



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

ÂNGELA MAGALHÃES VIEIRA

**CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADE GASTROPROTETORA DO  
POLISSACARÍDEO ISOLADO DO EXSUDATO *DE Schinopsis brasiliensis* Engl.  
(Anacardiaceae).**

RECIFE

2023

ÂNGELA MAGALHÃES VIEIRA

**CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADE GASTROPROTETORA DO  
POLISSACARÍDEO ISOLADO DO EXSUDATO *DE Schinopsis brasiliensis* Engl.  
(Anacardiaceae)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutora em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Matos Ximenes

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Antônio Galindo Soares

RECIFE

2023

Catálogo na fonte:  
Bibliotecária: Kyria Macedo, CRB4:1693

V657c	<p>Vieira, Ângela Magalhães Caracterização química e atividade gastroprotetora do polissacarídeo isolado do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> Engl. (Anacardiaceae) / Ângela Magalhães Vieira. – 2023. 108 f. : il., tab.</p> <p>Orientador: Rafael Matos Ximenes. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2023. Inclui referências.</p> <p>1. Úlcera Gástrica. 2. Anacardiaceae. 3. Gomas Vegetais. 4. Pectinas. 5. Cicatrização. I. Ximenes, Rafael Matos (orientador). II. Título.</p> <p>617.6      CDD (23.ed.)      UFPE (CCS 2024 - 096)</p>
-------	---

ÂNGELA MAGALHÃES VIEIRA

**“CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADE GASTROPROTETORA DO  
POLISSACARÍDEO ISOLADO DO EXSUDATO DE *Schinopsis brasiliensis* Engl.  
(Anacardiaceae)”**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Aprovada em: 18/08/2023.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Teresinha Gonçalves da Silva (Presidente)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria das Graças Carneiro da Cunha (Examinadora Externa)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mirna Marques Bezerra (Examinadora Externa)  
Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dr. Paulo Antônio Galindo Soares (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. René Duarte Martins (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

**Ao meu pai (*in memoriam*), meus filhos Ítalo e Pedro e a todos que contribuíram.**

## AGRADECIMENTOS

A Deus que em sua infinita bondade providenciou encontros e reencontros com pessoas que contribuíram para que eu pudesse superar todos os obstáculos encontrados durante essa longa jornada.

Ao meu orientador, professor Rafael Ximenes, imensa gratidão pela paciência e ensinamentos. Um amigo que eu pretendo manter e poder contar em momentos de tristeza e de conquistas, assim como tem sido durante esses últimos anos.

À minha amiga-irmã Kátia Alves (Kate) com quem contei em cada segundo, pela amizade, confiança, trabalho de bancada e pelos momentos de distração que vivemos.

Ao meu coorientador, Paulo Soares, pelo ombro amigo que no momento de choro e desespero segurou minha mão para trilhar uma nova jornada rumo a novas perspectivas e aprendizados.

Ao meu filho Ítalo pelo suporte nos afazeres doméstico, os cuidados com o irmão Pedro, carinho, respeito, confiança e companheirismo, inclusive nos finais de semana dedicados aos tratamentos dos animais e a Pedrinho pela compreensão nos momentos de ausência. Agradeço aos dois por cada palavra de incentivo que me encorajaram a concluir mais essa missão.

Aos meus amigos, colaboradores e chefes da Fiocruz, Jorge, Ralph, Zé, Josivaldo, André, Lucas, Hadassa, Gerlane, Mineu, Osvaldo e Manoel que contribuíram seja na participação em experimentos, disponibilidade de animais, materiais, leituras de placas, apoio quando precisei estar ausente e permissão para que eu pudesse desenvolver as atividades acadêmicas paralelamente ao trabalho.

Aos amigos do Laboratório de Biotecnologia Jaqueline e Juninho pelo apoio nos experimentos e na realização das análises hematológicas, além de tudo pela amizade, carinho e pelas boas risadas.

Aos meus colegas do Laboratório de Etnofarmacologia Jucielma, Henrique, Raudiney, Jackelyne, Betty e Fatinha pela ajuda na experimentação, nos cuidados com os animais e no preparo de reagentes e soluções.

A Bruno com quem contei nos esclarecimentos de algumas práticas e disponibilidade de materiais.

À Silvana pela confecção das lâminas histológicas.

Ao secretário do PPGCF, Rilvan pelos serviços prestados e pronta atenção sempre que necessitei de auxílio. Agradeço também a Nerilin pelo apoio durante o período que estive na secretaria do programa.

Ao Senhor Paulo pela ajuda na limpeza do laboratório e dos materiais, sempre muito atencioso e disponível.

Aos funcionários do biotério do setor de antibióticos José de Castro, Júlio e Mariana, pela disponibilidade de animais, materiais e cuidados com os animais.

Aos meus pais pela oportunidade e incentivo em progredir sempre e aos meus irmãos Andreia e Júnior pelo carinho e companheirismo.

A todos que contribuíram de maneira direta e indireta meus sinceros agradecimentos.

Quem cuida com carinho de outra pessoa  
Se importa com alguém que nem conheceria  
Quem abre o coração e ama de verdade  
Se doa simplesmente por humanidade  
Se coloca no lugar do outro, sente empatia  
Você que vai à luta e segue sempre em frente  
Enfrenta os desafios que o destino traz  
A vida é preciosa, todo mundo sente  
Afeto e compaixão, a gente sempre entende  
Máximo respeito a você que faz  
Laços de ternura e aliança  
Hão de ser a diferença  
O impossível pode acontecer.  
(LAÇOS, 2020).

## RESUMO

*Schinopsis brasiliensis* Engl., é uma árvore do bioma da Caatinga, conhecida popularmente como “baraúna” ou “braúna”. Suas cascas são utilizadas na medicina popular no tratamento de diversas enfermidades, inclusive no alívio da dor e na impotência sexual. Em período de escassez hídrica, ou outros fatores que possam provocar agressão ao vegetal, essa espécie secreta uma goma do seu caule, como mecanismo de defesa. O objetivo desse estudo foi isolar e realizar a caracterização química e estrutural do polissacarídeo extraído da goma da baraúna e determinar seu efeito gastroprotetor e antiulcerogênico, em diferentes modelos *in vivo*, investigando seus possíveis mecanismos de ação farmacológicos. O polissacarídeo da goma de *Schinopsis brasiliensis* (PSb) foi extraído por precipitação etanólica seletiva (46 % v/v). O rendimento da extração do polissacarídeo foi 76,1±4,5%, apresentando massa molecular de 77,1 kDa. A concentração de carboidratos totais ao final da extração foi de 85,1±2,8 (%), sendo o PSb composto de galactose (33,6%), ácido galacturônico (27,1%), arabinose (22,4%), glicose (11,0%) e ramnose (5,8%). Através da Espectroscopia no infravermelho por Transformada de Fourier foi possível identificar a presença de estiramentos de grupos químicos característicos de derivados pectínicos. Através da análise por Ressonância Magnética Nuclear foi possível determinar a estrutura do PSb, que contém uma mistura de cadeias de pectina, glucana e arabinogalactana. Em experimentos de toxicidade *in vivo*, a administração única de 2000 mg/kg e de doses repetidas de até 1000 mg/kg do PSb durante 21 dias, não provocaram alterações fisiológicas, hematológicas ou bioquímica sérica nos animais. Em modelo de úlcera induzida por etanol em camundongos, o pré-tratamento com PSb (10 mg/kg) por via oral e intraperitoneal reduziu a área de lesão em 65% e 75% respectivamente, em relação ao controle negativo. O PSb (10 mg/kg) promoveu a manutenção dos níveis basais de malondialdeído e mieloperoxidase no tecido gástrico que foi aumentado em 540 e 350%, respectivamente após a administração do etanol nos grupos tratado com solução salina 0,9%. O PSb apresentou efeito gastroprotetor estimulando a síntese de prostaglandinas e óxido nítrico. Foi observado que o PSb não apresentou atividade antissecretora no modelo de ligadura de piloro. No modelo de úlcera gástrica induzida por ácido acético, o PSb (10 mg/kg) apresentou efeito cicatrizante, reduzindo a área ulcerada em 87,1% e a base da úlcera em 33,3%, e aumento da área de epitelização em 35,5% em relação ao grupo controle negativo. Esses dados indicam que o PSb apresenta atividade gastroprotetora, antioxidante e cicatrizante.

**Palavras-chave:** baraúna; úlcera gástrica; caatinga; pectina; cicatrização.

## ABSTRACT

*Schinopsis brasiliensis* Engl., is a tree from the Caatinga biome, commonly known as “baraúna” or “braúna”. Its barks are used in folk medicine for the treatment of various ailments, including pain relief and sexual impotence. During periods of water scarcity, or other factors that may pose a threat to the plant, this species secretes a gum from its stem, as a defense mechanism. The objective of this study was to isolate and perform the chemical and structural characterization of the polysaccharide extracted from barauna gum, determining its gastroprotective and antiulcerogenic effects in different in vivo models and investigating its potential pharmacological mechanisms of action. The polysaccharide from *Schinopsis brasiliensis* gum (PSb) was extracted through selective ethanolic precipitation (46% v/v). The polysaccharide extraction yield was  $76.12 \pm 4.51\%$ , with a molecular mass of 77.1 kDa. The concentration of total carbohydrates at the end of the extraction was  $85.07 \pm 2.82\%$ , with PSb composed of galactose (33.64%), galacturonic acid (27.13%), arabinose (22.43%), glucose (11.02%) and rhamnose (5.78%). Fourier-transform infrared spectroscopy identified characteristic chemical groups stretches of pectin derivatives. Nuclear Magnetic Resonance analysis determined the structure of PSb, which comprises a mixture of pectin, glucan and arabinogalactan chains. In in vivo toxicity experiments, a single administration of 2000 mg/kg and repeated doses of up to 1000 mg/kg of PSb for 21 days did not induce physiological, hematological or serum biochemical changes in the animals. In a mice model of ethanol-induced ulcer, pretreatment with orally and intraperitoneally administered PSb (10 mg/kg) reduced the lesion area by 65% and 75% respectively compared to the negative control. PSb (10 mg/kg) maintained baseline level of malondialdehyde and myeloperoxidase in gastric tissue, which increased by 540% and 350% respectively after ethanol administration in the saline-treated groups. PSb exhibited gastroprotective effect by stimulating prostaglandins and nitric oxide synthesis. No antisecretory activity was observed in the pylorus ligation model. In the acetic acid acid-induced gastric ulcer model, PSb (10 mg/kg) showed healing effect, reducing the ulcerate area by 87.1%, ulcer base by 33.3%, and increasing epithelialization area by 35.5% compared to the negative control group. These findings indicate that PSb has gastroprotective, antioxidant and healing activities.

**Keywords:** barauna; gastric ulcer; caatinga; pectin; healing.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Regiões anatômicas e camadas da parede estomacal	22
Figura 2 –	Estrutura das glândulas gástricas	23
Figura 3 –	Úlceras pépticas	26
Figura 4 –	Mecanismo de ação dos fármacos que diminuem a secreção gástrica ácida	30
Figura 5 –	Mecanismo de ação dos inibidores da bomba de prótons	30
Figura 6 –	Efeitos adversos associados ao uso de inibidores da bomba de prótons	31
Figura 7 –	Morfologia de <i>Schinopsis brasiliensis</i> Engl. (Anacardiaceae)	35
Figura 8 –	Compostos isolados de <i>Schinopsis brasiliensis</i> Engl. (Anacardiaceae)	36
Figura 9 –	Goma de vegetais utilizadas na indústria	37
Figura 10 –	Representação estrutural dos polissacarídeos pépticos	40
Figura 11 –	Análise da massa molecular do polissacarídeo obtido do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb)	54
Figura 12 –	Espectroscopia de Infravermelho com Transformata de Fourier (FTIR) do polissacarídeo obtido do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb)	56
Figura 13–	Ressonância Magnética Nuclear do Polissacarídeo obtido do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb)	58
Figura 14 –	Estrutura prevista do polissacarídeo obtido do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb)	60
Figura 15 –	Efeito da curva dose-resposta da administração oral do PSb em modelo de úlcera gástrica induzida por etanol absoluto (EtOH) em camundongos	69
Figura 16 –	Efeito de barreira física do Polissacarídeo de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb) em modelo de úlcera gástrica induzida por etanol absoluto (EtOH) em camundongos	71
Figura 17 –	Efeito do Polissacarídeo isolado de <i>Schinopsis Brasiliensis</i> (PSb) na concentração de muco em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto (EtOH) em camundongos	72
Figura 18 –	Efeito do Polissacarídeo isolado de <i>Schinopsis Brasiliensis</i> (PSb) na peroxidação lipídica em amostras de estômagos no modelo de úlcera induzida por etanol absoluto (EtOH) em camundongos	74
Figura 19 –	Efeito do Polissacarídeo isolado de <i>Schinopsis Brasiliensis</i> (PSb) na atividade da enzima mieloperoxidase (MPO) em amostras de estômagos	75

	no modelo de úlcera induzida por etanol absoluto (EtOH) em camundongos	
Figura 20 –	Efeito do Polissacarídeo isolado de <i>Schinopsis Brasiliensis</i> (PSb) na síntese de prostaglandinas no modelo de úlcera induzida por etanol absoluto (EtOH) em camundongos	77
Figura 21 –	Efeito do Polissacarídeo isolado de <i>Schinopsis Brasiliensis</i> (PSb) na síntese do óxido nítrico (NO) no modelo de úlcera induzida por etanol absoluto (EtOH) em camundongos	78
Figura 22 –	Efeito da participação dos grupamentos sulfidrilas (-SH) na gastroproteção do Polissacarídeo isolado de <i>Schinopsis Brasiliensis</i> (PSb) no modelo de úlcera induzida por etanol absoluto (EtOH) em camundongos	80
Figura 23 –	Efeito da administração intraduodenal do Polissacarídeo isolado de <i>Schinopsis Brasiliensis</i> (PSb) sobre os parâmetros bioquímicos do suco gástrico após a ligadura do piloro em ratas	81
Figura 24 –	Efeito do tratamento oral com Polissacarídeo isolado de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb) durante 14 dias no tratamento de lesões ulcerativas crônicas induzidas pela injeção de ácido acético no lúmen dos estômagos de ratos.	83
Figura 25 –	Efeito do tratamento oral com Polissacarídeo isolado de <i>Schinopsis Brasiliensis</i> (PSb) durante 14 dias na morfometria das lesões ulcerativas crônicas provocadas pela injeção de ácido acético no lúmen do estômago de ratos.	85

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Principais produtos de secreção gástrica	24
Tabela 2 –	Fatores protetores da mucosa	25
Tabela 3 –	Caracterização química do polissacarídeo extraído do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb)	53
Tabela 4 –	Ligações glicosídicas e sinais 2D $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ do polissacarídeo obtido do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb)	57
Tabela 5 –	Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb) no consumo de ração, água e no ganho de massa corporal de camundongos fêmeas durante 14 dias	61
Tabela 6 –	Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb) nos parâmetros bioquímicos de camundongos fêmeas após 14 dias de administração única	61
Tabela 7 –	Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb) nos parâmetros hematológicos de fêmeas de camundongos após 14 dias de administração única	62
Tabela 8 –	Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb) na massa relativa dos órgãos de fêmeas de camundongos após 14 dias de administração única	62
Tabela 9 –	Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb) nos consumos de ração, água e ganho de massa corporal em camundongos machos e fêmeas tratados diariamente durante 21 dias.	64
Tabela 10 –	Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb) nos parâmetros hematológicos de camundongos machos tratados diariamente durante 21 dias.	65
Tabela 11 –	Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb) nos parâmetros hematológicos de camundongos fêmeas tratadas diariamente durante 21 dias.	66
Tabela 12 –	Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de <i>Schinopsis brasiliensis</i> (PSb) em parâmetros bioquímicos de	67

camundongos machos e fêmeas tratados diariamente durante 21 dias.

Tabela 13 – Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb) na massa relativa dos órgãos de camundongos machos e fêmeas tratados diariamente durante 21 dias.

68

## LISTA DE ABREVIATURAS ESIGLAS

ANOVA	Análise de variância
ARA	Arabinogalactano
Araf	Arabinose
AINEs	Anti-inflamatório não esteroides
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
COX	Cicloxigenases
FTIR	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier
GalpA	Ácidos galacturônico
Galp	Galactose
GlcP	Glicose
GSH	Glutathiona reduzida
GSSH	Glutathiona oxidada
H <sub>2</sub>	Histamina do tipo 2
Hb	Hemoglobina
HCl	Ácido clorídrico
HG	Homogalacturonano
H <sup>+</sup> K <sup>+</sup> ATPase	Hidrogênio potássio ATPase
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
HTAB	Solução de brometo de hexadeciltrimetilamônio
IBP	Inibidores de bomba de prótons
L-NAME	Metilato de N $\omega$ -nitro-L-arginina
MDA	Malondialdeído

MPO	Mieloperoxidase
NEM	N-etilmaleimida
OECD	Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico
PG	Prostaglandinas
PG	Prostaglandina E
PGHS	Prostaglandinas-endoperóxido sintase
PGI	Prostaciclina
PSb	Polissacarídeo de <i>Schinopsis brasiliensis</i>
RBC	Eritrócitos
RG	Ramnogalacturonano
Rha	Ramnose
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SOD	Superóxido dismutase
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TGI	Trato gastrointestinal
TOCSY	<i>Total Correlated Spectroscopy</i>
XG	Xilogalacturonano
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	21
2.1	ESTRUTURA DO ESTÔMAGO E FISIOLOGIA DA SECREÇÃO ÁCIDA .....	21
2.2	ÚLCERAS PÉPTICAS .....	25
2.3	<i>Schinopsis brasiliensis</i> Engl. (Anacardiaceae) .....	34
2.4	GOMAS VEGETAIS .....	37
2.5	PECTINAS .....	39
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	42
3.1	OBJETIVO GERAL .....	42
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	42
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	43
4.1	MATERIAL VEGETAL .....	43
4.2	EXTRAÇÃO DO POLISSACARÍDEO DA GOMA DE BARAÚNA .....	43
4.3	CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA E ESTRUTURAL DO PSb .....	44
<b>4.3.1</b>	<b>Caracterização química do PSb</b> .....	44
4.3.1.1	Determinação da massa molecular do PSb .....	44
4.3.1.2	Determinação do potencial zeta ( $\zeta$ ) do PSb .....	44
4.3.1.3	Composição monossacarídica e perfil de ligação glicosídica do PSb .....	44
<b>4.3.2</b>	<b>Caracterização estrutural do PSb</b> .....	45
4.3.2.1	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) .....	45
4.3.3.2	Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....	45
4.4	ANIMAIS E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	46
4.5	DETERMINAÇÃO DA TOXICIDADE ORAL DO PSB EM CAMUNDONGOS .....	46
<b>4.5.1</b>	<b>Toxicidade oral aguda (dose única)</b> .....	46
<b>4.5.2</b>	<b>Toxicidade de doses repetidas</b> .....	47

4.6	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DO PSb NA LESÃO GÁSTRICA INDUZIDA POR ETANOL ABSOLUTO .....	47
4.7	INVESTIGAÇÃO DOS MECANISMOS DE AÇÃO GASTROPROTETORA DO PSb .....	48
4.7.1	<b>Teste de barreira física .....</b>	48
4.7.2	<b>Avaliação da participação do muco aderido à parede gástrica na gastroproteção do PSb .....</b>	48
4.7.3.	<b>Envolvimento do estresse oxidativo na gastroproteção do PSb</b>	49
4.7.3.1	Análise dos níveis de malondialdeído .....	49
4.7.3.2	Análise dos níveis de mieloperoxidase .....	49
4.7.4	<b>Envolvimento das prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>) na gastroproteção do PSb .....</b>	49
4.7.5	<b>Envolvimento do óxido nítrico (NO) na gastroproteção do PSb</b>	50
4.7.6	<b>Envolvimento dos grupamentos sulfidrilas na gastroproteção do PSb .....</b>	50
4.7.7	<b>Avaliação da atividade antissecretora gástrica do PSb no modelo de ligadura do piloro em ratos .....</b>	51
4.8	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CICATRIZANTE GÁSTRICA DO PSb NO MODELO DE ÚLCERA INDUZIDA POR ÁCIDO ACÉTICO EM RATAS .....	51
4.8.1	<b>Análise histomorfométrica .....</b>	52
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	52
5	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	53
5.1	EXTRAÇÃO DO PSb .....	53
5.2	CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA E ESTRUTURAL DO PSb .....	53
5.2.1	<b>Caracterização química do PSb .....</b>	53
5.2.2	<b>Caracterização estrutural do PSb .....</b>	55
5.2.2.1	Espectroscopia de Infravermelho com Transformata de Fourier (FTIR) .....	55
5.2.2.2	Análise de ressonância magnética nuclear do PSb .....	56
5.3	RESULTADOS <i>IN VIVO</i> .....	60
5.3.1	<b>Toxicidade aguda .....</b>	60

<b>5.3.2</b>	<b>Toxicidade de doses repetidas .....</b>	<b>63</b>
<b>5.3.3</b>	<b>Lesão gástrica induzida por etanol em camundongos .....</b>	<b>68</b>
<b>5.3.4</b>	<b>Mecanismos de ação envolvidos na atividade gastroprotetora do PSb .....</b>	<b>70</b>
5.3.4.1	Teste de barreira física .....	70
5.3.4.2	Participação do muco aderido à parede gástrica na gastroproteção do PSb .....	71
5.3.4.3	Atividade antioxidante e anti-inflamatória no efeito gastroprotetor do PSb em modelo de úlcera induzida por etanol em camundongos	73
5.3.4.4	Envolvimento das prostaglandinas na gastroproteção do PSb em modelo de lesão gástrica induzida por etanol em camundongos .....	76
5.3.4.5	Envolvimento do óxido nítrico (NO) na gastroproteção do PSb em modelo de lesão gástrica induzida por etanol em camundongos .....	77
5.3.4.6	Envolvimento dos grupamentos sulfidrila na gastroproteção do PSb em modelo de lesão gástrica induzida por etanol em camundongos .....	79
<b>5.3.5</b>	<b>Avaliação da atividade antissecretora gástrica do PSb no modelo de ligadura do piloro em ratas .....</b>	<b>80</b>
<b>5.3.6</b>	<b>Avaliação da atividade antiulcerogênica gástrica do PSb no modelo de úlcera crônica induzida por ácido acético em ratas .</b>	<b>82</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>86</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>87</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As úlceras pépticas são lesões que acometem o revestimento interno do trato gastrointestinal, principalmente no estômago e duodeno, atingindo frequentemente a camada muscular da mucosa e, em casos mais graves, perfurando totalmente a parede do órgão. A etiologia das úlceras pépticas está relacionada ao desequilíbrio entre fatores protetores (muco, bicarbonato, fluxo sanguíneo, camada hidrofóbica e mediadores químicos) e agressores da mucosa (sais biliares, etanol, anti-inflamatórios não esteroides, tabagismo, infecção por *Helicobacter pylori*), os quais podem ser influenciados pelo hábito de vida dos pacientes (LANAS; CHAN, 2017).

A incidência global de úlcera péptica varia entre 0,1 e 0,3% entre a população geral segundo Lanase Chan (2017), sendo uma das doenças gastrointestinais mais prevalentes e onerosas para os sistemas de saúde com aproximadamente 4,5 milhões de pacientes procurando atendimento médico por ano somente nos Estados Unidos (ABBASI-KANGEVARI et al., 2022). Nas últimas décadas, sua incidência vem diminuindo nos países mais desenvolvidos e essa diminuição está correlacionada ao melhor controle e tratamento das infecções causadas por *H. pylori*, um microrganismo Gram-negativo capaz de sobreviver no epitélio gástrico, liberando toxinas que lesam o epitélio e levam a um processo inflamatório crônico que resulta na ulceração da mucosa (CHEN et al., 2021).

Atualmente, a terapêutica da úlcera péptica consiste na utilização de inibidores da bomba de próton (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, etc), antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> (cimetidina, ranitidina, famotidina, etc) ou bloqueador ácido competitivo de potássio (inzelm), para redução da acidez da secreção gástrica, associados a antibióticos (amoxicilina, claritromicina, metronidazol, etc) nos casos de infecção concomitante por *H. pylori*. Apesar de eficaz na maioria dos casos, as recidivas e o aparecimento de efeitos adversos como predisposição a infecção intestinal e má absorção de nutrientes dificultam a adesão à terapia (SATO et al., 2016; DOMINGUES et a., 2023).

Neste contexto, tratamentos alternativos com plantas medicinais ou outros compostos naturais vêm se mostrando efetivos e ganhando adesão dos pacientes em várias partes do mundo (KUNA et al., 2019), inclusive no Brasil, onde fitoterápicos a base de espinheira-santa (*Monteverdia ilicifolia* (Mart. ex Reissek) Biral, Celastraceae) constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME para o tratamento de gastrite e úlcera péptica (BRASIL, 2019).

Dentre os compostos naturais com potencial para o tratamento de doenças do trato gastrointestinal estão as gomas vegetais (KHAN et al., 2018; NIU et al., 2021), como as obtidas de *Schinopsis brasiliensis* Engl. (Anacardiaceae), uma árvore encontrada na Caatinga, conhecida como “baraúna” ou “braúna”, cuja casca do caule e folhas são amplamente utilizadas na medicina tradicional como anti-inflamatório, analgésico e no tratamento de resfriados, impotência sexual e diarreia (LINHARES et al., 2022). É também utilizada para fins hemostáticos, antissépticos, antimicrobianos (MEDEIROS; ALENCAR; DE CASTRO FELISMINO, 2018)

Além das atividades biológicas, as gomas vegetais possuem potencial farmacêutico e biotecnológico, com diversas aplicações tecnológicas nessas duas indústrias, tanto como excipiente ou matriz para liberação de fármacos, quanto como substrato para crescimentos de microrganismos de interesse biotecnológico (KORA, 2021). Deste modo, este trabalho objetivou extrair e caracterizar o polissacarídeo da goma da baraúna e determinar seu efeito protetor da mucosa gástrica em diferentes modelos *in vivo*, investigando possíveis mecanismos de ação farmacológica.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 ESTRUTURA DO ESTÔMAGO E FISIOLOGIA DA SECREÇÃO ÁCIDA

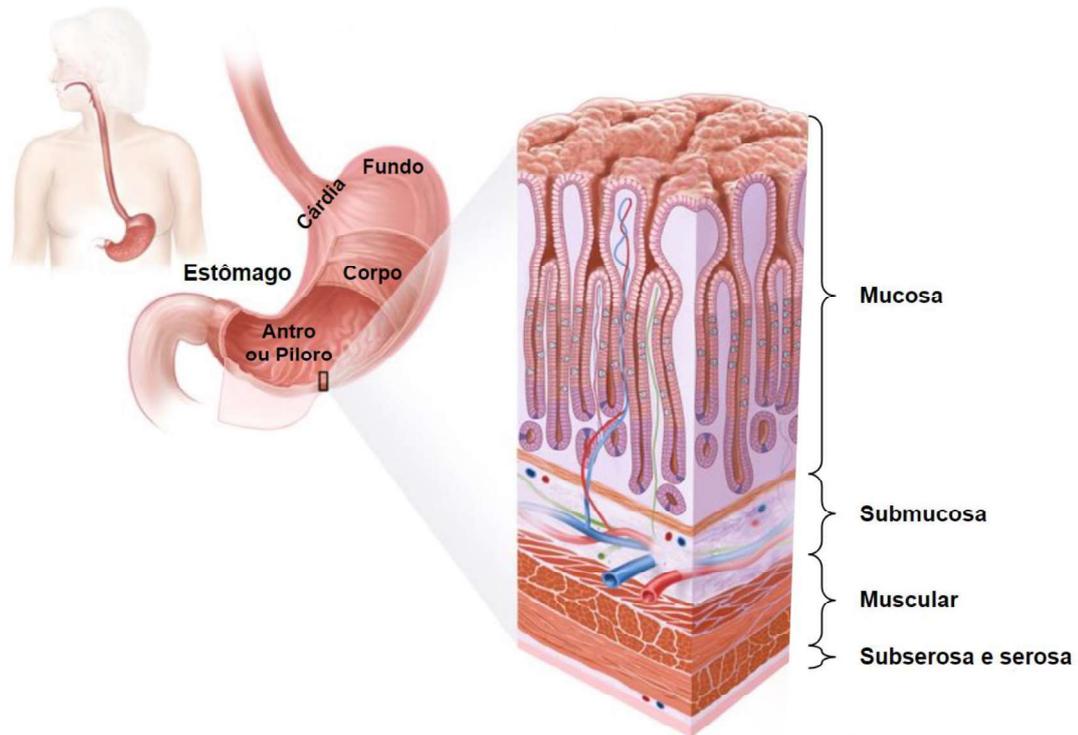
O estômago é um órgão notável que auxilia na digestão, regulando a nutrição e controlando o apetite. Este órgão exerce funções nutricionais e endócrinas, ambas reguladas por complexos processos fisiológicos (WILSON; STEVENSON, 2019). Estruturalmente, o estômago é uma dilatação em formato de “J” do tubo digestivo com grande capacidade de distensão cuja principal função é armazenar temporariamente o alimento ingerido para que seja misturado à secreção gástrica, formando o quimo. A secreção gástrica é extremamente ácida, com pH aproximadamente 2,0 e apresenta enzimas proteolíticas e lipolíticas, iniciando a digestão de proteínas e lipídeos, e auxiliando na absorção de ferro, cálcio e vitamina B12. A elevada acidez da secreção gástrica ativa o pepsinogênio para iniciar o processo digestivo e a presença da lipase e pepsina destrói microrganismos presentes nos alimentos, prevenindo o crescimento bacteriano e o surgimento de infecções entéricas. Além disso, o pH estomacal pode aumentar a biodisponibilidade de alguns medicamentos (BEIRANVAND; 2022; SCHUBERT, 2015).

Anatomicamente, o estômago é dividido em quatro regiões: cárdia, fundo, corpo e antro ou piloro (Figura 1). O esfíncter esofágico superior (cárdia) evita que ocorra retorno do conteúdo estomacal para o esôfago durante os movimentos de contração, estando ligeiramente abaixo do fundo (parte superior do estômago). Já o corpo do estômago é a região dilatável que serve de reservatório para o alimento ingerido e não possui uma divisão anatômica precisa para o antro (considera-se que o antro inicia no ângulo da pequena curvatura), o qual drena o conteúdo gástrico para o canal pilórico que termina no esfíncter inferior ou esfíncter pilórico, este controlando a passagem do quimo para o duodeno. A parede do estômago, por sua vez, é dividida em cinco camadas, ordenadas do lúmen para fora: mucosa, submucosa, muscular (subserosa e serosa (Figura 1, detalhe) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Histologicamente, a mucosa gástrica, de aspecto rugoso, subdivide-se em três camadas: epitélio, lâmina própria (tecido conjuntivo frouxo) e muscular da mucosa (Figura 2A-C). O epitélio gástrico é do tipo colunar simples e apresenta invaginações em direção à lâmina própria formando as fossetas gástricas. O epitélio estomacal é sustentado por tecido conjuntivo frouxo que apresenta células musculares lisas, células linfóides e uma camada de músculo liso que

separa a mucosa da submucosa adjacente. As fossetas gástricas apresentam glândulas tubulares cuja secreção liberada difere de acordo com a região em que se encontram.

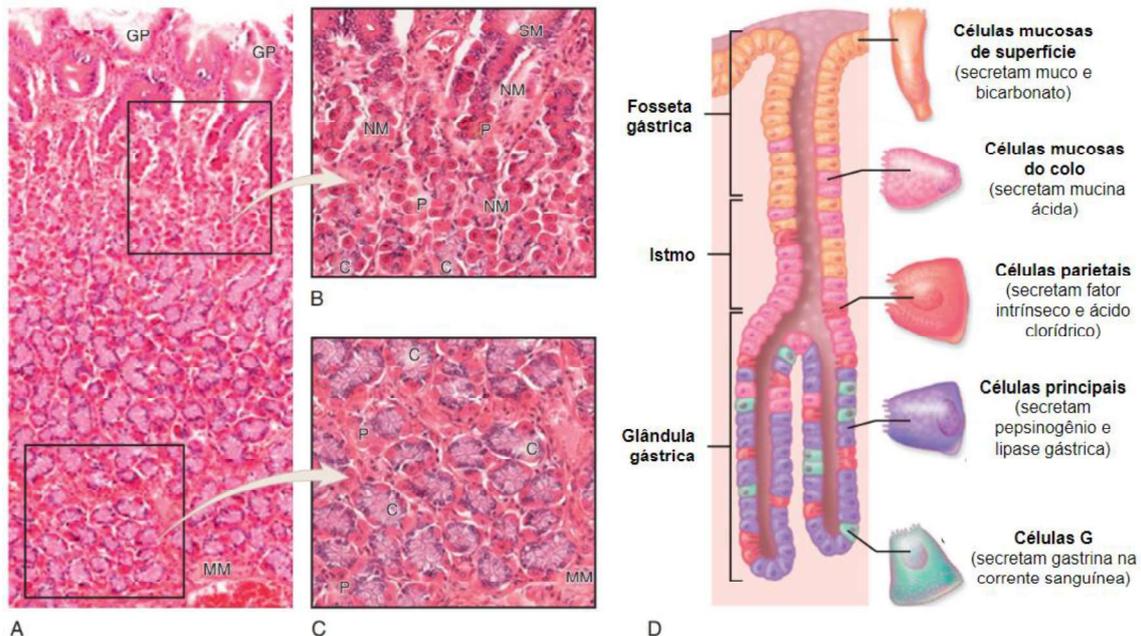
Figura 1 - Regiões anatômicas e camadas da parede estomacal.



