A.; CHAN, F. K. Peptic ulcer disease. **The Lancet**, v. 390, n. 10094, p. 613-624, 2017.

LUNDBERG, J. O.; WEITZBERG, E.; GLADWIN, M. T. The nitrate–nitrite–nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. **Nature reviews Drug discovery**, v. 7, n. 2, p. 156, 2008

MAGRI, L. D. P. et al. Dietary fibers prevent ethanol and nonsteroidal anti-inflammatory drug–induced gastric mucosal damage in rats. **Nutrition Research**, v. 27, n.2, p.109-112, 2007.

MALFERTHEINER, P.; CHAN, F. K. L.; MCCOLL, K. E. L. “Peptic ulcer disease”. **Lancet**, v. 374, p. 1449-61, 2009.

MANJEGOWDA, S. B.; RAJAGOPAL, H.; DHARMESH, S. M. Polysaccharide of Black cumin (*Nigella sativa*) modulates molecular signaling cascade of gastric ulcer pathogenesis. **International journal of biological macromolecules**, v. 101, p. 823-836, 2017.

MARQUES, F. D. et al. Método por titulação ácido-base para o controle analítico da matéria-prima pantoprazol sódico sesquidratado. **Rev. Bras. Farm**, v. 89, n. 1, p. 35-38, 2008.

MEI, X., XU, D., XU, S., ZHENG, Y., XU, S. Novel role of Zn (II)–curcumin in enhancing cell proliferation and adjusting proinflammatory cytokine-mediated oxidative damage of ethanol-induced acute gastric ulcers. **Chemico-biological interactions**, v. 197, n. 1, p. 31-39, 2012.

MENEGUELLI, A. Z. et al. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos na saúde pública brasileira. **Revista Enfermagem e Saúde Coletiva-REVESC**, v. 1, n. 1, 2018.

MITTAL, N.; MATTU, P.; KAUR, G. Extraction and derivatization of *Leucaena leucocephala* (Lam.) galactomannan: Optimization and characterizati **International journal of biological macromolecules**, v. 92, p. 831-841, 2016.

MORIMOTO, Y., et al. Effects of the new anti-ulcer agent KB-5492 on experimental gastric mucosal lesions and gastric mucosal defensive factors, as compared to those of teprenone and cimetidine. Japanese **Journal of Pharmacology**, v. 57, p. 495-505, 1991.

MUDGIL, D., BARAK, S., & KHATKAR, B. S. Guar gum: processing, properties and food applications—a review. **Journal of food science and technology**, v. 51, n. 3, p. 409-418, 2014.

MUJAHID, M.; SIDDIQUI, H.H.; HUSSAIN, A.; HUSSAIN, S. Hepatoprotective effects of *Adenantha pavonina* (Linn.) against anti-tubercular drugs-induced hepatotoxicity in rats. **Pharmacognosy Journal**, 5, 286-290, 2013.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissue by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95 (2), p. 351-358, 1979.

OKABE, S.; AMAGASE, K. An Overview of Acetic Acid Ulcer Models—The History and State of the Art of Peptic Ulcer Research—. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 28, n. 8, p. 1321-1341, 2005..

OLAJIDE, O. A. et al. Anti-inflammatory studies on *Adenantha pavonina* seed extract. **Inflammopharmacology**, v. 12, n. 2, p. 196-201, 2004.

OPPONG, P. et al. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcers. **Medicine**, v. 43, n. 4, p. 215-222, 2015.

ORLANDO, L. A.; LENARD, L.; ORLANDO, R. C. Chronic hypergastrinemia: causes and consequences. **Digestive Diseases Sciences**, v. 52, p. 2482–2489, 2007.

PANDHARE, R. B. et al. Anti-hyperglycaemic and lipid lowering potential of *Adenantha pavonina* Linn. in streptozotocin induced diabetic rats. **Oriental pharmacy and experimental medicine**, v. 12, n. 3, p. 197-203, 2012.

PANDIAN, R. S.; ANURADHA, C. V.; VISWANATHAN, P. Gastroprotective effect of fenugreek seeds (*Trigonella foenum graecum*) on experimental gastric ulcer in rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 81, n. 3, p. 393-397, 2002.

PANEGASSI, V. R., SERRA, G. E., BUCKERIDGE, M. S. Potencial tecnológico do galactomanano de sementes de feveiro (*Dimorphandra mollis*) para uso na indústria de alimentos. . **Food Science and Technology (Campinas)**, v. 20, n. 3, Campinas Sept./Dec. 2000.

PARK, J.H. et al. *Ganoderma lucidum* pharmacopuncture for the treatment of acute gastric ulcers in rats. **Journal of pharmacopuncture**, v. 17, n. 3, p. 40, 2014.

