



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

BRUNO SANTOS DE OLIVEIRA

ATIVIDADE GASTROPROTETORA DO ÓLEO DAS AMÊNDOAS DE *SYAGRUS*
***CORONATA* (MART.) BECC**

Recife
2019

BRUNO SANTOS DE OLIVEIRA

**ATIVIDADE GASTROPROTETORA DO ÓLEO DAS AMÊNDOAS DE *SYAGRUS*
CORONATA (MART.) BECC**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas na área de Obtenção e Avaliação de Produtos Naturais e Compostos Bioativos.

Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Almir Gonçalves Wanderley

Co-orientadora: Dr^a. Germana Freire Rocha Caldas

Recife

2019

O48a Oliveira, Bruno Santos de.
Atividade gastroprotetora do óleo das amêndoas de *Syagrus coronata* (Mart.) Becc / Bruno Santos de Oliveira. – 2018.
56 f: il.; gráf.; 30 cm.

Orientador: Almir Gonçalves Wanderley.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2018.

Inclui referências e anexos.

1. Úlcera gástrica. 2. Plantas medicinais. 3. Ácidos graxos. 4. *Syagrus coronata*. I. Wanderley, Almir Gonçalves (Orientador). II. Título.

615.1 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2019-170)

BRUNO SANTOS DE OLIVEIRA

**ATIVIDADE GASTROPROTETORA DO ÓLEO DAS AMÊNDOAS DE *SYAGRUS*
CORONATA (MART.) BECC**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas na área de Obtenção e Avaliação de Produtos Naturais e Compostos Bioativos.

Aprovada em : 07/11/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Almir Gonçalves Wanderley
(Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Jacinto da Costa Silva Neto
(Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr. Samara Alves Brito
(Examinadora)
Faculdade Santa Maria – Cajazeiras - PB

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** por sempre ter feito coisas grandiosas em minha vida e por sempre estar ao meu lado, por sempre iluminar o meu caminho colocando sempre pessoas boas em meu percurso.

Aos meus pais **Jose Lima** e **Maria Francisca** que mesmo distantes sempre me apoiaram nessa longa jornada e me deram força para prosseguir nessa caminhada.

Ao professor **Dr. Almir Gonçalves Wanderley** por estender a mão e me dar a oportunidade de conquistar meus sonhos, por sempre querer ajudar e por servir de exemplo profissional para mim. O senhor foi uma peça fundamental na minha formação profissional, muito obrigado.

Aos companheiros de laboratório **Tarciana Lima, Roberta Queiroz, Anderson Gomes, Samara Brito, Jessica, Daílio Augusto, Glaucia Dal Santo e Juliano Ribeiro** por estarem presente de alguma forma nessa caminhada.

Aos professores **Jacinto Costa** e **Samara Brito** por aceitarem o meu convite para avaliarem o meu trabalho. Vocês foram importantes nessa minha caminhada.

Aos meus amigos de apartamento **João Armando, José Wallace** e **Jean Pereira** por serem minha família e me apoiar nesse momento.

A minha companheira **Luciana Bueno** por nessa reta final me apoiar bastante.

A coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas e seus funcionários em especial a **Rilvan Guedes e Nerylin Trajano**.

Ao **CETENE** pela parceria e contribuição dada ao trabalho.

Ao **Laboratório de pesquisas Citológicas e Moleculares – LPCM** que tem com o Prof. Jacinto da Costa Silva Neto, PhD como responsável, pela ajuda e colaboração no projeto e por sempre estar disposto a ajudar.

A **Capes** pelo apoio e suporte financeiro.

E a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para que fosse possível concluir esse trabalho.

“Entre ser grande e grandioso, escolha ser grandioso.”
(BEN SCHWANTES, 2019).

RESUMO

A *Syagrus coronata* é uma espécie de planta conhecida popularmente como licuri ou ouricuri. É encontrada no Pernambuco quase que exclusivamente na Serra do Catimbau, local com características únicas que proporciona algumas propriedades singulares as plantas provenientes desse ambiente. Possui importância sócio-econômica e cultural, mas é a sua utilização na medicina popular que merece destaque, com o óleo de suas amêndoas sendo usado em casos de distúrbios gastrointestinais. Dentre esses distúrbios gastrointestinais mais significativos temos as úlceras gástricas, que são lesões provocadas pelo desequilíbrio entre os fatores protetores e agressores do organismo. Diante desses fatos, esse trabalho teve como objetivo avaliar a possível capacidade gastroprotetora do óleo das amêndoas da *Syagrus coronata*. As metodologias utilizadas foram: a cromatografia gasosa para a identificação dos constituintes do óleo, toxicidade Up and Down e métodos ulcerogênicos induzidos por etanol absoluto, indometacina e etanol/HCl em modelos *in vivo*, que serviram de base para avaliação da toxicidade aguda e da atividade gastroprotetora do óleo da *Syagrus coronata*. Com os resultados da cromatografia foi possível identificar e quantificar oito constituintes na sua caracterização fitoquímica, indicando a presença de elevado teor de ácidos graxos essenciais. Na avaliação da sua toxicidade aguda, este óleo demonstrou não ser tóxico desde que se utilize uma dose de até 2 g/kg. No modelo de etanol absoluto as doses de 100, 300 e 600 mg/kg administradas v.o mostraram ter um potente efeito gastroprotetor, reduzindo a área lesionada em 73, 58 e 81% respectivamente. Já quando submetido ao modelo de indometacina nas doses de 100, 200 e 400 mg/kg esse óleo conseguiu reduzir a área lesionada em 88, 77 e 89% respectivamente. Enquanto no modelo de etanol/HCl somente a dose de 400 mg/kg promoveu gastroproteção, reduzindo a área lesionada em 51%. Na análise histológica o óleo reduziu de forma significativa os efeitos provocados pela indometacina, impedindo necrose e diminuindo processos inflamatórios. Dados da literatura mostram que os ácidos graxos, principalmente os que são encontrados no óleo da *Syagrus coronata* estão envolvidos em processos anti-inflamatórios e anti-ulcerogênicos o que possivelmente favoreceu essa redução dos processos ulcerativos encontrados nesse trabalho. Diante destes dados pode-se concluir que o óleo das amêndoas da *Syagrus coronata* possui atividade gastroprotetora por um mecanismo ainda não identificado.

Palavras-chave: Úlcera gástrica. Plantas medicinais. Ácidos graxos. *Syagrus coronata*

ABSTRACT

The *Syagrus coronata* it's a kind of plant knowed like licuri or ouricuri. Its finded in Pernambuco almost exclusivily in Serra of Catimbau, place with unique characteristic that offer some singulars propreties to those plants from this invirement. It has socio economic importance but it your's use in popular medicine that deserve attention, with the oil of it's almonds being used in cases of gastrointestinal disorders. Among these most significant gastrointestinal disorders we have gastric ulcer, which are lesions caused by the imbalance between the protective and agressive factors of the organism. In view of these facts, this work had as objective to evaluate the possible gastroprotective capacity of the oil of the almonds of *Syagrus coronata*. the methodologies used were: gas chormatography for the identification of oil constituents, Uo and Down toxicity and ulcerogenic methods induced by absolute ethanol, indomethacin and ethanol/HCl *in vivo* models, which served as a basic for evaluation of acute toxyty and activity gastroprotective oil of *Syagrus coronata*. with the results of the chromatography, it was possible to identify and quantify eight constituents in their phytochemical characterization, indicating the presence of a high content of essential fatty acids. In the assessment of it's acute toxicity, this oil has been shown to be nontoxic provided that a dose of up to 2 g/kg is used. In the absolute ethanol model the dose of 100, 300 and 600 mg/kg administered were shown to have a potent gastroprotective effect, reducing the injuria área by 73, 58 and 81% respectively. When submitted to the indomethacin model at doses of 100, 200 and 400 mg/kg, the oil was able to reduce the lesion área by 88, 77 and 89% respectiv. While in the ethanol/HCl model only the 400 mg/kg dose promoted gastroprotetion, reducing the injured área by 51%. In the histological analysis the oil significantly reduced the effects caused by indomethacin, preventing necrose and reducing inflamatory processes. Data from literature show that fatty acids, especially those found in *Syagrus coronata* oil, are involved in anti-inflammatory and anti-ulcerogenic process, possibly favoring this reduction of the ulcerative process found in this work. Based on these data, it can be concluded that the oil of the almonds of *Syagrus coronata* has gastroprotective activity by a mechanism not yet identified.

Keywords: gastric ulcer. Medicinal plants. Fatty acids. *Syagrus coronata*

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1 - Localização dos processos ulcerogênicos	16
Figura 2 - Desequilíbrio entre os fatores agressores e protetores	17
Figura 3 - <i>Syagrus coronata</i> , destaque para seus frutos, amêndoas e óleo	25
Figura 4 - Estrutura química do ácido láurico	27
Figura 5 - Estrutura química do ácido linoleico	27
Figura 6 - Processo de formação do ácido araquidônico	28

METODOLOGIA

Figura 7 - Fluxograma da utilização de animais	31
Figura 8 - Caracterização do óleo fixo da <i>Syagrus coronata</i>	35
Figura 9 - Cromatografia do óleo das amêndoas da <i>Syagrus coronata</i>	36

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Figura 10 - Massa média dos órgãos	39
Figura 11 - Macroscopia dos estômagos ulcerados por etanol absoluto	41
Figura 12 - Macroscopia dos estômagos ulcerados por etanol/HCl	46
Figura 13 - Macroscopia de estômagos ulcerados por indometacina	47
Figura 14 - Fotomicroscopia dos estômagos ulcerados por indometacina	48

LISTA DE GRÁFICOS

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Gráfico 1 - Consumo médio de água (mL)	38
Gráfico 2 - Consumo médio de ração/animal.....	38
Gráfico 3 - Evolução da massa corporal	39
Gráfico 4 - Uso da <i>Syagrus coronata</i> no modelo de etanol absoluto	41
Gráfico 5 - Uso da <i>Syagrus coronata</i> no modelo de indometacina	43
Gráfico 6 - Uso da <i>Syagrus coronata</i> no modelo de etanol/HCl	45

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AINEs	Anti-inflamatório não esteroide
CETENE	Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste
COX-1	Ciclooxigenase-1
CO₂	Dióxido de carbono
DL₅₀	Dose letal
E.P.M	Erro padrão da média
EROs	Espécies reativas de oxigênio
HCO₃⁻	Bicarbonato
HCl	Ácido clorídrico
IPA	Instituto Agrônômico de Pernambuco
CL₅₀	Concentração letal capaz de inibir 50%
NaCl	Cloreto de sódio
NO	Óxido nítrico
mm²	Milímetro quadrado
OaSc	Óleo das amêndoas da <i>Syagrus coronata</i>
Ph	Potencial hidrogeniônico
PGs	Prostaglandinas
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
KOH	Hidróxido de potássio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	GERAL	15
2.2	ESPECÍFICOS	15
3	REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1	CONSIDERAÇÕES SOBRE AS ÚLCERAS GÁSTRICAS	16
3.1.1	Etiologia	16
3.1.2	Fatores protetores	18
3.1.3	Fatores agressores	19
3.1.4	Modelos de ulcerogêneses	20
3.1.5	Terapêutica.....	22
3.2	PLANTAS MEDICINAIS	23
3.3	CONSIDERAÇÕES SOBRE A ESPÉCIE <i>SYAGRUS CORONATA</i>	24
3.4	ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS	26
3.5	OBTENÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS	29
4	MATERIAL E MÉTODOS	30
4.1	COLETA, EXTRAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE <i>SYAGRUS CORONATA</i> (LICURI/OURICURI).....	30
4.2	PREPARAÇÃO DAS DOSES E PRODUTOS QUÍMICOS	30
4.3	ANIMAIS	31
4.3.1	Toxicidade Aguda (Up and Down)	31
4.3.2	Úlcera gástrica induzida por etanol absoluto (CALDAS et al., 2011)	32
4.3.3	Úlcera gástrica induzida por indometacina (DJAANGURI, 1969 modificado)	32
4.3.4	Úlcera gástrica induzida por HCl/Etanol (MIZUI E DOTEUCHI, 1983)	33
4.3.5	Estudo Histológico (Paula et al., 2008 modificada)	33
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
5.1	ANÁLISE QUÍMICA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS AMÊNDOAS DA <i>SYAGRUS CORONATA</i>	36
5.2	TOXICIDADE AGUDA	37

5.3	EFEITO GASTROPROTETOR DO ÓLEO DA <i>SYAGRUS CORONATA</i> NA INDUÇÃO DE ÚLCERA GÁSTRICA - ETANOL ABSOLUTO	40
5.4	EFEITO PROTETOR DO ÓLEO DA <i>SYAGRUS CORONATA</i> EM ÚLCERAS INDUZIDAS POR INDOMETACINA	42
5.5	EFEITOS DO ÓLEO DA <i>SYAGRUS CORONATA</i> EM ÚLCERAS INDUZIDAS POR ETANOL/HCL	44
5.6	ESTUDO HISTOLÓGICO	47
6	CONCLUSÃO	50
	REFERÊNCIAS	51
	ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO ANIMAIS – CEUA	56

1 INTRODUÇÃO

Dentre as complicações mais comuns do aparelho gastrointestinal estão às úlceras gástricas. Doença responsável por uma alta incidência, afetando todas as classes sociais e que comumente apresentam recidivas (BEZERRA, OLIVEIRA & MOURÃO, 2016).

O seu surgimento está associado ao desequilíbrio entre fatores protetores e agressores (RAMANI KARUNAKARAN et al., 2017). Dentre os fatores agressores que estão envolvidos nesse processo estão: o uso de anti-inflamatórios não esteroides, o consumo de álcool, o tabagismo, alimentação irregular, infiltração de células inflamatórias e infecções gástricas provocadas pela presença da bactéria *Helicobacter pylori*, que é a responsável por grande parte dos casos de úlceras (YI ZHANG et al., 2017).

Já os fatores protetores incluem o aumento na produção de muco e bicarbonato, o aumento do fluxo sanguíneo, as prostaglandinas, a regeneração celular e fatores de crescimento. O desequilíbrio de todos esses fatores culminam na redução do pH estomacal e das barreiras de proteção, acarretando no surgimento de lesões gástricas (SHOHDA; SHERINE; NANCY, 2015).

Na presença de lesões gástricas, o tratamento pode ser realizado por meio da utilização de medicamentos. Esta terapêutica é muito difundida, e age basicamente efetuando o controle da secreção ácida gástrica (ORLANDO, 2007).

O controle da secreção ácida pode ser obtido por meio de fármacos que agem de duas maneiras, ou inibindo a bomba de prótons, como o omeprazol e lansoprazol que utilizam esse mecanismo para produzir seu efeito, ou por meio da utilização de fármacos que promovam a inibição dessa secreção por meio do bloqueio dos receptores histaminérgicos do tipo H₂, como a ranitidina, sendo essas as classes de fármacos mais utilizadas para o tratamento dessa doença (SELMÍ et al., 2017).

Outro método utilizado para o tratamento das úlceras gástricas é a combinação de uma dessas terapias antissecretoras associada com a antibioticoterapia. Essa associação tem a finalidade de promover a erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*, quando confirmada a sua participação na úlcera (ORLANDO, 2007).

No entanto, além desse tratamento medicamentoso apresentar alto custo, dificultando o uso por populações de baixa renda, o seu uso prolongado pode provocar muitos efeitos adversos, que quase sempre culminam na descontinuidade do tratamento (TOMA et al., 2002).