Fonte: Adaptado de Winslow, T. (2018). NationalCancerInstituteVisuals Online. <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=12051>

Na região da cárdia, as glândulas são compostas por células produtoras de muco e lisozimas, com poucas células produtoras de ácido clorídrico. As glândulas presentes nas regiões do fundo e do corpo são compostas por: células mucosas do colo (células foveolares), que secretam mucina ácida; células parietais (oxínticas), que secretam fator intrínseco e ácido clorídrico; células principais, que secretam pepsinogênio e lipase gástrica; além de células enteroendócrinas que secretam seus produtos na corrente sanguínea, como as células G (gastrina), células D ou delta (somatostatina) e células tipo enterocromafins (histamina) (Figura 2D). (SCHUBERT, 2015; WILSON; STEVENSON, 2019).

Figura 2 – Estrutura das glândulas gástricas.



Nota: GP - fosseta gástrica; MM - muscular da mucosa; NM - células mucosas do colo (foveolares); SM - células mucosas de superfície; P - células parietais; C - células principais.

Fonte: Adaptado de Wilson & Stevenson (2019).

As células do epitélio gástrico secretam uma diversidade de produtos com diferentes funções (Tabela 1). Existem dois tipos principais de células mucosas que estão localizadas na superfície e no colo das glândulas gástricas. As células de superfície secretam muco viscoso alcalino rico em fosfolípidios e íons bicarbonato que auxilia na proteção da mucosa estomacal do atrito com partículas de alimentos e da ação erosiva do ácido gástrico, enquanto as células mucosas que estão localizadas mais profundamente no colo e istmo das glândulas gástricas secretam mucina ácida. Estas células são, na verdade, células tronco pluripotentes que se dividem para substituir todos os outros tipos celulares nas glândulas gástricas (WILSON; STEVENSON, 2019).

As células parietais são células epiteliais especializadas na produção e secreção do ácido clorídrico (HCl) através das fossetas gástricas, principalmente na região do fundo do estômago. Essas células também secretam fator intrínseco, proteína necessária para absorção da vitamina B12 no íleo. A produção de HCl pelas células parietais envolve uma proteína transportadora chamada  $H^+/K^+ATPase$  e é controlada por três mediadores químicos: acetilcolina, proveniente do sistema nervoso entérico; histamina, produzida pelas células neuroendócrinas do tipo enterocromafim; e gastrina, produzida pelas células G (SCHUBERT, 2015; HSU et al., 2023).

Tabela 1 - Principais produtos de secreção gástrica.

Produto	Fonte	Função
HCl	Células parietais	Hidrólise; esterilização dos alimentos
Fator intrínseco	Células parietais	Absorção de vitamina B12
Pepsinogênio	Células principais	Digestão proteica
Muco, bicarbonato	Células mucosas de superfície	Gastroproteção
Histamina	Células tipo enterocromafins	Gastroproteção
Gastrina	Células G	Regulação da secreção gástrica
Peptídeo liberador de gastrina	Nervos	Regulação da secreção gástrica
Acetilcolina	Nervos	Regulação da secreção gástrica
Somatostatina	Células D	Regulação da secreção gástrica

Fonte: Adaptado de BARRETT, 2013.

As células principais ou zimogênicas secretam enzimas e proenzimas, como lipase gástrica e pepsinogênio, que irão atuar na digestão do quimo. O pepsinogênio é a forma inativa da enzima proteolítica, pepsina, responsável pela digestão de proteínas em fragmentos menores, os polipeptídeos. O pepsinogênio só é ativado na presença do ácido clorídrico produzido pelas células parietais, evitando a digestão de proteínas fora do lúmen gástrico. Gastrina, óxido nítrico e acetilcolina são os principais estímulos para liberação de pepsinogênio pelas células principais (HSU et al., 2023).

Por fim, as células enteroendócrinas serão responsáveis pela secreção de hormônios com ação parácrina e endócrina, e fazem parte do sistema neuroendócrino difuso. As principais células enteroendócrinas do estômago são: as células enterocromafins, que secretam serotonina e substância P para aumentar a motilidade intestinal; as células D, localizadas no piloro, que secretam somatostatina; as células G, também localizadas principalmente na região do piloro, que secretam gastrina; as células tipo enterocromafins (ECL), que produzem histamina, a qual estimula a secreção de prótons pelas células parietais via receptores H2 (SCHUBERT, 2015; WILSON; STEVENSON, 2019).

O pH ácido e a presença de enzimas proteolíticas no lúmen gástrico favorece a digestão de proteínas e a absorção de nutrientes como ferro e vitamina B12, além de diminuir as chances de infecções por microrganismos patogênicos presentes nos alimentos ingeridos. Contudo, as condições extremas do lúmen gástrico também podem ocasionar danos à própria mucosa gástrica. Para evitar esses danos, os fatores protetores da mucosa desempenham diversas funções (Tabela 2).

Tabela 2 - Fatores protetores da mucosa.

	Função	Fonte
Fluxo sanguíneo	Efeito tampão que minimiza os efeitos do ácido luminal; Entrega de nutrientes permite célere recuperação do epitélio.	-
Bicarbonato Muco	Tamponamento do ácido gástrico Concentra o bicarbonato criando uma barreira alcalina; Barreira física entre o ácido do lúmen e o epitélio	Células epiteliais Células mucosas de superfície e glandulares
Prostaglandinas (PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub> )	Aumentam o fluxo sanguíneo e reduz a produção local de ácido	Células epiteliais que expressem cicloxigenases 1 e 2
Neuropeptídeos (bombesina)	Aumentam a produção de prostaglandinas (induzem a expressão de cicloxigenase 2)	Neurônios eferentes não-adrenérgicos não-colinérgicos

Fonte: WILSON; STEVENSON, 2019

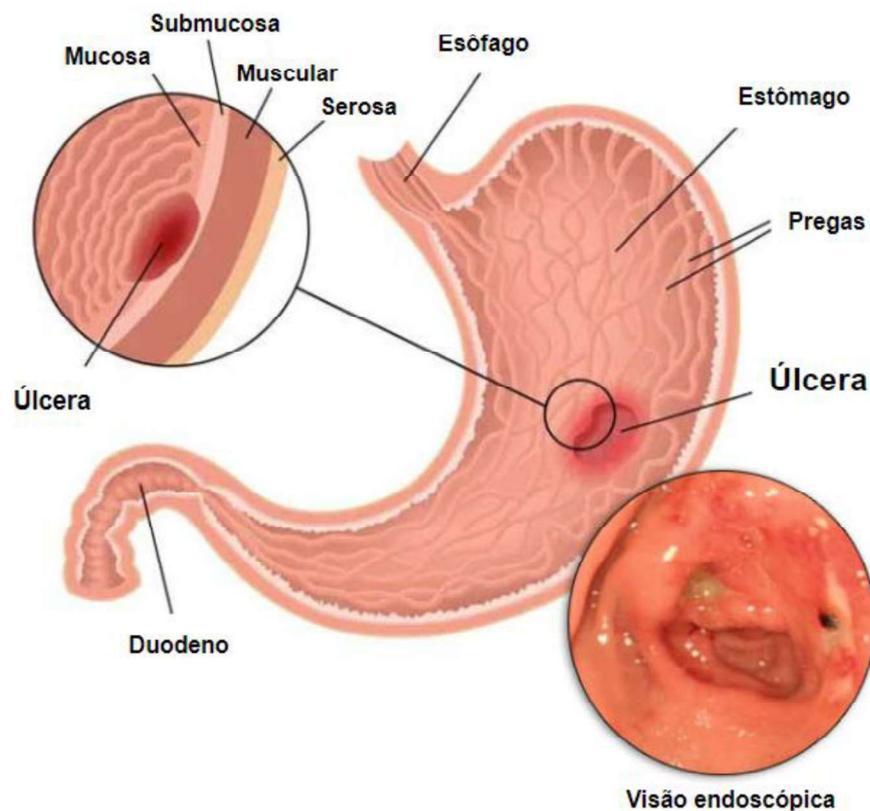
## 2.2 ÚLCERAS PÉPTICAS

O termo úlcera péptica é originado do grego *peptikos* que significa digerir. As úlceras pépticas são lesões inflamatórias que ocorrem principalmente no estômago e duodeno como resultado da ruptura da mucosa e da muscular da mucosa, atingindo frequentemente a submucosa e, em casos mais graves a camada muscular e a serosa (Figura 2). A barreira mucobicarbonato-fosfolípidios, localizada entre o epitélio e o lúmen estomacal, recobre a mucosa superficial, formando uma camada retentora de bicarbonato e, portanto, alcalina. Essa barreira mantém o pH quase neutro na superfície da mucosa, protegendo o epitélio da digestão proteolítica. As úlceras pépticas são causadas pela exposição da mucosa ao ácido clorídrico e a pepsina, em decorrência de um desequilíbrio entre os fatores protetores da mucosa, citados anteriormente, e os fatores agressores da mucosa, como o próprio HCl, pepsina, estresse, uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), espécies reativas de oxigênio, tabagismo, consumo excessivo de álcool e colonização/infecção por *H. pylori*. A etiologia das lesões geralmente é multifatorial, sendo a infecção por *H. pylori* e o uso prolongado de AINEs, as causas de maior incidência e recorrência da úlcera péptica (BELAICHE et al., 2002; TARNAWSKI, 2005; PROCTOR; DEANS, 2014; PRASAD; FRIEDMAN, 2017; BEIRANVAND; 2022).

A úlcera péptica é um problema de saúde global. Somente nos Estados Unidos, estima-se que ela afete 4,5 milhões de pessoas anualmente (LANAS; CHAN, 2017). No Brasil, um

estudo analisou os dados do Sistema de Informações Hospitalares de 2008, que registrou 22.756 internações por úlcera péptica no país. A partir destes dados, os autores estimaram 289.222 casos prevalentes de úlcera no Brasil, com 0,2% de prevalência entre o sexo masculino e 0,1% entre o feminino, com taxa de mortalidade de 3,0/100 mil habitantes (OLIVEIRA et al., 2015). As principais complicações das úlceras pépticas, que normalmente levam a internações hospitalares, são sangramento para o lúmen do trato gastrointestinal e perfurações, estas últimas resultando no rompimento das camadas muscular e serosa (Figura 3), com extravasamento do conteúdo gastrointestinal para o peritônio, cujo tratamento é cirúrgico (ALI et al., 2019; ABBASI-KANGEVARI et al., 2022).

Figura 3 - Úlcera péptica.



Fonte: Adaptado de Manhattan Gastroenterology (2022). Disponível em: <https://www.manhattangastroenterology.com/8-signs-you-may-have-a-stomach-ulcer/>

Nas últimas décadas ocorreram mudanças no perfil etiológico da úlcera péptica, principalmente nos países desenvolvidos, devido ao melhor controle da bactéria *H. pylori*, que passou a ser o principal fator etiológico em países em desenvolvimento, principalmente na Ásia.

No restante do mundo, o uso excessivo de AINEs configura a principal causa de úlcera péptica (CHARPIGNON et al., 2013).

*H. pylori* é uma bactéria Gram-negativa, microaerofílica, capaz de colonizar o estômago humano. A infecção por *H. pylori* é uma das infecções mais comuns no mundo, com estudos estimando que mais de 50% da população mundial era persistentemente colonizada por este microrganismo até a década de 80 (DUNNE et al., 2014). A maioria das infecções por *H. pylori* é assintomática e duradoura, transmitida por alimentos ou entre membros da mesma família, principalmente em baixas condições socioeconômicas e sanitárias. Apesar da maioria das pessoas infectadas permanecerem assintomáticas, a infecção por *H. pylori* induz uma inflamação crônica em todos os indivíduos e tem sido associada a maior incidência de úlcera péptica, dispepsia e câncer gástrico (CROWE, 2019). *H. pylori* é uma bactéria flagelada, o que facilita sua mobilidade através da camada muco-bicarbonato-fosfolipídeos, até regiões mais favoráveis à colonização. Além disso, é uma bactéria produtora de urease, enzima que converte ureia em amônia, alcalinizando o meio e facilitando sua sobrevivência no pH ácido do estômago. Essas bactérias também liberam proteínas e citocinas pró-inflamatórias promovendo danos ao epitélio e migração de células do sistema imunológico, que em um mecanismo de sinergia, provocam destruição celular, reduzindo a efetividade da barreira muco-bicarbonato-fosfolipídios e facilitando a difusão do ácido gástrico causando lesões ulcerativas (TARNAWSKI, 2005; DUNNE et al., 2014; LANAS; SHAN, 2017; CROWE, 2019).

O uso de AINEs está entre as principais causas de úlcera péptica no mundo, sendo o principal fator etiológico em países desenvolvidos. AINEs são medicamentos amplamente utilizados na clínica devido a sua eficácia analgésica, anti-inflamatória, antipirética e antiagregante plaquetária, esta última bastante útil na prevenção de doenças cardiovasculares. Apesar de seguros, seu uso crônico ocasiona diversos efeitos adversos, como complicações gastrointestinais, cardiovasculares, hepáticas, renais, cerebrais e pulmonares. Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar a gastropatia induzida pelo uso de AINEs. O mecanismo mais aceito seria decorrente da inibição das cicloxigenases, que possuem duas isoformas, as COX-1 e COX-2, formalmente chamadas de prostaglandina-endoperóxido sintases (PGHS-1 e PGHS-2), enzimas regulatórias envolvidas na biossíntese de prostaglandinas (PGs). As prostaglandinas são autacoides mediadores do processo inflamatório, mas também possuem funções fisiológicas constitutivas, como o estímulo para secreção de muco e aumento do fluxo sanguíneo no estômago, dois importantes fatores protetores da mucosa gástrica. A inibição das isoformas de COX desvia o metabolismo do ácido araquidônico para a via da 5-lipoxigenase, produzindo leucotrienos que contribuem para a inflamação na

mucosa gástrica. Além disso, os AINEs promovem estresse oxidativo mitocondrial com consequente morte celular. Durante esse processo, o DNA mitocondrial danificado é liberado das células necróticas e atua como padrão molecular que associado ao dano, promove migração de células do sistema imunológico para a depuração fagocitária e inflamação do tecido. O terceiro mecanismo que pode explicar o dano gástrico dos AINEs à mucosa estomacal é baseado no fato que estes fármacos são ácidos fracos que interagem com a bicamada fosfolipídica da superfície das células da mucosa, reduzindo sua hidrofobicidade, e por estarem na forma molecular no pH estomacal, acabam absorvidos pelas células mucosas de superfície. Sua difusão do interior das células é dificultada em pH fisiológico, no qual a maioria dos AINEs se tornam ionizados e ficam consequentemente acumulados no interior das células, o que favorece uma citotoxicidade direta. Deste modo, o ácido gástrico e a pepsina agem sinergicamente com o estresse oxidativo, agravando as lesões provocadas pelo tratamento com AINEs a longo prazo. Vale salientar que os AINEs também dificultam a reepitelização da mucosa lesionada, pelos fatores acima descritos, impedindo a completa cicatrização das lesões, aumentando o risco de complicações e a predisposição ao câncer do estômago (FERNANDES; NORMAN, 2019; BINDU et al., 2020).

Outro fator de risco para o desenvolvimento de úlceras pépticas é o consumo excessivo de álcool. O mecanismo pelo qual o etanol provoca úlcera gástrica é complexo e multifatorial, sendo mais bem estudado em animais de laboratório. Estudos demonstram que a lipossolubilidade do etanol dissolve os fosfolipídios da membrana celular, provocando depleção do muco, remoção de células epiteliais e exposição da mucosa aos efeitos deletérios do HCl e da pepsina, além de reduzir o fluxo sanguíneo na submucosa. O etanol provoca hiperemia, edema, hemorragia, erosão e ulceração da mucosa gástrica, com aumento expressivo da permeabilidade vascular, em animais. Contudo, esses achados são encontrados com concentrações de etanol bem maiores do que as consumidas em bebidas alcoólicas. O etanol também aumenta o estresse oxidativo, devido ao estímulo na produção de radicais livres e diminuição da atividade de enzimas antioxidantes, consequentemente aumentando a peroxidação lipídica, resultando em danos à membrana, morte celular, esfoliação e erosão epitelial. A superprodução de radicais livres pela administração de etanol por gavagem, em roedores, está diretamente relacionada ao aumento da infiltração e ativação de neutrófilos, sendo uma importante fonte de radicais livres (SHEN et al., 2017; MSHELIA et al., 2017; BEIRANVAND, 2022). Apesar da forte correlação entre etilismo e úlceras pépticas, as evidências mais recentes apontam que o consumo de etanol está mais correlacionado ao refluxo gastroesofágico e a dispepsia, do que a gastrite e úlcera péptica (HABER; KORTT, 2020).

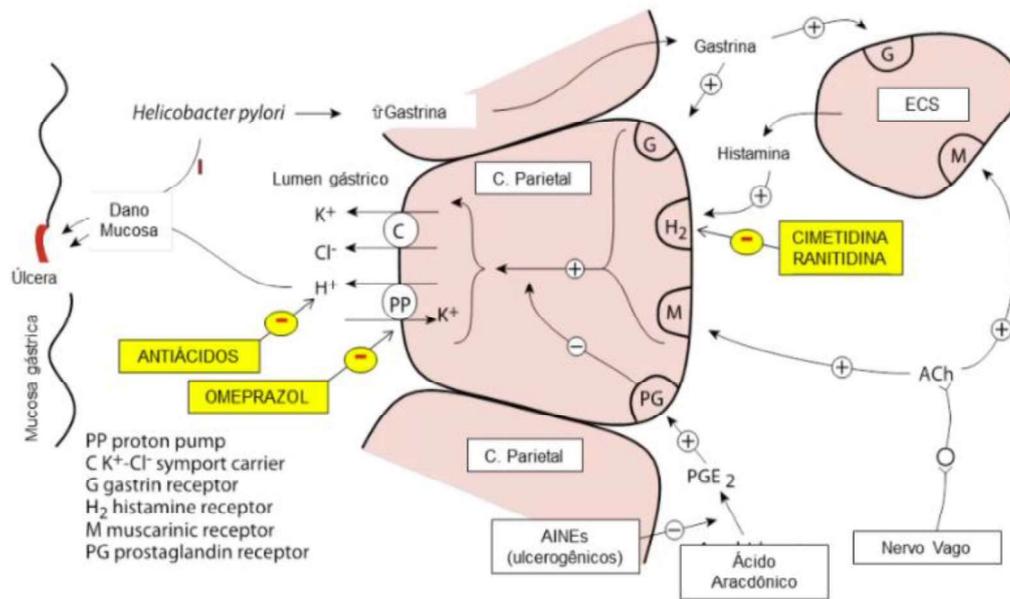
Charpignon et al. (2013) relataram que cerca de 20% dos pacientes com úlcera péptica em um coorte francês não apresentavam infecção no *H. pylori* nem uso de AINEs, sendo considerados pacientes com úlcera péptica idiopática. Dentre os principais fatores elencados para o desenvolvimento de úlceras neste grupo estavam tabagismo e consumo de etanol. Contudo, os autores enfatizaram que os pacientes com úlceras pépticas idiopáticas tinham características clínicas muito variadas, o que dificultava as correlações.

O tratamento da úlcera péptica depende dos fatores etiológicos relacionados com seu desenvolvimento, mas consiste em diminuir a secreção gástrica, erradicar a bactéria *H. pylori* e mudar os hábitos de vida que contribuam para o desenvolvimento de úlceras pépticas. Antes do desenvolvimento de fármacos capazes de reduzir a secreção de HCl pelo estômago, o principal tratamento das úlceras pépticas consistia na sua remoção cirúrgica. Atualmente, a cirurgia é reservada para os casos de úlcera péptica complicada, principalmente com sangramento no trato gastrointestinal (TGI) superior ou perfuração (ALI et al., 2019; WILSON; STEVENSON, 2019).

O tratamento farmacológico das úlceras pépticas inclui fármacos que diminuem a acidez gástrica, citoprotetores e antibióticos para os casos de infecção concomitante por *H. pylori*. Os fármacos que diminuem a acidez gástrica podem ser divididos em neutralizantes, como os antiácidos absorvíveis (bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio) e não-absorvíveis (hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio), inibidores da secreção gástrica ácida, como os inibidores da bomba de prótons (IBPs) e antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>, conforme ilustrado na Figura 4 (BRUNTON et al., 2019).

Os IBPs (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol e esomeprazol) podem reduzir a produção diária de ácido em 80% a 95%. Esses fármacos são amplamente utilizados no tratamento da úlcera péptica porque agem bloqueando o processo final de secreção de íons hidrogênio na membrana apical das células parietais, por meio da inibição da enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (bomba de prótons) no estômago.

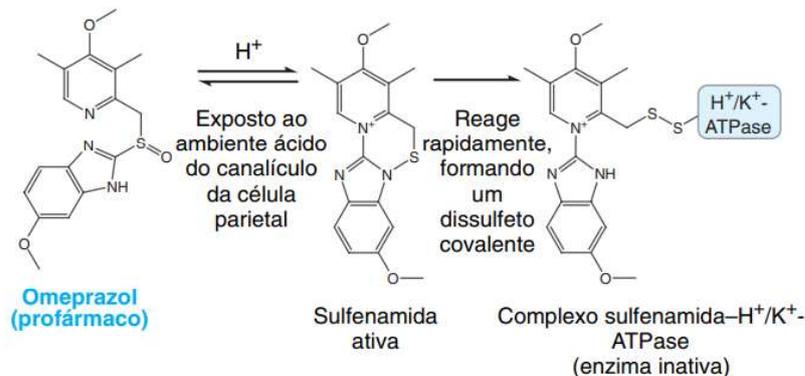
Figura 4 - Mecanismo de ação dos fármacos que diminuem a secreção gástrica ácida.



Fonte: < <https://vasa.website/farmacologia-do-tgi/#inibidores-da-bomba-de-pr-tons-ibp-> Acesso em 02 mar. 2021.

Todos os IBPs são pró-fármacos que necessitam de ativação pelo ambiente ácido no interior das células parietais. Por este motivo, as formas farmacêuticas de administração oral possuem revestimento entérico para evitar sua ativação pelo ácido da secreção gástrica. A forma ativa do pró-fármaco, contendo o grupo sulfenamida, reage com o resíduo cisteína da H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, formando uma ligação dissulfeto, que inibe irreversivelmente a enzima (Figura 5), tornando seu efeito clínico mais duradouro. Para que a secreção ácida possa recomeçar, a célula parietal precisa sintetizar novas enzimas, o que pode levar até 18 h (NAGEL; SHIELDS, 2014; BRUNTON et al., 2019).

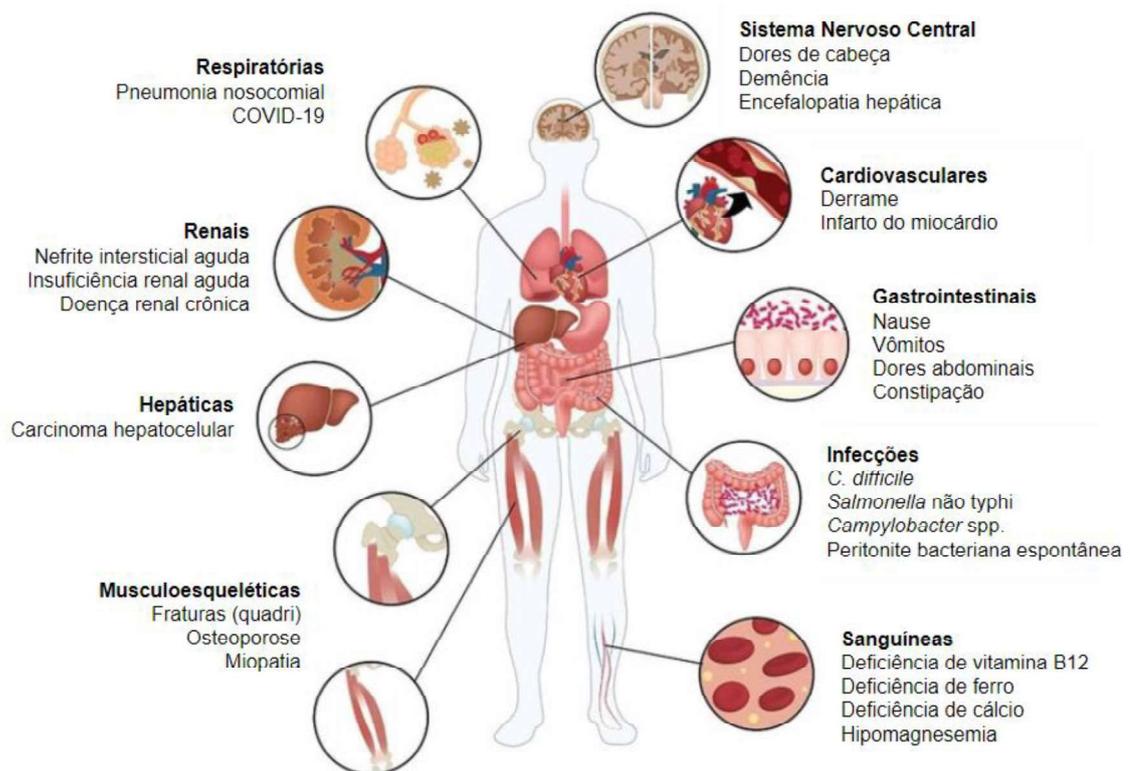
Figura 5 - Mecanismo de ação dos inibidores da bomba de prótons.



Fonte: NAGEL; SHIELDS, 2014.

Os IBP são geralmente bem tolerados e amplamente prescritos por médicos para tratamentos curtos de 2 a 4 semanas, com pacientes relatando poucos efeitos adversos, a maioria bem tolerados, como dores de cabeça, erupções cutâneas, tontura, além de sintomas gastrointestinais como náusea, dores abdominais, flatulência, constipação e diarreia. Contudo, seu uso por períodos prolongados, principalmente devido a automedicação, está associado ao aparecimento de efeitos adversos mais sérios, como deficiência de micronutrientes, incluindo vitamina B12 e ferro, osteoporose, hipomagnesemia, atrofia da mucosa, câncer gástrico, aumento do risco de demência e elevação dos níveis de gastrina, o que leva a hiperplasias das células tipo enterocromafins (Figura 6). Além desses efeitos a supressão da secreção ácida pode facilitar infecções entéricas por patógenos microbianos, principalmente *Clostridium difficile*, e respiratórias, incluindo pelo SARS-CoV-2 (LODATO et al., 2010; YIBIRIN et al., 2021).

Figura 6 - Efeitos adversos associados ao uso de inibidores da bomba de prótons.



Fonte: Adaptado de YIBIRIN et al. (2021).

Antagonistas de receptores H<sub>2</sub> (cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina) foram a primeira classe de fármacos inibidores da secreção gástrica ácida e chegaram ao mercado na década de 1970. Estes fármacos inibem a secreção de ácido gástrico estimulada pela histamina, pois são antagonistas competitivos dos receptores H<sub>2</sub> nas células parietais. A inibição da

secreção ácida é parcial, pois estes fármacos não atuam em outras vias que estimulam a secreção ácida, como os receptores colinérgicos e a secreção de gastrina. Seu uso por curtos períodos é bem tolerado, com efeitos adversos ocasionais, incluindo diarreia, dores de cabeça, dores musculares, constipação e fadiga. O uso prolongado desses fármacos, por outro lado, pode causar letargia, tontura, confusão, alucinações, impotência e erupções cutâneas. Os efeitos adversos no sistema nervoso central são incomuns e ocorrem, em geral, em pacientes idosos. Recentemente a ranitidina foi retirada do mercado em quase todo o mundo, incluindo no Brasil, devido à presença de um contaminante acima dos níveis permitidos, a *N*-nitrosodimetilamina (NDMA), um provável carcinógeno humano (BRASIL, 2020). Além dos efeitos adversos mencionados, os antagonistas de receptores H<sub>2</sub>, principalmente a cimetidina, são potentes inibidores do citocromo P450, o que resulta em interações medicamentosas significativas (SAX, 1987; NAGEL; SHIELDS, 2014; BRUNTON et al., 2019; KHAWAJA et al., 2022).

Além dos fármacos que inibem a secreção ácida, os agentes de revestimento e fármacos citoprotetores, como análogos das prostaglandinas, também são utilizados no tratamento da úlcera péptica. Os principais fármacos que agem revestindo a mucosa gástrica são o sucralfato e o bismuto coloidal. O sucralfato é uma combinação complexa de sulfato de sacarose e polihidróxido de alumínio, que apesar da presença do antiácido hidróxido de alumínio, tem pouca capacidade de elevar o pH estomacal. No entanto, no pH ácido do estômago, esse fármaco forma um gel viscoso que se adere eletrostaticamente às células epiteliais de superfície no estômago, protegendo a superfície luminal do estômago da ação do HCl e da pepsina. Como sua absorção é muito baixa, a frequência de efeitos adversos é muito baixa, sendo relatado principalmente constipação. Contudo, esse fármaco pode interferir na absorção de outros fármacos, como varfarina, fenitoína e antibióticos da classe das fluoroquinolonas, como ciprofloxacino, levofloxacino e norfloxacino. O bismuto coloidal, por sua vez, é composto por sais de bismuto que, combinados com as glicoproteínas do muco, formam uma barreira de proteção contra o HCl e a pepsina. Adicionalmente, os sais de bismuto estimulam a secreção de bicarbonato e síntese de PGE<sub>2</sub>, além de impedir o crescimento de *H. pylori*, motivo pelo qual é frequentemente utilizado associado a IBP e antibióticos no tratamento de úlceras pépticas associadas a infecção por esse microrganismo (DUNNE et al., 2014; NAGEL; SHIELDS, 2014; BRUNTON et al., 2019; CROWE, 2019; KUDARAVALLI; JOHN, 2023).

Análogos das prostaglandinas, como o misoprostol, podem ser utilizados na prevenção de úlceras pépticas em pacientes que fazem uso prolongado de AINEs ou glicocorticoides, com o intuito de restabelecer as funções protetoras da mucosa pela PGE<sub>2</sub>, inibida por esses fármacos, como aumento da secreção de bicarbonato, produção de muco e do fluxo sanguíneo na

submucosa, e paralela redução da secreção ácida gástrica. No Brasil, o uso do misoprostol é praticamente restrito ao ambiente hospitalar, devido aos altos índices de tráfico para uso em abortos autoinduzidos (NAGEL; SHIELDS, 2014; ASSIS; ERDMAN, 2021).

A carbenoxolona é um derivado do ácido glicirrízico encontrado no alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L., Fabaceae) e utilizado no tratamento de úlceras pépticas. Seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente esclarecido, mas está associado ao aumento da síntese de glicoproteínas e da secreção de muco. No entanto, seus efeitos adversos, devido à ação mineralocorticoide, como retenção de sódio, hipertensão, hipocalcemia, e supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona impediram seu uso generalizado. Não é aprovado nos Estados Unidos, mas tem sido usado na Europa para tratar úlceras estomacais, bucais e labiais (LEWIS, 1974; KWON et al., 2020).

Além das opções anteriormente citadas, as plantas medicinais e fitoterápicos têm sido cada vez mais utilizados para prevenção e tratamento de problemas gastrointestinais, incluindo úlcera péptica, devido ao seu elevado potencial terapêutico, segurança de uso e baixa ocorrência de efeitos adversos. Existem diversas monografias nas farmacopeias de diferentes países, incluindo na farmacopeia europeia, onde estão listados o cardo-mariano (*Silybum marianum* (L.) Gaertn., Asteraceae), boldo-do-chile (*Peumus boldus* Molina, Monimiaceae), sálvia (*Salvia officinalis* L., Lamiaceae), dentre outras (EMA, 2023). No Brasil, o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira lista a espinheira-santa (*Monteverdia ilicifolia* (Mart. exReissek) Biral, Celastraceae) para o tratamento de azia e dispepsia (BRASIL, 2021). Esta espécie também consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2022 (BRASIL, 2019).

Vários estudos vêm demonstrando o potencial terapêutico de plantas medicinais e metabólitos secundários no tratamento da úlcera péptica em diferentes modelos animais (GADEKAR et al., 2010; ARDALANI et al., 2020). Apesar disso, o baixo número de espécies listadas nos compêndios oficiais brasileiros para o tratamento de doenças gastrointestinais, principalmente da úlcera péptica, evidencia a necessidade de mais estudos sobre nossa rica biodiversidade. Neste cenário, a Caatinga, único bioma exclusivamente brasileiro, possui uma sociobiodiversidade rica e ainda pouco explorada cientificamente, ao mesmo tempo que é um dos biomas brasileiros que mais sofre pressão antrópica e que possui o menor percentual de áreas protegidas (ALBUQUERQUE al., 2012; RIBEIRO et al., 2014; ALENCAR et al., 2019). Estudos etnobotânicos vêm demonstrando o rico uso de plantas medicinais por diferentes populações que habitam o interior do Nordeste brasileiro, incluindo comunidades agrícolas tradicionais, quilombolas e povos indígenas. Dentre as espécies medicinais nativas utilizadas

para tratamento de doenças gastrointestinais, incluindo azia, dispepsia e úlceras pépticas estão o bom-nome (*Monteverdia rigida* (Mart.) Biral, Celastraceae), aroeira (*Astronium urundeuva* (M. Allemão) Engl., Anacardiaceae), macela (*Egletes viscosa* (L.) Less., Asteraceae) e baraúna (*Schinopsis brasiliensis* Engl., Anacardiaceae) (ALBERGARIA et al., 2019; MAGALHÃES et al., 2019).