PEIXOTO, N. M. et al. Obtenção de compostos bioativos a partir das sementes de *Adenantha pavonina* L. utilizando extração assistida por enzimas. 2017. Dissertação de Mestrado. Apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos na Universidade Estadual de Campinas.

POSSENTI, A. et al. Atividade antiulcerogênica e mecanismo de ação de alimento fermentado à base de trigo e soja utilizado como alimento funcional. **GED gastroenterologia e endoscopia digestiva**, v. 30, n. 4, p. 125-131, 2011.

POTRICH, F. B. **Atividade gastroprotetora do extrato bruto hidroalcoólico da *Achillea millefolium* L.**, 2009. . Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa De Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal Do Paraná.

POTRICH, F. B. et al. Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic extract of *Achillea millefolium* L.: involvement of the antioxidant system. **Journal of ethnopharmacology**, v. 130, n. 1, p. 85-92, 2010.

PRAJAPATI, V. D. et al. Galactomannan: a versatile biodegradable seed polysaccharide. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 60, p. 83-92, 2013.

RAMASUBRAMANARAJA, R.; NIRANJAN BABU, M. Peptic ulcer and phytochemistry: an overview. **Journal of Pharmacy Research**, v. 4, n. 1, p. 156-160, 2011.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale's pharmacology**. Elsevier Health Sciences, 2014.

RASOAMANANA, R., EVEN P. C., DARREN. L, D. TOMÉ, FROMENTIN G. Dietary fibers reduce food intake by satiation without conditioned taste aversion in mice. **Physiology & behavior**, v. 110, p. 13-19, 2013.

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.

RIBEIRO, A. R. S. et al. Gastroprotective effects of thymol on acute and chronic ulcers in rats: the role of prostaglandins, ATP-sensitive K⁺ channels, and gastric mucus secretion. **Chemico-biological interactions**, v. 244, p. 121-128, 2016.

RITBI, K. et al. Gastroprotective effect of carob (*Ceratonia siliqua* L.) against ethanol-induced oxidative stress in rat. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 15, n. 1, p. 292, 2015.

ROCHA, N. F. M .et al. (-)- α -Bisabolol-induced gastroprotection is associated with reduction in lipid peroxidation, superoxide dismutase activity and neutrophil migration. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 44, n. 4, p. 455-461, 2011

RODRIGO, S.K., JAYASINGHE, U.L.B., BANDARA, B.M.R. Antifungal, antioxidant and cytotoxic activity of *Acronychiapedunculata* and *Adenantha pavonina*. In: **Proceedings of the Peradeniya University Research Sessions**, Sri Lanka, v. 12, p. 94-95, 2007.

RODRIGUES, A. P. D. C. et al. Tratamentos para superação da dormência de sementes de *Adenantha pavonina* L. **Revista Árvore**, v. 33, n. 4, p. 617-623, 2009.

ROGERIO, A. P. et al. Anti-inflammatory effects of *Lafoesia pacari* and ellagic acid in a murine model of asthma. **European Journal of Pharmacology**, v. 580, n. 1-2, p. 262-270, 2008.

ROGERIO, A. P. et al. Anti-inflammatory, analgesic and anti-oedematous effects of *Lafoesia pacari* extract and ellagic acid. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 58, n. 9, p. 1265-1273, 2006.

SAEED, S., MOSA-AL-REZA, H., FATEMEH, A. N., SAEIDEH, D. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of guar gum on streptozotocin-induced diabetes in male rats. **Pharmacognosy magazine**, v. 8, n. 29, p. 65, 2012.

SANTOS, R. C. **Avaliação dos mecanismos de ação antiulcerogênica e antidiarrêica dos extratos e partições obtidos a partir das folhas de *Byrsonima intermedia* A. Juss (Malpighiaceae)**, 2012. Dissertação de Doutorado apresentada a Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu.

SATHISH, R.; SAHU, A.; NATARAJAN, K. Antiulcer and antioxidant activity of ethanolic extract of *Passiflora foetida* L. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 43, n. 3, p. 336, 2011.

SCHUBERT, M, L. Regulation of gastric acid secretion. In: **Physiology of the Gastrointestinal Tract (Fifth Edition)**, p. 1281-1309, 2012.

SEDLAK, J.; LINDSAY, R. H. Estimation of total protein bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissues with Ellman`s reagent. **Analytical Biochemistry**, v. 25, p. 192-205, 1968.

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 health and disease**, v. 16, n. 1, p. 152, 2017.

SILVA, L. M. et al. Evidence of gastric ulcer healing activity of *Maytenus robusta* Reissek: in vitro and in vivo studies. **Journal of ethnopharmacology**, v. 175, p. 75-85, 2015.