Devido principalmente a esses efeitos adversos encontrados com a utilização dessas terapias medicamentosas, a utilização de plantas medicinais para o tratamento das úlceras gástricas vem crescendo nos últimos anos (RIBEIRO et al., 2013). O fácil acesso a essas plantas, o baixo custo e principalmente o baixo potencial tóxico são pontos importantes que levam a escolha desse tipo de tratamento (BOLGON et al., 2014).

Essas plantas têm gerado grande interesse na indústria farmacêutica, já que são fontes de moléculas farmacologicamente ativas (DONGDONG WONG et al., 2016).

A espécie *Syagrus coronata* conhecida popularmente como licuri, ouricuri e nicuri. É uma palmeira típica do bioma da caatinga que se expande da região central da Bahia até o sul de Pernambuco, e que está presente nesse último estado quase que exclusivamente na Serra do Catimbau (SANTOS et al., 2017).

Essa espécie possui uma grande importância socioeconômica e ecológica, pois das amêndoas se extrai um óleo fixo rico em ácidos graxos essenciais já reconhecidos por suas características anti-inflamatórias e antibacterianas. Esse óleo é utilizado amplamente na culinária e na medicina popular daquela região, principalmente em casos de distúrbios gastrointestinais significativos, como as úlceras gástricas (LINS; AROUCHA, 2013).

Apesar de seu amplo uso etnomedicinal, constatou-se por meio de revisão de literatura uma escassez de estudos farmacológicos com a espécie, particularmente relacionada à sua atividade anti-ulcerogênica. Diante desses indicativos, esse trabalho teve por finalidade avaliar a capacidade gastroprotetora do óleo das amêndoas de *Syagrus coronata*.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Avaliar a atividade gastroprotetora do óleo das amêndoas de *Syagrus coronata* (licuri).

2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar e quantificar os principais constituintes do óleo das amêndoas;
- Estimar a toxicidade aguda (DL₅₀) do óleo das amêndoas;
- Analisar a atividade gastroprotetora do óleo das amêndoas por meio de modelos agudos de úlcera;
- Demonstrar por meio de estudos histológicos a possível capacidade gastroprotetora do óleo das amêndoas.

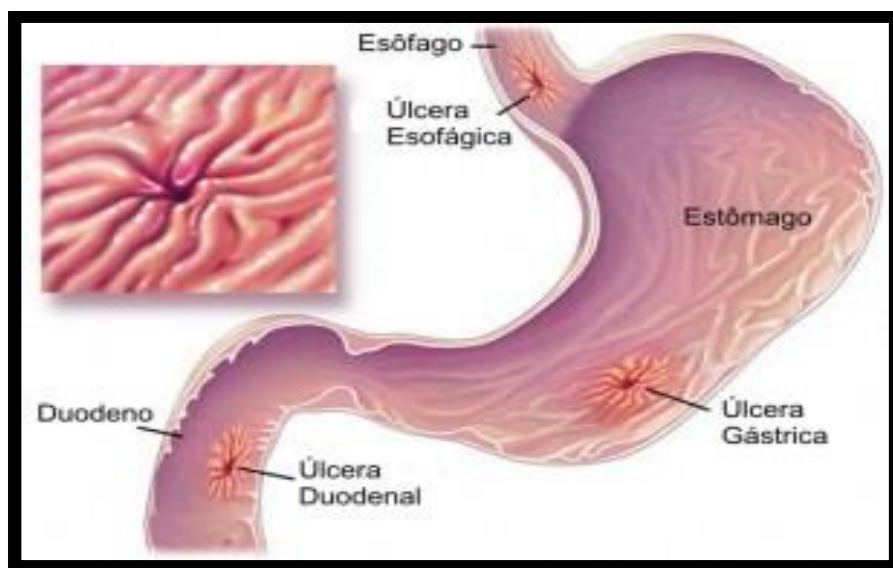
3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE AS ÚLCERAS GÁSTRICAS

3.1.1 Etiologia

As úlceras são lesões que surgem e acometem todo o tecido de revestimento do aparelho gastrointestinal. Recebendo um nome conforme a sua localização, chamando-se de úlceras gástricas ou pépticas quando aparecem lesões no estômago, no duodeno elas recebem o nome de úlceras duodenais e no esôfago chamam-se úlceras esofágicas, como pode ser observado na FIG. 1 (KOUROSH SAYEHMIRI et al.,2018).

Figura 1- Localização dos processos ulcerogênicos.



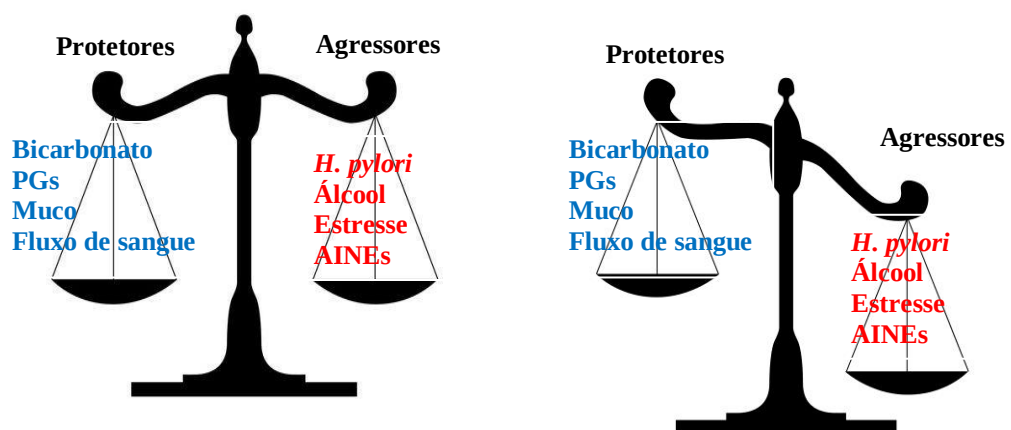
Fonte: <http://www.crohnecolite.com.br/2013/09/ulcera-peptica.html> > acesso em 04 de abril de 2018.

Essas lesões surgem principalmente quando há um desequilíbrio entre os fatores protetores e agressores, provocados principalmente por distúrbios fisiológicos ou externos como pode ser observado na FIG. 2. Dentre os fatores protetores estão as prostaglandinas (PGs), fluxo de sangue, bicarbonato, muco, equilíbrio no pH, regeneração celular e fatores de crescimento tecidual (YONGMEI SHEN et al., 2017).

Já os fatores agressores estão associados ao desequilíbrio no pH, a inibição da proliferação celular, a infiltração de células inflamatórias, a indução de espécies reativas de oxigênio, secreção ácida, prostaglandinas (PGs) além de vários outros fatores externos como o uso de álcool, tabagismo, estresse e a presença de infecções provocadas por *Helicobacter pylori*, que está intimamente ligada as recidivas dessa doença (MEHDI TOURANI et al., 2018).

Além desses fatores, alguns medicamentos favorecem esse desequilíbrio, e são reconhecidos por suas propriedades ulcerogênicas. Dentre esses fármacos os mais importantes envolvidos nesse processo são a classe dos anti-inflamatórios não esteroides – AINEs (MALFERTHEINER; CHAN; McCOLL, 2009).

Figura 2- Desequilíbrio entre os fatores agressores e protetores.



Fonte:do autor.

A sintomatologia desta doença é variada, mas se dá basicamente por manifestação de dor na região epigástrica, vômitos, perda de apetite e dispepsia, podendo se agravar e ocasionar sangramentos e perfuração tecidual com extravasamento de líquidos para a cavidade abdominal, que quase sempre nesse caso é passível de cirurgia (ALBAQAWI et al., 2017).

Aproximadamente 290 mil pessoas foram vitimadas por úlcera gástrica no Brasil somente no ano de 2008, deduzindo que esse número tende a crescer com o tempo, devido principalmente a novas práticas alimentares, estilo de vida, entre outros fatores que agravam esse processo lesivo (OLIVEIRA et al., 2015).

Muitas das pessoas acometidas por esta doença apresentam alguma sintomatologia grave, sendo necessário algum tipo de intervenção médica, o que acaba por gerar um grande custo aos cofres públicos (OLIVEIRA et al., 2015).

Apresenta uma alta incidência clínica em todo o mundo, com grande número de recidivas provocadas principalmente pela não adesão ao tratamento, pois o mesmo é na maioria das vezes caro, o que acaba por dificultar o acesso das populações mais carentes, além de gerar uma série de efeitos adversos que acarretam na maioria das vezes, na desistência do tratamento (RIBEIRO et al., 2016).

É considerada uma doença que não faz distinção de cor, gênero, aspectos geográficos, classe social, faixa etária, e que apresenta complicações com a utilização da terapia convencional, acabando por gerar gastos aos cofres públicos, o que torna essa doença ainda mais relevante no contexto social. Isso implica na busca de novas alternativas de tratamento e novos estudos com finalidade de obter novas abordagens terapêuticas de fácil acesso, nesse caso principalmente com a utilização de plantas (BOEING et al., 2016).

3.1.2 Fatores protetores

O processo de prevenção de lesões ulcerativas e a cicatrização são algumas das maneiras que o organismo busca para proteger o epitélio estomacal (MALFERTHEINER; CHAN; McCOLL, 2009).

Esses processos podem ser realizados por diversos mecanismos, dentre os quais temos como primeiro agente a mucina, formada por glicoproteínas originadas da excreção de células epiteliais, é basicamente um muco ou gel que forma uma barreira física contra o ataque de enzimas digestivas e contra a corrosão devido ao baixo pH encontrado nessa região (NETO et al., 2017).

Em meio a esse muco e ao material estomacal nós temos outro importante agente protetor que é o bicarbonato (HCO_3^-), cuja função é formar a primeira barreira protetora contra possíveis agentes agressores. Ele protege as células epiteliais elevando o pH próximo a neutralidade, e a sua concentração está diretamente ligada a acetilcolina que é liberada nas terminações nervosas das células epiteliais desse tecido (SOUZA et al., 2018).

Vários outros mecanismos estão envolvidos nesse processo de proteção como é o caso do óxido nítrico (NO), que exerce importante papel para manter a integridade tecidual do estômago, agindo como vasodilatador impedindo a ação de vasoconstrictores, como os leucotrienos. O NO pode diminuir a resposta inflamatória e a agregação plaquetária na

microcirculação desse tecido, o que acaba por favorecer o fornecimento de nutrientes essenciais para manutenção do mesmo (YONGMEI SHEN et al., 2017).

Outro agente que possui papel protetor são os grupamentos sulfídricos (-SH), que promovem essa proteção por meio da diminuição das espécies reativas de oxigênio (EROs), que são responsáveis por dificultar processos básicos vitais para a manutenção celular. O excesso de EROs é altamente nocivo ao organismo, culminado quase sempre em morte celular. Os grupamentos sulfidrílicos se ligam à essas espécies reativas de oxigênio impedindo uma cascata de reações que são danosas as células (SOUSA et al., 2018).

As prostaglandinas também atuam como agentes protetores importantes, elas são sintetizadas principalmente pelas ciclooxigenase-1 (COX-1) e atuam juntamente com o óxido nítrico promovendo a vasodilatação da circulação do estômago. Entretanto a sua atuação não se restringe somente a essa propriedade, quase todas as ações protetoras que atuam nesse órgão sofrem algum tipo de efeito direto ou indireto das prostaglandinas (MALFERTHEINER; CHAN; McCOLL, 2009; RIBEIRO et al., 2016).

Malfertheiner, Chan e McColl (2009) descrevem que dentre os fatores citoprotetores associados a essas substâncias estão: a diminuição direta da concentração ácida encontrada no estômago, o aumento do fluxo sanguíneo, o aumento do fornecimento de nutrientes, a diminuição da ação das células inflamatórias e principalmente auxilia nos processos de cicatrização e de reconstituição epitelial, sendo todos esses fatores essenciais para manter a homeostase do organismo.

3.1.3 Fatores agressores

O aparecimento de lesões ulcerativas em decorrência do desequilíbrio provocado principalmente pelos fatores fisiológicos é tão comum quanto relevante. Além disso, alguns fatores externos como o uso abusivo de álcool e de fármacos favorecem o surgimento de processos ulcerativos (SHODA; SHERINE; NANCY, 2015).

O álcool está associado a danos em vários órgãos do corpo humano, mas o estômago deve receber atenção especial quando se trata desse agente lesivo, já que além de provocar lesões em decorrência de suas propriedades químicas, o mesmo ainda desencadeia uma série de processos que se agravam e acabam por culminar em lesões ulcerativas mais complexas (WENXING LIU et al., 2017). Dentre esses processos desencadeados pela presença do álcool no estômago estão: a perda da coesão celular no epitélio estomacal e a diminuição da microcirculação tecidual, esses processos culminam em uma cascata de efeitos e reações que

acabam por ocasionar outros desequilíbrios como: o surgimento do estresse oxidativo e o surgimento ou aumento das espécies reativas de oxigênio (JUNTAO KAN et al., 2017).

Outro importante agente agressor são os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), os quais já foram bastante discutidos em literatura, pois provocam lesões no tecido estomacal. Apesar desse reconhecimento, grande parte da população desconhece esses efeitos colaterais, fazendo uso dessa classe medicamentosa de forma corriqueira, acabando por sofrer os seus efeitos adversos (THORSEN et al., 2013).

Um dos principais efeitos colaterais dos AINEs é o surgimento de lesões no epitélio estomacal devido ao bloqueio da síntese ou inibição da ação das ciclooxygenase (COUTO; MACEDO; RIBEIRO, 2010).

Essas substâncias são essenciais para a manutenção da produção do muco e das prostaglandinas, já que elas inibem a secreção ácida, estimulam a produção de muco e bicarbonato, e estão envolvidas nos processos de regeneração celular e da mucosa estomacal (MALFERTHEINER; CHAN; McCOLL, 2009).

O surgimento de úlceras gástricas também está associado à presença da bactéria *Helicobacter pylori*, que coloniza o estômago e parte do duodeno, provocando outras enfermidades mais graves no estômago além das úlceras, tais como: gastrite, perfurações estomacais e até mesmo câncer (MEHDI TOURANI et al., 2018).

A *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa, flagelada e microaerofila, e sua infecção está associada a baixos padrões de higiene e condições sanitárias. Ela atua aderindo no muco estomacal e produz substâncias que auxiliam na sua penetração em células epiteliais, deixando esse tecido exposto ao ácido estomacal, culminando na produção de lesões nesse órgão (SHEMA NEJATI et al., 2018).

3.1.4 Modelos de ulcerogênese

Para a indução de processos ulcerativos agudos *in vivo*, são utilizados vários modelos com a finalidade de pesquisar e obter novas substâncias que proporcionem a cura, prevenção que minimizam ou revertam esse quadro. Dentre os modelos mais comumente registrados estão os provocados por fármacos, substâncias corrosivas que aumentam a acidez estomacal, como ácidos e álcool, ou a associação dessas substâncias com o propósito de aumentar seu efeito lesivo contra o tecido gástrico (MUHAMMAD AYZ et al., 2017).

A escolha desse modelo visa ter um melhor parâmetro sobre os processos lesivos desse tecido, já que algumas dessas substâncias são utilizadas de forma corriqueira pela

população em geral, como é o caso do álcool (etanol) que é uma bebida vastamente consumida, possuindo uma capacidade lesiva quando em contato com a mucosa gástrica. (JUNTAO KAN et al., 2017).