### 2.3 *Schinopsis brasiliensis* Engl. (Anacardiaceae)

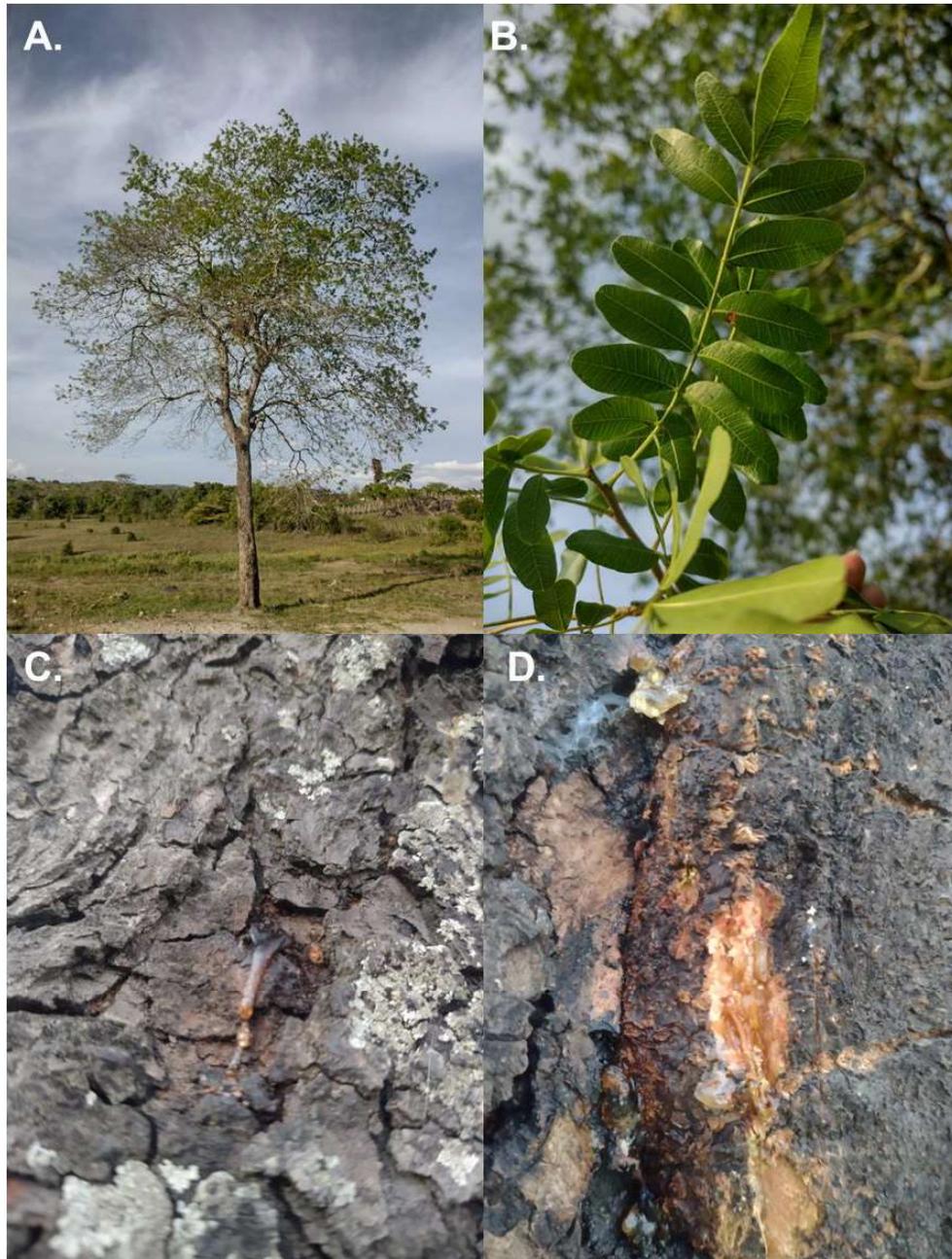
*Schinopsis brasiliensis*, conhecida como baraúna, braúna ou braúna-do-sertão, é uma árvore nativa do Brasil encontrada na Caatinga e no Cerrado, principalmente no Nordeste brasileiro, nos Estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe, além do norte de Minas Gerais e no Centro-Oeste, nos Estados de Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso (SILVA-LUZ et al., 2023). Esta espécie pertence à família Anacardiaceae, a qual agrupa frutos de elevada importância econômica, como: aroeira-da-praia (*Schinus terebinthifolia* Raddi), caju (*Anacardium occidentale* L.), graviola (*Annona muricata* L.) e pistache (*Pistacia vera* L.) (FERNANDES et al., 2015).

O nome *Schinopsis* significa “parecido com *Schinus*”, em referência às espécies de aroeiras que ocorrem no Sul, Sudeste e litoral do Nordeste do Brasil. É uma árvore caducifólia e espinhenta, com exemplares atingindo dimensões próximas a 15 m de altura e 60 cm de DAP (diâmetro à altura do peito), sendo uma das maiores espécies arbóreas encontradas na Caatinga (CARVALHO, 2008). Sua copa é pouco densa, quase globosa. Os ramos possuem espinhos fortes, que chegam a medir 3,5 cm, principalmente nas pontas. O tronco apresenta conformação reta e cilíndrica, com casca áspera, de até 30 mm de espessura, que se desprende em partes irregularmente quadrangulares (Figura 7) (CARVALHO, 2008; LÓPEZ; VILLALBA, 2022).

Estudos etnobotânicos apontam que *S. brasiliensis* é utilizada para fins medicinais por diversas comunidades do Nordeste para o tratamento de problemas inflamatórios, dores no corpo, dor de estômago, diarreia, gripe, tosse, infecções, disfunção erétil, verminoses em animais, além de ser utilizada como antisséptico natural para o tratamento de feridas superficiais e micoses (MOGNI et al., 2017; SANTOS et al., 2018; LINHARES et al., 2022). A maioria das atividades biológicas descritas para *S. brasiliensis* estão concentradas em extratos orgânicos das suas cascas e folhas, bem como para o óleo essencial das folhas. Dentre elas estão as atividades antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, antinociceptiva e citotóxica (SANTOS et al., 2018; LINHARES et al., 2022; SAMPAIO et al., 2023), com alguns estudos

demonstrando ausência de toxicidade oral e genotoxicidade (CHAVES et al., 2015; PANTALEÃO et al., 2018).

Figura 7 - Morfologia de *Schinopsis brasiliensis* Eng. (Anacardiaceae).



A. Espécime em ambiente natural; B. folhas; C e D. casca com exsudação.

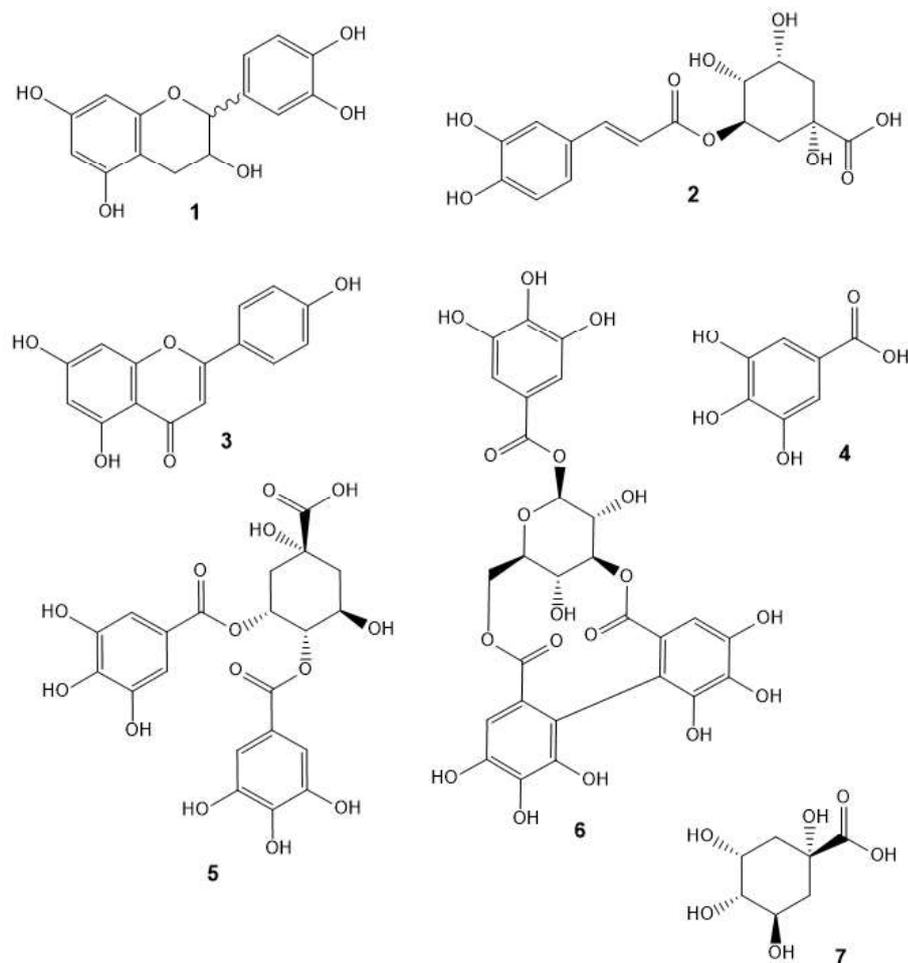
Fonte: A autora (2023).

Do ponto de vista químico, vários autores têm investigado a composição química de diferentes extratos de *S. brasiliensis*. As principais classes de metabólitos secundários encontrados nas folhas e cascas da baraúna são polifenóis, incluindo taninos, quinonas e saponinas (LINHARES et al., 2022). Luz e colaboradores (2018) descreveram recentemente o

perfil metabolômico de *S. brasiliensis* a partir de extratos hidroalcoólicos de folhas, ramos e cascas. Foram descritos 33 compostos, incluindo ésteres fenólicos (ácido clorogênico), taninos hidrolisados (corilangina), quinonas e derivados de flavonoides. Ácidos fenólicos simples, como ácido gálico, além de flavonoides, como apigenina, catequina e epicatequina também foram isolados das cascas desta espécie (LIMA-SARAIVA et al., 2017). Na Figura 8 estão ilustrados alguns dos compostos encontrados em *S. brasiliensis*.

Apesar do interesse da indústria em polissacarídeos vegetais e do grande número de trabalhos investigando a química e as propriedades biológicas de *S. brasiliensis*, até o presente só existe um estudo na literatura sobre a goma da baraúna e seu possível uso industrial (ROSENTHAL, 1950).

Figura 8 - Compostos isolados de *Schinopsis brasiliensis* Eng. (Anacardiaceae).



1. (epi) catequina; 2. ácido clorogênico; 3. apigenina; 4. ácido gálico; 5. ácido 3,4-di-O-galoilquínico; 6. corilangina; e 7. ácido quínico.

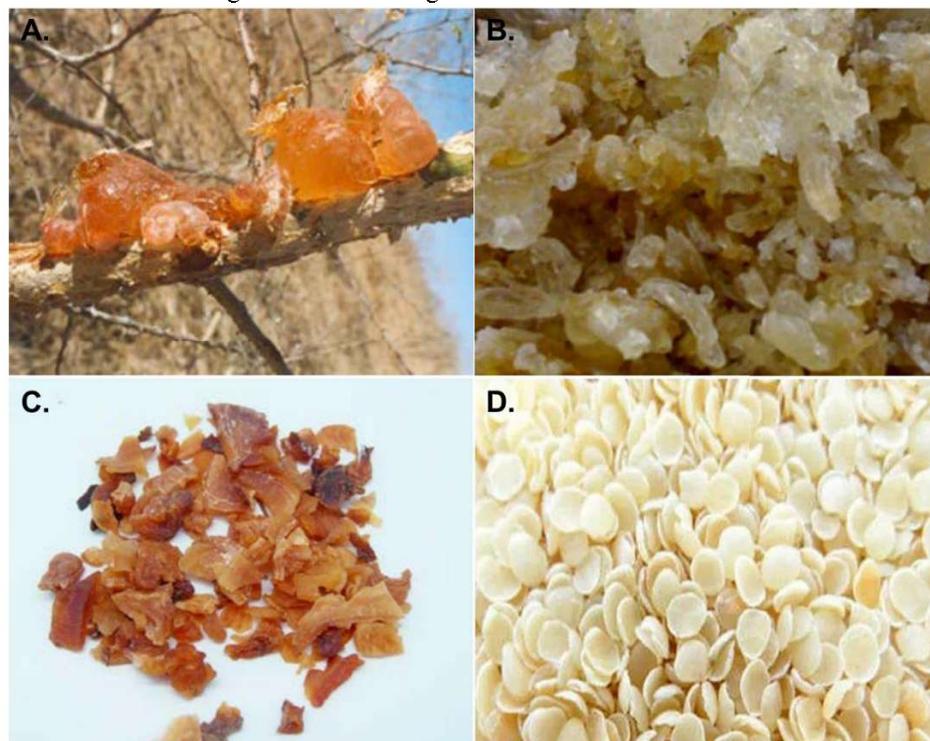
Fonte: A autora (2023).

## 2.4 GOMAS VEGETAIS

As gomas vegetais são substâncias poliméricas naturalmente exsudadas de troncos e galhos de algumas plantas na forma de hidrocóides, ou podem ser extraídas de sementes ou obtidas de componentes celulósicos ou pectínicos. As gomas exsudadas são formadas através de mecanismos de defesa do vegetal disparados por fatores externos, como ambiente extremamente seco, ataque de parasitas (microrganismos, insetos ou ervas daninhas) e injúrias mecânicas no caule. Muitas plantas que crescem em condições semiáridas produzem exsudatos viscosos em grandes quantidades, os quais são liberados quando o córtex é danificado como forma de proteção e evitando a desidratação.

Diversas atividades biológicas são atribuídas às gomas vegetais, como antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, cicatrizante e antinociceptiva. Algumas gomas vegetais exsudadas, como a goma arábica, a goma karaya e a goma adraganta, ou extraídas de sementes, como a goma guar, são utilizadas na indústria na composição de medicamentos, alimentos, perfumes e cosméticos (Figura 9) (LICÁ et al., 2018; BARAK et al., 2020).

Figura 9 - Gomas vegetais utilizadas na indústria.



A. Goma arábica; B. Goma karaya; C. Goma adraganta; e D. Goma guar

Fonte: Adaptado de Gomas. In: Aditivos Ingredientes. Disponível em:

<https://aditivosingredientes.com/artigos/todos/os-tipos-de-gomas-e-suas-aplicacoes-na-industria>

As gomas vegetais geralmente são biocompatíveis, biodegradáveis e possuem baixo custo de obtenção, por isso, são muito utilizadas na indústria alimentícia e farmacêutica como espessantes, gelificantes e no preparo de filmes e revestimentos. Do ponto de vista nutricional, são fontes de fibras solúveis, laxativas e promovem sensação de saciedade, auxiliando no emagrecimento. As gomas são utilizadas na medicina tradicional no tratamento de tosse, diarreia, hemorragia, inflamação local, hanseníase nodular, febre, no uso tópico como cataplasma para manter a umidade no local da ferida e disfunções sexuais (HARUNA et al., 2017).

Algumas atividades biológicas têm sido descritas na literatura para diferentes gomas vegetais, como antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, antifúngica, gastroprotetora, antiulcerogênica, hipocolesterolêmicas e hipoglicemiantes (MURTHY, 2021). Na indústria farmacêutica, as gomas são utilizadas em medicamentos, como excipientes e em sistemas de liberação de fármacos, como estabilizantes em nanoemulsões e nanocápsulas, como agente de suspensão, facilitando a absorção de componentes insolúveis em água, na vedação de drenos pós-cirúrgicos e de bolsas de ostomia (SEYFRIED et al., 2016; NOREEN et al., 2017; LICÁ et al., 2018).

O principal componente químico das gomas são os polissacarídeos, que quando dissolvidos em solvente ou agente de turgência adequados, mesmo que em baixas concentrações, são capazes de formar dispersões, soluções viscosas ou até mesmo géis (BARAK et al., 2020). Os polissacarídeos são os carboidratos mais encontrados na natureza. Estas macromoléculas são compostas por polímeros gigantes de monossacarídeos unidos através de ligações covalentes glicosídicas por reação de condensação. Os polissacarídeos são encontrados naturalmente em plantas, algas, animais, fungos e em diversos microrganismos, podendo ser classificados com base em sua origem, microestrutura ou aplicação (SEIDI et al., 2022). De acordo com a sua composição, os polissacarídeos podem ser classificados como homopolissacarídeos, quando após hidrólise originam apenas um tipo de monossacarídeos, como por exemplo a celulose, o amido e o glicogênio; e heteropolissacarídeos, quando após hidrólise apresentam dois ou mais tipos de monossacarídeos, como as pectinas, o ácido hialurônico e a condroitina (GOYAL et al., 2016, NOREEN et al., 2017; CHEN et al., 2020; SEIDI et al; 2022).

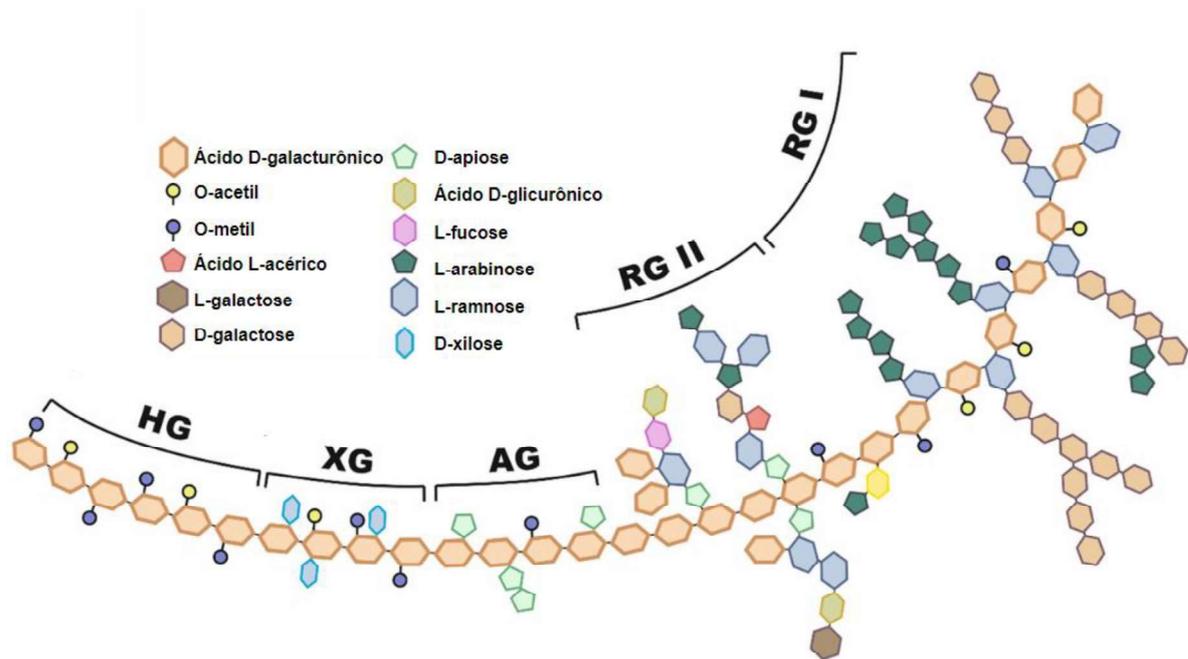
Além da composição monossacarídica, os polissacarídeos também se diferem em relação à estrutura de sua cadeia (linear ou ramificada), ao seu peso molecular, ao tipo de ligação glicosídica ( $\alpha$  ou  $\beta$ ) e na sua posição ( $1\rightarrow 2$ ,  $1\rightarrow 3$ ,  $1\rightarrow 4$ , ou  $10\rightarrow 6$ ) entre as diferentes unidades monossacarídicas (NOREEN et al., 2017).

## 2.5 PECTINAS

As pectinas são heteropolissacarídeos complexos, sendo consideradas os componentes multifuncionais mais abundantes da parede celular primária e da lamela intermediária de plantas terrestres. Elas apresentam importantes funções no crescimento e desenvolvimento das plantas, incluindo seu papel na rigidez, na manutenção da integridade dos tecidos vegetais, no transporte de íons, na definição da porosidade das paredes celulares e na ativação do sistema imunológico das plantas. No geral, as pectinas são predominantemente compostas por ácido  $\alpha$ -1,4-D-galacturônico (GalpA) ligados a uma variedade de açúcares neutros, como arabinose, ramnose e galactose, com quantidades menores de outros açúcares. GalpA pode, ainda, estar esterificado com grupamentos acetil ou metil, de modo que diferentes domínios pectínicos podem ser distinguidos: homogalacturonano (HG), xilogalacturonano (XG), apiogalacturonano (AG), ramnogalacturonano tipo I (RG-I) e ramnogalacturonano tipo II (RG-II), conforme ilustrado na 10 (VORAGEN et al., 2009; BALDWIN et al., 2014; NOUREEN et al., 2017; GAWKOWSKA et al., 2018; ZDUNEK et al., 2021).

A molécula de HG consiste em uma cadeia linear de unidades de ácido  $\alpha$ -1,4-D-galacturônico em que alguns dos grupos carboxila são esterificados com grupamentos metil ou acetil, principalmente em O-2 e/ou O-3. A molécula de RG-I é formada por unidades dissacarídicas repetidas de ácido  $\alpha$ -1,4-D-galacturônico e  $\alpha$ -1,2-L-ramnose (Figura 9b). Os resíduos de ramnose são substituídos em C-4 por cadeias laterais contendo resíduos de galactose e/ou arabinose. As cadeias laterais são compostas por um único resíduo de açúcar ou cadeias combinadas de arabinanos, galactanos ou arabinogalactanos (TALMADGE et al., 1973; GAWKOWSKA et al., 2018; ZDUNEK et al., 2021). Sabe-se que HG e RG-I estão covalentemente ligados. Já a molécula de RG-II (4c) é composta de uma estrutura que consiste em 7–9 resíduos de ácido galacturônico ramificados com 4 cadeias laterais heterogêneas (em C-2 e C-3) contendo resíduos de arabinose, apiose, fucose, galactose, ramnose, ácido acérico, ácido glucurônico, ácido galacturônico, 2-O-metil-xilose, 2-O-metilfucose, ácido 3-desoxi-lixo-2-heptulosárico (DHA) e ácido 3-desoxi-mano-2-octulosônico (KDO) (MOHNEN, 2008; ZDUNEK et al., 2021).

Figura 10 - Representação estrutural dos polissacarídeos pécnicos.



HG - homogalacturonano; XG - xilogalacturanano; AG –apiogalacturanano - RGI ramnogalacturonano tipo I e RGII ramnogalacturonano tipo II.

Fonte: Adaptado de ZDUNEK et al. (2021).

As pectinas são amplamente utilizadas na engenharia de alimentos devido às suas propriedades gelificante, estabilizadora e em substituição das gorduras. São aplicadas principalmente no preparo de geleias, compotas, marmeladas, sucos de frutas, produtos de confeitaria, e embalagens comestíveis. Além da importância na indústria de alimentos, as pectinas também apresentam propriedades nutricionais, atuando como fonte de fibra alimentar solúvel, contribuindo para a redução do nível de colesterol no sangue, além de serem capazes de quelar metais pesados, como chumbo e mercúrio no trato gastrointestinal. Estudos também vêm demonstrando que as pectinas apresentam propriedades anticancerígena, imunomoduladora e anti-inflamatória (GLINSKY & RAZ, 2009; MAXWELL et al., 2012; MIERCZYŃSKA et al., 2015; VALDÉS et al., 2015; ZHANG et al., 2018).

Outra importante propriedade biológica das pectinas é sua capacidade gastroprotetora que tem sido reportada em diferentes modelos animais (CANTU-JUNGLES et al., 2014; CORRÊA-FERREIRA et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2018). O potencial gastroprotetor destes polissacarídeos tem sido associado a diversos mecanismos de ação, como atividade antioxidante, inibição de  $H^+/K^+$ -ATPase, ativação de vias de sinalização celular, como as proteínas quinases ativadas por mitógeno (ERK-1 e 2), por estímulo a síntese de  $PGE_2$  e preservação da integridade das células epiteliais (SRIKANTA et al., 2010; CANTU-JUNGLES et al., 2014; MANJEGOWDA et al., 2017; BEUKEMA et al., 2020). Outro possível mecanismo

sugerido para os efeitos gastroprotetores dos polissacarídeos seria a capacidade de aderir à superfície da mucosa, funcionando como um revestimento protetor e reduzindo assim a secreção de ácido e pepsina (MELLINGER-SILVA et al., 2011; NASCIMENTO et al, 2013; SALAMA; MARIOD, 2018).

Considerando estes aspectos, este trabalho teve como objetivo realizar a caracterização estrutural do polissacarídeo extraído da goma de *Schinopsis brasiliensis* Engl. (Anacardiaceae) e investigar seu efeito gastroprotetor em diferentes modelos *in vivo* a fim de determinar seu possível mecanismo de ação.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar a caracterização química e estrutural do polissacarídeo extraído do exsudato de *Schinopsis brasiliensis*, e investigar sua toxicidade, atividade gastroprotetora e possíveis mecanismos de ação em roedores.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Coletar o exsudato da baraúna;
- Extrair o polissacarídeo do exsudato de baraúna (PSb);
- Determinar a composição química e estrutural do PSb;
- Avaliar a toxicidade aguda e de doses repetidas do PSb em camundongos;
- Avaliar o potencial gastroprotetor do PSb em camundongos;
- Avaliar o efeito antiulcerogênico do PSb em modelo de úlcera induzida por ácido acético em ratas;
- Investigar os possíveis mecanismos farmacológicos e bioquímicos envolvidos na ação gastroprotetora do PSb em roedores.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAL VEGETAL

A goma de *Schinopsis brasiliensis* Engl. foi obtida da região do semiárido, no município de Patos/PB. Uma amostra fértil da planta foi herborizada, identificada pela Profa. Maria de Fátima de Araújo Lucena e depositada no Herbário da Universidade Federal de Campina Grande (CSTR 6154). A espécie foi registrada no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN) com o número A2DE04A. A goma apresentava aspecto cristalizado e coloração marrom escura e foi transportada em caixa térmica e mantida em refrigeração (3-4 °C) até o momento da extração.

### 4.2 EXTRAÇÃO DO POLISSACARÍDEO DA GOMA DE BARAÚNA

O polissacarídeo da goma de baraúna (PSb) foi extraído de acordo com a metodologia descrita por Souza et al. (2010). A goma foi triturada com gral e pistilo e dissolvida em água destilada (20% p/v) sob agitação magnética (200 rpm) durante 2 h à temperatura ambiente (25 °C). A solução foi filtrada utilizando tecido tipo “voil”, seguida de uma segunda filtração em tela de serigrafia (90 fios). O filtrado foi precipitado com etanol 46% (1:3 v/v) por 18 h. O precipitado obtido foi filtrado em tela de serigrafia 120 fios, desidratado em estufa (45 °C) até massa constante (Mf) e pulverizado com o auxílio de um moinho de facas. O conteúdo de açúcares totais foi determinado baseado na reação com fenol e ácido sulfúrico a partir do método descrito por Dubois et al. (1956). O conteúdo de ácidos urônicos foi determinado pelo método do carbazol seguindo Dische (1947). O rendimento das extrações foi calculado dividindo-se a massa de carboidratos totais final obtida (Mf) pela massa inicial (Mi) da goma bruta seca e expressa em % (p/p).

## 4.3 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA E ESTRUTURAL

### 4.3.1 Caracterização química do PSb

#### 4.3.1.1 Determinação da massa molecular do PSb

A massa molecular do PSb foi determinada por cromatografia de exclusão por tamanho utilizando uma coluna Superose 6 (tamanho, GE *Healthcare Life Sciences*, EUA), acoplada a um sistema de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (Shimadzu, Japão). Amostras de 200 µg foram eluídas com tampão fosfato 0,1 M pH 7,0, a 40 °C, e fluxo contínuo de 0,25 mL/min. A corrida foi monitorada pelo índice de refração das amostras. A coluna foi previamente calibrada com dextranas (Sigma-Aldrich, EUA) de massa molecular conhecida (5 a 80 kDa). O tempo de retenção e a massa molecular relativa foi utilizado para elaborar a curva de calibração através do *fitting* de uma curva polinomial de terceiro grau. A massa molecular média (MM), a massa molecular do pico (MP), o número da massa molecular (MN) e o índice de polidispersividade (PDI) foram calculados segundo Bertini et al. (2017).

#### 4.3.1.2 Determinação do potencial zeta ( $\zeta$ ) do PSb

Para avaliar a carga superficial do PSb as medidas do potencial  $\zeta$  foram mensuradas através de um Zeta Sizer Nano ZS90 (Malvern Instruments, Reino Unido) em soluções de 1,0 mg/mL do PSb. Os valores obtidos foram calculados utilizando a equação de Smoluchowski (HUNTER, 1988).

#### 4.3.1.3 Composição monossacarídica e perfil de ligação glicosídica do PSb

O polissacarídeo (5,0 mg) foi hidrolisado com ácido trifluoroacético 5,0 M durante 4 h a 100 °C. Após hidrólise, os monossacarídeos foram reduzidos com borohidreto de sódio, e então, os alditóis gerados foram acetilados com ácido acético: piridina (1:1 v/v). Os alditóis acetilados foram dissolvidos em clorofórmio (P.A.) e analisados em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas (GCMS-QP2010, Shimadzu, Japão). A composição monossacarídica foi determinada de acordo com a área dos picos dos alditóis acetilados detectados no cromatograma, comparados ao perfil cromatográfico de padrões monossacarídicos (Sigma-Aldrich, EUA).

### 4.3.2 Caracterização estrutural do PSb

#### 4.3.2.1 Espectroscopia de infravermelho por transformada de fourier (FTIR)

Os espectros de FTIR foram obtidos em um espectrômetro Cary 630 FTIR (Agilent Technologies, EUA) na faixa de 4.000 a 650  $\text{cm}^{-1}$ . A amostra em pó do polissacarídeo foi preparada com brometo de potássio (KBr) para formação dos pellets e colocada em contato com o cristal de quartzo previamente limpo para a realização dos espectros para alcançar uma resolução de 2  $\text{cm}^{-1}$ . Foram realizadas varreduras em cada espectro (SHAH et al., 2016).

#### 4.3.2.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros 1D e 2D do PSb foram obtidos utilizando um espectrômetro Bruker 600 MHz (Bruker Biospin, Alemanha) com sonda de tripla ressonância (SOARES et al., 2018). Aproximadamente 10,0 mg da amostra foi dissolvida em 0,5 mL de óxido de deutério 99,9% (Cambridge Isotope Laboratory, EUA) e todos os espectros foram obtidos à temperatura de 37 °C com o sinal de HOD (água deuterada) exibindo um sinal devido à troca pelo sinal residual de H<sub>2</sub>O suprimido por pré-saturação. Para os espectros de RMN 1D, foram realizados 32 *scans*, utilizando um espaço de tempo inter-scan de 1,0 s. Para os experimentos <sup>1</sup>H/<sup>1</sup>H 2D COSY (*Correlated Spectroscopy*), <sup>1</sup>H/<sup>1</sup>H 2D TOCSY (*Total Correlated Spectroscopy*), <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C 2D Ed-HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence* editado) e <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C 2D HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) foram realizados utilizando processamento *states-TPPI* (*Time Proportion Phase Incrementation*) para detecção de quadratura na dimensão indireta. O espectro COSY foi realizado com 4096×1024 pontos e 128 *scans* com um pulso de 90° de 13,7  $\mu\text{s}$  e um intervalo incrementado de 65,9  $\mu\text{s}$ . O espectro de TOCSY foi realizado com 2048×1024 pontos e 128 *scans* com campo de giro (*spinlock*) de 10 kHz e um tempo de mistura de 80 ms. O espectro de HSQC-editado foi realizado com 256 *scans*. O número de incrementos foi ajustado para 1024×512 pontos com pulsos retangulares de fase alternada globalmente otimizados (sequência de pulso GARP) para desacoplamento. O espectro HMBC foi realizado com 2048×200 pontos e 512 *scans*, com 50 ms de intervalo para evolução dos acoplamentos de longa distância, configurado sem desacoplamento durante o tempo de aquisição, com um filtro passa-baixo e um modo de aquisição de magnitude QF. Os deslocamentos químicos para <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram calibrados pelo sinal dos padrões deuterados de tetrametilsilano (TMS) e metanol, respectivamente, a 0 ppm.