SILVA, R. M. et al. Processamento e caracterização físico-química da farinha do resíduo de sementes de carolina. **Revista Brasileira de Agrotecnologia**, v. 7, n. 2, p. 22-26, 2017.

SOUSA, S. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com úlcera gástrica e/ou duodenal em dois serviços de referência do extremo sul catarinense no período de um ano. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 46, n. 3, p. 59-69, 2017.

SRIVASTAVA, M; KAPOOR, V. P. Seed galactomannans: an overview. *Chemistry & Biodiversity*, v. 2, n. 3, p. 295-317, 2005.

SUCHITRA, A. D. et al. Relative efficacy of some prokinetic drugs in morphine-induced gastrointestinal transit delay in mice. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 9, n. 4, p. 779, 2003.

TAKAGI, K.; OKABE, S.; SAZIKI, R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and effects of several drugs on its healing. **Japanese Journal of Pharmacology**, v. 19, p. 418-426, 1969.

TAN, C. et al. Effects of dietary fibers with high water-binding capacity and swelling capacity on gastrointestinal functions, food intake and body weight in male rats. **Food & nutrition research**, v. 61, n. 1, p. 1308118, 2017.

TAVARES, R. O. **Galactomanana de *Adenanthera pavonina* L.: Aplicação para o isolamento de lectinas galactose-específicas.** 1998. Dissertação de Mestrado, apresentada ao Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 92 p.

TEIXEIRA, S. A. **Filme comestível de galactomanana (*Caesalpinia Pulcherrima*) e óleo de buriti (*Mauritia Flexuosa* L.) para conservação de alimentos.** 2018. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, da Universidade Federal do Piauí.

THOMBARE, N. et al. Guar gum as a promising starting material for diverse applications: A review. **International journal of biological macromolecules**, v. 88, p. 361-372, 2016.

TOURANI, M. et al. Association of TNF- α but not IL-1 β levels with the presence of *Helicobacter pylori* infection increased the risk of peptic ulcer development. **Cytokine**, 2018.

VIEIRA, Â. M. Eficácia Do Extrato Aquoso De *Maytenus Rigida* Mart. (Celastraceae) Na Lesão Gástrica Induzida Por Etanol Em Camundongos: Análise Do Envolvimento De óxido Nítrico, Prostaglandinas, Receptores Opióides E α -2-adrenérgicos. **Tese de doutorado.** 2013.

WALDUM, H. L.; HAUSO, Ø.; FOSSMARK, R. The regulation of gastric acid secretion—clinical perspectives. **Acta physiologica**, v. 210, n. 2, p. 239-256, 2014.

WILLET, Spencer G.; MILLS, Jason C. Stomach organ and cell lineage differentiation: from embryogenesis to adult homeostasis. **Cellular and molecular gastroenterology and hepatology**, v. 2, n. 5, p. 546-559, 2016.

YAO, X; FORTE, J. G. Cell biology of acid secretion by the parietal cell. **Annual review of physiology**, v. 65, n. 1, p. 103-131, 2003.

YU, Y. et al. Comparison of the anti-ulcer activity between the crude and bran-processed *Atractylodes lancea* in the rat model of gastric ulcer induced by acetic acid. **Journal of ethnopharmacology**, v. 160, p. 211-218, 2015.

YUAN, Y.; PADOL, I. T.; HUNT, R. H. Peptic ulcer disease today. Nature Clinical Practice. **Gastroenterology & Hepatology**, v. 3, n. 2, p. 80–89, 2006.

ZWART, I. M.; ROOS, A. MRI for the evaluation of gastric physiology. **European radiology**, v. 20, n. 11, p. 2609-2616, 2010.

ZENEON, O, PASCUET, N. S., TIGLEA, P. Normas analíticas do Instituto Adolfo Lutz: métodos químicos e físicos para a análise de alimentos. 2008.

ANEXO

ANEXO A – Parecer da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS-CEUA
CIAEP:01.0341.2014

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “**Avaliação da atividade anticulcerogênica de Galactomanana extraída das sementes de Adenantha pavonina Linn**” registrada com o nº **23115.005265/2017-69**, sob a responsabilidade de **Germana Freire Rocha Caldas**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi considerado **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA - UFMA) da Universidade Federal do Maranhão.

FINALIDADE	() ENSINO (X) PESQUISA () EXTENSÃO
Vigência da autorização	01/06/2017 à 01/02/2019
Espécie/linhagem/raça	Ratos/Wistar (<i>Rattus norvegicus</i> Var. albinus)
Nº de animais	36 Machos e 36 Fêmeas Total= 72
Peso/Idade	180-250g/2-3 meses
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Biotério Central da UFMA

Lucilene Amorim Silva

Profa. Dra. Lucilene Amorim Silva
 Presidente da Comissão de Ética no uso de animais-CEUA
 UFMA