A utilização de etanol absoluto como modelo agudo de indução de processos ulcerativos, ocorre devido a sua fácil reprodutibilidade e ao processo de formação de lesões ocasionado através da destruição da camada protetora de muco e bicarbonato encontrado na parede estomacal, esse modo de ação assemelha-se muito ao dos principais agentes etiológicos causadores de úlcera péptica no homem (SALES et al., 2018).

Esse modelo de ulceração induzido por etanol é indicado para fazer triagens de doses. Esse teste produz uma diminuição dos fatores protetores, incluindo a diminuição da mucosa gástrica que sofre processo de corrosão por conta dessa substância (YONGMEISHEN et al., 2018).

Esse experimento desencadeia uma série de eventos como a diminuição da irrigação tecidual, migração de células inflamatórias e liberação de citocinas que culminam no surgimento de um processo inflamatório que pode levar em alguns casos a lesões hemorrágicas e necróticas (JUNTAO KAN et al., 2017).

Outros possíveis modos de ação desse agente lesivo são ocasionados pela precipitação de várias proteínas importantes, como o aumento de radicais livres que atacam constituintes celulares vitais para manter a sua integridade, além de provocar a diminuição de grupamentos sulfidrílicos que atuam promovendo a citoproteção das células desse tecido (YONGMEI SHEN et al., 2017).

O modelo ulcerogênico induzido por fármacos tem sido registrado frequentemente, já que essas substâncias são utilizadas pela população em geral. Fármacos da classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são amplamente utilizados para as mais diversas doenças, por apresentarem uma boa eficácia anti-inflamatória e analgésica. Entretanto, são também fortemente reconhecidos por sua propriedade de provocar lesões na mucosa gástrica (MALFERTHEINER, CHAN; McCOLL, 2009; SHEMA NEJATI et al., 2018).

As lesões gástricas provocadas pelo uso de AINEs ocorrem através da inibição das ciclooxigenases. Essas ciclooxigenases estão diretamente envolvidas no processo de formação de prostaglandinas, que por sua vez são responsáveis por promover a proteção do tecido gástrico através de vários meios, entre eles a produção de muco. Por este motivo essa classe de fármacos é utilizada amplamente como modelo ulcerogênico (XIAO-YIN WANG et al., 2018).

O modelo de ulceração obtido pela associação do álcool (etanol) com ácido clorídrico (HCl) é utilizado com muita frequência, pois essa associação potencializa os efeitos lesivos provocados na mucosa gástrica, fornecendo um modelo em que as úlceras são provocadas por vários modos diferentes, tanto aumentando a quantidade de ácido presente no estômago, como promovendo a corrosão tecidual em virtude do álcool (ATEUFACK et al., 2015; TAYEBY et al., 2017).

O uso conjunto do modelo ulcerogênico de etanol/HCl se dá pela rápida aplicação desse método e por produzir graves lesões na mucosa gástrica (ATEUFACK et al., 2015).

As lesões nesse modelo são provocadas através do etanol que atua diminuindo o fluxo sanguíneo, diminuindo a produção de prostaglandinas, elevando as espécies reativas de oxigênio e provocando a peroxidação lipídica, que conseqüentemente provoca corrosão da mucosa gástrica. Deste modo o epitélio fica exposto para que o HCl promova a diminuição do pH estomacal acarretando no surgimento de lesões hemorrágicas e necróticas nesse tecido (TAYEBY et al., 2017).

Neste método é avaliado o meio de ação da substância em investigação, e a sua possível propriedade citoprotetora e gastroprotetora mediante a um pH extremamente baixo e com um volume de ácido elevado (MALFERTHEINER; CHAN; MCCOLL, 2009).

3.1.5 Terapêutica

A terapêutica usual para o tratamento das úlceras gástricas consiste basicamente na utilização de fármacos que atuam no controle da secreção ácida no estômago. Essa abordagem pode ser feita de três diferentes formas: 1) com fármacos que agem antagonizando os receptores H_2 do tipo histaminérgicos, os quais são responsáveis por controlar a liberação de ácido; 2) através de fármacos que promovam a inibição da bomba de prótons; 3) associando uma dessas terapias antissecretoras combinada com o uso de antibióticos, quando se há a confirmação da infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* (MAFERTHEINER; CHAN; MCCOLL, 2009; YONGMEI SHEN et al., 2017).

O controle eficaz da secreção ácida está diretamente associado ao alívio dos sintomas e da melhora no tratamento das lesões e da cura da doença. Entretanto a escolha da terapêutica medicamentosa está associada a uma série de barreiras, dentre elas estão os altos custos de aquisição o que dificulta o acesso das populações com baixa renda e os efeitos colaterais provenientes do uso desses medicamentos (SHODA; SHERINE; NANCY, 2015).

Essa terapêutica medicamentosa na maioria das vezes precisa ser feita por um longo período devido à alta taxa de reincidência dessa patologia, levando até meses para se ter uma boa taxa de cura. Os autores Yang Yang et al. (2017) afirmam que esse método acaba por dificultar a adesão ao tratamento, pois apresentam vários efeitos adversos provenientes do uso prolongado desses medicamentos, tais como: boca seca, náuseas, vômitos, dor abdominal, reações alérgicas, entre outros.

Diante dessa problemática encontrada nessa terapêutica, há uma necessidade de pesquisa e criação por parte da indústria farmacêutica de novas terapias que visem: 1) minimizar esses efeitos adversos relacionados ao uso desses fármacos; 2) diminuir os altos custo de aquisição desses medicamentos e 3) reduzir o longo período necessário para o tratamento dessa doença (MUHAMMAD AYZ et al., 2017).

Nos últimos anos a indústria farmacêutica tem encontrado nas plantas medicinais uma grande variedade de compostos bioativos que podem ser utilizados para essa finalidade terapêutica (MAFERTHEINER; CHAN; MCCOLL, 2009).

O uso dessas plantas medicinais para essa finalidade é muito antigo, e faz parte da cultura de diversos povos, mas ultimamente vem ganhando muito espaço tanto na indústria quanto na sociedade, devido principalmente a seu baixo potencial tóxico (YONGMEI SHEN et al., 2017).

3.2 PLANTAS MEDICINAIS

O papel das plantas nos cuidados com a saúde remonta ao início da humanidade, as quais eram utilizadas para tratar as mais diversas enfermidades. Essa prática se estende até a atualidade, quando o Sistema Único de Saúde (SUS) tem em seus registros 71 plantas que são utilizadas rotineiramente para fins curativos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; SINGH et al., 2018; WANNES; MARZOUK, 2016).

Essas plantas medicinais representam uma fonte de novas moléculas farmacologicamente ativas, que podem servir de base para a formulação de novos fitofármacos ou como uma alternativa terapêutica para substituir alguns fármacos alopáticos, servindo como uma opção terapêutica mais acessível (MOSTOFA et al., 2017).

O seu fácil acesso e o seu baixo potencial tóxico contribuem de forma positiva para difundir o seu uso nas mais diversas doenças, dentre elas os distúrbios do trato gastrointestinal (JUNIOR; PINTO, 2005).

Estudos e pesquisas recentes têm provado que as plantas ricas em ácidos graxos essenciais são uma promissora fonte de compostos ativos com grande potencial clínico e terapêutico para o tratamento de úlceras pépticas. Entre essas plantas ricas nesses compostos temos a *Syagrus coronata*, planta que apresenta um alto percentual de ácidos graxos essenciais em sua composição (BENTO et al., 2018; CREPALDI et al., 2001).

3.3 CONSIDERAÇÕES SOBRE A ESPÉCIE *Syagrus coronata*

A *Syagrus coronata* é uma planta do tipo palmeira pertencente ao gênero *Syagrus*, que inclui outras 67 espécies até o momento. Têm tamanhos variados, medindo entre 3 e 12 metros de altura, possuindo caule longo e uma coroa de folhas grandes, que podem medir cerca de 3 metros (NETO, 2017).

Conhecida popularmente como Licuri ou Ouricuri a *Syagrus coronata* é uma planta típica da região do cerrado e caatinga, podendo ser encontrada nos estados da Bahia, Alagoas, Sergipe e Pernambuco, sendo encontrada neste último estado quase que exclusivamente na Serra de Catimbau. A existência dessa planta nesse bioma complexo e único deixa-a com algumas características adaptativas singulares, o que acaba por produzir elementos ricos em substâncias que em outras plantas do seu gênero, encontradas em condições climáticas diferentes, não possuem (SOUZA et al., 2017).

As suas flores amarelas com tom brilhante são muito atraentes aos insetos e têm a capacidade de dar frutos quase o ano inteiro, o que a torna uma fonte de alimento contínua para diversas espécies de animais, como a arara-azul-de-lear (*Anodorhyn chusleari*), ave ameaçada de extinção que tem nessa árvore a sua principal fonte de nutrição (LINS; AROUCHA, 2013).

Além de sua relevância ecológica, a sua importância no contexto socioeconômico e cultural é muito grande, pois desta planta tudo é aproveitado. Das suas folhas são feitos artesanato, bijuterias e cobertas para casas, já o seu fruto pode ser consumido *in natura* ou consumido em forma de doces, enquanto de suas amêndoas retira-se um óleo que é vendido em frascos para fins culinários (RUFINO et al., 2008).

Apesar de todas essas formas de utilização e da sua importância ambiental e socioeconômica, é na medicina popular que essa planta vem ganhando visibilidade. O seu óleo é extraído através da prensagem a frio de suas amêndoas, e é formado por um composto rico em substâncias já reconhecidas por serem bioativas por serem utilizadas como meio curativo de algumas enfermidades, tais como: ferimentos, processos inflamatórios e

principalmente em distúrbios gastrointestinais (LINS; AROUCHA, 2013; BIRD; CALDER; EGGERSDORFER, 2018).

Segundo Santos et al. (2017), além dessas propriedades o óleo extraído das amêndoas dessa planta também apresenta característica larvicida, cujo em seu estudo conseguiu atestar uma boa eficácia contra larvas do mosquito *Aedes aegypti*, com dose letal (DL_{50}) de 21,07 ppm enquanto os seus constituintes isolados os ácidos octanoico, decanoico e dodecanoico apresentaram atividade larvicida com DL_{50} de 51,78, 24,01 e 19,72 ppm respectivamente.

Esses fatos, aliados à existência de pouquíssimos estudos avaliando as suas reais propriedades, ajudam a fortalecer a necessidade do estudo com essa planta. A FIG. 3 demonstra respectivamente: a planta inteira, o seu fruto, as suas amêndoas e o óleo proveniente da extração a frio dessas amêndoas (SANTOS et al., 2017).

Figura 3 – *Syagrus coronata*, destaque para seus frutos, amêndoas e óleo



Imagem da palmeira (A), imagem dos frutos (B) imagem das amêndoas (C) e a imagem do óleo extraído das amêndoas da planta (D).

Fonte: do autor

3.4 ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS

Ácidos graxos são compostos orgânicos derivados do grupo dos ácidos carboxílicos, produzidos principalmente pelas plantas e podem ser encontrados em temperatura ambiente na forma sólida ou líquida. Desempenham as mais variadas funções, tais como: a formação estrutural das membranas celulares, proteção vascular, ação anti-inflamatória, ação cicatrizante e de manutenção do funcionamento cerebral (BIRD; CALDER; EGGERSDORFER, 2018).

A composição química desses ácidos graxos se dá através das ligações do carbono ao oxigênio e a uma hidroxila, podendo variar quanto ao número de carbono de 4 a 22. Possuem cadeia aberta e são classificados em dois tipos conforme as suas ligações entre os carbonos presentes, sendo considerados saturados quando existem apenas ligações simples, ou insaturados quando apresentam pelo menos uma ligação dupla entre esses carbonos (SAINI; KEUM, 2018).

A produção de ácidos graxos é fundamental para as plantas, pois eles desempenham os mais diversos papéis, tais como: a manutenção das funções da planta, a produção de aroma e sabor dos frutos, o que deixa a planta atraente para a sua proliferação, ou ainda como repelente contra alguns insetos, fungos e animais predadores (SHARIFI-RAD et al., 2017).

Desde a antiguidade esses ácidos graxos têm desempenhado importante papel para o homem, pois eram utilizados com frequência na culinária e na medicina popular. Atualmente têm ganhado novas utilidades como: na produção de alimentos, bebidas, cosméticos e principalmente na indústria farmacêutica, que tem visto nessas substâncias uma fonte de novas formulações com propriedades terapêuticas (RICARDO et. al., 2018).

Os ácidos graxos não são produzidos de forma suficiente pelos humanos, sendo necessário uma ingestão de alimentos ricos em ácidos para ajudarem na regulação da homeostase do organismo, além de desempenharem funções anti-inflamatórias e antibacterianas (WANG et al., 2018).

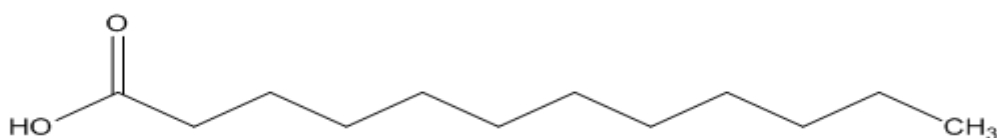
Um dos alimentos ricos em ácidos graxos são as amêndoas, as quais possuem um teor elevado de ácido láurico, que tem ação antimicrobiana e anti-inflamatória (WANG et al., 2018). Essa capacidade desse ácido está associada aos monoglicerídeos, que é o subproduto da transformação no corpo humano do ácido láurico, sendo a monolaurina a principal substância obtida através dessa transformação (TING-YANG et al., 2018).

A atividade antibacteriana observada com o uso dos ácidos graxos em sua composição natural foi comprovada no estudo produzido por Batovska et al. (2009) que comparou a

potencia de diferentes ácidos graxos de cadeia média e alguns de seus derivados (monoglicerídeos) em bactérias gram-positivas como as do gênero *Staphylococcus*, *Bacillus* e *Listeria*.

Segundo dados da literatura as monolaurinas apresentam uma ótima capacidade antimicrobiana em estudos *in vitro*. Essa capacidade foi observada sobre cepas da bactéria *Helicobacter pylori*, que é a principal causadora das úlceras gástricas em humanos. A estrutura química do ácido láurico esta representada na FIG.4 (PETSCHOW; BATEMA; FORD, 1996).

Figura 4 - Estrutura química do ácido láurico.

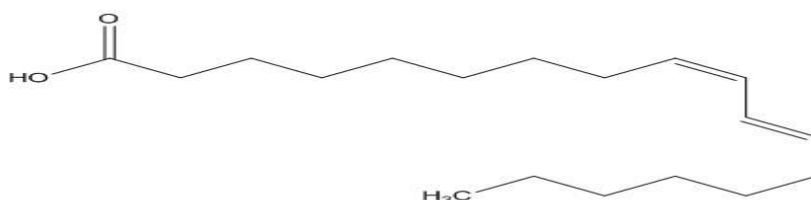


ácido láurico

Fonte: do autor

Além do ácido láurico o ácido linoleico ou ácido octadeca-9,12-dienóico também é encontrado em elevado teor em sementes e em amêndoas. Esse ácido apresenta em sua estrutura química 18 átomos de carbono e duas ligações duplas nos carbonos 9 e 12 como está apresentada nas FIG. 5 (SAINI; KEUM, 2018).