#### 4.4 ANIMAIS E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Foram utilizados camundongos (*Mus musculus*) da linhagem Swiss, pesando entre 25 e 30 g, provenientes do Biotério do Instituto Aggeu Magalhães – Fiocruz/PE e ratos Wistar, pesando entre 200 e 320 g, de ambos os sexos, provenientes do Biotério do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE, Pernambuco, Brasil). Os animais foram mantidos em caixas de polipropileno e alojados em estantes ventiladas com livre acesso à água e comida, com temperatura ambiente controlada em  $22 \pm 2$  °C, ciclo claro-escuro de 12 h/12 h. Todos os tratamentos animais e procedimentos cirúrgicos foram previamente aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE (parecer nº 23/2022).

#### 4.5 DETERMINAÇÃO DA TOXICIDADE ORAL DO PSb EM CAMUNDONGOS

##### 4.5.1 Toxicidade oral aguda (dose única)

O estudo de toxicidade aguda foi realizado utilizando camundongos fêmeas, conforme descrito pelo Teste nº 425 da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD, 2022), com pequenas modificações. Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos (n = 3) e privados de alimentação por 12 h com livre acesso à água. Em seguida, o grupo controle recebeu o veículo (solução de NaCl 0,9%, 10 mL/kg; p.o.), enquanto o grupo tratado recebeu uma dose oral única de PSb (2.000 mg/kg). Após a administração, os animais foram avaliados individualmente após 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h e diariamente até 14º dia. Durante este período, os animais foram observados em relação ao comportamento ou ocorrência de óbito, pesos e o consumo de água e ração foram mensurados. No 15º dia, os animais foram anestesiados com cetamina (90 mg/kg; i.p.) e xilazina (10 mg/kg; i.p.) para coleta de sangue para realização de exames hematológicos e bioquímicos. Após a eutanásia, o fígado, o baço, os rins e o pulmão foram removidos, pesados e avaliados macroscopicamente.

Os órgãos foram seccionados e fixados em formalina 10% tamponada. Após a fixação, as amostras foram desidratadas em concentrações crescentes de etanol, diafanizadas e incorporadas em parafina. Cortes de 5 µm de espessura foram corados com hematoxilina e eosina (HE) para análise histopatológica (RUEHL-FEHLERT et al, 2003; KITTEL et al., 2004; MORAWIETZ et al., 2004).

#### 4.5.2 Toxicidade de doses repetidas

O estudo de toxicidade de doses repetidas foi realizado conforme descrito pelo Teste nº 407 da OECD (2008), com pequenas modificações. Camundongos machos e fêmeas (n = 5/sexo) foram tratados diariamente com veículo (10 mL/kg; p.o.) ou PSb (100, 300 e 1.000 mg/kg; p.o.) durante 21 dias. Neste período, o consumo de água e ração e o peso dos animais foram mensurados diariamente. Após 21 dias, os animais foram anestesiados para a coleta de sangue para realização de exames hematológicos e bioquímicos. Após a eutanásia, o fígado, o baço, os rins e o pulmão foram removidos, pesados e avaliados macroscopicamente. Fragmentos desses órgãos foram fixados em formalina tamponada 10% e processados para avaliação histopatológica.

#### 4.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DO PSb NA LESÃO GÁSTRICA INDUZIDA POR ETANOL ABSOLUTO

O experimento foi realizado de acordo com o método descrito por Liu et al. (2016), com modificações. Resumidamente, camundongos fêmeas foram submetidos a jejum de sólidos por 16 h, com acesso livre a água glicosada 5 %. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos (n = 6), sendo: (1) Controle negativo tratado com solução de NaCl 0,9 %, (10 mL/kg; p.o.); (2) Controle positivo (tratado com ranitidina, 80 mg/kg; p.o.), (3 a 5) Grupos teste (tratados com PSb 1, 10 ou 100 mg/kg; p.o., respectivamente). Uma hora após os pré-tratamentos, os camundongos receberam etanol absoluto (10 mL/kg; p.o.) para indução das lesões gástricas. Decorridos 60 min após administração do etanol, os animais foram eutanasiados por sobredose anestésica (xilazina + cetamina, 30 e 270 mg/kg, respectivamente; i.p.).

Os estômagos foram removidos após laparotomia, lavados com tampão PBS gelado pH 7,4, abertos ao longo da maior curvatura, pressionados entre placas de vidro e fotografados para análise das lesões. As lesões foram mensuradas em relação à área total de cada estômago utilizando o programa ImageJ<sup>®</sup> 1,44 (*National Institutes of Health*, EUA).

## 4.7 INVESTIGAÇÃO DOS MECANISMOS DE AÇÃO GASTROPROTETORA DO PSb

### 4.7.1 Teste de barreira física

Para avaliar o efeito sistêmico do PSb na lesão gástrica induzida pelo etanol, camundongos fêmeas foram distribuídas em três grupos (n = 6), sendo: (1) Controle negativo tratado com solução de NaCl 0,9 %, (10 mL/kg; i.p.); (2) Controle positivo (tratado com ranitidina, 80 mg/kg; p.o) e (3) PSb (10 mg/kg; i.p.). Passados 30 min após o pré-tratamento por via intraperitoneal ou 1h por via oral os animais receberam etanol absoluto (10 mL/kg; p.o.) para indução das lesões gástricas. Decorridos 60 min após administração do etanol, os animais foram eutanasiados por sobredose anestésica (xilazina + cetamina, 30 e 270 mg/kg, respectivamente; i.p.) e os estômagos foram removidos e as lesões foram mensuradas conforme descrito no item 4.6.

### 4.7.2 Avaliação da participação do muco aderido à parede gástrica na gastroproteção do PSb

Camundongos Swiss machos (n = 6), submetidos a jejum de sólidos por 14 h, com acesso livre a água glicosada 5%, foram pré-tratados com solução de NaCl 0,9% (10 mL/kg), PSb (10 mg/kg; p.o.) ou carbenoxolona (100 mg/kg; p.o.) e após 1 h receberam etanol absoluto (10 mL/kg; p.o.). Passada 1 h da administração do etanol foram anestesiados com associação de xilazina (10 mg/kg; i.p.) e cetamina (90 mg/kg; i.p.) e eutanasiados por deslocamento cervical para remoção do estômago. Em seguida o estômago foi aberto ao longo da grande curvatura e a porção glandular foi imersa durante duas horas em 2 mL de solução tampão contendo azul de Alcian 0,1%, sacarose 0,16 M e acetato de sódio 0,05 M (pH 5,8). O tecido foi lavado duas vezes consecutivas com 5 mL de sacarose 0,25 M para remoção do excesso de corante. A primeira lavagem foi realizada durante 15 min e a segunda por 45 min. O corante aderido à parede estomacal foi extraído com 2 mL de cloreto de magnésio 0,5 M, agitando as amostras por um minuto, a cada 30 min, durante 2 h. O sobrenadante foi coletado e adicionado a 2 mL de éter dietílico e agitado por 2 min. A emulsão obtida foi centrifugada por 10 min a 1.134×g, e o sobrenadante descartado. As absorvâncias foram mensuradas em espectrofotômetro a 595 nm e a concentração de azul de Alcian foi calculada por interpolação em uma curva padrão. Os resultados foram expressos em µg de azul de Alcian/g de tecido (RAFFATULLAH et al., 1990 com modificações).

### 4.7.3 Envolvimento do estresse oxidativo no efeito gastroprotetor do PSb

#### 4.7.3.1 Análise dos níveis de malondialdeído

Os níveis de malondialdeído foram quantificados através do ensaio de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), de acordo com o método descrito por Ohkawa et al. (1979) com modificações. Resumidamente, 160  $\mu\text{L}$  de amostras, 160  $\mu\text{L}$  de solução de trabalho (1% TBA, 50 mM de NaOH, 0,1 mM BHT) e 80  $\mu\text{L}$  de ácido fosfórico a 7% foram misturados e incubados por 15 min a 95 °C. Em seguida, a reação foi interrompida por resfriamento por 5 min. Para extrair o produto, 600  $\mu\text{L}$  de n-butanol foram adicionados a cada frasco, que foi agitado em vórtex e centrifugado a  $2.000 \times g$  por 5 min. Em seguida, 100  $\mu\text{L}$  da fase orgânica foram transferidos para uma microplaca de 96 poços. A absorbância foi mensurada a 532 nm, em MultiskamFC (*Thermo Scientific*, EUA) e o resultado quantificado através de uma curva padrão de MDA (0 a 200  $\mu\text{M}$ ) e expressos em  $\mu\text{M}$  de MDA/mg de proteína.

#### 4.7.3.2 Análise dos níveis de mieloperoxidase

Os níveis de MPO foram mensurados de acordo com o método de Suzuki et al. (1983), com pequenas modificações. Fragmentos dos estômagos (1:20, p/v) foram pesados e homogeneizados em solução de brometo de hexadeciltrimetilamônio (HTAB, 0,5 % diluído em tampão fosfato de sódio 50 mM, pH, 6,0), com o auxílio de um triturador de tecidos ULTRA-TURRAX® (T10, IKA, Alemanha). As amostras foram centrifugadas  $10.000 \times g$  por 5 min, a 4 °C e o sobrenadante coletado. Sete microlitros das amostras foram misturados com 200  $\mu\text{L}$  de solução de trabalho (5 mg O-dianisidina e 15  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$  em tampão fosfato 50 mM, pH 6,0). A absorbância foi mensurada a 450 nm em MultiskamFC (*Thermo Scientific*, EUA) imediatamente após a adição da solução de trabalho (T0) e após 1 min (T1). Os resultados foram expressos em mDO/min/mg de proteína.

### 4.7.4 Envolvimento das prostaglandinas ( $\text{PGE}_2$ ) na gastroproteção do PSb

Para avaliar o envolvimento da síntese de  $\text{PGE}_2$  na gastroproteção do PSb, o experimento foi realizado de acordo com o método descrito por Moraes et al. (2016) com pequenas modificações. Camundongos Swiss fêmeas ( $n = 6$ ) foram submetidas a jejum de sólidos por 16 h, com acesso livre a água glicosada 5%, 3 grupos foram pré-tratados com

indometacina (40 mg/kg; s.c.), um anti-inflamatório não esteroide inibidor da síntese de PGE<sub>2</sub>. Após 1h, receberam os seguintes tratamentos: (1) solução de NaCl 0,9% (10 mL/kg; p.o.) (2) PSb (10 mg/kg; p.o.) (3) misoprostol (50 µg/kg, p.o.), um análogo sintético da PGE<sub>1</sub>. Após 1 h, o etanol absoluto (10 mL/kg; p.o.) foi administrado para induzir as lesões. Passada 1 h da administração do etanol, os animais foram eutanasiados, os estômagos removidos e fotografados para mensuração das lesões conforme descrito no item 4.6.

#### **4.7.5 Envolvimento do óxido nítrico (NO) na gastroproteção do PSb**

Camundongos Swiss fêmeas foram divididas em 6 grupos (n = 6), submetidas a jejum de sólidos por 16 h, com acesso livre a água glicosada 5%, 3 grupos foram pré-tratados com metilato de N $\omega$ -nitro-L-arginina (L-NAME, 20 mg/kg; i.p.), um inibidor inespecífico da enzima NO sintase. Após 30 min, os animais receberam os seguintes tratamentos: (1) solução de NaCl 0,9% (10 mL/kg; p.o.) ou PSb (10 mg/kg; p.o.) ou L-arginina (600 mg/kg, i.p.), o precursor natural do óxido nítrico. Após 1 h, o etanol absoluto (10 mL/kg; p.o.) foi administrado para induzir as lesões. Os animais foram eutanasiados 1 h após a administração do etanol, os estômagos removidos e fotografados para mensuração das lesões conforme descrito no item 4.6 (SIKIRIC et al. 1997).

#### **4.7.6 Envolvimento dos grupos sulfidrílica (-SH) na gastroproteção do PSb**

A metodologia para avaliar a participação dos grupamentos SH na gastroproteção do PSb foi realizada conforme descrito por Sepulveda et al. (2016) com pequenas modificações. Camundongos Swiss fêmeas (n = 6), submetidas a jejum de sólidos por 16 h, com acesso livre a água glicosada 5%, foram pré-tratadas com N-etilmaleimida (NEM, 10 mg/kg; i.p.), um alquilante de grupamentos sulfidrílicos. Após 30 min da administração do NEM, os animais receberam os seguintes tratamentos: (1) solução de NaCl 0,9% (10 mL/kg; p.o.) ou PSb (10 mg/kg; p.o.) ou carbenoxolona (100 mg/kg, p.o.), um estimulante da síntese de prostaglandinas. Após 1h o etanol absoluto (10 mL/kg; p.o.) foi administrado para induzir as lesões. Os animais foram eutanasiados 1h após a administração do etanol, os estômagos removidos e fotografados para mensuração das lesões conforme descrito no item 4.6.

#### **4.7.7 Avaliação da atividade antissecretória gástrica do PSb no modelo de ligadura do piloro em ratas**

Para avaliar o volume, pH e acidez do conteúdo gástrico, ratas Wistar ( $n = 7$ ) foram mantidas em jejum de sólidos por 18 h, com livre acesso à água glicosada 5%. As ratas foram anestesiadas com associação de xilazina (10 mg/kg; i.p.) e cetamina (90 mg/kg; i.p.) e uma incisão de aproximadamente 2 cm foi realizada na região epigástrica para ligadura do piloro. Os animais foram aleatoriamente divididos em três grupos e tratados, por via intraduodenal, com solução de NaCl 0,9% (10 mL/kg), PSb (10 mg/kg; p.o.) ou ranitidina (80 mg/kg; p.o.). Após 4 h da cirurgia, os animais foram eutanasiados, o esôfago pinçado para evitar a perda do conteúdo gástrico, o estômago removido e o conteúdo gástrico mensurado. O conteúdo foi homogeneizado com 10 mL de água destilada, centrifugado por 10 min a  $3.000 \times g$  e o pH foi aferido com o auxílio de um potenciômetro digital (SevenCompact, Mettler-Toledo, EUA). O sobrenadante foi titulado com solução de hidróxido de sódio 0,01 N, utilizando fenolftaleína como indicador (SHAY, 1945). Os resultados foram expressos em mL (volume), pH e mEq/L/4h (concentração de íons hidrogênio).

#### **4.8 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CICATRIZANTE GÁSTRICA DO PSb NO MODELO DE ÚLCERA INDUZIDA POR ÁCIDO ACÉTICO EM RATAS**

O procedimento de ligadura do piloro foi realizado conforme descrito por OKABE et al. (1974), com modificações. Ratas Wistar foram mantidas em jejum de sólidos por 18 h, com livre acesso à água glicosada 5%. Após este período, as ratas foram anestesiadas com associação de xilazina (10 mg/kg; i.p.) e cetamina (90 mg/kg; i.p.) e submetidas a laparotomia na região epigástrica. Após a exposição do estômago, a porção anterior e posterior do corpo gástrico foram unidas por pinças com ponta anelar e 0,1 mL de ácido acético a 60% foi injetado no lúmen através do antro distal, aproximadamente 3 mm do piloro. Quarenta e cinco segundos depois, o excesso de ácido acético foi aspirado do estômago, que foi lavado com solução salina 0,9%, reposicionado na cavidade abdominal e a parede abdominal foi suturada. Após a recuperação da anestesia, os animais foram devidamente identificados e distribuídos aleatoriamente em três grupos ( $n = 7$ ): controle negativo (tratados com solução de NaCl 0,9%, (10 mL/kg; p.o.); controle positivo (tratados com sucralfato, 200 mg/kg; p.o.); ou grupo teste (tratados com PSb, 10 mg/kg; p.o.). Todos os tratamentos foram realizados uma vez ao dia por 14 dias consecutivos. Os animais tiveram água, ração e massa corporal controlada durante este

período.) No 15º dia, os animais foram eutanasiados e os estômagos retirados, fotografados e a área de lesão ulcerada determinada por planimetria com auxílio do programa ImageJ® 1,44 (National Institutes of Health, EUA) e os dados foram expressos em mm<sup>2</sup>.

A porção glandular do estômago foi seccionada e fixada em formalina 10% tamponada. Após a fixação, as amostras foram desidratadas em concentrações crescentes de etanol, diafanizadas e incorporadas em parafina. Cortes de 5 µm de espessura foram corados com hematoxilina e eosina (HE) para análise histomorfométrica.

#### **4.8.1 Análise histomorfométrica**

A análise histomorfométrica foi realizada de acordo com Erben e colaboradores (2014). As lâminas histológicas dos grupos experimentais: (1) controle negativo (tratados com solução de NaCl 0,9%, (10 mL/kg; p.o.); controle positivo (tratados com sucralfato, 200 mg/kg; p.o.); ou grupo teste (tratados com PSb, 10 mg/kg; p.o.) foram fotografadas no aumento de 40x, usando um microscópio óptico (E200, Nikon, Japão). As úlceras foram analisadas de acordo com as medidas de comprimento da mucosa muscular rompida (mm), o comprimento da mucosa gástrica regenerada (mm) e a espessura da base da úlcera (mm). As medidas foram realizadas com o auxílio do programa ImageJ®. Foram analisadas 12 lâminas por grupo, e o valor foi calculado pela média de 3 mensurações (XING et al., 2020).

#### **4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Todos os resultados foram expressos com média ± E.P.M. e analisados por ANOVA com pós teste de Bonferroni utilizando o programa Prism 7.0 (GraphPad, EUA) e intervalo de significância fixado em  $p < 0,05$ . Para a verificação da existência de um efeito dose-resposta foi utilizada a correlação de Pearson. Especificamente para o teste de dose limite, foi utilizado o teste t de Student.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 EXTRAÇÃO DO PSb

O PSb foi obtido com um rendimento de 76,1% ( $\pm 4,5$ ), o que caracteriza um bom aproveitamento da goma bruta no processo de extração. Esse rendimento de extração foi comparável ao relatado por Souza et al. (2010), na extração de polissacarídeo da goma de *Anacardium occidentale* L. e por Sharma et al. (2020) na extração do polissacarídeo da goma bruta de *Prunus domestica*.

### 5.2 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA E ESTRUTURAL DO PSb

#### 5.2.1 Caracterização química do PSb

Os componentes químicos (% p/p; média $\pm$ desvio padrão) do PSb foram apresentados na Tabela 3. Ao final da extração, o PSb apresentou uma concentração de carboidratos totais de 85,1 $\pm$ 2,8%, ácido urônico total de 25,9 $\pm$ 2,3%, além de ser livre de proteínas e compostos fenólicos. A presença de ácido urônico na estrutura do PSb conferiu a ele um potencial zeta de -27,0 $\pm$ 1,9 mV.

Tabela 3 – Caracterização química do polissacarídeo extraído do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb).

<b>Rendimento (%)</b>		<b>76,1<math>\pm</math>4,5<sup>a</sup></b>
<b>Açúcar total (%)</b>		85,1 $\pm$ 2,8 <sup>b</sup>
<b>Ácido urônico (%)</b>		25,9 $\pm$ 2,3 <sup>c</sup>
<b>Potencial Zeta (mV)</b>		-27,0 $\pm$ 1,9
<b>Conteúdo (%)<sup>d</sup></b>	Rhap	5,8
	GalpA	27,1
	Araf	22,4
	Galp	33,6
	GlcP	11,0
<b>Rhap:GalpA</b>		0,2
<b>(Galp + Araf):Rhap</b>		5,8
<b>MN (kg/mol)<sup>e</sup></b>		37,1
<b>MM (kg/mol)<sup>e</sup></b>		77,1
<b>PD<sup>e</sup></b>		2,1

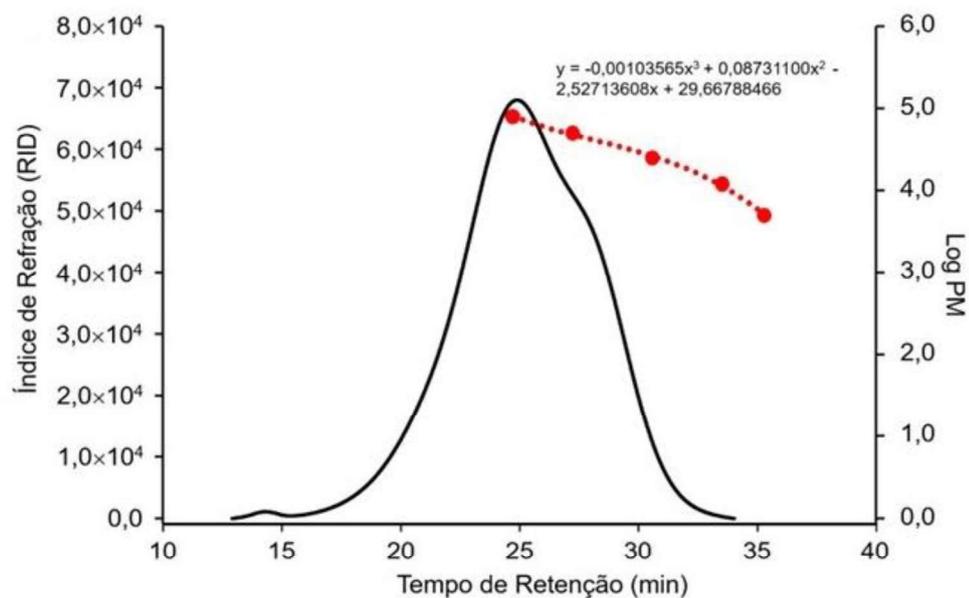
a: Rendimento foi calculado do exsudato seco; b: Dubois et al. (1956); c: Dische (1947); d: Baseado na GC-MS análise de acetato de alditol (% relativo da quantidade total de resíduos de monossacarídeos em cada amostra) e e: Com base na calibração da coluna Superose 6 com padrões de dextranas (5.000 a 80.000 g/mol) por HPSEC.

Fonte: A autora (2023)

Polissacarídeos carregados negativamente são geralmente ricos em grupos carboxila ( $\text{COO}^-$ ) ou sulfato ( $\text{SO}_3^-$ ). A carga negativa contribui para a alta solubilidade em água desses polímeros e as interações químicas de longo alcance (carga oposta) com macromoléculas (proteínas e lipídios) de membranas ou matriz extracelular, permitindo assim a modulação de eventos biológicos celulares (PRESTEGARD et al., 2017).

A massa molecular do PSb (Figura 11) foi calculada como aproximadamente 77,1 kDa com base na calibração de uma curva padrão de dextransas por experimentos utilizando CLAE. Este valor é uma estimativa, pois diferenças estruturais entre os padrões de dextransas e os polissacarídeos em PSb podem afetar o tempo de retenção em CLAE. Os altos valores de MM e PDI observados neste trabalho são comuns para polissacarídeos pécnicos de diferentes fontes (MUHIDINOV et al., 2012).

Figura 11 – Análise da massa molecular do polissacarídeo obtido do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb).



O eixo y esquerdo é a resposta do detector de índice de refração e o direito é o logaritmo da massa molecular dos marcadores de dextrana. A curva de calibração dos marcadores de dextrana (curva em vermelho) foi mostrada no cromatograma.

Fonte: A autora (2023).

A composição monossacarídica do PSb foi analisada usando CGMS com padrões de referência de açúcares (Tabela 3). Os resultados da quantificação mostraram que o PSb continha ácido galacturônico (GalpA, 27,1%), galactose (Galp, 33,6%), glicose (Glc p, 11,0%), arabinose (Araf, 22,4%) e ramnose (Rhap, 5,8%). Esses resultados revelaram que o PSb é uma pectina complexa. Conforme descrito por Houben et al. (2011), as razões entre as diferentes proporções

de açúcares podem indicar algumas informações importantes sobre a composição das diferentes cadeias polissacarídicas da pectina.

A presença de Ramnogalacturonano-I (RG-I) no grupo das pectinas pode ser refletida pela razão de  $Rhap/GalpA$ . Portanto, 0,2 da razão  $Rhap/GalpA$  para PSb indica maior proporção de regiões Homogalacturonanas (HG) do que RG-I. No entanto, a razão da soma dos resíduos  $Araf$  e  $Galp$  para o resíduo  $Rhap$ , permite estimar que o grau de ramificação do RG-I, foi superior a cinco (Tabela 3). Assim, a razão média de ramificação indica que RG-I contém cadeias laterais de Arabinogalactanos (ARA). Nossos resultados foram diferentes dos relatos de Golovchenko et al., (2022), em que a relação  $Rhap/GalpA$  foi  $\leq 0,1$  e o grau de ramificação de RG-I foi menor que 1,0 para uma pectina extraída das folhas de *Betula pendula*. Resultados semelhantes para uma pectina altamente ramificada (grau de ramificação de 9,7) foram encontrados para as amostras isoladas do tubérculo de *Dioscorea opposita* (TANG et al., 2021).

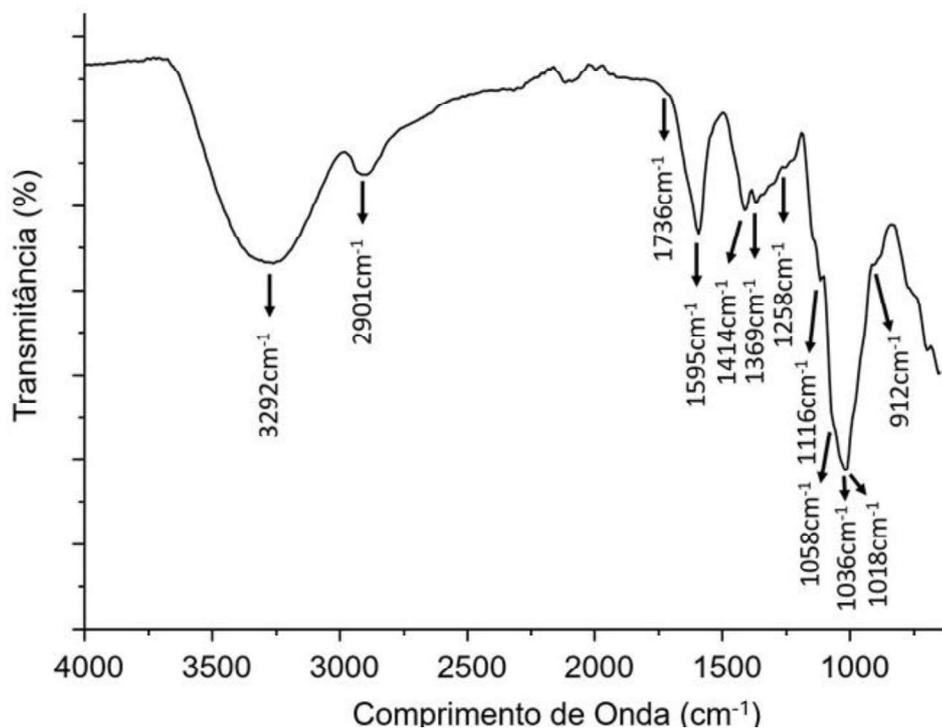
## 5.2.2 Caracterização estrutural do PSb

### 5.2.2.1 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

O espectro FTIR do PSb (Figura 12) mostrou uma grande banda de absorção em  $3292\text{ cm}^{-1}$  devido aos estiramentos de ligações O-H de grupos hidroxilas. Vibrações de estiramento de ligações C-H alifáticas de possíveis grupos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$  foram observadas em  $2901\text{ cm}^{-1}$ . Bandas consistentes com vibrações de carboxilato ( $\text{COO}^-$ ) de ácidos hexurônicos foram observadas em  $1595\text{ cm}^{-1}$  (alongamento assimétrico) e  $1414\text{ cm}^{-1}$  e  $1369\text{ cm}^{-1}$  (alongamento simétrico) (WIATER et al., 2020; PAWLACZYK et al., 2013; COPIKOVA et al., 2001).

O sinal em  $1736\text{ cm}^{-1}$  foi consistente com bandas de estiramentos de grupos carboxila esterificados ( $\text{COO-R}$ ), como aqueles presentes em pectinas contendo ácidos galacturônicos esterificados (KYOMUGASHO et al., 2015; COPIKOVA et al., 2001). A região entre  $1258$  e  $1116\text{ cm}^{-1}$  compreende vibrações de anel sobrepostas com vibrações de estiramento de C-OH e C-O-C das ligações éter dos anéis piranósidos. As bandas próximas em  $1018\text{ cm}^{-1}$  são consistentes com estiramentos de homogalacturonanos e as bandas próximas em  $1058\text{ cm}^{-1}$  com ramnogalacturonanos. Bandas próximas em  $1036\text{ cm}^{-1}$  são atribuídas a resíduos de arabinofuranose, que estão presentes em  $\alpha$ -arabinanas ou arabinogalactanas (KACURÁKOVÁ et al., 2000). As bandas de ligações C-H em configurações  $\alpha$  e  $\beta$  em  $991$  a  $912\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, caracterizam as ligações glicosídicas entre os monômeros de açúcar (DE GODOI et al., 2019; DALONSO; PETKOWICZ, 2012; SILVERSTEIN et al., 2005).

Figura 12 – Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) do polissacarídeo de *Schinopsis brasiliensis* (PSb).



Pelete de KBr (2 mg de amostra/200 mg de KBr); 64 varreduras; resolução de 4 cm<sup>-1</sup>

Fonte: A autora (2023).

#### 5.2.2.2 Análise de ressonância magnética nuclear do PSb

A configuração anomérica e a estrutura do PSb foram confirmadas usando experimentos de RMN <sup>1</sup>H 1D (Figura 13A) e 2D (Figura 13B a F; Tabela 4). Os picos foram atribuídos comparando os resultados com os da literatura para polissacarídeos pécnicos (COELHO et al., 2020; TANG et al., 2021; SHEN et al., 2022; GOLOVCHENKO et al., 2022; Kim et al., 2022),  $\alpha$ -glucano (SHI et al., 2017; COELHO et al., 2020) e arabinogalactano (WU et al., 2020; LI et al., 2020; LI et al., 2022). As correlações de ligação simples próton-carbono foram confirmadas pelos espectros 2D <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC-Ed (Figura 13B e E). O metil de  $\alpha$ -Rhap foi encontrado em  $\delta$  1,17/15,9. O H5/C5 de  $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -GalAp-(1 $\rightarrow$  e  $\rightarrow$ 4)-6-O-CH<sub>3</sub>- $\alpha$ -GalAp-(1 $\rightarrow$  foram encontrados em  $\delta$  5,19/71,5 e 5,18/71,3, respectivamente. Os sinais de H/C predominantes da região do anel de açúcar de  $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -GlcP-(1 $\rightarrow$  e  $\rightarrow$ 6)- $\alpha$ -GlcP-(1 $\rightarrow$  foram encontrados em  $\delta$  3,67–3,99/62,1–80,3, implicando a presença de dois  $\alpha$ -glucanos lineares.

Tabela 4 – Ligações glicosídicas e sinais 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do polissacarídeo obtido do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb).