Figura 5 – Estrutura química do ácido linoleico



ácido linoléico

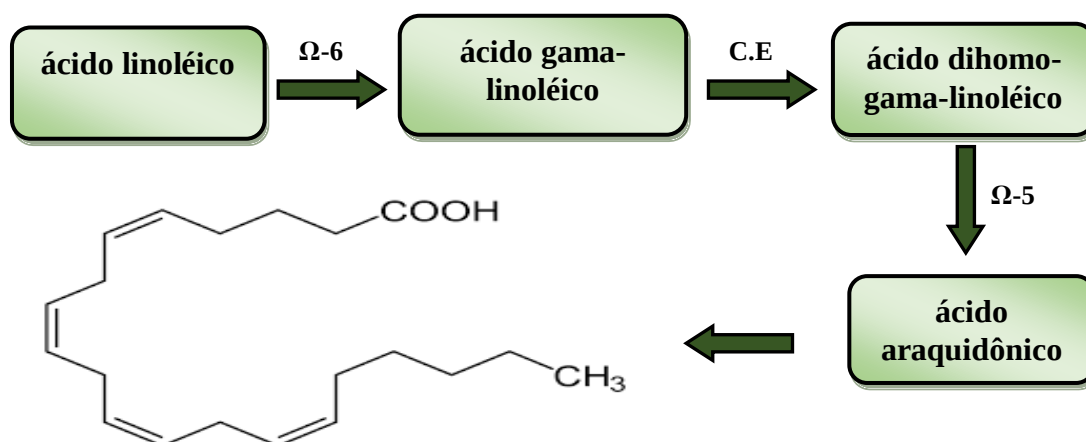
Fonte: do autor

O ácido linoleico está intimamente ligado a processos de cicatrização e também a formação do ácido araquidônico, que ocorre no fígado através da adição sequencial de duas unidades de carbono a esse ácido (CALIGIURI et al., 2013).

Esse processo de adição se dá através da ação da enzima ômega6-desaturase (Ω -6) que transforma essa substância em ácido gama-linoleico, que por sua vez recebe a adição de mais duas unidades de carbono por conta da enzima carbono elongase-5 (C.E), transformando-se posteriormente em ácido dihomo-gama-linoleico (BIRD; CALDER; EGGERSDORFER, 2018; MARTIN et al., 2006).

A partir desse ponto entra em ação a ômega-5 desaturase (Ω -5) que transforma o ácido dihomo-gama-linoleico em ácido araquidônico. Todo esse processo de formação do ácido araquidônico a partir do ácido linoleico, bem como a sua estrutura química podem ser visualizados na FIG. 6 (BIRD; CALDER; EGGERSDORFER, 2018).

Figura 6 – Processo de formação do ácido araquidônico



Fonte: do autor

O processo de formação do ácido araquidônico a partir do ácido linoleico é vital para o organismo, tendo em vista a relação do ácido araquidônico em diversos processos fisiológicos no organismo. Entre os principais processos no qual esse ácido está envolvido podemos citar a produção de eicosanoides, com o produto final dessas reações a formação de prostaglandinas (BIRD; CALDER; EGGERSDORFER, 2018; SAINI; KEUM, 2018).

Por sua vez as prostaglandinas participam de diversas ações metabólicas vitais na manutenção da homeostase corporal, também tendo participação ativa em vários processos

lesivos. Uma das funções relevantes dessas substâncias é a sua ação na proteção da mucosa gástrica, na qual atua aumentando a secreção de muco, controlando a secreção de HCl e promovendo a cicatrização de processos ulcerativos nesse tecido (HINOJOSA et al., 2018).

3.5 OBTENÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS

A obtenção dos ácidos graxos de origem vegetal pode ser feita utilizando a planta em sua totalidade ou somente partes dela, para a obtenção dos ácidos graxos essenciais geralmente se utilizam as amêndoas ou as sementes, mas pode-se utilizar também raízes, flores e polpas (SHARIFI-RAD et al., 2017).

Os métodos mais comuns de extração desses materiais são: a destilação, a hidrodestilação, a destilação por arrasto e a prensagem a quente ou a frio, sendo este último o ideal para a obtenção dos ácidos graxos. Existindo ainda outra gama de métodos que podem ser utilizados para essa finalidade, mas que não é usada rotineiramente (SHARIFI-RAD et al., 2017).

O óleo da *Syagrus coronata* é extraído através de prensagem a frio das suas amêndoas, apresentando-se de forma líquida, com cor amarelada e odor característico da planta. O seu emprego está intimamente ligado à cultura popular da região de Catimbau, que utiliza o óleo dessa planta tanto na sua culinária quanto na sua medicina popular (SANTOS et al., 2017).

A escolha desse método para a obtenção do óleo dessa planta é muito importante para os resultados que se obtém com a sua utilização, pois a prensagem a frio é o único processo no qual se obtém o óleo na sua composição mais pura, sem perdas de substâncias em decorrência de sua desnaturação por conta da utilização de calor. Contudo, este método tem um lado negativo, já que é mais demorado e apresenta um baixo rendimento (LINS; AROUCHA, 2013).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 COLETA, EXTRAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Syagrus coronata* (LICURI/OURICURI)

Os frutos da planta foram coletados no Parque Nacional do Catimbau- Pernambuco em três momentos distintos, a primeira coleta foi realizada no período de 20 a 22 de novembro de 2017, a segunda coleta ocorreu nos dias 09 e 10 de janeiro de 2018 e a terceira coleta foi realizada nos dias 24 e 25 de janeiro de 2018.

A sua identificação botânica foi realizada pelos botânicos da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, e a mesma encontra-se sob registro de número 95155 no Herbário – IPA do Instituto Agrônomo de Pernambuco (IPA).

Por meio da quebra de seu endocarpo foram retiradas suas amêndoas e através da utilização de prensagem a frio foi extraído seu óleo fixo.

A partir do material coletado em dias diferentes foram obtidas três amostras distintas do óleo fixo, as quais foram separadas em amostra A, amostra B e amostra C para a realização da análise fitoquímica no Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste – CETENE.

Para a realização das análises foram adicionados ao óleo (massa do óleo - 25 mg) 500µL de uma solução metanólica de KOH (0,5 M) e agitado sob vórtex por 2 minutos.

Logo após, foram adicionados ao sistema 2 mL de *n*-hexano P.A. e agitado novamente por 2 minutos. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 4500 rpm por 6 minutos a temperatura ambiente (25°C). Do sobrenadante foram retirados 1,5 mL, o qual foi filtrado com membrana de 0,22 µm. As amostras foram acondicionadas em freezer (-20°C) e posteriormente analisadas em cromatografia gasosa - GC-FID Analítico (Agilent Technology 7890).

4.2 PREPARAÇÃO DAS DOSES E PRODUTOS QUÍMICOS

O óleo fixo da *Syagrus coronata* foi diluído em um emulsificador, no caso Tween 80 à 1%, preparado em solução fisiológica (cloreto de sódio NaCl, 0,9%). Posteriormente esse material foi levado ao agitador magnético para obter uma melhor homogeneidade.

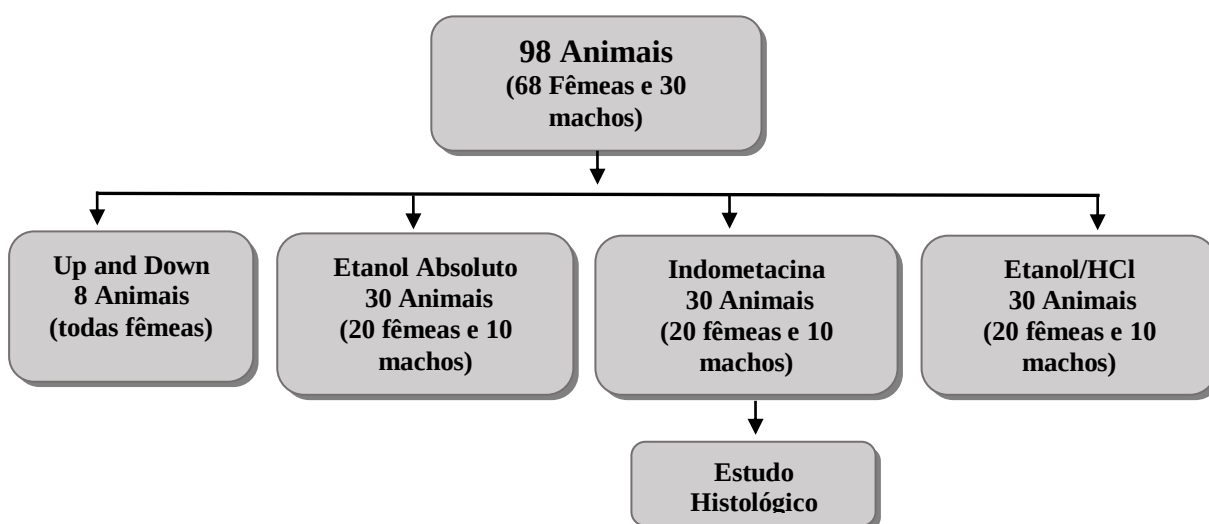
Os produtos utilizados nos experimentos foram cloridrato de ranitidina e lansoprazol oriundos da EMS - SIGMA PHARMA, indometacina foi obtida da ASPEN PHARMA, ácido

clorídrico 37% proveniente da QUIMICA MODERNA e o etanol absoluto foi fornecido pela MERCK.

4.3 ANIMAIS

Foram manuseados um total de 98 animais da espécie *Rattus norvegicus*, sendo 68 fêmeas ♀ e 30 machos ♂, com idade entre 2 a 3 meses distribuídos em grupos experimentais como demonstra a FIG. 7.

Figura 7 - Fluxograma da utilização de animais



Fonte: do autor

A massa corporal estipulada foi de até 280 gramas para fêmeas e em até 320 gramas para os machos, todos os animais foram oriundos do Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE. Os animais foram mantidos sob condições controladas de iluminação (ciclo 12 h claro/escuro), temperatura ($22 \pm 2^\circ \text{C}$) e umidade (55-65%), e receberam água e ração (Presence, São Paulo, Brasil) *ad libitum*.

Todos os protocolos experimentais foram aprovados na Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA da UFPE sob protocolo nº 0039/2018.

4.3.1 Toxicidade Aguda (Up and Down)

Devido á sua alta sensibilidade a drogas para este experimento foram utilizadas somente fêmeas de ratos, que estavam divididos em dois grupos ($n=4/\text{grupo}$ com um total de

8 animais) que foram privados de ração por 12 horas, e em seguida um grupo recebeu por via oral o óleo das amêndoas da *Syagrus coronata* (OaSc 2,0 g/kg) e o outro grupo recebeu solução salina (NaCl, 0,9%) no mesmo volume. Após a administração, os animais foram observados individualmente durante os primeiros 30 min e a cada hora durante as primeiras 6 horas e depois foram avaliados e observados diariamente por um período de 14 dias (MALONE, 1977).

Os animais foram avaliados diariamente para verificar possíveis alterações gerais no comportamento e possíveis sinais clínicos de toxicidade, tais como: vômito, letargia, convulsões e morte.

Além dessas avaliações, foi realizada diariamente a mensuração da sua massa corporal e a quantificação do seu consumo de água e ração.

4.3.2 Úlcera gástrica induzida por etanol absoluto (CALDAS et al., 2011)

Após jejum de 8 h com acesso livre a água, os animais de ambos os sexos foram distribuídos em cinco grupos (n = 6/grupo, sendo 4 fêmeas e 2 machos em cada grupo, com um total de 30 animais), os quais receberam respectivamente por via oral pré-tratamentos com óleo essencial de *Syagrus coronata* (100, 300 e 600 mg/kg), controle (sol. NaCl, 0,9%) e lansoprazol (30 mg/kg). Todos os grupos receberam o mesmo volume de substâncias.

Após 1 h dos tratamentos, foi administrado via oral o etanol absoluto (4 mL/kg), e uma hora depois os animais foram eutanasiados (câmara de CO₂).

Os estômagos foram retirados, abertos pela grande curvatura o conteúdo gástrico desprezado, a mucosa lavada cuidadosamente com solução de NaCl (0,9%) gelada e prensados em placa de Petri para melhor visualização das lesões e por fim esses órgãos eram fotografados.

Em seguida as lesões foram contadas com o auxílio do Programa Image J (Bethesda, MD, EUA) e os resultados expressos em área total de lesão ulcerativa (mm²) em relação à área total do corpo gástrico.

4.3.3 Úlcera gástrica induzida por indometacina (DJAHANGURI, 1969 modificado)

Para a realização desse modelo os ratos de ambos os sexos foram distribuídos em 5 grupos (n = 6/grupo, sendo 4 fêmeas e 2 machos em cada grupo, com um total de 30 animais). Após jejum de 8 h e livre acesso à água, três dos cinco grupos receberam pré-

tratamentos por via oral com óleo das amêndoas da *Syagrus coronata* (OaSc, 100, 200 e 400 mg/kg), o grupo controle negativo recebeu o veículo (solução de NaCl, 0,9%) e o grupo controle positivo recebeu ranitidina (60 mg/kg). Todos os grupos receberam o mesmo volume.

Após uma hora dos pré-tratamentos, foi administrado indometacina (30 mg/kg, via subcutânea). Seis horas após a administração da indometacina, os animais foram eutanasiados em câmara de CO₂ e os estômagos retirados, lavados, abertos pela grande curvatura e fotografados.

A área ulcerada foi mensurada no programa Image J (Bethesda, MD, EUA). Os resultados foram expressos em área total de lesões ulcerativas (ALU) (mm²).

4.3.4 Úlcera gástrica induzida por HCl/Etanol (MIZUI E DOTEUCHI, 1983)

Decorridos 8 h de jejum com acesso livre a água, cinco grupos de animais de ambos os sexos (n = 6/grupo, sendo 4 fêmeas e 2 machos em cada grupo, com um total de 30 animais) receberam tratamentos por via oral, com óleo essencial de *Syagrus coronata* (100, 200 e 400 mg/kg), os grupos controles receberam o veículo (de tween 80 1% diluído em sol. NaCl, 0,9%, 10 mL/kg) e lansoprazol (30 mg/kg).

Após 50 min dos tratamentos, a ulcerogênese foi induzida pela administração de sol. 0,3 M de ácido clorídrico – HCl diluído em etanol 60% (1 mL/150g de massa corporal, v.o.) e uma hora depois, os animais foram eutanasiados em câmara de CO₂ e os estômagos retirados e lavados.

Os estômagos foram abertos pela grande curvatura e o seu conteúdo gástrico desprezado. A mucosa foi cuidadosamente lavada com solução salina (NaCl, 0,9%) gelada e fixados em placa de Petri para melhor visualização. Em seguida fotografados e analisados como descrito anteriormente.

4.3.5 Estudo Histopatológico

Os estômagos dos ratos que foram submetidos ao experimento de ulceração por meio da indometacina foram levados para avaliação da área de ulceração e para análise histológica. Os estômagos foram fixados em formaldeído a 10% tamponado, desidratados por meio de concentrações crescentes de álcool etílico, clareados com xileno, embebidos em parafina e preparados para microtomia.

As secções (5 micrometros) foram desparafinizadas e reidratadas por intermédio de concentrações decrescentes de álcool etílico, e posteriormente coradas com hematoxilina-eosina. As lesões foram analisadas e fotografadas utilizando um sistema de microscopia com captura de imagens Zeiss Axion Vision e Software Zen Blue Edition.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média $\pm$ o erro padrão da média – E.P.M. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a normalidade e as diferenças entre essas médias são determinadas através da análise de variância de uma via (ANOVA) seguido por um teste de múltiplas comparações – Dunnett.

As análises foram realizadas através do software GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA, EUA). O nível de significância para rejeição das hipóteses foi estabelecido em 5% ($p \leq 0,05$).