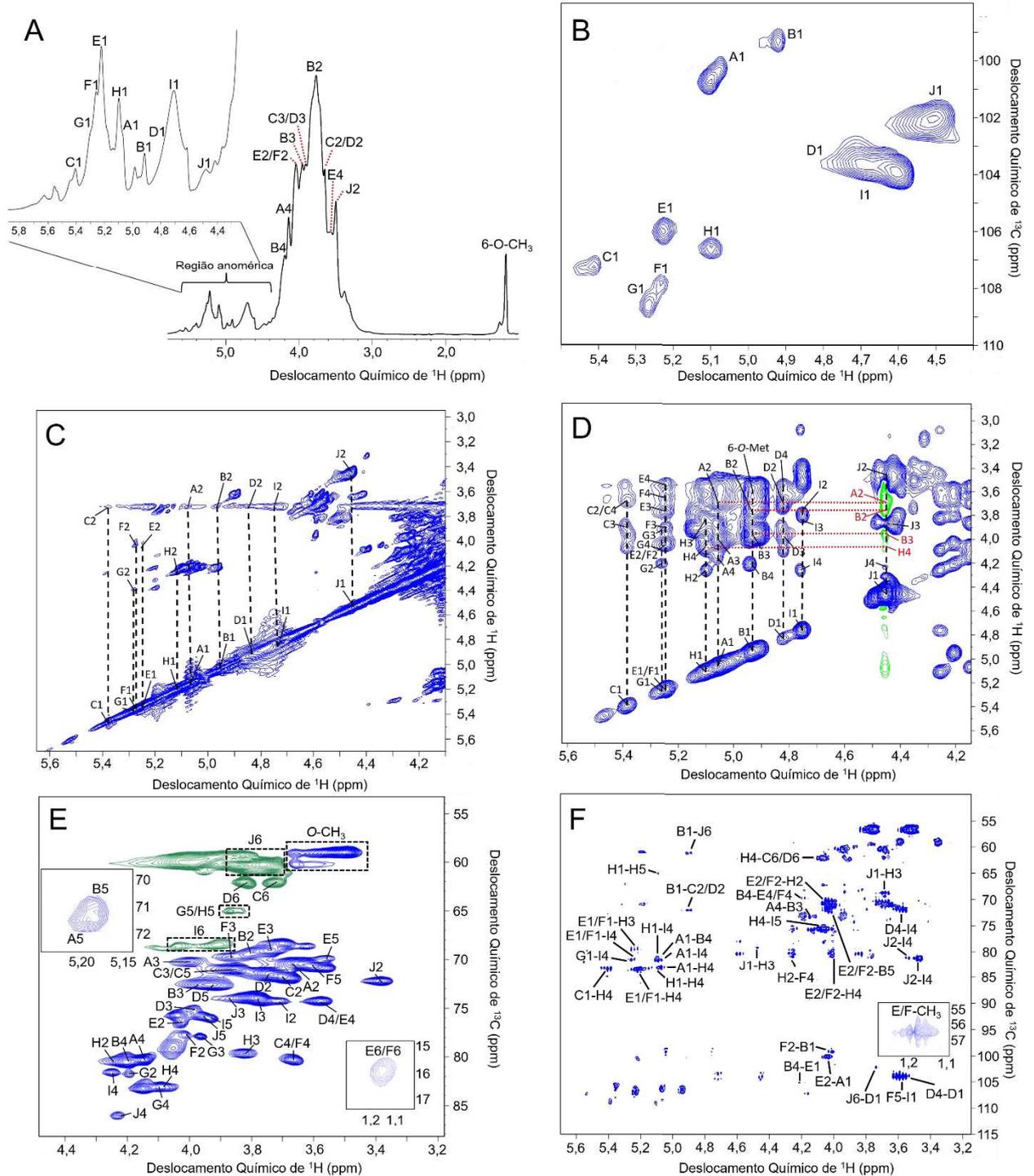
Resíduos	Sistema de spins	H1 C1	H2 C2	H3 C3	H4 C4	H5 C5	H6 C6	O-CH <sub>3</sub> O-CH <sub>3</sub>
→4)-α-Galp-(1→	A	5,05	3,67	3,98	4,13	5,19	nd	-
(1→		100,3	70,4	70,3	80,3	71,5		
→4)-6-O-CH <sub>3</sub> -α-Galp-(1→	B	4,93	3,76	3,95	4,20	5,18	nd	3,55-
		99,1	69,9	72,5	80,3	71,3		3,65
								59,0
→4)-α-Glcp-(1→	C	4,82	3,70	3,99	3,55	3,89	3,82	-
		103,5	71,7	75,0	74,2	72,5	62,1	
→6)-α-Glcp-(1→	D	5,39	3,67	3,90	3,66	3,85	3,72	-
		107,3	71,9	71,0	80,3	71,0	62,1	
→2)-α-Rhap-(1→	E	5,22	4,03	3,76	3,53	3,56	1,17	-
		106,0	76,6	69,0	74,2	70,0	15,9	
→2,4)-α-Rhap-(1→	F	5,24	4,02	3,89	3,65	3,59	1,17	-
		107,8	77,7	69,7	80,3	70,7	15,9	
α-Araf-(1→	G	5,28	4,21	3,93	4,10	3,82-	-	-
		108,6	81,6	78,0	83,1	3,88		
						65,4		
→5)-α-Araf-(1→	H	5,10	4,25	3,83	4,06	3,82-	-	-
		106,6	80,3	79,5	83,1	3,88		
						65,4		
→3,6)-β-Galp-(1→	I	4,75	3,72	3,80	4,24	3,93	3,91-	-
		103,5	74,2	74,1	81,4	76,0	4,04	
							68,7	
→6)-β-Galp-(1→	J	4,45	3,45	3,87	4,22	3,96	3,76-	-
		102,0	72,1	74,0	85,8	75,8	3,84	
							60,3	

Dados obtidos a partir de uma combinação de espectros de RMN 2D ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  DQF-COSY, TOCSY, sensível a fase  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , HSQC, editado em multiplicidade  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC) (D<sub>2</sub>O; 600 MHz). Alguns sinais não foram definidos (nd) devido à baixa intensidade ou sobreposição de sinais.

Fonte: A autora (2023).

Esses achados sugerem que PSb mostra as características estruturais de HG, RG-I e α-glucana. Os sinais H/C do anel de açúcar de α-Araf foi encontrado em δ 3.81–4.25/68.7.0–83.1, distinguindo-o claramente de outras hexoses. Os sinais de α-Araf no espectro HSQC-Ed foram quase idênticos aos de α-arabinano do tubérculo de *Dioscorea opposita* (TANG et al., 2021) e da raiz de *Sanguisorba officinalis* (KIM et al., 2022). Os resíduos de β-Galp exibiram duas estruturas viáveis, →3,6)-β-Galp-(1→ e →6)-β-Galp-(1→), que foram altamente ramificadas em C3 com resíduos α-Araf, confirmado pelo espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -TOCSY 2D (Figura 13D, sinais vermelhos). Isso implica que o PSb apresenta parcialmente uma cadeia lateral de arabinogalactana.

Figura 13 – Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) do polissacarídeo obtido do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb).



1D  $^1\text{H}$  (A), 2D  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HSQC região anomérica (B) regiões do anéis de açúcar (E), 2D  $^1\text{H}/^1\text{H}$  COSY (C), 2D  $^1\text{H}/^1\text{H}$  fase-TOCSY (D) e 2D 1D  $^1\text{H}$  NMR (A), 2D  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HSQC região anomérica (B) regiões do anéis de açúcar (E), 2D  $^1\text{H}/^1\text{H}$  COSY (C), 2D  $^1\text{H}/^1\text{H}$  fase-TOCSY (D) e 2D  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HMBC (F) espectro do PSb (D2O, 600 MHz a 335 K).

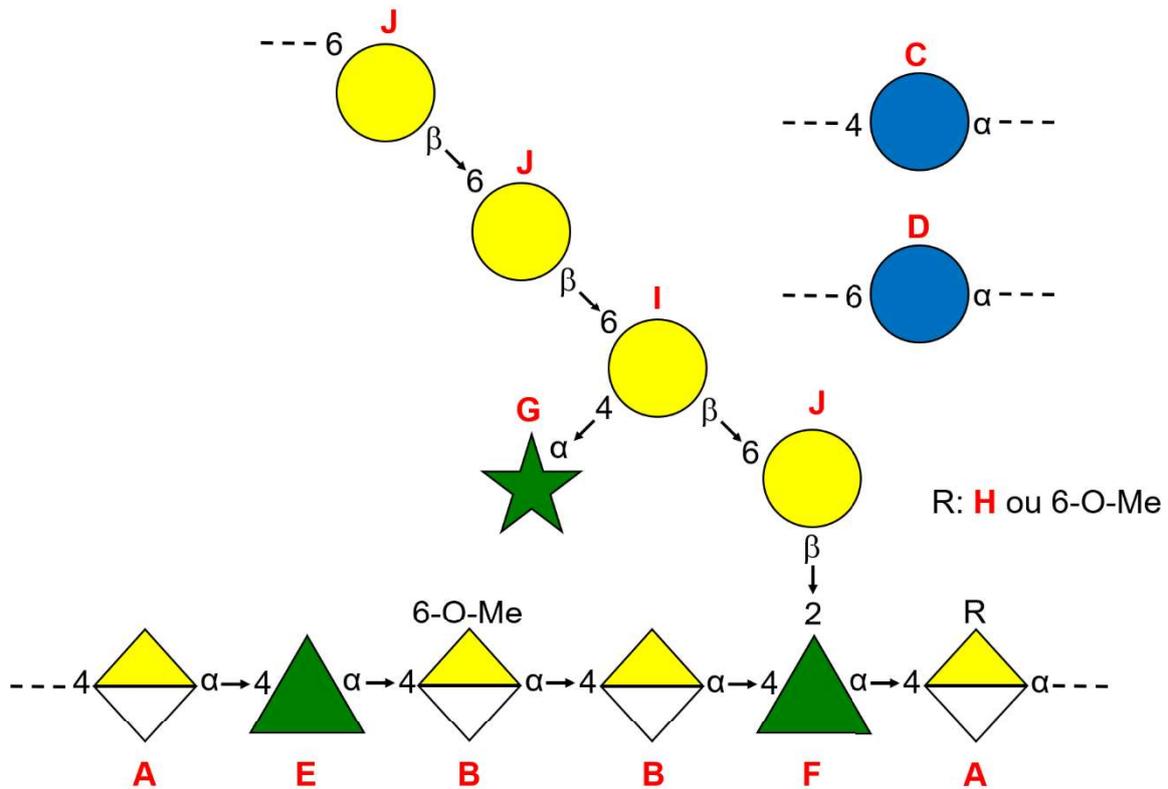
Fonte: A autora (2023).

As correlações de longo alcance de próton-carbono intra e inter-açúcares (ligações glicosídicas) foram examinadas através do espectro  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (Figura 13F). Os sinais em  $\delta$  5,05/80,3 foram referente a uma ligação 1 $\rightarrow$ 4 entre  $\alpha$ -GalpA e  $\alpha$ -GalpA-6O-Me. O metil de  $\rightarrow$ 2)- $\alpha$ -Rhap-(1 $\rightarrow$  e  $\rightarrow$ 2,4)- $\alpha$ -Rhap-(1 $\rightarrow$  foram confirmados em  $\delta$  1,17/56,4 e 1,17/57,1, respectivamente. Esses achados sugerem que PSb consiste em grande parte de polissacarídeos pécnicos, incluindo a cadeia principal de HG e em menor proporção de RG-I. Fortes picos cruzados na região de  $\delta$  5,44–5,38/82,7–83,8 foram identificadas como correlações intra-resíduos H1–C4 e H1-C5 de  $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -GlcP-(1 $\rightarrow$  e  $\rightarrow$ 5)- $\alpha$ -Araf-(1 $\rightarrow$ , respectivamente. A ligação 4 $\rightarrow$ 1 da cadeia linear de  $\alpha$ -GlcP foi identificada em  $\delta$  3,55/103,5, confirmando a estrutura de 1,4- $\alpha$ -glucana. Picos cruzados complexos na região  $\delta$  5,10–5,28/60,3 –85,8 revelou as cadeias típicas de arabinanos e arabinogalactanos hiperramificados. A cadeia principal 1 $\rightarrow$ 5 ligada de  $\alpha$ -Araf-(1 $\rightarrow$  foi confirmada em  $\delta$  5,10/65,4.

Algumas unidades terminais  $\alpha$ -Araf se encontram ligadas ao C4 de 1,4,6- $\beta$ -Galp conforme o deslocamento químico identificado  $\delta$  5,28/81,4. Enquanto isso, o pico cruzado em  $\delta$  3,76/103,5 implicava que a extremidade redutora da pectina estava ligada ao C6 de  $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -Galp-(1 $\rightarrow$ . Foi relatado que algumas unidades de  $\beta$ -Galp estão ligadas ao terminal redutor de polissacarídeos do tipo amilopectina, sendo o 1,4- $\alpha$ -glucano ramificado em C6 (JEONG et al., 2019). Os picos cruzados em  $\delta$  4,45–4,75/70,4–83,1 confirmaram as unidades  $\beta$ -Galp ligadas em PSb com as cadeias principais de pectina HG e RG–I, corroborando com os sinais antifase identificados no espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -TOCSY 2D (Figura 13D).

As unidades  $\beta$ -Galp se encontram ligadas ao resíduo  $\rightarrow$ 4)-6-O-CH<sub>3</sub>- $\alpha$ GalpA-(1 $\rightarrow$  conforme identificado em  $\delta$  4.93/60.3. Todos os resultados da caracterização estrutural demonstraram que a estrutura prevista de PSb contém uma mistura de cadeias ligadas de pectina, glucana e arabinogalactana (Figura 14).

Figura14 – Estrutura prevista do polissacarídeo obtido do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb).



A  $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -GalAp-(1 $\rightarrow$ ; B $\rightarrow$ 4)-6-O-CH<sub>3</sub>- $\alpha$ -GalpA-(1 $\rightarrow$ ; C  $\rightarrow$ 6)- $\alpha$ -GlcP-(1 $\rightarrow$ ; D  $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -GlcP-(1 $\rightarrow$ ; E $\rightarrow$ 2)- $\alpha$ -Rhap-(1 $\rightarrow$ ; F $\rightarrow$ 2,4)- $\alpha$ -Rhap-(1 $\rightarrow$ ; G  $\alpha$ -Araf-(1 $\rightarrow$ ; H  $\rightarrow$ 5)- $\alpha$ -Araf-(1 $\rightarrow$ ; I  $\rightarrow$ 3,6)- $\beta$ -Galp-(1 $\rightarrow$ ; J  $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -Galp-(1 $\rightarrow$

Fonte: A autora (2023)

## 5.3 RESULTADOS *IN VIVO*

### 5.3.1 Toxicidade aguda

Os polissacarídeos naturais são amplamente utilizados na indústria farmacêutica, alimentícia e cosmética por apresentarem características como: baixa toxicidade, biocompatibilidade e baixo custo de processamento (HARUNA et al., 2016; NOUREEN et al., 2017; LUO et al., 2023). Algumas gomas obtidas de exsudatos (arábica, tragacanto, karaya e ghatti) integram a lista de GRAS (Geralmente Reconhecido como Seguro), estabelecida pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos. Por exemplo, a segurança de preparações convencionais de goma arábica obtida do exsudato de caules e ramos de *Acacia senegal* e *A. seyal* foi extensamente investigada e nenhuma toxicidade foi detectada. A ingestão diária aceitável estimada para o homem foi definida como “não-especificada” em 1982 e confirmada em 1992 (DOI et al., 2006).

O PSb, administrado na dose de 2.000 mg/kg em camundongos, não causou óbito em nenhum dos animais, impossibilitando o cálculo da LD<sub>50</sub> (dose letal mediana), a qual pode ser considerada superior a 2.000 mg/kg. Durante o período de observação, os animais não apresentaram indícios de toxicidade ou mesmo alterações fisiológicas, neurológicas ou comportamentais. Não houve diferença significativa nos valores de consumo de água e ração, nem do ganho de massa corporal dos animais tratados com o PSb quando comparado aos animais do grupo controle, tratados com solução salina 0,9% (Tabela 5).

Tabela 5 – Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb) no consumo de ração, água e no ganho de massa corporal de camundongos fêmeas após 14 dias. Resultados expressos como média±E.P.M. e avaliados por teste t de Student (\*p < 0,05).

<b>Parâmetros</b>	<b>Controle (NaCl 0,9%, 10 mL/kg)</b>	<b>PSb (2.000 mg/kg)</b>
Consumo de ração (g)	4,4±0,7	4,6±0,6
Consumo de água (mL)	6,7±1,5	7,4±1,4
Massa inicial (g)	24,2±2,3	21,8±1,8
Massa final (g)	26,9±2,8	24,2±1,5

Fonte: A autora (2023).

A administração de PSb não provocou alterações significativas (p<0,05) nos parâmetros hematológicos (Tabela 6), bioquímicos (Tabela 7) e na massa relativa de órgãos vitais (Tabela 8).

Tabela 6 –Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb) nos parâmetros bioquímicos de camundongos fêmeas após 14 dias de administração única. Resultados expressos como média ± E.P.M. e avaliados por teste t de Student (\*p < 0,05).

<b>Parâmetros bioquímicos</b>	<b>Controle (NaCL 0,9%, 10 mL/kg)</b>	<b>PSb (2000 mg/kg)</b>
Ureia (mg/dL)	67,0±6,0	70,8±8,4
Creatinina (mg/dL)	1,4±0,3	1,2±0,0
AST (U/L)	55,6±6,1	49,8±22,8
ALT (U/L)	126,6±39,8	89,0±55,6

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

Fonte: A autora (2023).

Tabela 7 – Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb) nos parâmetros hematológicos de fêmeas de camundongos após 14 dias de administração única. Resultados expressos como média  $\pm$  E.P.M. e avaliados por teste t de Student (\*p < 0,05).

<b>Parâmetros hematológicos</b>	<b>Controle (NaCL 0,9%, 10 mL/kg)</b>	<b>PSb (2000 mg/kg)</b>
RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )	7,1 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 0,3
Hb (g/dL)	15,7 $\pm$ 0,6	14,7 $\pm$ 1,5
Ht (%)	48,0 $\pm$ 1,4	43,3 $\pm$ 4,1
VCM (fL)	67,6 $\pm$ 1,2	63,3 $\pm$ 4,6
HCM (pg)	22,1 $\pm$ 0,3	21,5 $\pm$ 1,7
CHCM (g/dL)	32,7 $\pm$ 0,3	34,1 $\pm$ 0,4
RDW (%)	14,6 $\pm$ 0,6	15,5 $\pm$ 0,8
Leucócitos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	5,9 $\pm$ 2,5	4,4 $\pm$ 1,3
Segmentados (%)	21,0 $\pm$ 2,0	15,3 $\pm$ 1,7
Eosinófilos (%)	9,3 $\pm$ 3,3	5,6 $\pm$ 2,5
Linfócitos típicos (%)	64,3 $\pm$ 0,3	74,6 $\pm$ 4,2
Monócitos (%)	5,3 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,9
Plaquetas ( $10^3/\text{mm}^3$ )	899 $\pm$ 17,1	823 $\pm$ 44,3

RBC: eritrócitos; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos.

Fonte: A autora (2023).

Tabela 8 – Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb) na massa relativa dos órgãos de fêmeas de camundongos após 14 dias de administração única. Resultados expressos como média  $\pm$  E.P.M. e avaliados por teste t de Student (\*p < 0,05).

<b>Peso relativo dos órgãos (%)</b>	<b>Controle (NaCl 0,9%, 10 mL/kg)</b>	<b>PSb (2.000 mg/kg)</b>
Fígado	5,00 $\pm$ 0,10	5,39 $\pm$ 0,40
Rins	0,58 $\pm$ 0,04	0,55 $\pm$ 0,05
Pulmão	0,54 $\pm$ 0,04	0,57 $\pm$ 0,04
Baço	0,39 $\pm$ 0,09	0,42 $\pm$ 0,05

Fonte: A autora (2023).

Em outros estudos de toxicidade oral aguda de gomas vegetais obtidas de *Prosopis juliflora*, *Balanites aegyptiaca*, *Araucaria heterophylla*, *Citrus x latifolia* e *Ceratonia siliqua* administradas em doses de 2.000 mg/Kg em camundongos, não foram observados sinais clínicos de toxicidade nem mortalidade até 14 dias após a administração. A goma de *Citrus x latifolia* com predominância de arabinose e galactose, e menor proporção de ácido galacturônico e ramnose, não provocou alterações no ganho de massa, na massa relativa dos órgãos vitais, parâmetros hematológicos e bioquímicos. A goma extraída de outras espécies da família Anacardiaceae, como *Pistacia vera*, apresentou valor de LD<sub>50</sub> e dose máxima não-letal de 3.770 e 1.000 mg/kg (i.p.), respectivamente, em camundongos. A goma obtida do cajueiro (*A. occidentale*), em doses de até 30.000 mg/kg, não resultou em óbito, nem alterações fisiológicas ou comportamentais em ratos (SIDDIQUI et al., 2017; DIVVELA et al., 2016; GIRI; PURE; TRIPATHI 2015; RIBEIRO et al., 2023; PARVARDEH et al., 2002; GYEDU-AKOTO et al., 2008).

Nossos resultados corroboram com os resultados destas outras gomas. Por outro lado, o único estudo descrevendo a toxicidade aguda de biomoléculas relacionadas a *S. brasiliensis* foi realizado com o extrato da casca do caule em ratos. A administração da dose de 2.000 mg/kg não causou nenhuma alteração fisiológica ou mesmo no consumo de água e ração dos animais ao longo de 14 dias (CHAVES et al., 2015).

### **5.3.2 Toxicidade de doses repetidas**

Durante o período de 21 dias de tratamento com o PSb nas doses de 100, 300 e 1.000 mg/kg, em camundongos machos e fêmeas, não foram observados sinais clínicos de toxicidade, alterações nos consumos de água e ração ou ganho de massa corporal quando comparados ao grupo controle tratados com veículo (Tabela 9).

A avaliação dos parâmetros hematológicos camundongos machos (Tabela 10) e fêmeas (Tabela 11), bioquímicos (Tabela 12) e a massa relativa de órgãos vitais (Tabela 13), também não demonstraram diferença significativa quando comparados ao grupo controle tratado com veículo.

Tabela 9 – Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb) no consumo de ração, água e ganho de massa corporal de camundongos machos e fêmeas tratados diariamente durante 21 dias. Resultados expressos como média  $\pm$  E.P.M. ANOVA seguida pelo teste de Bonferroni (\* $p < 0,05$ ).

Parâmetros	Controle (NaCl 0,9%, 10 mL/kg)	PSb (mg/kg)		
		100	300	1.000
<b>Machos</b>				
Consumo de ração (g)	6,3 $\pm$ 1,1	6,7 $\pm$ 1,6	5,9 $\pm$ 0,5	6,2 $\pm$ 0,8
Consumo de água (mL)	8,6 $\pm$ 1,4	7,2 $\pm$ 2,8	7,5 $\pm$ 1,2	8,3 $\pm$ 1,5
Peso inicial (g)	25,7 $\pm$ 2,4	24,7 $\pm$ 1,8	25,9 $\pm$ 1	26,5 $\pm$ 2,2
Peso final (g)	34,5 $\pm$ 3,1	32,5 $\pm$ 1,3	30,4 $\pm$ 2,4	34,9 $\pm$ 1,5
<b>Fêmeas</b>				
Consumo de ração (g)	4,7 $\pm$ 0,4	6,0 $\pm$ 1,5	5,0 $\pm$ 0,5	5,0 $\pm$ 1,7
Consumo de água (mL)	9,1 $\pm$ 1	7,5 $\pm$ 1,4	7,8 $\pm$ 1,2	7,6 $\pm$ 1,4
Massa inicial (g)	22,7 $\pm$ 1,1	24,2 $\pm$ 0,9	23,6 $\pm$ 1,9	24,0 $\pm$ 1,5
Massa final (g)	26,8 $\pm$ 1,2	27,9 $\pm$ 1,0	27,7 $\pm$ 2,1	26,8 $\pm$ 2,3

Fonte: A autora (2023).

A toxicidade oral de doses repetidas do extrato polissacarídico bruto de *Clinacanthus nutans* em ratos tratados diariamente durante 14 dias com doses de até 3.000 mg/kg não alterou o ganho de massa corporal, o consumo de água ou ração, a massa relativa dos órgãos e os parâmetros hematológicos dos animais. O único parâmetro bioquímico alterado foi um aumento de creatinina nas doses acima de 1.000 mg/kg. Estudos de toxicidade crônica em camundongos através da administração de extrato polissacarídico bruto de *Polygonatum sibiricum* durante 12 semanas, em dose diária de 45 mg/kg e o polissacarídeo de *Millettia pulchra* (composto por glicose e arabinose) de até 2.400 mg/kg, durante 26 semanas, não mostraram alterações sobre o consumo de água e ração, ganho de massa corporal e massa relativa de órgão vitais. *P. sibiricum* não causou alterações hematológicas, porém *M. pulchra* reduziu os valores de glicose. Em machos, a dose de 600 mg/kg reduziu os valores de eritrócitos (RBC), hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht) e, nas fêmeas, as doses de 1.200 e 2.400 mg/kg aumentaram a contagem de plaquetas e o número de neutrófilos, respectivamente, sem alterações entre os demais grupos.

Tabela 10 – Efeito do Polissacarídeo obtido do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb) nos parâmetros hematológicos de camundongos machos tratados diariamente durante 21 dias. Resultados expressos em média ± E.P.M. ANOVA seguida do teste de Bonferroni (\*p < 0,05).

Parâmetros hematológicos	Tratamentos			
	Controle (NaCl 0,9%, 10 mL/kg)	PSb (mg/kg)		
		100	300	1.000
RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	6,4±0,6	5,89±1,0	6,7±1,2	5,9±0,6
Hb (g/dL)	14,3±0,3	12,5±2,1	13,4± 0,7	13,4±0,4
Ht (%)	42,5±0,5	37,7±5,2	39,5±1,6	40,3±1,2
VCM (fL)	67,2±7,1	64,5±3,8	60,8±10,9	68,2±6,8
HCM (pg)	22,6±2,1	21,3±1,0	20,7±3,7	22,7±2,5
CHCM (g/dL)	33,7±0,4	33±1,2	34±0,3	33,3±0,5
RDW (%)	14,6±1,3	16,4±0,5	14±0,9	13,5±0,1
Leucócitos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	2,9±7,5	3,3±7,4	4,5±9,1	4,5±1,4
Segmentados (%)	12,5±2,5	12,5±2,2	14,2±2,9	13,3±2,3
Eosinófilos (%)	2,25±1,6	2,25±0,4	1,5±0,8	4,3±0,4
Linfócitos típicos (%)	77,5±1,6	76±2,7	77±2,3	71±2,8
Monócitos (%)	7,7±1,4	9±1,7	7,2±1,4	7,3±,9
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	764±64,5	849±80,9	850±71,3	851±30,6

RBC: eritrócitos; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos.

Fonte: A autora (2023).

Em estudos de toxicidade oral do polissacarídeo extraído da goma de *A. occidentale*, em ratos machos, apresentando arabinose, galactose e ramnose em sua composição, não foi relatado óbito quando administradas doses de até 4.000 mg/kg nem alteração fisiológica e comportamental até 48 horas após a administração. A dose diária de 250 mg/kg durante 30 dias não influenciou o ganho de massa corporal, ingestão de ração e parâmetros hematológicos (KUMAR et al., 2009). Doi et al. (2016) realizou estudos de toxicidade durante 90 dias com ratos alimentados com ração suplementada em 50% com o polissacarídeo isolado da goma de *Acacia Senegal*, contendo resíduos de Rhap, Araf, Galp e GlcpA. Nenhuma diferença significativa nos parâmetros fisiológicos, hematológicos, na bioquímica sérica e nos achados

histopatológicos de órgãos vitais foram relatados, quando comparados ao controle que receberam a ração sem suplementação (IDRIS; WILLIAMS; PHILLIPS, 1998).

Tabela 11 – Efeito do Polissacarídeo obtido do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb) nos parâmetros hematológicos de camundongos fêmeas tratadas diariamente durante 21 dias. Resultados expressos em média ± E.P.M. ANOVA seguida do teste de Bonferroni (\*p < 0,05)

Parâmetros hematológicos	Tratamentos			
	Controle (NaCl 0,9%, 10 mL/kg)	PSb (mg/kg)		
		100	300	1.000
RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	6,3±0,3	5,7±1,0	6,3 ±0,5	5,2±0,2
Hb (g/dL)	14,5±0,9	12,7±2,5	15,1 ±1,6	11,9±1,4
Ht (%)	42,5±3,0	38,5±5,6	43 ±3,5	36±3,7
VCM (fL)	70,1±5,8	66±4,7	68,2 ±3,8	70,8±7,1
HCM (pg)	22,9±0,2	22,1±2,3	23,9 ±2,0	22,8±2,2
CHCM (g/dL)	34,2±0,4	33,4±1,8	35,1 ±0,9	23,9±0,7
RDW (%)	15,7±2	14,8±0,7	15,9 ±1,2	14,6±0,6
Leucócitos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5,1±1,2	3,3±6,4	3,4±8,8	3,9±1,1
Segmentados (%)	15,5±3,5	15,5±0,5	15±0,3	15±0,0
Eosinófilos (%)	3,5±1,8	3,3±1,2	5±1,1	4,0±1,2
Linfócitos típicos (%)	72±4,6	73±2,2	73±3,1	73,2±0,4
Monócitos (%)	8,75±4,2	7,3±2,5	7±3,2	7,7±0,8
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	795±128,3	753±77,6	865±102	729±207,2

RBC: eritrócitos; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos.

Fonte: A autora (2023).

Tabela 12 – Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb) em parâmetros bioquímicos de camundongos machos e fêmeas tratados diariamente durante 21 dias. Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M. ANOVA seguida do teste de Bonferroni. (\* $p < 0,05$ ).

Parâmetros bioquímicos	Controle (NaCl 0,9%, 10 mL/kg)	PSb (mg/kg)		
		100	300	1.000
<b>Machos</b>				
Glicose(mg/dL)	100,8 $\pm$ 7,6	172,7 $\pm$ 30,2	173,6 $\pm$ 22,6	151,3 $\pm$ 33,1
Ureia(mg/dL)	59,2 $\pm$ 7	43,2 $\pm$ 6,1	52,8 $\pm$ 5	48 $\pm$ 14,3
Creatinina(mg/dL)	1,4 $\pm$ 0,2	1 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,3
AST (U/L)	51,6 $\pm$ 8,7	48 $\pm$ 14,3	84,4 $\pm$ 11	32,6 $\pm$ 5,1
ALT (U/L)	78,4 $\pm$ 18,6	48 $\pm$ 14,3	32,6 $\pm$ 5,1	30,6 $\pm$ 2,6
<b>Fêmeas</b>				
Glicose (mg/dL)	155,2 $\pm$ 75,9	228,4 $\pm$ 71,3	137 $\pm$ 53,5	146,8 $\pm$ 42,4
Ureia (mg/dL)	30,8 $\pm$ 9,9	38,8 $\pm$ 4,2	34,7 $\pm$ 4,6	37 $\pm$ 11,7
Creatinina(mg/dL)	0,9 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0	1,1 $\pm$ 10	1,3 $\pm$ 0,3
AST (U/L)	52,4 $\pm$ 39	52,8 $\pm$ 12,9	35,3 $\pm$ 4,9	37,6 $\pm$ 8,8
ALT (U/L)	66,4 $\pm$ 4,5	37,2 $\pm$ 3,7	35 $\pm$ 3,5	32,4 $\pm$ 12,8

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

Fonte: A autora (2023).

Comparando a toxicidade dos componentes químicos majoritários do PSb com o arabinogalactano extraído de *Larix occidentalis*, um fitoquímico imunoestimulante seguro e eficaz, aprovado pelo FDA para uso como fibra dietética, inclusive pediátrico (KELLY, 1999), um estudo de toxicidade dose repetida realizado em ratos durante 90 dias com doses de até 5.00 mg/kg do *L. occidentalis* (i.v.) não apresentaram sinais de toxicidade nem alteração no ganho de massa corporal e peso relativo dos órgãos (GROMAN et al., 1994).

Um estudo de toxicidade de ramnogalacturonano do tipo I (RG-I) isolado de cenoura na suplementação da ração de ratos em níveis dietéticos de até 10% (v/v), realizado por Jonker et al. (2020), durante 90 dias, não alterou o ganho de massa corporal e o consumo de ração, mas aumentou o consumo de água em machos a partir da suplementação com 2,5% (v/v). A suplementação alimentar com RG-I não alterou parâmetros hematológicos, bioquímicos e o comportamento dos animais e não provocou mortalidade. O nível dietético de 10% (v/v) foi equivalente a uma ingestão média geral de 6,9 e 7,8 g de RG-I/kg/dia em ratos machos e fêmeas, respectivamente. O teste de genotoxicidade de um lote estéril de RG-I não induziu mutação

pontual, clastogenicidade e aneugência em três testes *in vitro* (teste de Ames, linfoma de camundongo e micronúcleo).

Tabela 13 – Efeito do polissacarídeo obtido do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb) na massa relativa dos órgãos de camundongos machos e fêmeas tratados diariamente durante 21 dias. Resultados expressos em média±E.P.M. ANOVA seguida do teste de Bonferroni. (\*p < 0,05).

Massa relativa dos órgãos (%)	Controle (NaCl 0,9%, 10 mL/kg)	PSb (mg/kg)		
		100	300	1.000
<b>Machos</b>				
Fígado	3,78±0,15	3,79±0,50	4,19±0,57	3,80±0,33
Rins	0,57±0,07	0,63±0,13	0,55±0,19	0,59±0,14
Pulmão	0,41±0,09	0,42±0,06	0,70±0,23	0,46±0,07
Baço	0,42±0,05	0,46±0,28	0,51±0,07	0,37±0,10
<b>Fêmeas</b>				
Fígado	3,89±0,34	4,21±0,31	4,81±0,49	4,51±1,17
Rins	0,59±0,10	0,62±0,09	0,59±0,17	0,63±0,10
Pulmão	0,50±0,07	0,48±0,06	0,69±0,13	0,41±0,22
Baço	0,54±0,06	0,45 ±0,14	0,58±0,22	0,48±0,37

Fonte: A autora (2023).

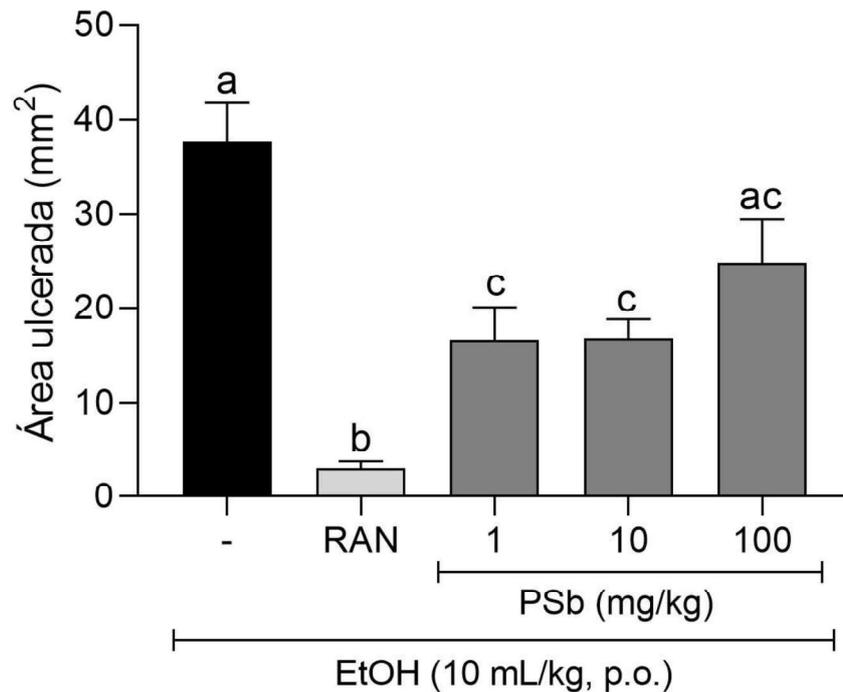
### 5.3.3 Lesão gástrica induzida por etanol em camundongos

O etanol é um agente necrosante que administrado por via oral penetra rapidamente na mucosa gástrica formando úlceras, através de mecanismos complexos e multifatoriais. No entanto, alguns mecanismos de defesa podem preservar a integridade da mucosa prevenindo ou reduzindo as lesões ulcerativas (SIMAS-TOSIN et al., 2014; CHEN et al., 2021; REN et al. 2021).

Neste estudo, foi observado que os camundongos tratados com o veículo (NaCl 0,9%, 10 mL/kg) apresentaram danos teciduais promovidos pelo etanol, como lesões hemorrágicas extensas nos estômagos. O pré-tratamento oral com ranitidina (80 mg/kg) ou PSb (1 e 10 mg/kg), reduziu significativamente a área ulcerada quando comparados com o controle negativo (veículo) em 92% (±1,9%), 65% (±8,0) e 55% (±3,0) e respectivamente. De acordo com a curva dose-resposta as doses de 1 e 10 mg/kg demonstraram a mesma atividade

gastroprotetora e a dose de 100 mg/kg não demonstrou efeito gastroprotetor dose de 100 mg/kg (Figura 15).

Figura 15 – Efeito da curva dose-resposta da administração oral do PSb em modelo de úlcera gástrica induzida por etanol absoluto (EtOH) em camundongos. Os animais foram pré-tratados por via oral (p.o.) com NaCl 0,9% (-); RAN (Ranitidina 80 mg/kg) ou PSb após 1 h receberam EtOH; Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M (n=6). ANOVA seguida do teste Bonferroni ( $p < 0,05$ ). Letras diferentes indicam diferença estatística.



Fonte: A autora (2023).

Após análise macroscópicas dos estômagos, observamos que os animais pré tratados com a dose de 10 mg/kg do PSb, apresentaram áreas hemorrágicas menos intensas (menor hiperemia tecidual) que os animais tratados com a dose de 1 mg/kg. Assim, selecionamos a dose de 10 mg/kg para estudar alguns mecanismos de ação envolvidos no efeito gastroprotetor do PSb.

De maneira semelhante ao tratamento com PSb, a curva dose-resposta do efeito gastroprotetor do arabinóxilano isolado da goma de *Cocos nucifera* (SIMAS-TOSIN et al., 2014) e outras pectinas como arabinogalactanos do fruto de *Prunus domestica* (CANTU-JUNGLES et al., 2014), ácidos galacturônicos de *Passiflora edulis* f. *Flavicarpa* (ABBOUD et al., 2019) e o polissacarídeo complexo de *Croton cajucara* (NASCIMENTO et al., 2017), também não foram dependentes da dose administrada em modelo de úlcera induzida por etanol *in vivo*.

Pectinas de diferentes tipos e origens apresentaram efeito gastroprotetor em modelo de úlcera gástrica induzida por etanol, por exemplo: AG-II extraídos das folhas de *Maytenus ilicifolia* (CIPRIANI et al., 2006) da raiz de *Cochlospermum tinctorium* (NERGARD et al., 2015); AG-I do farelo de soja (*Glycinemax*), das folhas de *Ilex paraguariensis* e da goma de *Cereus peruvianus* (CIPRIANI et al., 2009; MARIA-FERREIRA et al., 2013; TANAKA et al., 2010); homogalacturonanos das folhas de *Sedum dentroideum* (DE OLIVEIRA et al., 2018), de partes aérea de *Artemisia campestris* subsp *maritime* (CORRÊA-FERREIRA et al., 2017) e da casca do maracujá amarelo *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* (ABBOUD et al., 2019); RG-I das folhas de *Acmella oleracea* (MARIA-FERREIRA et al., 2014) da raiz de *Curcuma longa* (HARSHA et al., 2016) e das sementes de *Nigella sativa* (MANJEGOWDA; RAJAGOPAL; DHARMESH, 2017).

Wang et al. (2022) comparou as características estruturais que influenciam positivamente a atividade gastroprotetora em polissacarídeos. Dentre as características elencadas nesta revisão, o PSb apresenta baixa massa molecular (77,14 kDa); presença de ácidos urônicos; presença de galactose (Galp, 33,64%), ácido galacturônico (GalpA, 27,13%), arabinose (Araf, 22,43%) e glicose (GlcP, 11,02%) e ligações glicosídicas composta por cadeias de HG contendo resíduos de  $\rightarrow 4$ )- $\alpha$ -GalpA-(1 $\rightarrow$  e cadeias de RG-I contendo resíduos de  $\rightarrow 4$ )- $\alpha$ -GalpA-(1 $\rightarrow$ ,  $\rightarrow 2$ )- $\alpha$ -Rhap-(1 $\rightarrow$  e  $\rightarrow 4$ )-6-O-CH<sub>3</sub>- $\alpha$ -Galp-(1 $\rightarrow$ , ramificadas com cadeias laterais de AG II contendo resíduos de  $\rightarrow 5$ )- $\alpha$ -Araf-(1 $\rightarrow$ ;  $\rightarrow 6$ )- $\beta$ -Galp-(1 $\rightarrow$  e  $\rightarrow 3,6$ )- $\beta$ -D-Galp-(1; complexadas a cadeias de  $\alpha$ -glucanas contendo resíduos de  $\rightarrow 4$ )- $\alpha$ -GlcP-(1 $\rightarrow$  ou  $\rightarrow 6$ )- $\alpha$ -GlcP-(1 $\rightarrow$ .

Assim como as pectinas, outros polissacarídeos isolados de ervas, plantas lenhosas, algas marinhas e fungos apresentaram ações gastroprotetora em modelo de úlcera induzida por etanol através de mecanismos de ação diversos e complexos que precisam ser mais esclarecidos para que essas moléculas possam atuar no tratamento clínico das lesões gástricas.

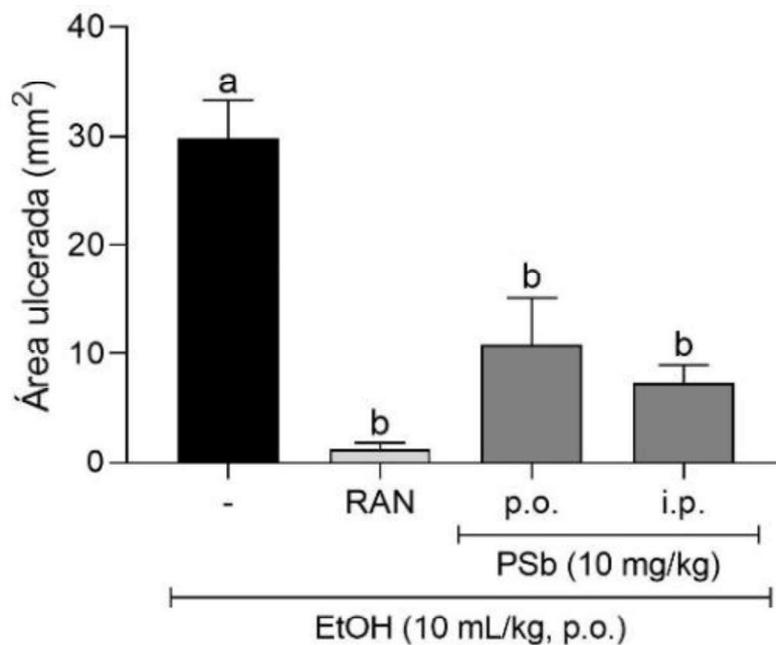
### **5.3.4 Mecanismos de ação envolvidos na atividade gastroprotetora do PSb**

#### **5.3.4.1 Teste de barreira física**

Um mecanismo de ação gastroprotetora de polissacarídeos, incluindo o grupo das pectinas, está associado ao potencial de ligação à barreira de muco formando uma camada muco-adesiva de pectina-mucina resistente à ação do etanol e da própria secreção gástrica (HARSHA et al., 2016).

Para avaliar se o PSb apresenta efeito de barreira protetora no estômago, os animais foram pré-tratados por via intraperitoneal. O pré-tratamento com PSb e ranitidina por via oral ou PSb por via intraperitoneal foi capaz de reduzir a área de lesão provocada pelo etanol de maneira significativa em 96,0% ( $\pm 2,0$ ), 65% ( $\pm 8,7$ ) 75% ( $\pm 4,7$ ), respectivamente quando comparadas ao grupo controle negativo tratado com o veículo (Figura 16). De acordo com os resultados o PSb atua pelas vias enteral e parenteral.

Figura 16 – Efeito de barreira física do polissacarídeo isolado do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* (PSb) nas lesões gástricas induzidas por etanol absoluto (EtOH) em camundongos. Os animais foram pré-tratados por via oral (p.o.) com NaCl 0,9% (-); RAN (Ranitidina 80 mg/kg); PSb(p.o.) e por via intraperitoneal (i.p.). Após 1 hora receberam EtOH. Resultados expressos em média $\pm$ E.P.M (n=6). ANOVA, seguida do teste de Bonferroni. ( $p < 0,05$ ). Letras diferentes indicam diferença estatística.



Fonte: A autora (2023)

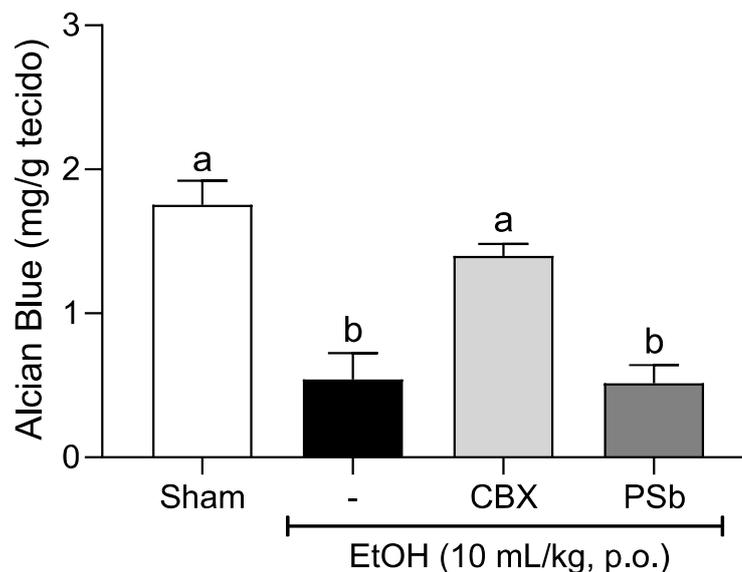
#### 5.3.4.2 Participação do muco aderido à parede gástrica na gastroproteção do PSb

O muco é um hidrogel viscoso, rico em mucina, uma glicoproteína que reveste a superfície da mucosa atuando como a primeira linha de defesa contra os danos provocados por agressões biológicas, físicas e químicas. A solubilidade do muco em etanol dissolve rapidamente a barreira, deixando a membrana de fosfolípidos da mucosa gástrica exposta ao efeito proteolítico do HCl e da pepsina. Além da depleção do muco, o etanol também reduz a produção de mucina na mucosa gástrica de camundongos (BEIRANVAND, 2022; LUO et al., 2023). Para examinar o efeito do PSb na produção de muco gástrico, a região glandular dos

estômagos dos animais foi corada com azul de Alcian, que apresenta grande especificidade para mucina gástrica.

O pré-tratamento dos animais com carbenoxolona (CBX) preveniu a depleção do muco mantendo de maneira significativa a concentração do muco em 77,8% ( $\pm 11,1$ ) nos estômagos dos animais após administração do etanol absoluto quando comparado aos grupos controle não ulcerado. Porém, o veículo e o PSb não foram capazes de reduzir a depleção do muco provocada pelo etanol (Figura 17).

Figura 17 – Efeito do Polissacarídeo isolado de *Schinopsis Brasiliensis* (PSb) na concentração de muco em modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto (EtOH) em camundongos. Os animais foram pré-tratados por via oral com solução salina 0,9% (-); carbenoxolona (CBX) 100 mg/Kg ou PSb 10 mg/Kg. Após 1 hora receberam EtOH. Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M. ANOVA, seguido do teste de Bonferroni, ( $p < 0,05$ ). Letras diferentes indicam diferença estatística.



Fonte: A autora (2023).

Os ácidos urônicos das pectinas carregadas negativamente interagem com aminoácidos de carga positiva da mucina. O aumento da concentração de pectina aumenta o complexo mucina-pectina, que conseqüentemente, aumenta a capacidade de retenção de água, fortalecendo a camada de gel. Dessa forma, a baixa concentração da dose administrada do PSb (10 mg/kg) ou a baixa concentração de ácidos urônicos (25,9%) pode ter interferido na preservação da concentração do muco. Em modelo de úlcera induzida pelo etanol em roedores, a pectina de *P. edulis* com massa molecular (M.M.) de 53 kD e composta por 92% de ácidos galacturônicos preveniu a depleção do muco, atuando por via oral e parenteral em baixas doses. ARA-I de *P. domesticus*, com 54% de ácidos urônicos não foi capaz de reverter a depleção do

muco. e o RG de *A. oleracea* com massa molecular de 226 kDa e 77% de GAlpA, só preservou a concentração do muco quando administrado por via intraperitoneal, mostrando que as pectinas podem atuar pela via parenteral, apesar da alta massa molecular (MENCHICCHI et al., 2015; MELDRUN et al., 2017; ABOUD et al., 2019; CANTU-JUNGLES et al., 2014; MARIA-FERREIRA et al., 2014).

Polissacarídeos neutros como arabinosilanos e  $\beta$ -glucanos realizam interação diferente com a mucina, eles retiram água do muco fragmentando a mucina, formando agregados que aumentam a viscosidade do lúmen, permitindo que a mucina rompida interpenetre no gel (MELDRUN et al., 2017). A presença de galactomananos foi uma característica comum entre os polissacarídeos de *Syagrus oleracea* e *Croton cajucara*, capazes de proteger a superfície da mucosa como um revestimento protetor em modelo de úlcera induzida por etanol em roedores. *C. cajucara*, com MM de 42 kDa, apresentou ação enteral e parenteral (DA SILVA; PARENTE, 2010; NASCIMENTO et al., 2017). O tratamento com heterosilano de *Camellia sinensis* e o arabinosilano do bagaço de *Saccharum officinarum* também induziram um aumento dos níveis de mucina em modelo de úlcera induzida por etanol em roedores (SCOPARO et al., 2016; MELLINGER SILVA et al., 2011).

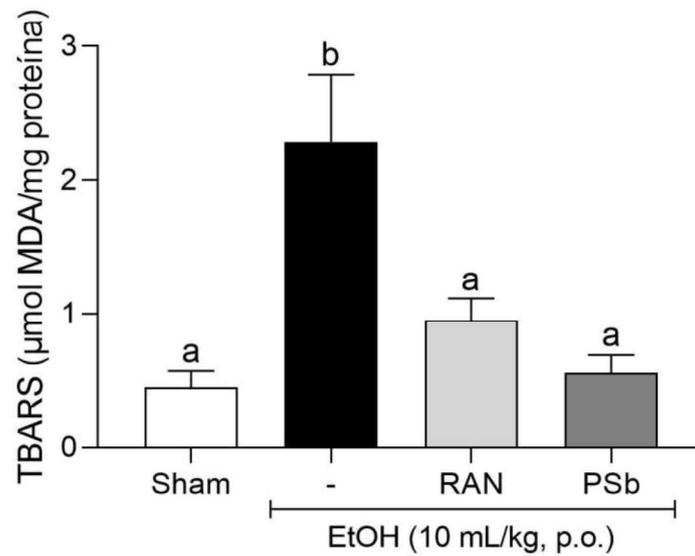
#### 5.3.4.3 Atividade antioxidante e anti-inflamatória no efeito gastroprotetor do PSb em modelo de úlcera induzida por etanol em camundongos

Um importante mecanismo de formação das lesões ulcerativas provocadas pelo etanol é o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) que provocam peroxidação lipídica, dano ao DNA e apoptose. Um desequilíbrio entre a geração de EROs e os níveis de antioxidantes endógenos potencializa a ulceração. A formação de EROs provoca a migração e infiltração imediata de neutrófilos. Os neutrófilos são responsáveis por liberar citocinas que aumentam a formação de radicais superóxidos ( $O_2^-$ ) que reagem com a membrana fosfolipídica levando a formação de peróxidos lipídicos, aumentando ainda mais a produção de EROs. O malondialdeído (MDA), produto da peroxidação lipídica mediada por EROs, é um importante indicador para mensurar o estresse oxidativo promovido pela administração do EtOH. Os níveis de MDA podem ser dosados através da quantificação das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) que está diretamente relacionada aos níveis de peroxidação lipídica (ZHOU et al., 2020).

A administração do EtOH promoveu o aumento de  $540 \pm 125\%$  nos níveis de TBARS na mucosa gástrica do grupo controle negativo (veículo) quando comparado ao grupo controle não

ulcerado (Sham). O pré-tratamento com o PSb ou ranitina foi capaz de manter em níveis basais a concentração de TBARS quando comparado ao grupo controle negativo (Figura 18).

Figura 18 – Efeito do Polissacarídeo isolado de *Schinopsis Brasiliensis* (PSb) na peroxidação lipídica em amostras de estômagos no modelo de úlcera induzida por etanol absoluto (EtOH). Os animais foram pré-tratados por via oral com NaCl 0,9% (-); ranitidina (RAN) 80 mg/Kg ou PSb 10 mg/Kg. Após 1 hora receberam EtOH. Resultados expressos em média±E.P.M. ANOVA, seguido do teste de Bonferroni, ( $p < 0,05$ ). Letras diferentes indicam diferença estatística.

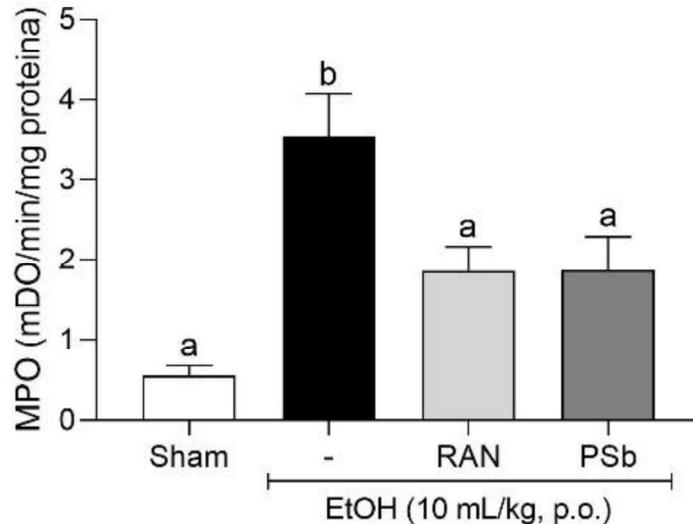


Fonte: A autora (2023).

Mediadores químicos liberados por neutrófilos, como a mieloperoxidase (MPO) causam distúrbios na microcirculação e produção de radicais livres tóxicos para a mucosa. Os níveis de MPO é um marcador enzimático de inflamação e infiltração de neutrófilos que se eleva em estômagos ulcerados e diminui durante o processo de cicatrização (ALHARBI et al., 2022).

A administração do EtOH promoveu o aumento significativo de 350% ( $\pm 100$ ) dos níveis de MPO na mucosa gástrica do grupo controle negativo (salina) quando comparado ao grupo controle não ulcerado. O pré-tratamento dos animais com ranitina ou PSb foi capaz de manter o nível basal de MPO de forma significativa quando comparado ao grupo controle não ulcerado (Figura 19).

Figura 19 – Efeito do Polissacarídeo isolado de *Schinopsis Brasiliensis* (PSb) na atividade da enzima mieloperoxidase (MPO) em amostras de estômagos no modelo de úlcera induzida por etanol absoluto (EtOH) em camundongos. Os animais foram pré-tratados por via oral com NaCl 0,9% (-); ranitidina (RAN) 80 mg/Kg ou PSb 10 mg/Kg. Após 1 hora receberam EtOH. Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M. ANOVA, seguido do teste de Bonferonni, ( $p < 0,05$ ). Letras diferentes indicam diferença estatística.



Fonte: A autora (2023).

Os resultados mostrados nas Figuras 18 e 19 comprovaram que o PSb apresenta mecanismo gastroprotetor atuando por mecanismo antioxidante e anti-inflamatórios, reduzindo os níveis de MDA e MPO. Esse potencial pode estar associado ao teor de GalpA, um potente eliminador de radicais livres. Outros polissacarídeos vegetais atuaram através do mesmo mecanismo de ação após administração de EtOH em roedores. O polissacarídeo de *M. charantia*, contendo mais de 90% da composição monossacarídicas de GalpA, reduziu os níveis de MDA e MPO. O polissacarídeo do fruto de *Tetradium ruticarpum* com alto teor de ácidos urônicos, em especial GalpA, apresentou o mesmo efeito não dependente da dose administrada. Os resíduos de GalpA, Araf e Galp, encontrados no PSb também foram isolados da pectina da ameixa e determinantes no efeito antioxidante e anti-inflamatório, inibindo a migração de neutrófilos, *in vitro*. Após hidrólise simulada pelo baixo pH estomacal, a fração com maior concentração de GalpA inibiu potencialmente a adesão de neutrófilos. A formação de ânions superóxidos foi inibida pelo aumento da concentração de Galp. A proporção de Galp/Araf determina uma maior concentração de Galp e foi de 1,2 tanto na pectina da ameixa como do PSb (ZHANG; LIN; XIE, 2016 RAISH et al., 2018; WANG et al., 2015; LUO et al., 2023; POPOV et al., 2014).

Resíduos monossacarídicos de diversos polissacarídeos, como GalpA,  $\beta$ -galactose,  $\beta$ -manose,  $\alpha$ -glicose e  $\beta$ -manose de *Panax ginseng*, *M. charantia*, *Dendrobium officinale*, *Bletilla*

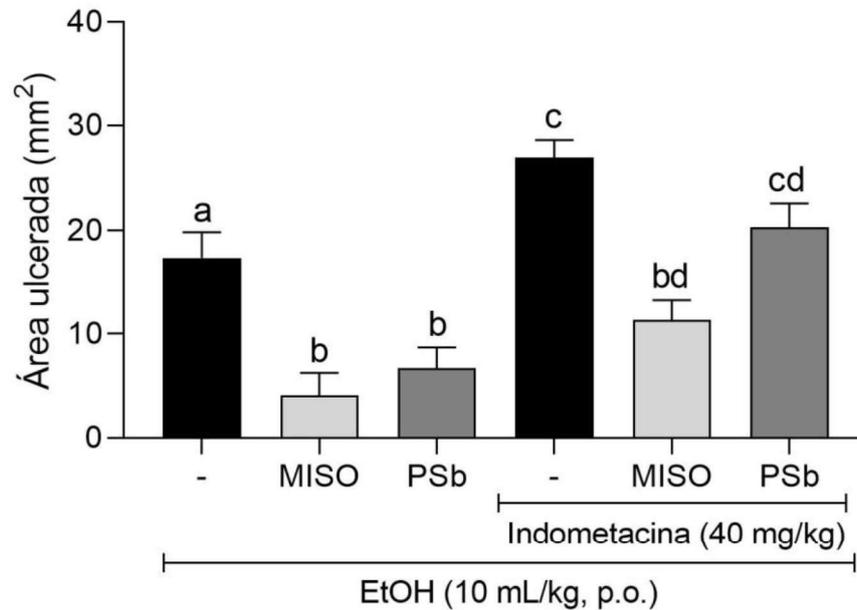
*striata*, *D. nobile*, *Sarcodium maspratus* e *Chinese Iron Yam* apresentaram atividade gastroprotetora relacionada às atividades antioxidante e anti-inflamatória, em modelo de lesão induzida por etanol *in vivo*, atuando por diversas vias: aumentando a expressão da proteína NRF2 (envolvida na transcrição e expressão de proteínas antioxidantes), os níveis das enzimas antioxidativas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), a concentração de proteína de choque térmico 70 (HSP 70) e a concentração da citocina anti-inflamatória IL-10; reduzindo a expressão de genes e proteínas que ativam a via sinalização de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), os níveis de citocinas pró-inflamatórias IL-6, IFN- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , da molécula de adesão intracelular ICAM-1, e os níveis da proteína pró-apoptótica Bax (LIU et al., 2019; AISH et al., 2018; HUANG et al., 2016; MA et al., 2022; ZHANG et al., 2019; ZHANG et al., 2018; GUO et al., 2020; ZHANG et al., 2023).

#### 5.3.4.4 Envolvimento das prostaglandinas na gastroproteção do PSb em modelo de lesão gástrica induzida por etanol em camundongos

As prostaglandinas (PGs) desempenham papéis importantes na modulação da integridade da mucosa gástrica e na prevenção das lesões ulcerativas. O aumento de PGs promove a inibição da secreção ácida, estimula a síntese, produção e secreção de muco, secreção de bicarbonato e do fluxo sanguíneo da mucosa. Além disso, elas inibem a produção de mastócitos, a ativação de leucócitos e a adesão plaquetária ao endotélio vascular. O Misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E<sub>1</sub> que reverte a ação ulcerativa do EtOH inibindo a secreção ácida gástrica por estimulação direta dos receptores de PGE<sub>1</sub> nas células parietais do estômago que estimulam a secreção de muco e bicarbonato. Por outro lado, o efeito do EtOH é potencializado pela administração da indometacina, um AINE que inibe de forma não seletiva a síntese de PGs (BEIRANVAND, 2022; MUHAMMAD et al., 2019; SÁNCHEZ-MENDOZA et al., 2020; IDRIS et al., 2023).

A administração da indometacina potencializou o efeito do EtOH e reverteu, de maneira significativa, o efeito gastroprotetor do PSb de 61,1% ( $\pm 11,6$ ) para 22,3% ( $\pm 8,5$ ), respectivamente (Figura 20). De acordo com os resultados, o mecanismo de ação gastroprotetora do PSb envolve o estímulo da produção de prostaglandinas.

Figura 20 – Efeito do Polissacarídeo isolado de *Schinopsis Brasiliensis* (PSb) na síntese de prostaglandinas no modelo de úlcera induzida por etanol absoluto (EtOH) em camundongos. A síntese de prostaglandina foi inibida pela administração de indometacina (40mg/kg) por via subcutânea (s.c.). Os animais foram pré-tratados por via oral com NaCl 0,9% (-); misoprostol (MISO) 100 µg/Kg ou PS) 10 mg/Kg. Após 1 hora receberam EtOH. Resultados expressos em média ± E.P.M. ANOVA, seguido do teste de Bonferroni, ( $p < 0,05$ ). Letras diferentes indicam diferença estatística.



Fonte: A autora (2023).

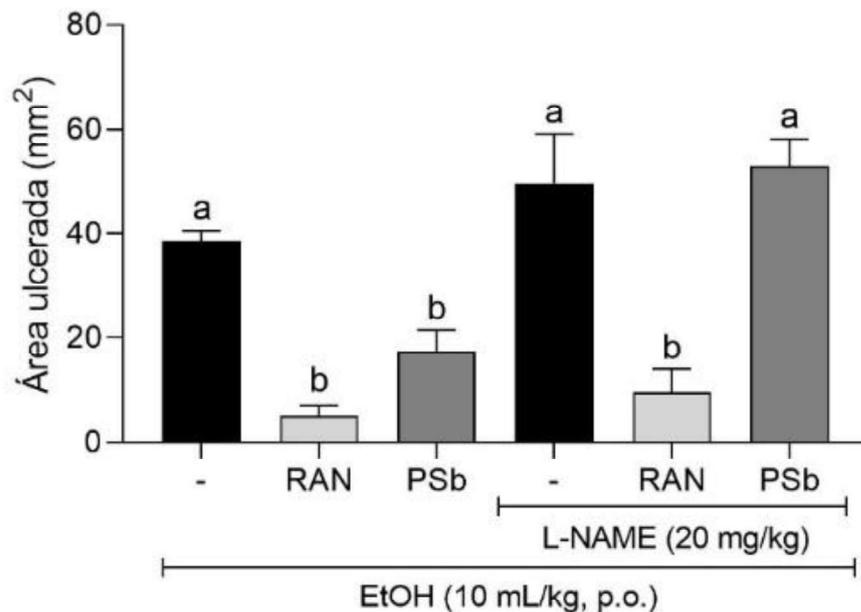
#### 5.3.4.5 Envolvimento do óxido nítrico (NO) na gastroproteção do PSb em modelo de lesão gástrica induzida por etanol em camundongos

O óxido nítrico (NO) é um gás lipossolúvel que atua, em sinergia com a PGE<sub>2</sub>, mediando o fluxo sanguíneo para manutenção da integridade da defesa da mucosa gástrica e na cicatrização da úlcera gástrica (LANAS, 2008). Ele possui ação dual no trato gastrointestinal, podendo atuar de forma protetora ou provocar danos à mucosa tecidual, a depender da concentração e da isoforma da enzima óxido nítrico sintase envolvida. Os efeitos protetores são promovidos pela isoforma constitutiva (cNOS) e endotelial (eNOS), enquanto os efeitos deletérios são produzidos pela isoforma indutível (iNOS) (KUMAR et al., 2017). O papel do NO tem sido bastante estudado através do uso do L-NAME, um inibidor da síntese do NO que pode exacerbar as lesões da mucosa gástrica provocadas pelo etanol (SANTOS et al., 2023; BOEING et al., 2023).

De acordo com os resultados obtidos, o pré-tratamento como L-NAME reverteu o efeito gastroprotetor do PSb, enquanto o efeito da ranitidina foi mantido quando comparados ao

controle tratado com o veículo (Figura 21). Os resultados mostram que o efeito gastroprotetor do PSb também envolve a síntese de óxido nítrico.

Figura 21 – Efeito do Polissacarídeo isolado de *Schinopsis Brasiliensis* (PSb) na síntese do óxido nítrico (NO) no modelo de úlcera induzida por etanol absoluto (EtOH) em camundongos. A síntese de NO foi inibida pelo tratamento por via intraperitoneal com L-NAME. Os animais foram pré-tratados por via oral com salina 0,9% (-); ranitidina (RAN) 80mg/Kg ou Polissacarídeo isolado de *Schinopsis Brasiliensis* (PSb) 10 mg/Kg. Após 1 hora receberam EtOH. Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M. ANOVA, seguido do teste de Bonferroni ( $p < 0,05$ ). Letras diferentes indicam diferença estatística.



Fonte: A autora (2023).

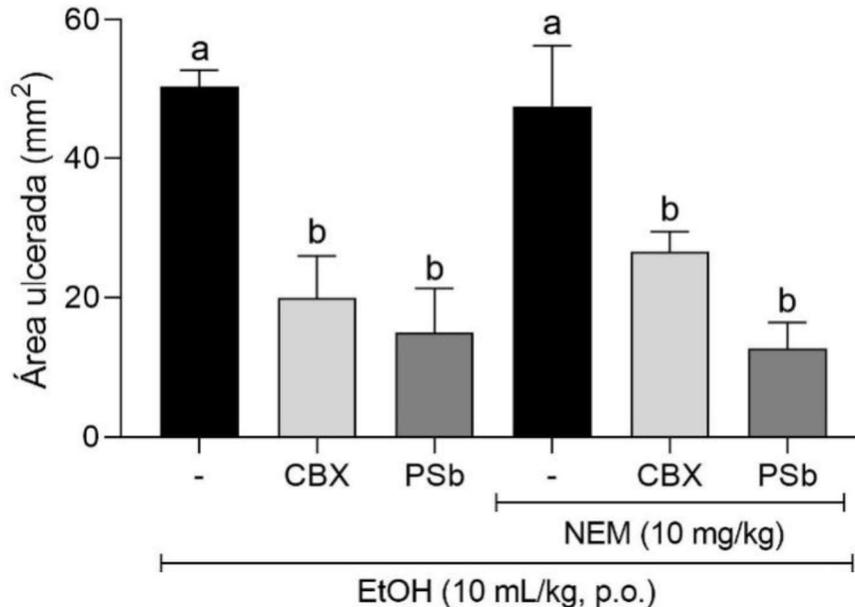
O aumento da síntese de PGE<sub>2</sub> e do NO pelo PSb mitigaram o efeito ulcerativo do EtOH e os mesmos achados foram citados anteriormente no efeito gastroprotetor de outros polissacarídeos (*P. ginseng*, *D. hamiltonii*, *S. aspratus*, *M. charantia*, *C. longa*). O estímulo da síntese de PGE<sub>2</sub> auxiliou na preservação da mucosa gástrica, além disso, o dano oxidativo promovido pelo etanol resulta na conversão de prostaglandinas em produtos de oxidação, como 8-isoprostaglandina F<sub>2α</sub>, que pode ter sido inibido pela atividade antioxidante do PSb. O efeito da PGE<sub>2</sub> atuando com o óxido nítrico, um importante vasodilatador, promoveu uma melhor circulação sanguínea na mucosa estomacal, evitando o distúrbio vascular promovido pelo EtOH (LIU et al., 2021; SRIKANTA; SATHISHA; DARMESH; 2010; ZHANG et al., 2023; RAISH et al., 2018; DENG et al., 2020).