5 RESULTADOSE DISCUSSÃO

5.1 ANÁLISE QUÍMICA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS AMÊNDOAS DA *Syagrus coronata*

Na análise química das três amostras do óleo da *Syagrus coronata* foi possível identificar oito constituintes. O total de constituintes bem como os respectivos percentuais encontrados em cada uma das três amostras analisadas estão apresentados na FIG. 8. Esse total de constituintes estão expressos em porcentagem (%) com relação ao número dos compostos encontrados nos materiais analisados.

Figura 8 - Caracterização do óleo fixo da *Syagrus coronata*

Amostras/Produtos	Amostras A	Amostra B	Amostra C	Média	DP ($\pm$)
ácido octanoico	10,8	12,2	12,1	11,7	0,80
ácido decanoico	6,7	7,5	7,5	7,2	0,47
ácido láurico	43,9	49,0	49,2	47,4	3,03
ácido mistúrico	13,9	15,5	15,6	15,0	0,93
ácido palmítico	6,7	7,5	7,5	7,3	0,46
ácido esteárico	3,3	3,7	3,7	3,6	0,24
ácido oleico	11,1	0,5	0,5	4,0	6,11
ácido linoleico	3,6	4,1	3,9	3,8	0,22
TOTAL	100%	100%	100%		

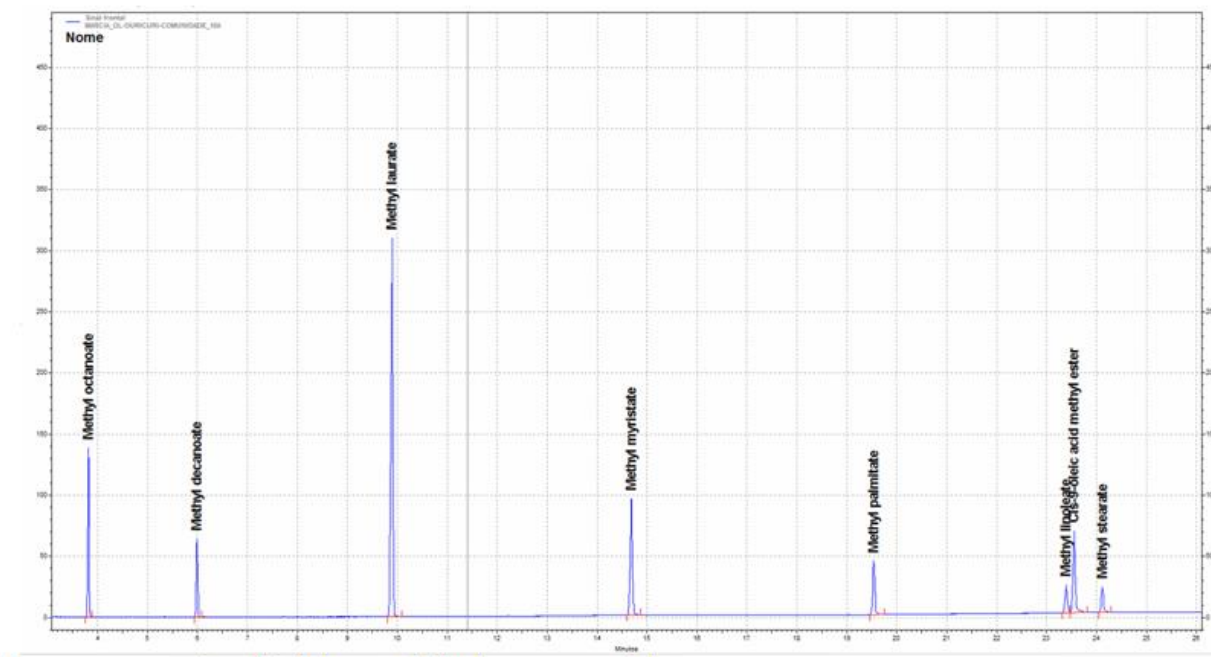
/

DP ($\pm$) = Desvio padrão; Média = cálculo médio de 3 amostras (n=3); Os ácidos graxos foram identificados segundo padrão externo (FAME Supelco™ mix C4-C24, Bellefonte, PA, USA) e seu percentual (%) calculado conforme normalização das áreas dos picos.

Fonte: Centro de Tecnologia Estratégicas do Nordeste.

A FIG. 9 resume a identificação através da cromatografia gasosa dos perfis das substâncias encontradas no óleo das amêndoas da *Syagrus coronata*.

Figura 9 - Cromatografia do óleo das amêndoas da *Syagrus coronata*.



Fonte: Centro de Tecnologia Estratégicas do Nordeste - CETENE.

A *Syagrus coronata* é encontrada somente em regiões específicas do país, e no caso de Pernambuco a mesma encontra-se restrita apenas a Serra do Catimbau. Esta serra apresenta clima único, o que acaba por contribuir com características singulares às plantas nativas daquela região.

Essa planta tem seu uso muito difundido na medicina popular da região de Catimbau, principalmente em casos de distúrbios gastrointestinais, e um dos principais estudos para se obter informações acerca dessas possíveis propriedades é realizando a caracterização fitoquímica desse óleo.

Os resultados obtidos com a caracterização desse óleo fixo mostraram que o mesmo é rico em lipídios e em ácidos graxos essenciais, que segundo Wang et al., (2018) essa classe de compostos está envolvido em vários processos fisiológicos essenciais para manutenção da homeostase do organismo.

Esses resultados seguem o mesmo padrão dos resultados encontrados no trabalho produzido por Crepaldi et al. (2001) os quais encontraram na composição nutricional das

amêndoas do licuri provenientes do interior da Bahia um teor de 49,2% de lipídios e ácidos graxos. Ainda segundo os autores essa composição mostrou que a planta possui um valor energético muito maior do que outras plantas do mesmo gênero que são encontradas em outras regiões do país, como na Amazônia.

Drumond (2007) afirma em seu relatório produzido para a Embrapa, que a planta *Syagrus coronata* realmente apresenta um teor elevado de lipídios e ácidos graxos essenciais, dando suporte para classificá-la como uma planta com alto potencial para produção de biodiesel, pois a mesma apresentou em seu trabalho um teor lipídico que oscila entre os 35 a 38%.

Ainda segundo Drumond (2007) esse teor encontrado na *Syagrus coronata* é maior que o teor encontrado em outras plantas já utilizadas para essa finalidade, como é o caso da soja, com 18 a 20% de teor de lipídios em sua composição.

Na caracterização desse óleo foi encontrado um composto majoritário, identificado como ácido láurico, com média de 47,4 % do total do material analisado. Registros anteriores demonstram que esse ácido possui capacidade anti-inflamatória, antifúngica e antimicrobiana, sendo muito eficiente principalmente contra a bactéria *Helicobacter pylori* (WANG et al., 2018; PETSCHOW; BATEMA; FORD, 1996).

Com essa caracterização também foi possível identificar outra substância relevante que é o ácido linoléico, responsável por ajudar na manutenção da homeostase do organismo. Estudos publicados afirmam que essa substância está diretamente ligada à formação do ácido docosaexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA) e do ácido araquidônico (ARA) que é o precursor das prostaglandinas (BIRD; CALDER; EGGERSDORFER, 2018).

As prostaglandinas são o resultado de uma cascata de reações envolvendo esse último ácido. Essas substâncias desempenham vários papéis na fisiologia corporal, principalmente promovendo efeitos benéficos ao estômago, tais como: na produção de muco, na cicatrização da mucosa gástrica e no controle da concentração ácida no estômago (SAINI; KEUM, 2018).

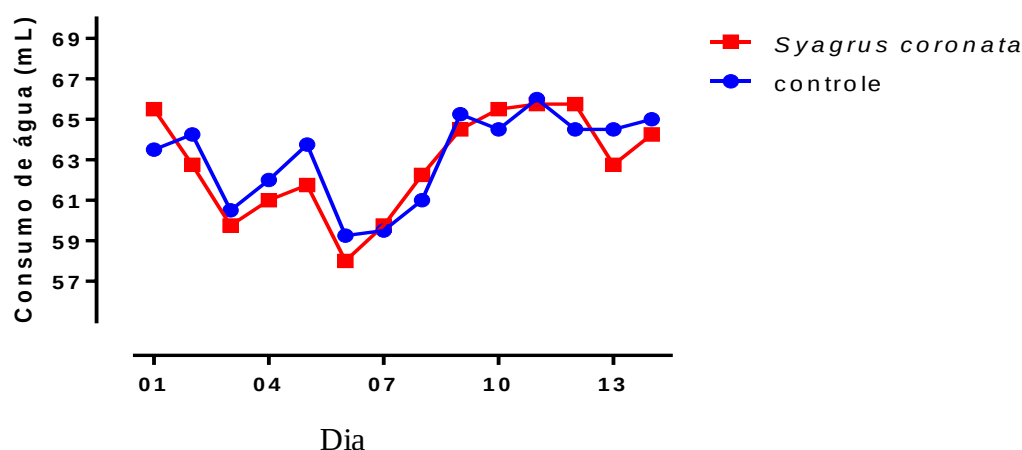
5.2 TOXICIDADE AGUDA

Não foi possível identificar sinais visíveis de toxicidade aguda nas primeiras horas após administração de uma dose de 2 g/kg via oral do óleo da *Syagrus coronata* e também no decorrer dos 14 dias nos quais os animais foram avaliados.

Foi observado também a ausência de alterações nos valores médios dos consumos de água e ração ingeridas pelo grupo tratado com óleo essencial de amêndoas em relação ao grupo controle (como pode ser observado nas GRA.1 e 2).

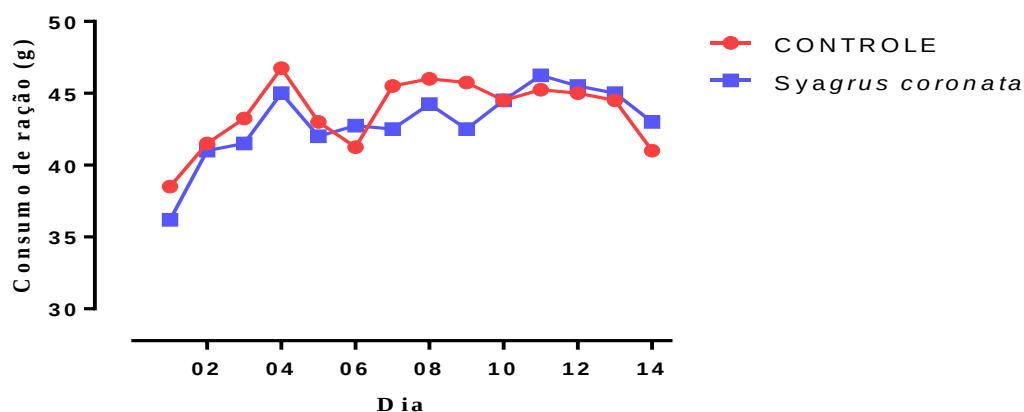
A utilização do óleo essencial de amêndoas da *Syagrus coronata* na dose de 2,0 g/kg administrado por via oral, não provocou alterações na massa corporal durante os 14 dias de avaliação em comparação com o grupo de animais que recebeu somente solução fisiológica no mesmo volume. Essa comparação pode ser visualizada no GRA. 3.

Gráfico 1 - Consumo médio de água (mL).



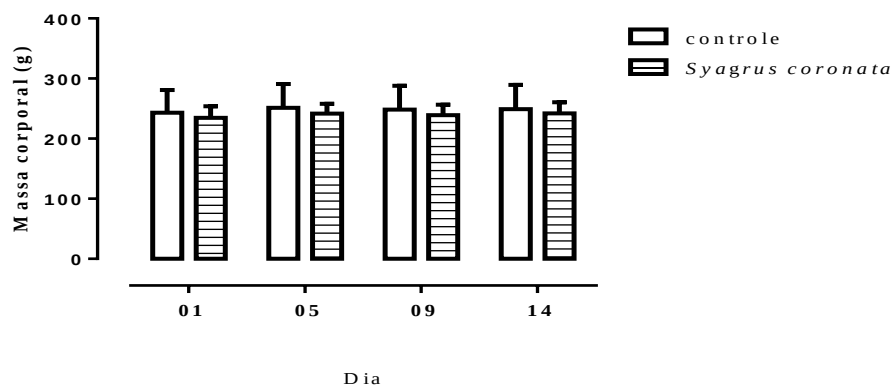
Os resultados estão expressos em média $\pm$ erro padrão da média – E.P.M, com um número total de 4 animais/grupo.
Fonte: do autor.

Gráfico 2 – Consumo médio de ração/animal.



Os resultados estão expressos em média $\pm$ erro padrão da média – E.P.M, com um número total de 4 animais/grupo.
Fonte: do auto.

Gráfico 3 – Evolução da massa corporal.



Os resultados estão expressos em média $\pm$ erro padrão da média – E.P.M, com um número total de 4 animais/grupo.
Fonte: do autor.

No final do experimento os animais foram eutanasiados e os principais órgãos responsáveis pela excreção e metabolismo de substâncias nocivas ao organismo, como: fígado, baço e rim foram pesados e avaliados de forma macroscópica.

Nessa avaliação não foi possível identificar nenhum sinal visível de lesão ou alteração morfológica nesses órgãos, muito menos alterações nas massas dos órgãos dos animais tratados com o óleo e os tratados somente com o veículo, como pode ser visualizado na FIG. 10.

Figura 10 – Massa média dos órgãos.

Índice de Órgãos (g/g)	Controle	<i>Syagrus coronata</i> (2,0g/kg)
Fígado	10,840 $\pm$ 0,662	10,470 $\pm$ 0,637
Rins	2,543 $\pm$ 0,175	2,378 $\pm$ 0,172
Baço	0,769 $\pm$ 0,021	0,771 $\pm$ 0,016

Os resultados estão expressos em média $\pm$ erro padrão da média – E.P.M, com um número total de 4 animais/grupo.
Fonte: do autor

A avaliação do efeito tóxico é uma etapa crucial nos estudos científicos e tem como objetivo validar o uso seguro de diversas substâncias, principalmente as derivadas de plantas, as quais têm o seu uso muito ligado ao conhecimento empírico (ATEUFACK et al., 2015; AOUACHRIA et al., 2017).

Na avaliação da DL_{50} do óleo das amêndoas da *Syagrus coronata* não foram detectados sinais clínicos de toxicidade como: sinais de letargia, confusão mental, diarreia, vômitos e agressividade, muito menos o surgimento de morte entre os animais durante o período de 14 dias no qual durou o experimento.

A ingestão de água, o consumo de ração e o ganho de massa corporal não diferiram entre o grupo tratado com o óleo das amêndoas e o grupo controle.