#### 5.3.4.6 Envolvimento dos grupamentos sulfidrilas na gastroproteção do PSb em modelo de lesão gástrica induzida por etanol em camundongos

Os grupos -SH são compostos orgânicos capazes de formar ligações covalentes entre si ou com outros grupos funcionais. Na mucosa gástrica, os tióis proteicos estão presentes, em maior concentração, nas cisteínas da mucina, onde apresentam importante função na barreira estrutural. Os tióis não proteicos são os grupos que não estão ligados estruturalmente entre os aminoácidos das proteínas, como a glutatona, a cisteína livre, os ácidos tiólicos e a coenzima A. Glutatona é um tripeptídeo ( $\gamma$ -glutamilcisteinilglicina) que atua contra os danos oxidativos e equilíbrio redox, podendo ser encontrada na sua forma reduzida (GSH) ou oxidada (GSSH). Em condições fisiológicas GSH representa 98% da glutatona livre. Sob condições de estresse, patologia e na presença de agentes químicos, como o etanol, ocorre um desequilíbrio entre GSH/GSSH. O EtOH promove uma rápida depleção de GSH pela reação entre o tiol (-SH) do resíduo de cisteína e radicais  $O_2^-$  catalisada pela glutatona peroxidase, formando  $GSSH + H_2O$ . A glutatona redutase transfere  $H^+$  para GSSH, formando duas moléculas de GSH. A GSSH destrói os inibidores de cisteínas proteases, acelerando o desenvolvimento inicial da lesão. N-etilmaleimida (NEM) é um agente alquilante de grupos sulfidrilas que pode potencializar a ação do etanol (NAGY et al., 2007; BANSIL; TURNER, 2006; BOEING et al., 2023; VAŠKOVÁ et al., 2023; NAGY; NAGATA; SZABO, 2007).

O pré-tratamento dos animais com NEM não alterou de maneira significativa o efeito gastroprotetor da carbenoxolona ou do PSb após a administração do EtOH, que foi mantido de  $60,4 \pm 12,1\%$  para  $43,9 \pm 6,1\%$  e  $70,3 \pm 12,5\%$  para  $73,1 \pm 7,8\%$ , quando comparado ao controle tratado com o veículo (Figura 22). De acordo com os resultados, o mecanismo gastroprotetor do PSb não envolve a participação de grupamento SH.

Figura 22 – Participação dos grupamentos sulfidrilas (-SH) na gastroproteção do Polissacarídeo isolado de *Schinopsis Brasiliensis* (PSb) no modelo de úlcera induzida por etanol absoluto (EtOH) em camundongos. A participação de -SH foi investigada pelo seu bloqueio com N-etilmaleimida (NEM) por via intraperitoneal. Os animais foram pré-tratados por via oral com NaCl 0,9% (-); carbenoxolona (CBX) 100 mg/Kg ou 10 mg/Kg. Após 1 h receberam EtOH. Resultados expressos em média±E.P.M. ANOVA, seguido do teste de Bonferroni, ( $p<0,05$ ). Letras diferentes indicam diferença estatística.



Fonte: A autora.

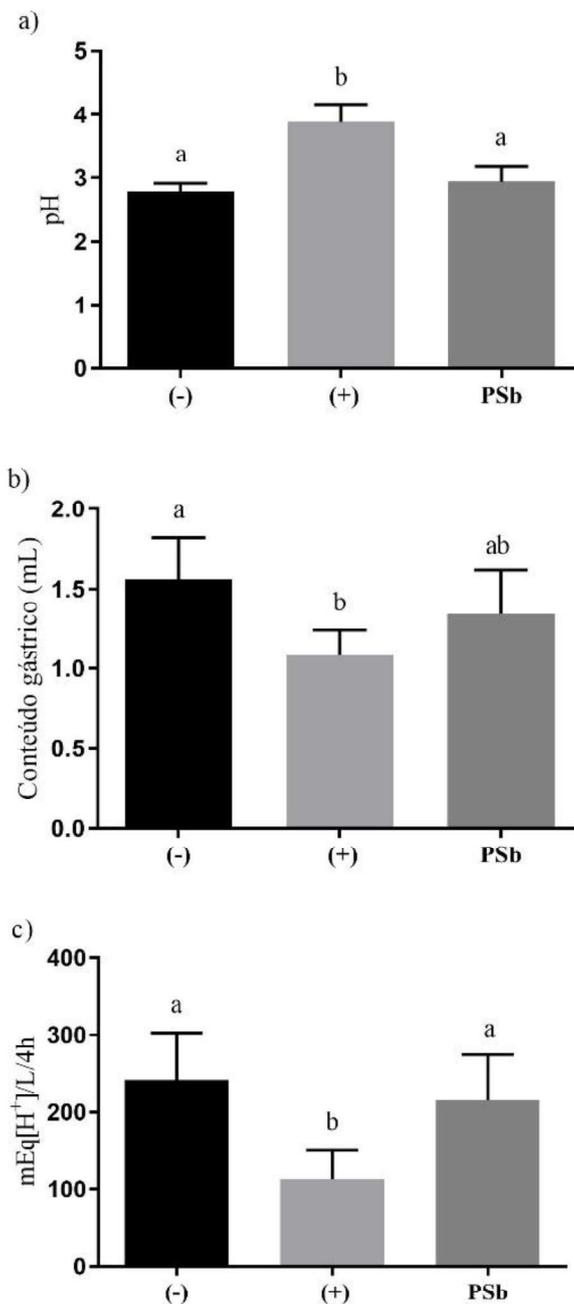
O polissacarídeo de partes aéreas de *Swertia mileensis*, com domínios RG-I, RG-II e HG, aumentou a proporção de GSH/GSSH para a fração isolada de HG que foi associada ao aumento da concentração de GalpA (PAK et al., 2023). O polissacarídeo de *L. barbarum* apresentou efeito gastroprotetor em modelo de úlcera crônica induzida por etanol em ratos, e seu efeito foi associado ao aumento da concentração de GSH no estômago dos animais (LIAN et al., 2020).

### 5.3.5 Avaliação da atividade antissecretora gástrica do PSb no modelo de ligadura do piloro em ratos.

A obstrução mecânica do piloro por ligadura provoca contensão do suco gástrico com consequente ruptura da barreira mucosa e autodigestão por ação da pepsina. Receptores de pressão da mucosa antral estimulam um reflexo vasovagal, aumentando a liberação de acetilcolina e consequentemente a secreção ácida (BRODIE, 1966; FULGA et al., 2020; YACINE et al., 2023). Os parâmetros bioquímicos do conteúdo estomacal (pH, concentração de íons  $H^+$  e volume do suco gástrico) foram avaliados, 4 horas após a ligadura do piloro em ratos.

O tratamento com o PSb não alterou de maneira significativa o pH, a concentração de íons  $H^+$  e o volume do conteúdo estomacal quando comparado ao controle negativo tratado com o veículo (Figura 23). De acordo com os resultados, o PSb não apresenta atividade antissecretora gástrica.

Figura 23 - Efeito da administração intraduodenal do Polissacarídeo isolado de *Schinopsis Brasiliensis* (PSb) sobre os parâmetros bioquímicos do suco gástrico após a ligadura do piloro em ratos. Os animais foram tratados com salina (-) ranitidina (+) e PSb. Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M. ANOVA, seguido do teste de Bonferroni, ( $p < 0,05$ ). Letras diferentes indicam diferença estatística.



O polissacarídeo de *Solanum tuberosum*, com alta proporção de 1,4- $\beta$  galactose em sua composição (94%) inibiu a atividade de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase *in vitro* e em modelo de úlcera induzida por etanol em ratos. Os animais também apresentaram níveis basais de GSH, SOD, CAT e MDA (CHANDRASHEKAR; DHARMESH, 2016).

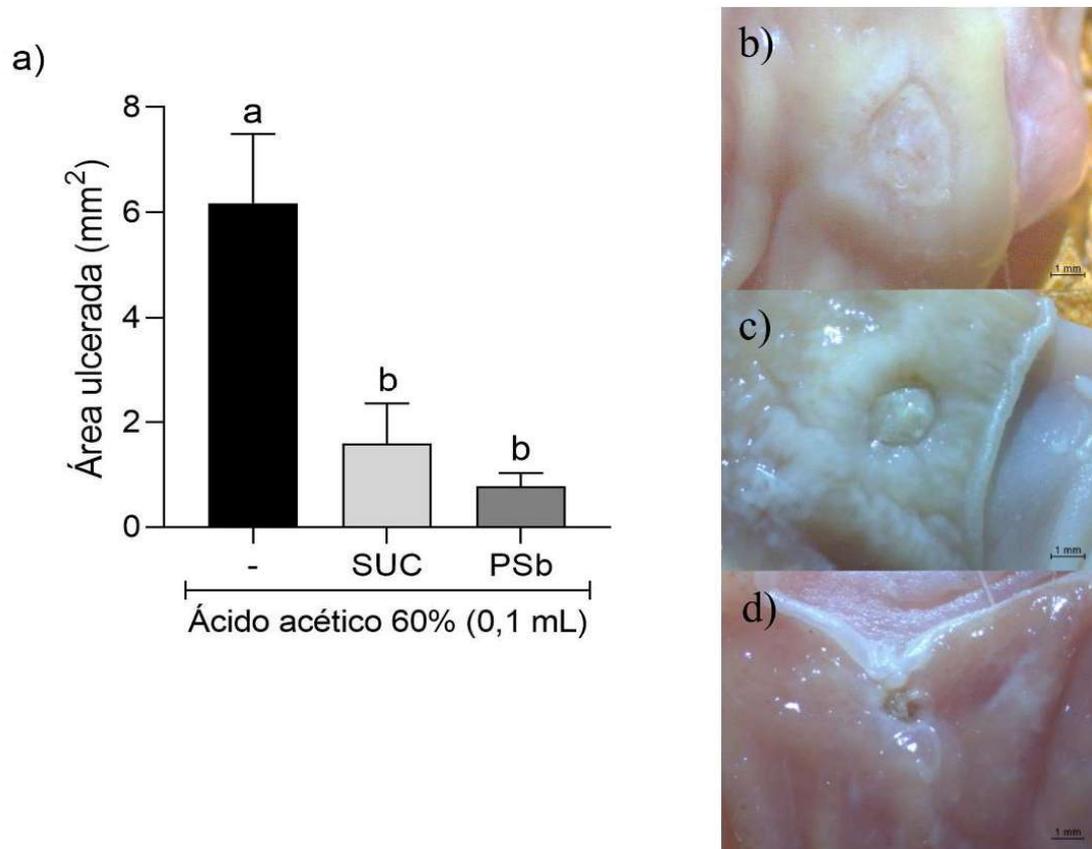
Da mesma forma que o PSb, o RG de folhas de *Acmella olareacea* e de *Maytenus icifolia* não demonstraram atividade antissecretora (MARIA-FERREIRA et al., 2014; BAGGIO et al., 2012). Carlotto et al. (2019) associou que o efeito gastroprotetor do polissacarídeo de *Handoranthus heptaphyllus* sem envolver a atividade antissecretora seria uma vantagem no mecanismo de ação, devido aos fatores associados à supressão prolongada da secreção de ácido gástrico (risco de fratura óssea, hipomagneemia e deficiência de vitamina B12).

### **5.3.6 Avaliação do efeito cicatrizante do PSb em modelo de úlcera crônico induzido por ácido acético em ratas.**

A úlcera crônica induzida por ácido acético em ratos é o modelo clássico que mais se aproxima das características fisiopatológicas das úlceras gástricas em seres humanos. O ácido acético injetado no lúmen gástrico provoca uma rápida erosão que atinge tanto a superfície da mucosa como a camada muscular, causando úlcera extensa, redonda e profunda decorrente da inflamação, formação de radicais livres e isquemia da mucosa. Entre dois e três dias as úlceras tornam-se crônicas. A visualização da demarcação da área ulcerada é um importante indicador para estabelecer o sucesso do modelo após 14 dias e a eficácia das substâncias testadas (YU et al., 2015; SHI et al., 2023).

O ácido acético promoveu lesão extensa e profunda nos animais tratados com o veículo. Nos grupos tratados com sucralfato (controle positivo) e com PSb (10 mg/kg) a área de lesão ulcerada foi significativamente reduzida em 70,4 ( $\pm$ 13,8) e 85,2 ( $\pm$ 14,1) %, respectivamente em relação ao grupo tratado com o veículo (Figura 24).

Figura 24 - Efeito do tratamento oral com Polissacarídeo isolado de *Schinopsis Brasiliensis* (PSb) durante 14 dias no tratamento de lesões ulcerativas crônicas induzidas pela injeção de ácido acético no lúmen dos estômagos de ratos. Os animais receberam doses diárias de NaCl (-), sucralfato (SUC) (200mg/kg) e PSb. Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M. ANOVA, seguido do teste de Bonferroni, ( $p < 0,05$ ). Letras diferentes indicam diferença estatística.



a) Medidas de área ulcerada após 14 dias de tratamento diário. b) Imagens representativas dos grupos salina, c) SUC e d) PSb. 10X.

Fonte: A autora (2023).

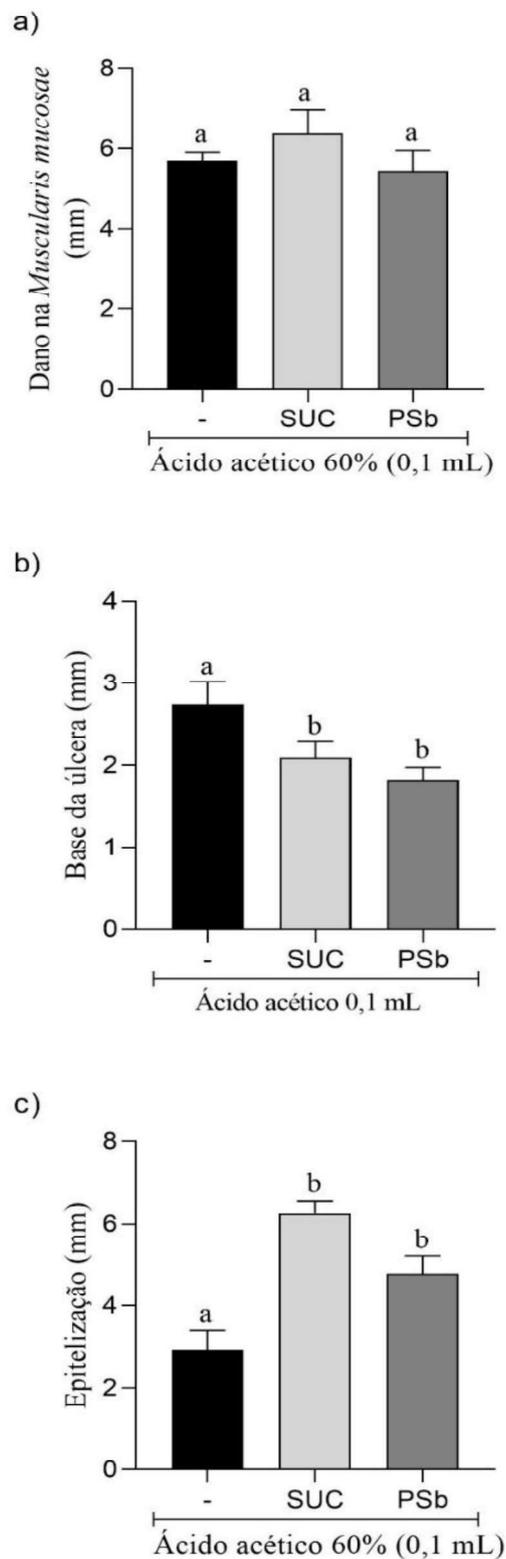
Dentre os parâmetros histomorfométricos analisados, não houve diferença significativa na extensão da úlcera (dano na *Muscularis mucosae*) entre os grupos tratados com veículo, sucralfato ou PSb (Figura 25a, indicando que a indução da úlcera pelo ácido acético foi uniforme entre os três grupos, pois o dano a muscular da mucosa demora mais que 14 dias para regenerar, mesmo utilizando um tratamento padrão. O tratamento diário com sucralfato e PSb reduziram a profundidade (base da úlcera) em 21,4 ( $\pm 1,9$ ) e 35,7 ( $\pm 1,5\%$ ), respectivamente (Figura 26b), e aumentaram a área de epitelização em 117,2 ( $\pm 24,6$ ) e 65,5 ( $\pm 11,03$ ) %, respectivamente, quando comparadas ao grupo controle negativo tratado com veículo (Figura 25b e c).

Com base nestes dados, o tratamento com PSb acelerou a regeneração da lesão crônica dos ratos. A redução da base da úlcera indica que houve uma melhor remodelação da mucosa

gástrica, podendo estar associada ao efeito anti-inflamatório do PSb na redução da migração de neutrófilos. O processo de cicatrização tecidual depende do aumento da área de epitelização, indicando a formação de um novo epitélio, sugerindo uma melhor resolução da lesão (WIKON; HARDMAN, 2020).

De maneira semelhante ao PSb, o RG de *Acmella oleracea*, o RG-I de *Nigella sativa* a pectina do tipo AG de *D. hamiltonii* e o polissacarídeo de *H. heptaphyllus* (rica em AGII) apresentaram atividade cicatrizante em modelo de úlcera induzida por ácido acético em ratos. Nesses estudos, a atividade cicatrizante foi associada à atividade antioxidante (redução de peróxidos). O RG promoveu ainda a inibição de parâmetros inflamatórios (redução de MPO), aumentou a quantidade de células positivas para o antígeno nuclear da célula proliferativa (PCNA) por imunohistoquímica, e aumentou a concentração de mucina gástrica, mesmo não tendo apresentado o mesmo efeito quando administrado por via oral no modelo de úlcera induzida pelo etanol. O RG-I e o AG inibiram a reação inflamatória, promovendo a remodelação da mucosa gástrica, o estresse oxidativo, estimularam a síntese de mucina e de PGE<sub>2</sub> (MARIA-FERREIRA et al., 2014; MANJEGOWDA et al., 2017; SRIKANTA et al., 2010; CARLOTTO et al., 2016). De acordo com esses estudos o efeito cicatrizante do PSb pode estar associado ao efeito antioxidante e anti-inflamatório de acordo com os resultados obtidos no modelo de úlcera pelo etanol.

Figura 25 – Efeito do tratamento oral com Polissacarídeo isolado de *Schinopsis brasiliensis* (PSb) durante 14 dias na morfometria das lesões ulcerativas crônicas provocadas pela injeção de ácido acético no lúmen do estômago de ratos. Os animais receberam doses diárias de salina (-); sucralfato (SUC) e PSb. Resultados expressos em média  $\pm$  E.P.M. ANOVA, seguido do teste de Bonferroni ( $p < 0,05$ ). Letras diferentes indicam diferença estatística.



a) área da camada muscular da mucosa. b) área da base da úlcera e c) área de epitelização.

Fonte: A autora (2023).

## 6 CONCLUSÕES

A metodologia de precipitação etanólica foi eficaz na obtenção do polissacarídeo, com rendimento superior a 75% da massa seca do exsudato de *Schinopsis brasiliensis* Engl. A caracterização química do PSb demonstrou, que este, apresenta uma estrutura complexa destacando-se a presença de carboidratos do tipo pectina, glucana e arabinogalactana, com massa molecular média de 77,1 kDa.

A ausência de toxicidade oral aguda ou de doses repetidas, com uma LD<sub>50</sub> superior a 2.000 mg/kg, evidencia a segurança toxicológica do PSb. Esses achados fortalecem a perspectiva do PSb como fonte potencial para uma nova abordagem terapêutica no tratamento da úlcera gástrica. Além disso, os estudos experimentais demonstraram o efeito gastroprotetor do PSb em modelo de úlcera induzida por etanol em camundongos e atividade cicatrizante em lesões crônicas provocadas pela injeção intragástrica de ácido acético em ratos. O amplo espectro de ações terapêuticas, incluindo atividade antioxidante, anti-inflamatória, a modulação de prostaglandinas, óxido nítrico e da cicatrização, destaca o potencial multifuncional do PSb.

A constatação de que o PSb pode ser uma alternativa segura para o tratamento de úlcera evidencia a relevância do bioma da caatinga como fonte de biomoléculas promissoras. Esses resultados expandem o conhecimento sobre os benefícios terapêutico de polissacarídeos e ressaltam a importância da preservação e estudo dos recursos naturais desse bioma exclusivamente brasileiro, proporcionando uma base sólida para futuras pesquisas e desenvolvimentos na área da saúde.

## REFERÊNCIAS

- ABBASI-KANGEVARI, M.; AHMADI, N.; FATTAHI, N.; REZAEI, N.; MALEKPOUR, M.-R.; GHAMARI, S.-H.; MOGHADDAM, S. S.; AZADNAJAFABAD, S.; ESFAHANI, Z.; KOLAH, A.-A.; ROSHANI, S.; REZAZADEH-KHADEM, S.; GORGANI, F.; NALEINI, S. N.; NADERIMAGHAM, S.; LARIJANI, B.; FARZADFAR, F. Quality of care of peptic ulcer disease worldwide: A systematic analysis for the global burden of disease study 1990–2019. **PLoS ONE**, vol. 17, n. 8, e0271284, 2022. Disponível em: doi:10.1371/journal.pone.0271284
- ABBOUD, K. Y.; LUZ, B. B. da ; DALLAZEN, J. L.; WERNER, M. F. de P. b; CAZARIN, C. B.B.; MARÓSTICA JUNIOR, M. R.; IACOMINI, M.; CORDEIRO, L. M. C. Gastroprotective effect of soluble dietary fibres from yellow passion fruit (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*) peel against ethanol-induced ulcer in rats. **Journal of Functional Foods**, v. 54, p. 552-558, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464619300660> .
- ALBERGARIA, E. T.; SILVA, M. V.; SILVA, A. G. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais em comunidades rurais localizadas na Unidade de Conservação Tatu-Bola, município de Lagoa Grande, PE - Brasil. **Revista Fitos**, v. 13, n. 2, pp. 137–154, 2019. Disponível em: doi:10.17648/2446-4775.2019.713
- ALBUQUERQUE, U. P.; ARAÚJO, E. L.; EL-DEIR, A. C. A.; LIMA, A. L. A.; SOUTO, A.; BEZERRA, B. M.; FERRAZ, E. M. N.; FREIRE, E. M. X.; SAMPAIO, E. V. S. B.; LASCASAS, F; M. G.; MOURA, G. J. B.; PEREIRA, G. A.; MELO, J. G.; RAMOS, M. A.; RODAL, M. J. N.; SCHIEL, N.; LYRA-NEVES, R. M.; ALVES, R. R. N.; AZEVEDO-JÚNIOR, S. M.; TELINO JÚNIOR, W. R.; SEVERI, W. Caatinga Revisited: Ecology and Conservation of an Important Seasonal Dry Forest. **The Scientific World Journal**, vol. 2012, e205182, 2012. Disponível em: doi:10.1100/2012/205182
- ALENCAR, M. S. F.; CELEGATTI, D.; BEZERRA, M. L. F. D.; GONDIM, R. R. A Caatinga no paisagismo e arborização urbana. **Revista Tem@**, v. 20, n. 32/33, p. 5-24, 2019. Disponível em: <http://revistatema.facisa.edu.br/index.php/revistatema/article/view/1316/pdf>. Acesso em: 25 mar. 2022.
- ALHARBI, K.S; AL-ABBASI, F.A; ALZAREA, S.I; AFZAL, O; ALTAMIMI, A.S.A; ALMALKI, W.H; SHAHID NADEEM, M; AFZAL, M; SAYYED, N; KAZMI, I. Effects of the Anthocyanin Hirsutidin on Gastric Ulcers: Improved Healing through Antioxidant Mechanisms. **J Nat Prod**. 2022 Oct 28;85(10):2406-2412. Disponível em: doi: 10.1021/acs.jnatprod.2c00620
- ALHARBI, K. S. et al. Effects of the Anthocyanin Hirsutidin on Gastric Ulcers: Improved Healing through Antioxidant Mechanisms. **Journal of Natural Products**, v. 85, n. 10, p. 2406-2412, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36215657/>
- ALI, A., AHMED, B. H.; NUSSBAUM, M. S. Surgery for Peptic Ulcer Disease. In: **Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract**, 2 Volume Set, vol. 1, pp. 673–701, 2019. Disponível em: doi:10.1016/b978-0-323-40232-3.00059-5
- ALQASOUMI, S.; AL-SOHAIBANI, M.; AL-HOWIRINY, T.; AL-YAHYA, M. RAFATULLAH, S. Rocket “*Eruca sativa*”: A salad herb with potential gastric anti-ulcer

activity. **World Journal of Gastroenterology**, vol. 15, n. 16, pp. 1958–1965, 2009. Disponível em: doi:10.3748/wjg.15.1958

ALSHERBINY, M. A.; ABD-ELSALAM, W. H.; EL BADAWY, S. A.; TAHER, E.; FARES, M.; TORRES, A; CHANG, D.; LI, C. G. Ameliorative and protective effects of ginger and its main constituents against natural, chemical and radiation-induced toxicities: A comprehensive review, **Food and Chemical Toxicology**, Volume 123, Pages 72-97, ISSN 0278-6915, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.048>.

ARABINOGALACTAN, Larch. Larch arabinogalactan. **Alternative Medicine Review**, v. 5, n. 5, p. 463, 2000. Disponível em: <https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v5-5-463.pdf>

ARDALANI, H.; HADIPANAH, A.; SAHEBKAR, A. Medicinal Plants in the Treatment of Peptic Ulcer Disease: A Review. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, vol. 20, n. 8, pp. 662–702, 2020. Disponível em: doi:10.2174/1389557520666191227151939

ASSIS, M. P.; ERDMAN, J. N. In the name of public health: misoprostol and the new criminalization of abortion in Brazil. **Journal of Law and the Biosciences**, vol. 8, n. 1, e009, 2021. Disponível em: doi:10.1093/jlb/ljab009

ATTANAYAKE, A. P. Toxicological investigation of *Spondias pinnata* (Linn. F.) Kurz. (Family: Anacardiaceae) bark extract in Wistar rats. **International Journal of Green Pharmacy (IJGP)**, v. 9, n. 1, p. 26-31, 2015. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/272379422\\_Toxicological\\_investigation\\_of\\_Spondias\\_pinnata\\_Linn\\_F\\_Kurz\\_Family\\_Anacardiaceae\\_bark\\_extract\\_in\\_Wistar\\_rats](https://www.researchgate.net/publication/272379422_Toxicological_investigation_of_Spondias_pinnata_Linn_F_Kurz_Family_Anacardiaceae_bark_extract_in_Wistar_rats)

BAGGIO, C. H.; FREITAS, C. S.; TWARDOWSCHY, A.; DOS SANTOSA, A. C; MAYER, B. et al. (2012) In vivo/in vitro studies of the effects of the type II arabinogalactan isolated from *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek on the gastrointestinal tract of rats. **Z Naturforsch C J Biosci**, v. 67, n. 7-8, p. 405-410., jul-ago. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23016280/>

BALDWIN, L.; DOMON, J.-M.; KLIMEK, J. F.; FOURNET, F.; SELIER, H.; GILLET, F.; PELLOUX, J.; LEJEUNE-HÉNAUT, I.; CARPITA, N. C.; RAYON, C. Structural alteration of cell wall pectins accompanies pea development in response to cold. **Phytochemistry**, vol. 104, pp. 37–47, 2014. Disponível em: doi:10.1016/j.phytochem.2014.04.011

BANSIL, R.; BRADLEY S.; TURNER, M. Structure, aggregation, physiological functions and biomedical applications, **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, Volume 11, Issues 2–3, Pages 164-170, ISSN 1359-0294, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2005.11.001>

BARAK, S.; MUDGIL, D.; TANEJA, S. Exudate gums: chemistry, properties and food applications – a review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, vol. 100, pp. 2828–2835, 2020. Disponível em: doi:10.1002/jsfa.10302

BARRETT, K. E. **Gastrointestinal Physiology**. 2<sup>a</sup> ed. Nova Iorque: McGraw-Hill, 2013

BARROS, A. B.; MOURA, A. F.; SILVA, D. A.; OLIVEIRA, T. M.; BARRETO, F. S.; RIBEIRO, W. L. C.; ALVES, A. P. N. N.; ARAÚJO, A. J.; MORAES FILHO, M. O.; ILES, B.; MEDEIROS, J. V. R.; MARINHO-FILHO, J. D. B. Evaluation of antitumor potential of

cashew gum extracted from *Anacardium occidentale* Linn. **International journal of biological macromolecules**, v. 154, p. 319-328, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173441/>

BEIRANVAND, M. A review of the most common in vivo models of stomach ulcers and natural and synthetic anti-ulcer compounds: A comparative systematic study. **Phytomedicine Plus**, vol. 2, n. 2, e100264, 2022. Disponível em: doi:10.1016/j.phyplu.2022.100264

BELAICHE, J. B.; DE VOS, A.; LOUIS, M.; HUYBRECHTS, E.; DELTENRE, M. M. Observational survey of NSAID-related upper gastro-intestinal adverse events in Belgium. **Acta gastro-enterologica Belgica**. 65. 65-73, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12148440/>

BERTINI, S.; RISI, G.; GUERRINI, M.; CARRICK, K.; SZAJEK, A. Y.; MULLOY, B. Molecular Weights of Bovine and Porcine Heparin Samples: Comparison of Chromatographic Methods and Results of a Collaborative Survey. **Molecules**, vol. 22, n. 7, e1214, 2017. Disponível em: doi:10.3390/molecules22071214

BEUKEMA, M.; FAAS, M. M.; VOS, P. The effects of different dietary fiber pectin structures on the gastrointestinal immune barrier: impact via gut microbiota and direct effects on immune cells. **Experimental & Molecular Medicine**, vol. 52, pp. 1364–1376, 2020. Disponível em: doi:10.1038/s12276-020-0449-2

BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical Pharmacology**, vol. 180, e114147, 2020. Disponível em: doi:10.1016/j.bcp.2020.114147

BOEING, T.; SOUZA, J.; SILVA, R. C. V. da; MARIANO, L. N. B.; SILVA, L. M.; GERHARDT, G. M.; CRETTON, S.; KLEIN-JUNIOR, L. C.; SOUZA, P. BOEING, T. et al. Gastroprotective effect of *Artemisia absinthium* L.: A medicinal plant used in the treatment of digestive disorders. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 312, p. 116488, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874123003562>

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**, 2. ed. Brasília, 2021. 217 p. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-fitoterapico>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020**. Brasília, 217 p. 2019. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_medicamentos\\_rename\\_2020.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf)

BRODIE, D. A. The mechanism of gastric hyperacidity produced by pylorus ligation in the rat. **The American journal of digestive diseases**, v. 11, p. 231-241, 1966. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4951374/>

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDANM R.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**, 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019

CAI, H. C.; XIAOHUI Y.; CAI, Q.; REN, B.; QIU, H.; YAO, Z.; YAO, Z. CAI, Huizhen et al. *Lycium barbarum* L. polysaccharide (LBP) reduces glucose uptake via down-regulation of

SGLT-1 in Caco2 cell. **Molecules**, v. 22, n. 2, p. 341, 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/22/2/341>

CANTU- JUNGLES, THAISA MOROT. M. CANTU. Caracterização da estrutura química e avaliação da atividade antiúlcera de polissacarídeos extraídos da ameixa seca (*Prunus domestica*). Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências–Bioquímica, Universidade Federal do Paraná, Dissertação em Ciências–Bioquímicas. Orientadora Profa. Dra. Lucimara M. C. Cordeiro. p.91. 2013. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/29609>

CANTU-JUNGLES, T. M.; FERREIRA, D. M.; SILVA, L. M.; BAGGIO, C. H.; WERNER, M. F. P.; IACOMINI, M.; CIPRIANI, T. R.; CORDEIRO, L. M. C. Polysaccharides from prunes: Gastroprotective activity and structural elucidation of bioactive pectins. **Food Chemistry**, vol. 146, pp. 492–499, 2014. Disponível em: doi:10.1016/j.foodchem.2013.09.093

CARLOTTO, J.; MARIA-FERREIRA, D.; DE SOUZA, L. M. LUZ, B. B.; DALLAZEN, J. L.; WERNER, M. F. P.; CIPRIANI, T. R. et al. A polysaccharide fraction from “ipê-roxo” (*Handroanthus heptaphyllus*) leaves with gastroprotective activity. **Carbohydrate Polymers**, Volume 226, 2019. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115239>

CARLOTTO, J; DE SOUZA, L. M; BAGGIO, C. H; WERNER, M. F; MARIA-FERREIRA, D; SASSAKI, G. L; IACOMINI, M; CIPRIANI, T. R. Polysaccharides from *Arctium lappa* L.: Chemical structure and biological activity. **International journal of biological macromolecules**, v. 91, p. 954-960, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.06.033>

CARVALHO, N. S., SILVA, M. M., SILVA, R. O., NICOLAU, L. A., SOUSA, F. B., DAMASCENO, S. R., SILVA, D. A., BARBOSA, A. L., LEITE, J. R., & MEDEIROS, J. V. CARVALHO, N. S. et al. Gastroprotective properties of cashew gum, a complex heteropolysaccharide of *Anacardium occidentale*, in naproxen-induced gastrointestinal damage in rats. **Drug Development Research**, v. 76, n. 3, p. 143-151, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ddr.21250>

CARVALHO, P. E. R. Baraúna-do-Sertão. In: **Espécies Arbóreas Brasileiras**, vol. 3, 1. ed. Colombo: Embrapa Florestas, 2008

CHARPIGNON, C.; LESGOURGUES, B.; PARIENTE, A.; NAHON, S.; PELAQUIER, A.; GATINEAU-SAILLIANT, G.; ROUCAYROL, A.-M.; COURILLON-MALLET, A. Peptic ulcer disease: one in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, vol. 38, n. 8, pp. 946–954, 2013. Disponível em: doi:10.1111/apt.12465

CHAVES, T. P.; BARBOSA, A. S.; NUNES, L. E.; SILVA, K. M. A.; SIMOES, M. O. S.; SANTOS, R. L.; CATAO, R. M. R.; SANTOS, V. L.; MEDEIROS, A. C. D. Evaluation of the potential modulator of bacterial resistance, acute toxicity and chemical composition of *Schinopsis brasiliensis* Engl. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, vol. 9, n. 33, pp. 843–849, 2015. Disponível em: doi:10.5897/AJPP2015. 4381

CHEN, C.; NONG, Z.; MENG, M.; WEN, Q., LIN, X.; QIN, F.; HUANG, J.; HUANG, R. Toxicological evaluation of Yulangsan polysaccharide in Wistar rats: A 26-week oral gavage study. **Environmental toxicology and pharmacology**, 41, 1–7. 2016. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.10.011> CHEN, C. et al. Toxicological evaluation of Yulansan polysaccharide in Wistar rats: A 26-week oral gavage study. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 41, p. 1-7, 2016

CHEN, T.-H.; CHENG, H.-T.; YEH, C.-T. Epidemiology changes in peptic ulcer diseases 18 years apart explored from the genetic aspects of *Helicobacter pylori*. **Translational Research**, vol. 232, pp. 115–120, 2021. Disponível em: doi:10.1016/j.trsl.2020.12.006

CHEN, W.; WU, D.; JIN, Y.; LI, Q.; LIU, Y.; QIAO, X.; ZHANG, J.; DONG, G.; LI, Z.; LI, T.; YANG, Y. Pre-protective effect of polysaccharides purified from *Hericium erinaceus* against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. **International journal of biological macromolecules**, 159, 948–956. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.163>

CHEN, X.; ZHAO, Y.; LIU, K.; LI, Z.; TAN, X.; WANG, Y.; GAO, N.; LIU, C.; FANG, X.; WANG, Y. Lycopene Aggravates Acute Gastric Injury Induced by Ethanol. **Front. Nutr.** 8:697879. 2021. Disponível em: doi: 10.3389/fnut.2021.697879 CHEN, Xi. et al. Lycopene aggravates acute gastric injury induced by ethanol. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, p. 697879, 2021.