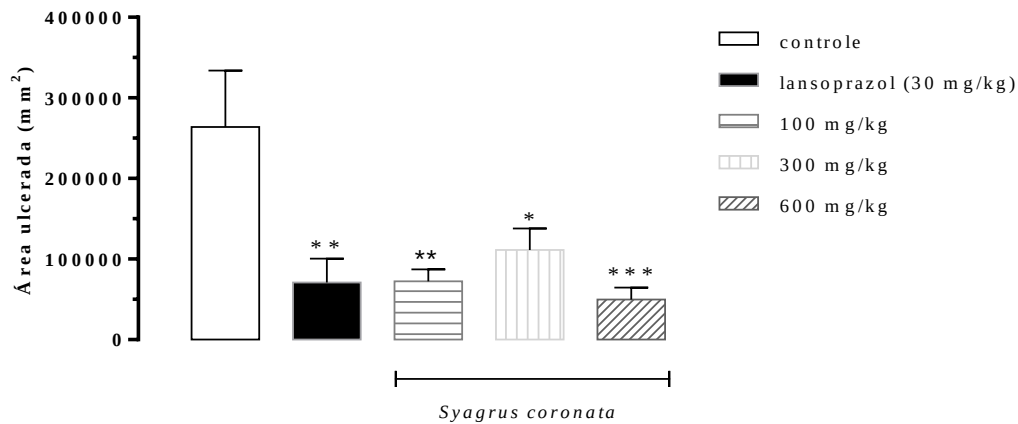
Segundo o trabalho produzido por Saleem et al. (2017) os mesmos relataram que a não alteração desses aspectos fisiológicos está diretamente ligado a manutenção do metabolismo normal do animal, o qual não sofreu nenhum tipo de processo que levasse a mudanças significativas, mantendo o metabolismo das proteínas, lipídios e carboidratos sempre em níveis normais.

Os resultados obtidos na nossa pesquisa corroboram os resultados encontrados no trabalho de Lima et al (2017), que utilizaram em sua pesquisa um óleo extraído da polpa da fruta da *Attalea phalerata*, planta que possui um grande percentual de ácidos graxos essenciais e que não apresentou efeitos tóxicos em sua avaliação. Esses resultados levantam a hipótese de que plantas com alto teor de ácidos graxos essenciais apresentam um baixo potencial tóxico.

O não surgimento de morte com a utilização de uma dose de 2 g/kg reforça a hipótese de que a DL_{50} (Dose Letal) para essa substância é muito superior a essa dosagem, classificando a mesma como muito pouco tóxica (OECD 425, 2001).

5.3 EFEITO GASTROPROTETOR DO ÓLEO DA *Syagrus coronata* NA INDUÇÃO DE ÚLCERA GÁSTRICA - ETANOL ABSOLUTO

O pré-tratamento via oral do óleo da *Syagrus coronata* em doses de 100, 300 e 600 mg/kg diluídas com tween 80 a 1% em solução salina (NaCl, 0,9 %) conseguiu promover uma redução significativa nos processos ulcerativos desse modelo, diminuindo em 73, 58 e 81% essas lesões em comparação com o grupo controle que teve acesso somente ao veículo (1% tween 80 diluído em NaCl, 0,9%). Essa redução pode ser visualizada no GRA. 4 e na FIG. 11.

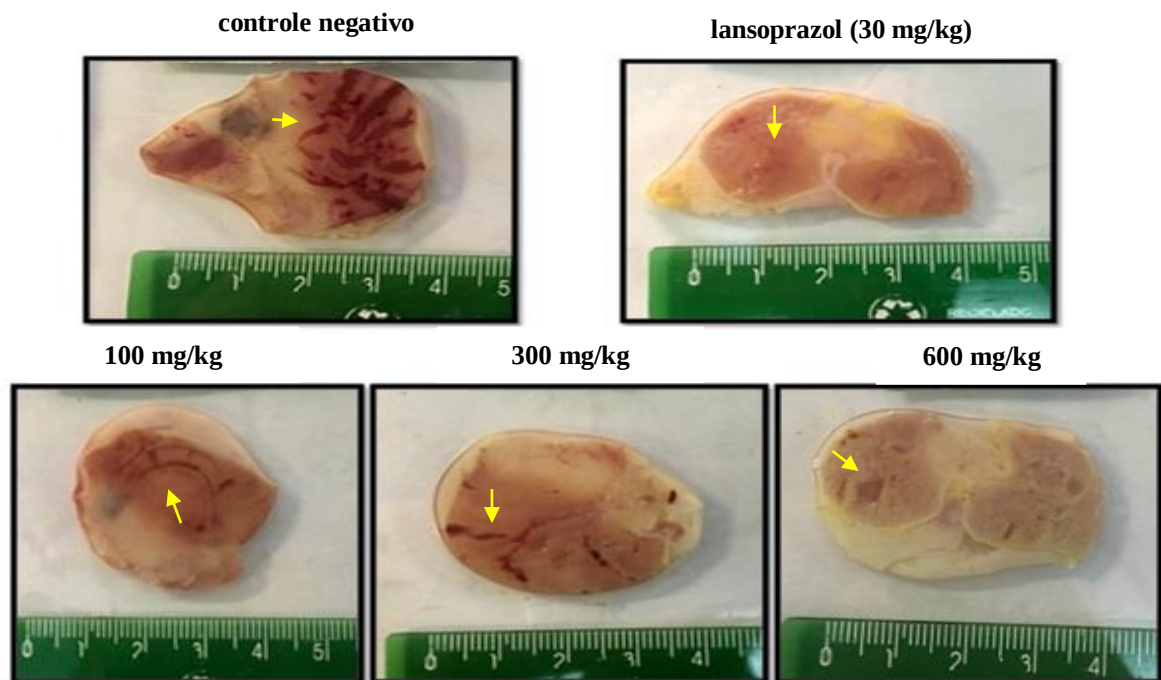
Gráfico 4 – Uso da *Syagrus coronata* no modelo de etanol absoluto.

Os resultados estão expressos em média $\pm$ erro padrão da média – E.P.M de 6 animais/grupo. Foi utilizado a análise de variância de uma via (ANOVA), seguido por um teste de múltiplas comparações – Dunnett. O nível de significância para rejeição das hipóteses foi estabelecido em 5%, com $*p < 0,05$, $**p < 0,01$ e $***p < 0,001$ em comparação com o grupo controle negativo.

Fonte: do autor

O grupo tratado com lansoprazol, 30 mg/kg conseguiu produzir uma redução de 73% das lesões em comparação ao grupo tratado com o veículo.

Figura 11– Macroscopia dos estômagos ulcerados por etanol absoluto



Fonte: do autor.

A utilização do óleo da *Syagrus coronata* rico em ácidos graxos essenciais conseguiu produzir uma diminuição significativa nas ulcerações em modelo de etanol absoluto. A dose 300 mg/kg teve o poder de diminuir apenas em uma vez o processo lesivo, enquanto a dose de 100 mg/kg conseguiu diminuir em duas vezes e a dose de 600 mg/kg reduziu em três vezes os processos ulcerativos em estômagos de ratos submetidos a esse modelo de ulceração, isso em comparação ao grupo controle negativo que teve acesso somente ao veículo.

Hinojosa et al. (2018) utilizaram em seu trabalho um extrato metanólico de *Cyrtocarpa procera*, planta típica do México, rica em ácidos graxos essenciais que nesse modelo ulcerogênico conseguiu reduzir de forma satisfatória os processos ulcerativos provocados pelo uso de etanol em ratos.

Uma das sugestões propostas por Hinojosa et al. (2018) é o fato dessa planta possuir alguns ácidos graxos já reconhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antibacterianas que, segundo os autores essas substâncias foram fundamentais para a obtenção desses resultados.

Diante dos dados obtidos em nosso trabalho, juntamente com os registros anteriores, há o fortalecimento da hipótese de que determinados ácidos graxos encontrados em óleos derivados de plantas como *Cyrtocarpa procera*, *Cissampelos sympodialis* podem produzir efeitos benéficos no processo de proteção gástrica (HINOJOSA et al., 2018; SALES et al., 2018).

Um dos possíveis efeitos benéficos associados aos ácidos graxos essenciais encontrados na *Syagrus coronata* e em outras plantas ricas nesses compostos é a capacidade de promover o aumento da produção de muco impedindo o processo de corrosão e inflamatório que se instala após a utilização desse modelo ulcerogênico.

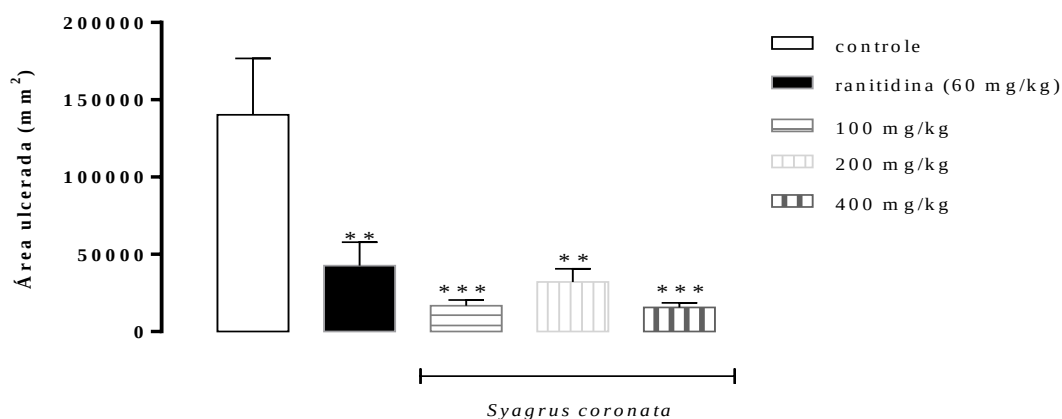
5.4 EFEITO PROTETOR DO ÓLEO DA *Syagrus coronata* EM ÚLCERAS INDUZIDAS POR INDOMETACINA

O pré-tratamento dos animais com o óleo da *Syagrus coronata* nas doses de 100, 200 e 400 mg/kg via oral foi capaz de promover uma redução das lesões ulcerativas provocadas pela administração de indometacina via subcutânea (30 mg/kg) em aproximadamente 88, 77 e 89% respectivamente em comparação com o grupo controle no qual só teve acesso ao veículo.

A ranitidina (60 mg/kg) droga padrão utilizada para promover agastroproteção conseguiu obter uma boa redução, diminuindo em 70% a área lesionada em comparação com o

grupo controle negativo. O GRAF. 5 demonstra a capacidade protetora do óleo em relação ao grupo controle negativo.

Gráfico 5 – Uso da *Syagrus coronata* no modelo de indometacina.



Os resultados estão expressos em média $\pm$ erro padrão da média – E.P.M de 6 animais/grupo. Foi utilizado a análise de variância de uma via (ANOVA) seguido por um teste de múltiplas comparações – Dunnett. O nível de significância para rejeição das hipóteses foi estabelecido em 5% com * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ em comparação com o grupo controle negativo.

Fonte: do autor

Os anti-inflamatórios não esteroides são drogas que pertencem a uma classe medicamentosa que tem seu uso muito difundido devido a sua boa resposta contra processos inflamatórios, entretanto esses medicamentos também são responsáveis por provocar diversos efeitos colaterais no organismo (BAGHERI et al., 2018).

Um dos seus principais efeitos colaterais associados a esses medicamentos é a formação de úlceras gástricas em decorrência da inibição da produção das prostaglandinas, que ocorre através da inibição das ciclooxygenases (SALES et al., 2018).

Essas prostaglandinas desempenham algumas funções nos processos inflamatórios, mas também são fundamentais para manutenção da integridade da mucosa gástrica, pois estão diretamente ligadas ao aumento da produção de muco, regulação do pH estomacal e nos processos de cicatrização estomacal (BAGHERI et al., 2018; SALES et al., 2018).

A utilização do modelo ulcerogênico a partir da utilização de indometacina (que é um potente AINE) visa esclarecer um dos possíveis mecanismos de ação de algumas substâncias com propriedades gastroprotetoras (ATEUFACK et al., 2015; NAMULENA et al., 2018).

O OaSc utilizado no modelo de indometacina conseguiu diminuir de forma significativa os processos lesivos ocasionadas por esse teste. As doses de 100 e 400 mg/kg conseguiram diminuir as ulcerações provocadas pelo uso desse medicamento em comparação com o grupo controle negativo em 88 e 89% respectivamente.

Já a dose de 200 mg/kg não conseguiu ser tão eficaz quanto as outras doses, entretanto foi capaz de diminuir em 77% os processos lesivos em comparação ao grupo que recebeu somente o veículo.

Os resultados obtidos no presente trabalho confirmam os bons resultados obtidos em outros estudos com substâncias isoladas e que estão presentes nesse óleo, como é o caso do ácido alfa-lipoico, conhecido quimicamente como ácido octanóico que apresenta uma ótima capacidade gastroprotetora quando submetido ao modelo de indução de úlceras a partir da indometacina (GOMAA; ABD EL-MOTTALEB; AAMER, 2018).

O ácido octanóico é encontrado em altas concentrações no óleo da *Syagrus coronata* e segundo dados encontrados na literatura essa gastroproteção obtida nos estudos realizados por Hinojosa et al., (2018) e Gomaa; Abd El-Mottaleb; Aamer (2018) se deram através da capacidade anti-inflamatória desse composto, que promove esta ação através da eliminação de radicais livres.

Os resultados obtidos em nosso estudo levantam a hipótese de que a diminuição nos processos ulcerativos pode ter sido provocada pela presença de vários ácidos graxos essenciais na composição desse óleo, os quais desempenham importantes funções para manutenção da homeostase do organismo, como é o caso do ácido linoléico, que é responsável pela produção e aumento dos níveis de prostaglandinas no estômago (BIRD; CALDER; EGGERSDORFER, 2018).

Nossos resultados sugerem que o óleo da *Syagrus coronata* tem atividade gastroprotetora contra o uso de AINEs, entretanto a via pelo qual esse óleo foi capaz de promover a diminuição desses processos lesivos ocasionados nesse modelo experimental ainda não está totalmente esclarecida, necessitando de mais estudos para elucidar por qual via esse processo de gastroproteção ocorre.

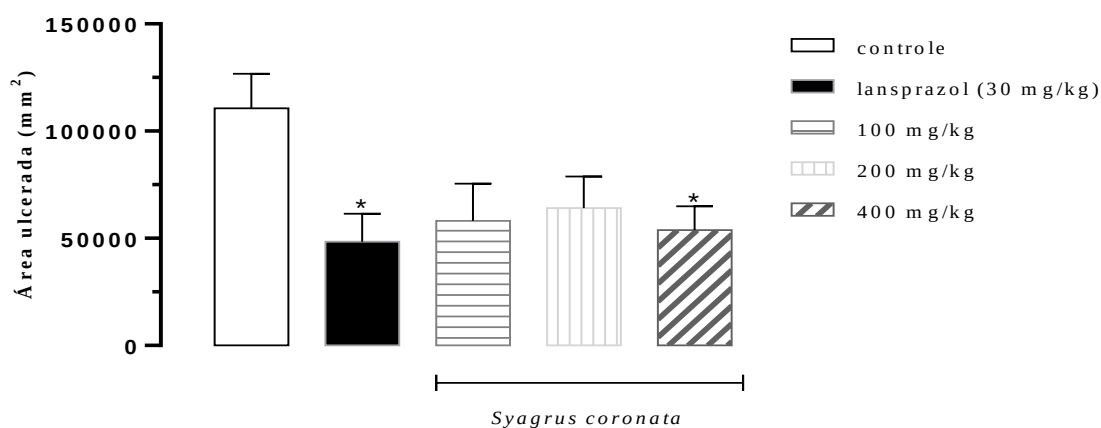
5.5 EFEITOS DO ÓLEO DA *Syagrus coronata* EM ÚLCERAS INDUZIDAS POR ETANOL/HCL

Apenas a dose de 400 mg/kg do OaSc administrada via oral foi capaz de promover a proteção gástrica contra a exposição do etanol acidificado (0,3 M de HCl/etanol 60 %) com

uma redução de 51% da área lesionada quando em comparação com o grupo controle negativo.

O grupo controle positivo utilizou como droga padrão o lansoprazol (30mg/kg) obtendo uma redução de 56% da área lesionada quando em comparação ao grupo controle negativo. Esses resultados estão expressos no GRAF. 6.

Gráfico 6 - Uso da *Syagrus coronata* no modelo de etanol/HCl.



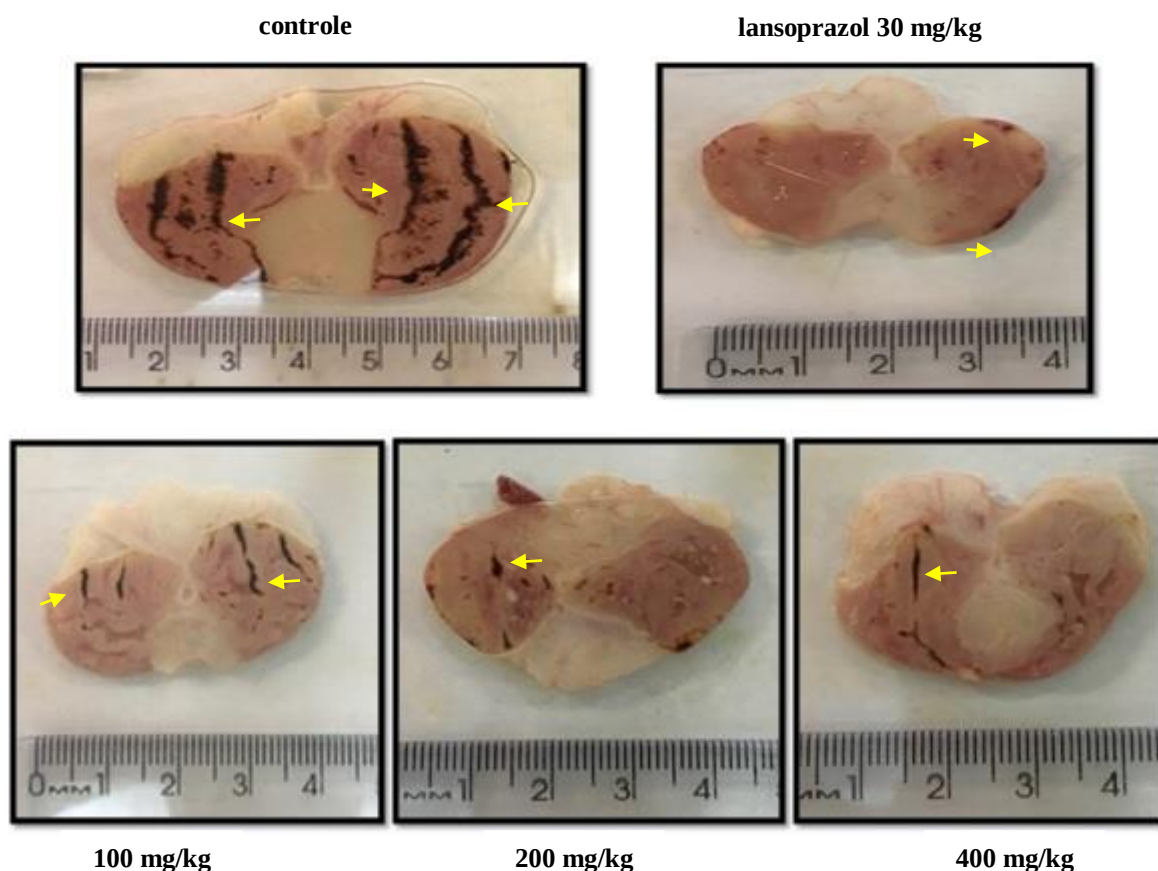
Os resultados estão expressos em média $\pm$ erro padrão da média – E.P.M de 6 animais/grupo. Foi utilizado a análise de variância de uma via (ANOVA) seguido por um teste de múltiplas comparações – Dunnett. O nível de significância para rejeição das hipóteses foi estabelecido em 5%, com $*p < 0,05$ em comparação com o grupo controle negativo.

Fonte: do autor.

Os resultados adquiridos no pré-tratamento com o óleo do licuri mostraram que apenas a dose de 400 mg/kg conseguiu obter um efeito gastroprotetor frente a essa mistura de etanol e HCl.

Em nosso estudo a administração de etanol acidificado via oral conseguiu produzir lesões extensas com características necróticas como pode ser visualizado na FIG. 12.

Figura 12 – Macroscopia dos estômagos ulcerados por etanol/HCl



Fonte: do autor

Esse modelo ulcerativo produz lesões complexas, extensas e que envolvem vários mecanismos, sendo uma lesão de difícil cicatrização que necessita de drogas mais eficazes ou em maiores doses para poder reverter o processo (HSIAO-TING YANG et al., 2018; SREEJA et al., 2018).

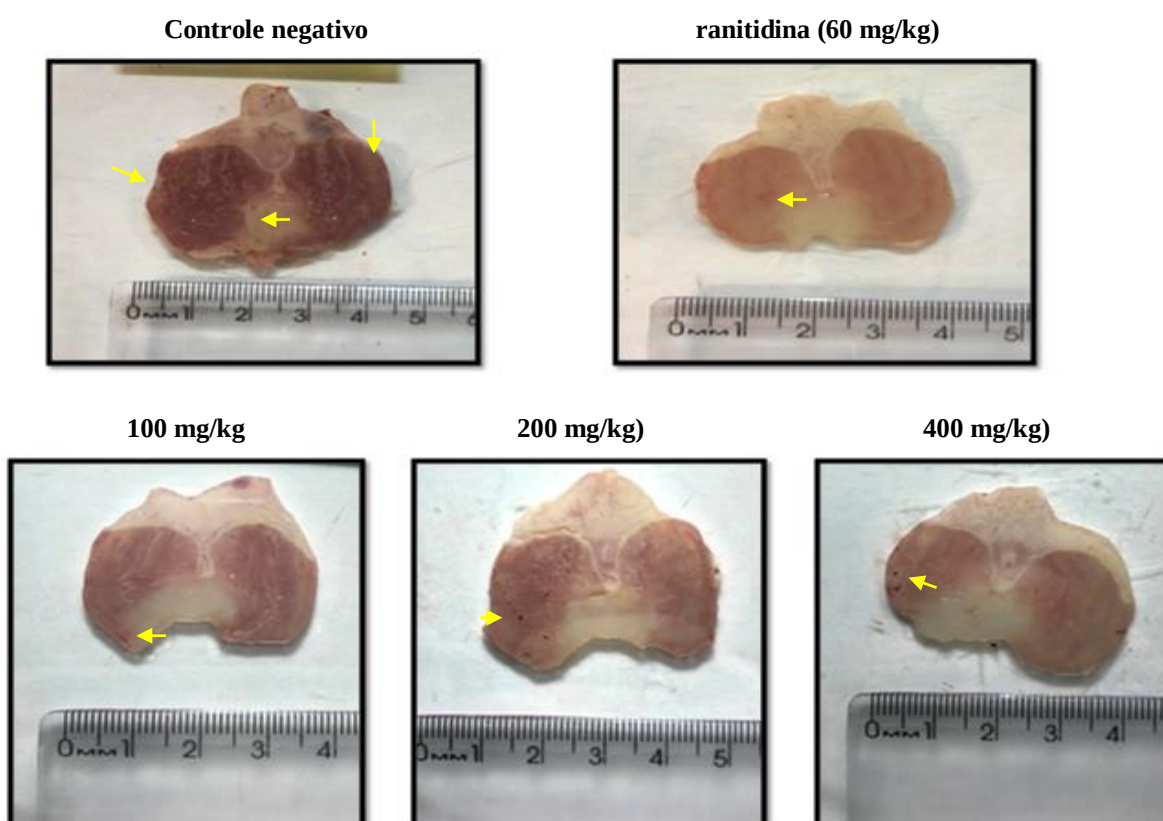
O motivo de somente a dose mais elevada do óleo do licuri ter conseguido atingir esse efeito gastroprotetor pode ser justificado diante da agressividade do método e da gravidade das lesões, fazendo-se necessária a utilização de uma dose mais elevada para conseguir diminuir os efeitos lesivos.

O óleo das amêndoas conseguiu obter uma boa gastroproteção diante desse modelo ulcerogênico, entretanto o meio pelo qual esse óleo conseguiu reduzir esse efeito lesivo ainda não está elucidado, havendo assim a necessidade da realização de mais estudos para entender como ocorre o processo farmacodinâmico desse óleo.

5.6 ESTUDO HISTOPATOLÓGICO

O estudo macroscópico da mucosa estomacal tratada com óleo da *Syagrus coronata* contra a ação de AINEs pode ser visualizado na FIG. 13, na qual podemos observar que a utilização do óleo das amêndoas conseguiu promover uma diminuição na área lesionada em comparação com o grupo controle, o qual teve acesso somente ao veículo.

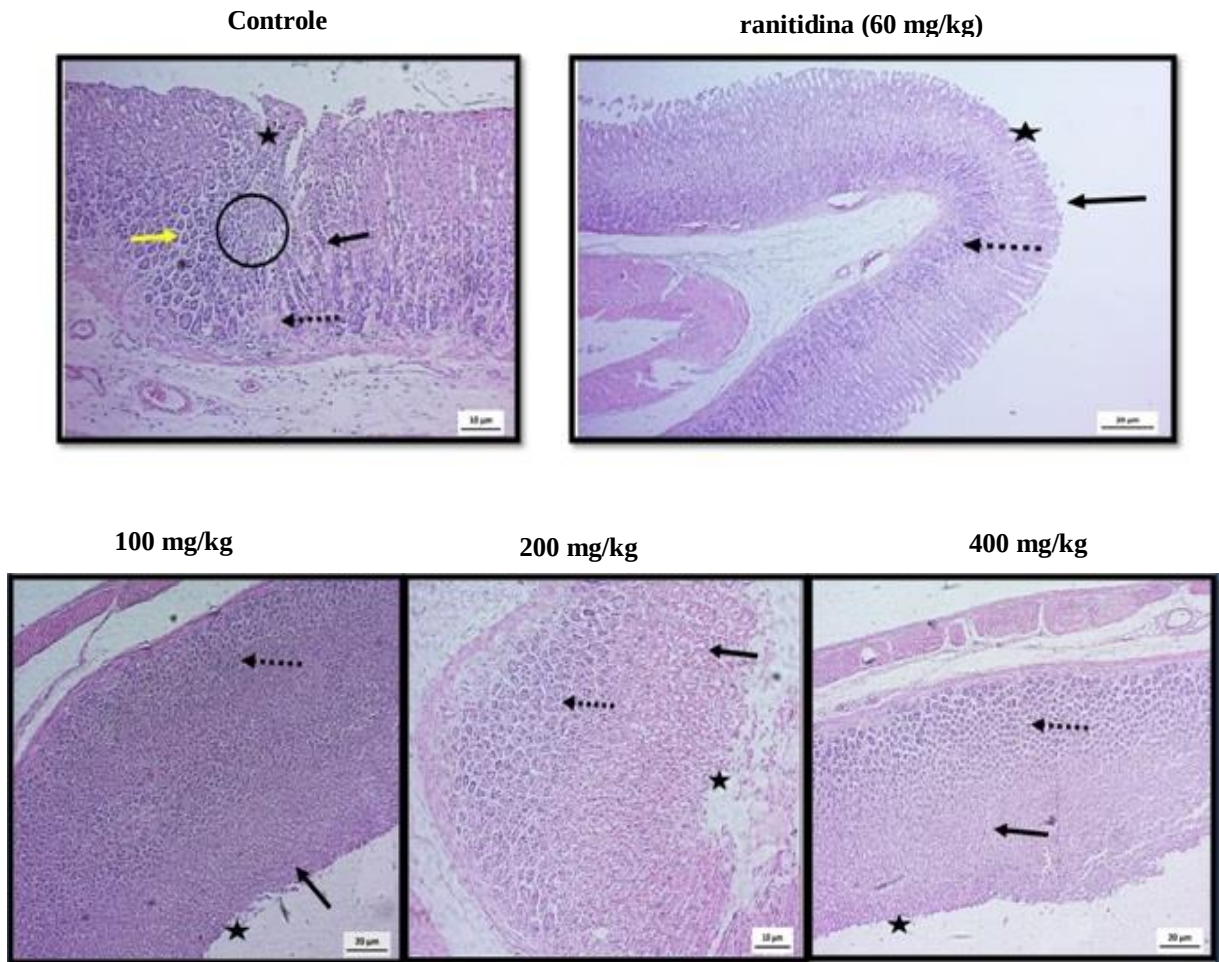
Figura 13 – Macroscopia de estômagos ulcerados por indometacina



Fonte: do autor

A análise histopatológica dos estômagos demonstrou que o grupo controle negativo apresentou áreas com desorganização tecidual enquanto os grupos tratados com o óleo das amêndoas apresentaram uma preservação tissular, com a presença de apenas uma leve injúria na mucosa gástrica sem comprometimento acentuado na mucosa e musculatura observado na FIG. 14.

Figura 14 – Fotomicroscopia dos estômagos ulcerados por indometacina



Imagens da microscopia e análise histológica de estômagos submetidos ao experimento de indução de úlceras por indometacina (30 mg/kg, s.c). Os animais foram pré-tratados por via oral com Tween 80 1% em NaCl (controle), ranitidina (60 mg/kg) e óleo das amêndoas de *Syagrus coronata* (OaSc, 100, 200 e 400 mg/kg). No grupo controle observar desorganização epitelial (seta cheia), congestão de capilares sanguíneos (seta pontilhada), área de necrose (circulo), desconfiguração do epitélio (seta amarela). No grupo ranitidina observar glândulas bem preservadas (seta pontilhada) epitélio íntegro (seta cheia) e leve esfoliação epitelial (estrela). Nos grupos tratados com o óleo das amêndoas deve-se observar o epitélio bem preservado (seta cheia) glândulas bem preservadas (seta pontilhada), mucosa preservada com leve esfoliação (estrela).

Fonte: Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Centro de Biociências – CB, Laboratório de Pesquisas Citológicas e Moleculares – LPCM, responsável técnico Prof. Jacinto da Costa Silva Neto, PhD.

Na análise histológica do material podemos observar que houve no controle negativo uma desorganização tecidual provocada pelo uso de indometacina, na qual ficou evidente a esfoliação do epitélio colunar simples, com presença de congestão de capilares, edema e necrose tecidual.

O agravamento desse tipo de lesão é ocasionado pela inibição da síntese das prostaglandinas que está ligada ao controle da produção de muco, da regulação do pH estomacal, na mediação inflamatória e na vasodilatação desse tecido (PIAO et al., 2018).

As lesões produzidas no tecido gástrico devido ao uso da indometacina são ocasionadas pelo stress oxidativo. Esse termo é utilizado quando há um aumento das espécies reativas de oxigênio (que é o resultado da redução do oxigênio) que estão diretamente envolvidos a vários processos patológicos, tais como: a degeneração celular e a apoptose (BAGHERI et al., 2018).

O OaSc conseguiu impedir que esse processo ocorresse, mantendo a integridade tecidual com um epitélio colunar simples e glândulas gástricas secretoras de muco bem preservadas, mesmo com a utilização da indometacina.

Os resultados obtidos nessa pesquisa corroboram com os dados disponíveis e registrados anteriormente, principalmente com os trabalhos realizados com o ácido octanóico, o ácido linoleico e seus respectivos derivados. Através de estudos histológicos esse ácido demonstrou possuir atividade gastroprotetora, principalmente quando submetido a esse tipo de modelo ulcerogênico (CALIGIURI et al., 2013; GOMAA; ABD EL-MOTTALEB; AAMER, 2018).

Os estudos produzidos por Gomaa, Abd El-Mottaleb, Aamer (2018) e Hsiao-Ting Yang et al., (2018) afirmam que essa proteção gástrica se dá por conta das propriedades anti-inflamatórias desse ácido, atividade que já é conhecida e comprovada por outros estudos.

Os resultados obtidos nesse trabalho sugerem que essa capacidade gastroprotetora do óleo das amêndoas da *Syagrus coronata*, pode ter sido ocasionada por conta das grandes quantidades de ácidos graxos essenciais que são encontradas nesse óleo.

6 CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, foi possível concluir que:

- ✓ O óleo das amêndoas da *Syagrus coronata* (OaSc) apresentou ação antiulcerogênica nos modelos agudos empregados de úlcera gástrica, por um mecanismo ainda não identificado, mas que possivelmente está correlacionado ao elevado nível de ácidos graxos encontrados na constituição do óleo.

REFERÊNCIAS

- AOUACHRIA et al. Acute, sub-acute toxicity and antioxidant activities (*in vitro* and *in vivo*) of *Reichardia picroide* crude extract. **Journal of Ethnopharmacology**, Vol.208, p. 105-116, 17 de agosto de 2017.
- ALBAQAWI et al. Profile of peptic ulcer disease and its risk factors in Arar, Northern Saudi Arabia. **Electron Phisician**, v. 9, 25 de novembro de 2017.
- ATEUFACK et al, Gastroprotective and ulcer healing effects of *Piptadenia strumaffricanum* on experimentally induced gastric ulcers in rats. **BMC Complement Altern Med**. v. 15, de 8 de julho de 2015.
- BAGHERI et al. Antiulcer and hepatoprotective effects of aqueous extract of plantago ovata seed on indomethacin-ulcerated rats. **Biomedical Journal**. v. 41, p. 41-45, Fevereiro de 2018.
- BENTO et al., Antiulcerogenic activity of the hydroalcoholic extract of leaves of *Annona muricata* Linnaeus in mice. **Saudi Journal of Biological Sciences**. v. 25, p. 609-621, maio de 2018
- BEZERRA, A. N. S; OLIVEIRA, R. B; MOURÃO, R. H. V. *Psittacanthus plagiophyllus* Eichl. (Loranthaceae): Perfil fitoquímico, efeito gastroprotetor e toxicidade aguda, **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 10, p. 95-219, Abril-Junho de 2016.
- BIRD; CALDER e EGGERSDORFER, The Role of *n*-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Disease Prevention, and Interactions with Statins, **NUTRIENTS**. v. 10, 6junho de 2018.
- BOEING et al. Antiulcer mechanisms of *Vernonia condensate* Baker: A medicinal plant used in the treatment of gastritis and gastric ulcer. **Journal of Ethnopharmacology**. v.184, p. 196-207, 26 de maio de 2016.
- CALDAS, G. F. R.; AMARAL COSTA, I. M. do; SILVA, J. B. R. da; et al. Antiulcerogenic activity of the essential oil of *Hyptis martiusii* Benth. (Lamiaceae). **J. of Ethnopharmacol**, v. 137 (1), p. 886-892, 2011.
- CALIGIURI, S. P. B. et al. Dietary Linoleic Acid and α -Linolenic Acid Differentially Affect Renal Oxylipins and Phospholipid Fatty Acids in Diet-Induced Obese Rats. **The Journal of Nutrition**. v. 143, p.1421-1431, 14 de setembro de 2013.
- COUTO G.; MACEDO G.; RIBEIRO F. Upper gastrointestinal bleeding associated with acetylsalicylic acid and non-steroidal anti-inflammatory drugs in Portugal Results from PARAINES study. **Journal Port Gastreterol**. v.17, nº5, Lisboa, Setembro de 2010.
- CREPALDI, I. C. et al, Composição nutricional do fruto do licuri (*Syagrus coronata* (Martius) Beccari). **Revista Brasileira de Botânica**, São Paulo, v. 24, n.2, p. 155-159, junho de 2001.
- DJAHANGUIRI, B.; SCAND, J. **Gastroenterology**, v.4, p. 265-257, 1969.

DONGDONG WONG et. al, The total alkaloid fraction of bulbs of *Fritillaria cirrhosa* displays anti-inflammatory activity and attenuates acute lung injury, **Journal of ethnopharmacology**. v. 193, p. 150-8, 2016.

GOMAA, MS. ASMAA; ABC EL-MOTTALEB; AAMER, A. HAZEM. Antioxidant and anti-inflammatory activities of alpha lipoic acid protect against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. **Biomedicine & pharmacotherapy**. v. 101. p. 188-194, Maio de 2018.

HSIAO-TING YANG et al., Lauric Acid Is an Inhibitor of *Clostridium difficile* Growth in Vitro and Reduces Inflammation in a Mouse Infection Model. **Frontiers in Microbiology**. v. 8, 17 de janeiro de 2018.

HINOJOSA et al. Gastroprotective mechanism and ulcer resolution effect of *Cyrtocarpa procera* methanolic extract on ethanol-induced gastric injury. **Evidence – based Complementary and Alternative Medicine**. v. 2018, 09 de Janeiro de 2018.

JUNTAO KAN et al. A Novel Combination of Wheat Peptides and Fucoidan Attenuates Ethanol-Induced Gastric Mucosal Damage through Anti-Oxidant, Anti-Inflammatory, and Pro-Survival Mechanisms. **Nutrients**. v. 9, 6 de Setembro de 2017.

JUNIOR, V. F. V; PINTO A. C. Plantas Medicinais: Cura Segura? **Quimica Nova**. v. 28, n.3, p. 519-528. 2005.

KOUROSH SAYEHMIRI et al. Prevalence of peptic ulcer in Iran: Systematic review and meta-analysis methods. **Journal of Research In Medical Sciences**. 29 de Janeiro de 2018.

LIMA et al. Acute and sub acute oral toxicity assessment of the oil extracted from *Attalea phalerata* mart ex spreng. pulp fruit in rats. **Food Research International**. v. 91, p. 11-17, janeiro de 2017.

LINS M. L. e AROUCHA, E. P. T. L. Boas Práticas de Manejo para o Extrativismo Sustentável do Licuri/Edvalda Pereira Torres Lins e Maurício Lins Aroucha – Brasília: Instituto Sociedade, População e Natureza. 2013.

MALFERTHEINER, P.; CHAN, F. K. L.; MCCOOL, K. E. L; Peptic ulcer disease. **The Lancet**. v. 374, Issue 9699. p. 1049-1461, Outubro de 2009.

MARTIN, C. A. et al. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: importance and occurrence in foods. **Revista de Nutrição**. v. 19, Campinas, Nov/Dec. 2006.

MIZUI, T; DOTEUCHI, M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesion in rats. Jap. **J. of Pharmacol**, v.33, p. 939-945, 1983.

MEHDI TOURANI 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**. 04 de Janeiro de 2018.

MOSTOFA et al., Evaluation of anti-inflammatory and gastric anti-ulcer activity of *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae) leaves in experimental rats. **BMC**. V. 17, maio de 2017.

MUHAMMAD AYZ et al., GC-MS Analysis and Gastroprotective Evaluations of Crude Extracts, Isolated Saponins, and Essential Oil from *Polygonum hydropiper* L. **Frontiers in Chemistry**. v. 5, Artigo 58, 02 de Agosto de 2017.

NAMULENA et al. Thyroid hormones increase stomach goblet cell numbers and mucin expression during indomethacin induced ulcer healing in Wistar rats. **Thyroid Res**. v. 11, 25 de maio de 2018.

NETO, J. R., Efeito do tamanho e densidade sobre uma remoção de sementes em *Syagrus loefgrenii* Glassman (Arecaceae) no Cerrado brasileiro. **Brazilian Journal of Biology**. v. 78, 10 de julho de 2017.

NETO et al. gastroprotective and ulcer healing effects of hydroethanolic extract of leaves of *Caryocar coriaceum*: mechanisms involved in the gastroprotective activity. **Chemico-Biological Interactions**. v. 261. p. 56-62, 5 de janeiro de 2017.

OECD – **Acute oral toxicity: Up and down procedure**, Guideline for the testing of chemicals, 425, OECD. p.1-26, dezembro de 2001.

OLIVEIRA et al. Estimativa da prevalência e da mortalidade por complicações da úlcera péptica, Brasil, 2008: uma proposta metodológica. **Epidemiol. Serv. Saúde**, p. 145-154, Brasília, janeiro/março de 2015.

ORLANDO, L. A.; LENARD, L.; ORLANDO, R. C. Chronichypergastrinemia: causes and consequences. **Digestive Dis. Sci**, v. 52, p. 2482-89, 2007.

PIANPIAN CHEN et al. Gastroprotective effects of Kangfuxin-against ethanol-induced gastric ulcer via attenuating oxidative stress and ER stress in mice. **Chemico-Biological Interactions**. v. 260, p.75-83. 25 de dezembro de 2016.

PIAO et al. 1-Deoxynojirimycin (DNJ) Ameliorates Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Mice by Affecting NF-kappa B. Signaling Pathway. **Front. Pharmacol**. v. 9, 19 de abril de 2018.

RICARDO et. al., Evidence of traditionality of Brazilian medicinal plants: The case studies of *Stryphnodendro nadstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) barks and *Copaifera* spp. (copaíba) oleoresin in wound healing. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 219, p. 319-336, 2018.

RIBEIRO 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, 25 de janeiro de 2016.

RIBEIRO et al. Gastroprotective Activity Of The Ethanol Extract From The Inner Bark Of *Caesalpinia pyramidalis* In Rats. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 147, p. 383-8, 20 de maio de 2013.

RUFINO, M. U. L. et al. Conhecimento e uso do ouricuri (*Syagrus coronata*) e do babaçu (*Orbignya phalerata*) em Buíque, PE, Brasil. **Acta. Bot. Bras.** v. 22, p. 1141-1149, 2008.

SAINI, R. K.; KEUM, YOUNG-SOO. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance — A review. **Life Sciences.** v. 203, p. 255-267, 15 de junho de 2018.

SALES et al., Cytoprotective, antioxidant and anti-inflammatory mechanism related to antiulcer activity of *Cissampelos sympodialis* Eichl. in animal models. **Journal of Ethnopharmacology.** v. 222, p.190-200, 10 de agosto de 2018.

SALEEM et al., Acute oral toxicity evaluation of aqueous ethanolic extract of *Saccharum munja* Roxb. roots in albino mice as per OECD 425 TG. **Toxicology Reports.** v. 4, p. 580-585, 2017.

SANTOS, L. M. M. et al.O óleo volátil rico em ácidos gordurosos das sementes *Syagrus coronata* tem atividades larvicidas e de prevenção da oviposição contra o *Aedes aegypti*. **PatologiaFitológica e Molecular.** v.100, p. 35-40, dezembro de 2017.

SCHWANTES, D. B., **Pensador.** Disponível em: <https://www.pensador.com/frase/OTLyNTA/>. Acesso em: 27 de junho de 2019.

SELMİ *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, 14 de agosto de 2017.

SHARIFI-RAD et al. Biological Activities of Essential Oils: From Plant Chemo Ecology to Traditional Healing Systems. **Molecules.** v. 22, Janeiro de 2017.

SHEMA NEJATI et al. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors Cag A and Vac A on pathogenesis of gastrointestinal disorders. **Microbial Pathogenesis.** v. 117, p. 43-48, 16 de fevereiro de 2018.

SHODA A. EL MARAGHY; SHERINE M. RIZK; NANCY N. SHAHIN; Gastroprotective effect of crocin in ethanol induced gastric injury in rats, **Chemico-Biological Interactions**, v.229, p. 26-35, 2015.

SINGH et al. Biotechnological aspects of plants metabolites in the treatment of ulcer: A new prospective. **Biotechnology Reports.** V. 18, junho de 2018.

SOUZA, L. I. O., et al. Composição química e atividade tripanocida de óleos voláteis de plantas brasileiras de Caatinga. **Biomedicina e Farmacoterapia.** v. 96, p. 1055-1064,Dezembro de 2017.

SOUSA G. A et al., Gastroprotective effect of ethanol extracts of cladodes and roots of *Pilosocereus gounellei* (A. Weber ex K. Schum.) Bly. ExRowl (*Cactaceae*) on experimental ulcer models. **Journal of Ethnopharmacology.** v. 218, p. 100-108, 23 de Maio de 2018.

SREEJA et al. Gastroprotective effect and mode of action of methanol extract of *Sphenodes meinvolucrata* var. *paniculata* (C.B. Clarke) Munir (Lamiaceae) leaves on experimental gastric ulcer models. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 97, p. 1109-1118, Janeiro de 2018.

THORSEN et al., Epidemiology of perforated peptic ulcer: Age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. **World Journal of Gastroenterology**. V. 19, p. 347-354, 21 de Janeiro de 2013.

TAYEBY et al. Ulcer Prevention Effect Of 3,4,5-Trihydroxy-N0-[(2-Methyl-1H-Indol-3-yl)methylidene]Benzohydrazide In HCl/Ethanol-Induced Gastric Mucosal Damage In Rats. **International Journal of Medical Science**. v. 14, 15 de outubro de 2017.

XIAO-YIN WANG et al. Gastroprotective activity of polysaccharide from *Hericium erinaceus* against ethanol-induced gastric mucosal lesion and pylorus ligation-induced gastric ulcer, and its antioxidant activities. **Carbohydrate Polymers**. v. 186, p. 100-109, 2018.

YANG YANG et al. Gastroprotective effect of aucubin against ethanol-induced gastric mucosal injury in mice. **Life Sciences**. v. 189, p. 44-51, 15 de novembro de 2017.

YI ZHANG et al. Protective effects of polysaccharide from *dendrobium nobile* against ethanol-induced gastric damage in rats. **Biological Macromolecules**. 1 setembro de 2017.

YONGMEI SHEN et al. Mechanistic evaluation of gastroprotective effects of Kangfuxin on ethanol-induced gastric ulcer in mice. **Chemico-Biological Interactions**. v. 273, p. 115-124, 1 de agosto de 2017.

WENXING LIU et al. Gastroprotective effects of chebulagic acid against ethanol-induced gastric injury in rats. **Chemico-biological Interactions**. v. 278, p. 1-8, 25 de dezembro de 2017.

WANNES, W. A.; MARZOUK B., Research progress of Tunisian medicinal plants used for acute diabetes. **J. Acute Dis**. v. 5, p. 357-363, 2016

ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife – PE – Brasil
Fones: 2126 8842
ceua@ufpe.br

Recife, 30 de agosto de 2018

Ofício nº 73/18

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
Para: **Prof. Almir Gonçalves Wanderley**
Centro de Biociências
Departamento de Fisiologia e Farmacologia
Universidade Federal de Pernambuco
Processo nº 0039/2018

Certificamos que a proposta intitulada "**Atividade Gastroprotetora do Óleo Essencial das Amêndoas de Syagrus coronata (Licuri)**". Registrada com o nº 0039/2018 sob a responsabilidade de **Prof. Almir Gonçalves Wanderley** que envolve a produção, manutenção e 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 aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 29/08/2018.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	10/09/2018 A 28/09/2019
Espécie/linhagem/raça	Ratos heterogênicos
Nº de animais	256
Peso/Idade	280-320g/ 60 - 90 dias
Sexo	(128 machos) e (128 fêmeas)
Origem	Bioterio do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFPE.

Atenciosamente,

Prof. Sebastião R. F. Silva
Vice-Presidente CEUA/UFPE
SIAPE 2345691