CHEN, Y.; LI Z.; YI, X.; KUANG, H.; DING, B.; SUN, W.; LUO, Y. Influence of carboxymethylcellulose on the interaction between ovalbumin and tannic acid via noncovalent bonds and its effects on emulsifying properties. **LWT - Food Science and Technology**, vol. 118, e108778, 2020. Disponível em: doi:10.1016/j.lwt.2019.108778

CHENG, Daye; KONG, Hong. The effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on alcohol-induced oxidative stress in rats. **Molecules**, v. 16, n. 3, p. 2542-2550, 2011.

CIPRIANI, T.; MELLINGER, C; BERTOLINI, M. L. C.; BAGGIO, C. H. ; FREITAS, Cristina S; MARQUES, M.C.A.; GORIN, P.A.J.; SASSAKI, G. L. IACOMINI, M.CIPRIANI, Thales R. et al. Gastroprotective effect of a type I arabinogalactan from soybean meal. **Food Chemistry**, v. 115, n. 2, p. 687-690, 2009. Disponível em: DOI 10.1016/j.foodchem.2008.12.017

CIUCANU, I.; KEREK, F. A simple and rapid method for the permethylation of carbohydrates. **Carbohydrate Research**, vol. 131, n. 2, pp. 209–217, 1984. Disponível em: doi:10.1016/0008-6215(84)85242-8

ČOPIKOVÁ, J.; ČERNÁ, M.; NOVOTNÁ, M.; KAASOVÁ, J.; SYNYTSYA, A. COPIKOVA, J. et al. Application of FT-IR spectroscopy in detection of food hydrocolloids confectionery jellies and in food supplements. **Czech Journal of Food Sciences**, v. 19, n. 2, p. 51-56, 2001. Disponível em: [https://cjfs.agriculturejournals.cz/artkey/cjf-200102-0003\\_application-of-ft-ir-spectroscopy-in-detection-of-food-hydrocolloids-in-confectionery-jellies-and-food-supplem.php](https://cjfs.agriculturejournals.cz/artkey/cjf-200102-0003_application-of-ft-ir-spectroscopy-in-detection-of-food-hydrocolloids-in-confectionery-jellies-and-food-supplem.php)

CORREA-FERREIRA, M. L.; FERREIRA, D. M.; DALLAZEN, J. L.; SILVA, A. M. S.; WERNER, M. F. P.; PETKOWICZ, C. L. O. Gastroprotective effects and structural characterization of a pectic fraction isolated from *Artemisia campestris* subsp *maritima*. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 107, pp. 2395–2403, 2018. Disponível em: doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.10.127

CROWE, S. E. *Helicobacter pylori* Infection. **New England Journal of Medicine**, vol. 380, pp. 1158–1165, 2019. Disponível em: doi:10.1056/NEJMcp1710945

DA SILVA, Bernadete Pereira; PARENTE, José Paz. Chemical properties and antiulcerogenic activity of a galactomannoglucan from *Syagrus oleracea*. **Food Chemistry**, v. 123, n. 4, p. 1076-1080, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814610006400>

DALONSO, NICOLE; DE OLIVEIRA PETKOWICZ, CARMEN LÚCIA O.. Guarana powder polysaccharides: characterisation and evaluation of the antioxidant activity of a pectic fraction. **Food Chemistry**, v. 134, n. 4, p. 1804-1812, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.03.088>

DAMASCENO, Samara RB et al. Role of the NO/KATP pathway in the protective effect of a sulfated-polysaccharide fraction from the algae *Hypnea musciformis* against ethanol-induced gastric damage in mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 2, p. 320-328, 2013.

DISCHE, Z. A new specific color reaction of hexuronic acids. **Journal of Biological Chemistry**, vol. 167, n. 1, pp. 189–198, 1947. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20281638/>

DIVVELA, HEMA NAGA DURGAH. N. D.; DUPPALA, LOHITHASU; KOLAPALLI, VENKATA V. RAMANA R. MURTHY. Isolation and acute oral toxicity studies of *Araucaria heterophylla* novel natural polysaccharide gum in albino mice. **World J. Pharm. Pharm. Sci**, v. 5, n. 10, p. 702-711, 2016. Disponível em: DOI:10.20959/wjpps201610-7752

DOI, Y.; ICHIHARA, T.; HAGIWARA, A.; IMAI, N.; TAMANO, S.; ORIKOSHI, H.; OGASAWARA, K.; SASAKI, Y.; NAKAMURA, M.; SHIRAI, T. A ninety-day oral toxicity study of a new type of processed gum arabic, from *Acacia tree* (*Acacia senegal*) exudates, in F344 rats. **Food and chemical toxicology**, v. 44, n. 4, p. 560-566, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16256256/>

DUBOIS, M.; GILLES, K. A.; HAMILTON, J. K.; REBERS, P. A.; SMITH, F. Colorimetric Method for Determination of Sugars and Related Substances. **Analytical Chemistry**, vol. 28, n. 3, pp. 350–356, 1956. Disponível em: doi:10.1021/ac60111a017

DUNNE, C.; DOLAN, B.; CLYNE, M. Factors that mediate colonization of the human stomach by *Helicobacter pylori*. **World Journal of Gastroenterology**, vol. 20, n. 19, pp. 5610–5624, 2014. Disponível em: doi:10.3748/wjg.v20.i19.5610

EL-SHIEKH, RIHAM R.A.; SALAMA, A.; AL-MOKADDEM, A. K.; ABDEL-SATTAR, E. a.; et al. Gastroprotective effect of mucilage fraction from *Solenostemma argel* via cytoprotection and attenuation of oxidative stress, inflammation and apoptosis. **Journal of Herbmед Pharmacology**, v. 10, n. 2, p. 232-240, 2021. Disponível em: <http://herbmedpharmacol.com/Article/jhp-36816>

EMA. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. **European Union (EU) herbal monographs**. Amsterdam, 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc>

FERNANDES, D. C. R.; NORMAN, A. J. Drug-induced gastrointestinal disorders. **Medicine**, vol. 47, n. 5, pp. 301–308, 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.mpmed.2019.02.010

FERNANDES, F. H. A.; BATISTA, R. S. A.; MEDEIROS, F. D.; SANTOS, F. S.; MEDEIROS, A. C. D. Development of a rapid and simple HPLC-UV method for determination of gallic acid in *Schinopsis brasiliensis*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, vol. 25, n. 3, pp. 208–211, 2015. Disponível em: doi:10.1016/j.bjfp.2015.05.006

FULGA, S; PELIN, A; GHICIUC, C; LUPUȘORU, E.P. Particularities of experimental models used to induce gastric ulcer. **ARS MEDICA TOMITANA**, v. 25, n. 4, p. 179-184, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2478/arsm-2019-0035>

GADEKAR, R.; SINGOUR, P. K.; CHAURASIYA, P. K.; PAWAR, R. S.; PATIL, U. K. A potential of some medicinal plants as antiulcer agents. **Pharmacognosy Review**, vol. 4, n. 8, pp. 136–146, 2010. Disponível em: doi:10.4103/0973-7847.70906

GAWKOWSKA, D.; CYBULSKA, J.; ZDUNEK, A. Structure-Related Gelling of Pectins and Linking with Other Natural Compounds: A Review. **Polymers (Basel)**, vol. 10, n. 7, e762, 2018. Disponível em: doi:10.3390/polym10070762

GIRI, T. K.; PURE, S.; TRIPATHI, D. K. Synthesis of graft copolymers of acrylamide for locust bean gum using microwave energy: swelling behavior, flocculation characteristics and acute toxicity study. **Polímeros**, v. 25, p. 168-174, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/po/a/PCCnGFnM6rpwLJ9SKXr8nxt/?format=pdf&lang=en>

GLINSKY, V. V.; RAZ, A. Modified citrus pectin anti-metastatic properties: one bullet, multiple targets. **Carbohydrate Research**, vol. 344, n. 14, pp. 1788–1791, 2009. doi:10.1016/j.carres.2008.08.038

GODOI, A.M.; FACCIN-GALHARDI, L.C.; RECHENCHOSKI, D.Z.; ARRUDA, T.B.M.G.; CUNHA, A.P.; de ALMEIDA, R.R., et al. DE GODOI, A. M. et al. Structural characterization and antiviral activity of pectin isolated from *Inga* spp. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 139, p. 925–931, out. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813019304374>

GOYAL, A.; AHMED, S.; SHARMA, K.; GUPTA, V.; BULE, P.; ALVES, V. D.; FONTES, C. M. G. A.; NAJMUDIN, S. Molecular determinants of substrate specificity revealed by the structure of *Clostridium thermocellum* arabinofuranosidase 43A from glycosyl hydrolase family 43 subfamily 16. **Acta Crystallographica Section D: Structural Biology**, vol. 72, n. 12, pp. 1281–1289, 2016. Disponível em: doi:10.1107/S205979831601737X

GROMAN, E. V; ENRIQUEZ, P. M; JUNG, C; JOSEPHSON, L. Arabinogalactan for hepatic drug delivery. **Bioconjugate chemistry**, v. 5, n. 6, p. 547-556, 1994. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bc00030a010>

GUO, M.; YU, H.; MENG, M.; WANG, C.GUO, Mingzhu et al. Research on the structural characteristics of a novel Chinese Iron Yam polysaccharide and its gastroprotection mechanism against ethanol-induced gastric mucosal lesion in a BALB/c mouse model. **Food & function**, v. 11, n. 7, p. 6054-6065, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558848/>

GUPTA, V. K; GNANARAJAN, G; KOTHİYAL, P. A review article on colonic targeted drug delivery system. **The pharma innovation**, v. 1, n. 7, 2012. Disponível em: [https://www.thepharmajournal.com/vol1Issue7/Issue\\_sept\\_2012/3.3.pdf](https://www.thepharmajournal.com/vol1Issue7/Issue_sept_2012/3.3.pdf)

GYEDU-AKOTO, E. et al. Quality estimation of cashew gum in the production of chocolate pebbles. **African Journal of Food Science**, v. 2, n. 5, p. 16-20, 2008.

HABER, P. S.; KORTT, N. C. Alcohol use disorder and the gut. **Addiction**, vol. 116, n. 3, pp. 658–667, 2021. Disponível em: doi:10.1111/add.15147

HARSHA MYSORE RAJAGOPALM.R.; SRIKANTA BELAGIHALLI MANJEGOWDA, S. B.; CHANDRAPRAKASH SERKAD, C.; SHYLAJA MALLAIAH DHARMESH, S. M. A modified pectic polysaccharide from turmeric (*Curcuma longa*) with antiulcer effects via anti-secretory, mucoprotective and IL–10 mediated anti-inflammatory mechanisms, **International Journal of Biological Macromolecules**, Volume 118, Part A, 2018, Pages P. 864-880, ISSN 0141-8130, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29924982/>

HARSHA, Mysore R.; PRAKASH, Serkad V. Chandra; DHARMESH, Shylaja M. Modified pectic polysaccharide from turmeric (*Curcuma longa*): A potent dietary component against gastric ulcer. **Carbohydrate polymers**, v. 138, p. 143-155, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26794747/>

HARUNA, S.; ALIYU, B. S.; BALA, A. Plant gum exudates (Karau) and mucilages, their biological sources, properties, uses and potential applications: A review. **Bayero Journal of Pure and Applied Sciences**, vol. 9, n. 2, pp. 159–165, 2016. Disponível em: doi:10.4314/bajopas.v9i2.30

HARUNA, S; ALIYU, B, S; BALA, A. Plant gum exudates (Karau) and mucilages, their biological sources, properties, uses and potential applications: A review. **Bayero Journal of Pure and Applied Sciences**, v. 9, n. 2, p. 159-165, 2016. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/bajopas/article/view/152027>

HE, H.; WANG, L.; MA, Y.; YANG, Y.; LV, Y.; ZHANG, Z.; QI, J.; DONG, X.; ZHAO, W.; LU, Y.; WU, W. The biological fate of orally administered mPEG-PDLLA polymeric micelles. **Journal of Controlled Release**, v. 327, p. 725-736, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946874/>

HISAMUDDIN, N.; MOSSADEQ, W. M. S.; SULAIMAN, M. R.; ABAS, F.; LEONG, S. W.; KAMARUDIN, N.; ONG, H. M.; AZMI, A. F. A.; AYUMI, R. R.; TALIB, M. Anti-Edematogenic and Anti-Granuloma Activity of a Synthetic Curcuminoid Analog, 5-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3-hydroxy-1-(2-hydroxyphenyl)penta-2,4-dien-1-one, in Mouse Models of Inflammation. **Molecules**, vol. 24, n. 14, e2614, 2019. doi:10.3390/molecules24142614

HOUBEN, K; JOLIE R.P; FRAEYE I; HENDRICKX M.E. Comparative study of the cell wall composition of broccoli, carrot, and tomato: structural characterization of the extractable pectins and hemicelluloses. **Carbohydr Res.** 2011 Jul 1;346(9):1105-11. doi: 10.1016/j.carres.2011.04.014. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21536260

HSU, M.; SAFADI, A. O.; LUI, F. Physiology, Stomach. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535425/>

HU, J. L., NIE, S. P., MIN, F. F., & XIE, M. Y. Artificial simulated saliva, gastric and intestinal digestion of polysaccharide from the seeds of *Plantago asiatica* L. **Carbohydrate polymers**, v. 92, n. 2, p. 1143-1150, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23399139/>

HUANG, S.; HAIYAN Y, WENQUN, L.; LIU, X.; ZHANG X.; DAXIONG X.; LUO, S. ET al. Polygonatum sibiricum polysaccharides protect against MPP-induced neurotoxicity via the Akt/mTOR and Nrf2 pathways. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2021, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/8843899>

HUNTER, R. J. **Zeta potential in colloid science: principles and applications**, 3<sup>a</sup> ed. Nova Iorque: Academic Press, 1988

IDRIS, O. H. M.; WILLIAMS, P. A.; PHILLIPS, G. O. Characterisation of gum from Acacia senegal trees of different age and location using multidetection gel permeation chromatography. **Food hydrocolloids**, v. 12, n. 4, p. 379-388, 1998. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X98000587>

IDRIS, S.; MISHRA, A.; KHUSHTAR, M. Phytochemical Estimation and Therapeutic Amelioration of Aesculus hippocastanum L. Seeds Ethanolic Extract in Gastric Ulcer in Rats Possibly by Inhibiting Prostaglandin Synthesis. **Chin. J. Integr. Med.** 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11655-023-3734-9>

ISLAM, N.U.; AMIN, R.; SHAHID, M.; AMIN, M.; ZAIB, S.; IQBAL, J. A multi-target therapeutic potential of Prunus domestica gum stabilized nanoparticles exhibited prospective anticancer, antibacterial, urease-inhibition, anti-inflammatory and analgesic properties. **BMC Complement Altern Med.** 2017 May 23; 17(1):276. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1791-3>.

JEONG, H.K.; LEE, D; KIM, HP; BAEK, S-H. Structure analysis and antioxidant activities of an amylopectin-type polysaccharide isolated from dried fruits of Terminalia chebula. **Carbohydr Polym** 211:100–108, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.01.097>

JING, Y.; GAO, Y.; WANG, W.; CHENG, Y.; LUP, M.A. C.; ZHANG, Y. Optimization of the extraction of polysaccharides from tobacco waste and their biological activities. **Int J Biol Macromol.** 2016 Disponível em: doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.05.069

JONKER, D.; FOWLER, P.; ALBERS, R.; TZOUMAKI, M. V.; HOF, K. H. V.; APARICIO-VERGARA, M. JONKER, D. et al. Safety assessment of rhamnogalacturonan-enriched carrot pectin fraction: 90-day oral toxicity study in rats and in vitro genotoxicity studies. **Food and Chemical Toxicology**, v. 139, p. 111243, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691520301319>

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013

KACURAKOVA, M. et al. FT-IR study of plant cell wall model compounds: pectic polysaccharides and hemicelluloses. **Carbohydrate polymers**, v. 43, n. 2, p. 195-203, 2000.

KARADAG, A., DOGAN, K., PELVAN, E., TAS, A., EKLIOGLU, O. A., AKSU, S., & ALASALVAR, C. KARADAG, AYSE ET AL.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activities, functional properties, and safety of green tea polysaccharides as a potential source of dietary supplement. **Journal of Food Bioactives**, v. 3, p. 124-132, 2018. Disponível em: <http://www.isnff-jfb.com/index.php/JFB/article/view/37>

KELLY, G.S. Larch arabinogalactan: clinical relevance of a novel immune-enhancing polysaccharide. **Altern Med Rev.** 1999 Apr;4(2):96-103. PMID: 10231609. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10231609/>

KHAN, M. S. A.; KHUNDMIRI, S. U. K.; KHUNDMIRI, S. R.; AL-SANEA, M. M.; MOK, P. L. Fruit-Derived Polysaccharides and Terpenoids: Recent Update on the Gastroprotective Effects and Mechanisms. **Frontiers in Pharmacology**, vol. 9, e569, 2018. Disponível em: [doi:10.3389/fphar.2018.00569](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00569)

KHAWAJA, M.; THAKKER, J.; KHERALLAH, R.; KITAKAZE, M.; JNEID, H.; ANGIOLILLO, D.; BIRNBAUM, Y. Antacid Therapy in Coronary Artery Disease and Heart Failure: Proton Pump Inhibitors vs. H<sub>2</sub> Receptor Blockers. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, *in press*, 2022. Disponível em: [doi:10.1007/s10557-022-07358-4](https://doi.org/10.1007/s10557-022-07358-4)

KIM, M.; KIM, S. R.; PARK, J.; MUN, S. H.; KWAK, M.; KO, H. J.; BAEK, S. H. KIM, MINYEONG ET AL. Structure and antiviral activity of a pectic polysaccharide from the root of *Sanguisorba officinalis* against enterovirus 71 in vitro/vivo. **Carbohydrate Polymers**, v. 281, p. 119057, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35074124/>

KITTEL, B.; RUEHL-FEHLERT, C.; MORAWIETZ, G.; KLAPWIJK, J.; ELWELL, M.R.; LENZ, B.; O'SULLIVAN, M.G.; ROTH, D.R., Wadsworth PF (2004) Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice - Part 2. **Exp Toxicol Pathol** 55: 413–431 . Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15384248/>

KORA, A. J. Exudate Tree Gums: Properties and Applications. In: INAMUDDIN et al. (orgs.) **Polysaccharides: Properties and Applications**. Nova Jersey: Wiley, 2021

KUDARAVALLI, P.; JOHN, S. Sucralfate. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551527/>

KUMAR, R.; PATIL, M. B., ; PATIL, S. R., ; & PASCHAPUR, M. S. Evaluation of *Anacardium occidentale* gum as gelling agent in aceclofenac gel. **International Journal of PharmTech Research**, v. 1, n. 3, p. 695-704, 2009. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Evaluation-of-Anacardium-occidentale-gum-as-gelling-Kumar-Patil/2e228be9206bf07db3a590e2058719ee8eb6c02b>

KUMAR, S.; SINGH, R. K.; BHARDWAJ, T. R. Therapeutic role of nitric oxide as emerging molecule. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 85, p. 182-201, 2017 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940398/>

KUNA, L.; JAKAB, J.; SMOLIC, R.; RAGUZ-LUCIC, N.; VCEV, A.; SMOLIC, M. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. **Journal of Clinical Medicine**, vol. 8, n. 2, e179, 2019. Disponível em: [doi:10.3390/jcm8020179](https://doi.org/10.3390/jcm8020179)

KWON, Y.-J.; SON, D.-H.; CHUNG, T.-H.; LEE, Y.-J. A Review of the Pharmacological Efficacy and Safety of Licorice Root from Corroborative Clinical Trial Findings. **Journal of Medicinal Food**, vol. 23, n. 1, pp. 12–20, 2020. Disponível em: [doi:10.1089/jmf.2019.4459](https://doi.org/10.1089/jmf.2019.4459)

KYOMUGASHO, C.; CHRISTIAENS, S.; SHPIGELMAN, A.; LOEY, CA. M. Y.; HENDRICKX, M. E.. FT-IR spectroscopy, a reliable method for routine analysis of the degree

of methylesterification of pectin in different fruit-and vegetable-based matrices. **Food Chemistry**, v. 176, p. 82-90, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25624209/>

LANAS, A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. **Arthritis research & therapy**, v. 10, n. 2, p. 1-6, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2582807/>

LANAS, A.; CHAN, F. K. L. Peptic ulcer disease. **The Lancet**, vol. 390, n. 10094, pp. 613–624, 2017. Disponível em: doi:10.1016/S0140-6736(16)32404-7

LEWIS, J. R. Carbenoxolone Sodium in the Treatment of Peptic Ulcer: A Review. **JAMA**, vol. 229, n. 4, pp. 460–462, 1974. Disponível em: doi:10.1001/jama.1974.03230420072036

LI, H. ; XIE, W. ; QIAO, X. ; CUI, H. ; YANG, X. ; XUE, C. LI, Hongyan et al. Structural characterization of arabinogalactan extracted from *Ixeris chinensis* (Thunb.) Nakai and its immunomodulatory effect on RAW264. 7 macrophages. **International journal of biological macromolecules**, v. 143, p. 977-983, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734370/>

LI, N.; YANG, F.; SU, J.; SHI, S.; ORDAZ-ORTIZ, J. J.; CHENG, X.; XIONG, S.; XU, Y.; WU, J.; WANG, H.; WANG, S.LI, Ning et al. Structure characterization of an arabinogalactan from *Cynanchum atratum* and its immune stimulatory activity on RAW264. 7 cells. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 194, p. 163-171, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861274/>

LAÇOS. Intérprete: Nando Reis e Ana Vielela. Compositor: Gabriel Moura. São Paulo: Musikeria, 2021. Disponível em: <https://www.musickeria.com.br/project/lacos/>.

LIAN, Y. Z.; LIN, I. H.; YANG, Y. C.; CHAO, J. C. LIAN, YU ZHI ET AL. Gastroprotective effect of *Lycium barbarum* polysaccharides and C-phycocyanin in rats with ethanol-induced gastric ulcer. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 165, p. 1519-1528, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058973/>

LICÁ, I. C. L.; SOARES, A. M. S.; MESQUITA, L. S. S.; MALIK, S. Biological properties and pharmacological potential of plant exudates. **Food Research International**, vol. 105, pp. 1039–1053, 2018. Disponível em: doi:10.1016/j.foodres.2017.11.051

LIMA-SARAIVA, S.; OLIVEIRA, F.; JUNIOR, R.; ARAÚJO, C.; OLIVEIRA, A.; PACHECO, A.; ROLIM, L.; AMORIM, E.; CÉSAR, F.; ALMEIDA, J. Chemical Analysis and Evaluation of Antioxidant, Antimicrobial, and Photoprotective Activities of *Schinopsis brasiliensis* Engl. (Anacardiaceae). **The Scientific World Journal**, vol. 2017, e1713921, 2017. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2017/1713921/>

LINHARES, L. P. M. B.; PEREIRA, B. V. N.; DANTAS, M. K. G.; BEZERRA, W. M. S.; VIANA-MARQUES, D. A.; DE LIMA, L. R. A.; SETTE-DE-SOUZA, P. H. *Schinopsis brasiliensis* Engler—Phytochemical Properties, Biological Activities, and Ethnomedicinal Use: A Scoping Review. **Pharmaceuticals**, vol. 15, n. 8, e1028, 2022. Disponível em: doi:10.3390/ph15081028

LIU, J.; WANG, F.; LUO, H.; LIU, A.; LI, K.; LI, C.; JIANG, Y. Protective effect of butyrate against ethanol-induced gastric ulcers in mice by promoting the anti-inflammatory, anti-oxidant

and mucosal defense mechanisms. **International immunopharmacology**, v. 30, p. 179-187, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26604089/>

LIU, L., FISHMAN, M. L., HICKS, K. B., & KENDE, M. Interaction of various pectin formulations with porcine colonic tissues. **Biomaterials**, v. 26, n. 29, p. 5907-5916, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15949556/>

LIU, Y.; SUI, D.; FU, W.; SUN, L.; LI, Y.; YU, P.; YU, X.; ZHOUB, Y.; XU, H. Protective effects of polysaccharides from *Panax ginseng* on acute gastric ulcers induced by ethanol in rats. **FOOD & FUNCTION**, v. 12, n. 6, p. 2741-2749, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/D0FO02947E>

LODATO, F.; AZZAROLI, F.; TURCO, L.; MAZZELLA, N.; BUONFIGLIOLI, F.; ZOLI, M.; MAZZELLA, G. Adverse effects of proton pump inhibitors. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, vol. 24, n. 2, pp. 193–201, 2010. Disponível em: [doi:10.1016/j.bpg.2009.11.004](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.11.004)

LÓPEZ, L.; VILLALBA, R. An assessment of *Schinopsis brasiliensis* Engler (Anacardiaceae) for dendroclimatological applications in the tropical Cerrado and Chaco forests, Bolivia. **Dendrochronologia**, vol. 40, pp. 85–92, 2016. Disponível em: [doi:10.1016/j.dendro.2016.07.002](https://doi.org/10.1016/j.dendro.2016.07.002)

LUO, J. H.; ZOU, W. S.; LI, J.; LIU, W.; HUANG, J.; WU, H. W.; SHEN, J. L.; LI, F.; YUAN, J. S.; TAO, A. K.; GONG, L.; ZHANG, J.; WANG, X. Y. Untargeted serum and liver metabolomics analyses reveal the gastroprotective effect of polysaccharide from *Evodiae fructus* on ethanol-induced gastric ulcer in mice. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 232, p. 123481, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8319003/>

LUO, Z.; WANG, L.; ZHOU, P.; FENG, R.; LI, X. Effect of in vitro simulated gastrointestinal digestion on structural characteristics and anti-proliferative activities of the polysaccharides from the shells of *Juglans regia* L. **Food and Chemical Toxicology**, v. 150, p. 112100, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112100>

LUZ, L. R.; PORTO, D. D.; CASTRO, C. B.; SILVA, M. F. S.; ALVES FILHO, E. G.; CANUTO, K. M.; BRITO, E. S.; BECKER, H.; PESSOA, C. O.; ZOCCOLO, G. J. Metabolomic profile of *Schinopsis brasiliensis* via UPLC-QTOF-MS for identification of biomarkers and evaluation of its cytotoxic potential. **Journal of Chromatography B**, vol. 1099, pp. 97–109, 2018. Disponível em: [doi:10.1016/j.jchromb.2018.09.019](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.09.019)

MA, S.; WU, Q.; ZHAO, Z.; XIONG, J.; NIU, J.; LIU, C.; LIU, T.; CHAI, Y.; QU, X.; MA, Z.; ZHANG, L.; PU, X. Mechanisms of *Dendrobium officinale* polysaccharides in repairing gastric mucosal injuries based on mitogen-activated protein kinases (MAPK) signaling pathway. **Bioengineered**, v. 13, n. 1, p. 71-82, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8805811/>

MADJO, K. K. Y.; MBIANTCHA, M.; FAGNI, L. Z. N.; MATAH MARTHE, V. M.; NGOUFACK, E. A.; TSAFACK, G. E.; DJUICHOU NGUEMNANG, S. F.; ADJOUZEM, C. F.; ATEUFACK, G. YACINE KARELLE, Madjo Kouam et al. Gastro-protective effects and anti-*Helicobacter pylori* activities of the aqueous and methanol extracts of the stem-back of

*Nuclea pobeguunii* (Rubiaceae). **Advances in Traditional Medicine**, p. 1-20, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37382892/>

MAGALHÃES, K. N.; GUARNIZ, W. A. S.; SÁ, K. M.; FREIRE, A. B.; MONTEIRO, M. P.; NOJOSA, R. T.; BIESKI, I. G. C. CUSTÓDIO, J. B.; BALOGUN, S. O.; BANDEIRA, M. A. M. Medicinal plants of the Caatinga, northeastern Brazil: Ethnopharmacopeia (1980-1990) of the late professor Francisco José de Abreu Matos. **Journal of Ethnopharmacology**, vol. 237, pp. 314–353, 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.jep.2019.03.032

MANJEGOWDA, S. B.; RAJAGOPAL, H. M.; DHARMESH, S. M. Polysaccharide of black cumin (*Nigella sativa*) modulates molecular signaling cascade of gastric ulcer pathogenesis. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 101, pp. 823–836, 2017. Disponível em: doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.03.093

MARIA-FERREIRA, D.; da SILVA, L. M.; MENDES, D. A.; CABRINI, D. de A.; NASCIMENTO, A. M.; IACOMINI, M.; CIPRIANI, T. R.; SANTOS, A. R.; WERNER, M. F.; BAGGIO, C. H. MARIA-FERREIRA, DANIELE ET al. Rhamnogalacturonan from *Acmella oleracea* (L.) RK Jansen: gastroprotective and ulcer healing properties in rats. **PLoS One**, v. 9, n. 1, p. e84762, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3885607/>

MARIA-FERREIRA, D.; DARTORA, N.; DA SILVA, L. M.; PEREIRA, I. T.; DE SOUZA, L. M.; RITTER, D. S.; IACOMINI, M.; WERNER, M. F.; SASSAKI, G. L.; BAGGIO, C. H. MARIA-FERREIRA, Daniele et al. Chemical and biological characterization of polysaccharides isolated from *Ilex paraguariensis* A. St.-Hil. **International journal of biological macromolecules**, v. 59, p. 125-133, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23603080/>

MAXWELL, E. G.; BELSHAW, N. J.; WALDRON, K. W.; MORRIS, V. J. Pectin – An emerging new bioactive food polysaccharide. **Trends in Food Science & Technology**, vol. 24, n. 2, pp. 64–73, 2012. Disponível em: doi:10.1016/j.tifs.2011.11.002

MELDRUM, Oliver W. et al. Mucoadhesive functionality of cell wall structures from fruits and grains: Electrostatic and polymer network interactions mediated by soluble dietary polysaccharides. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 15794, 2017

MELLINGER-SILVA, C.; SIMAS-TOSIN, F. F.; SCHIAVINI, D. N.; WERNER, M. F.; BAGGIO, C. H.; PEREIRA, I. T.; SILVA, L. M.; GORIN, P. A. J.; IACOMINI, M. Isolation of a gastroprotective arabinoxylan from sugarcane bagasse. **Bioresource Technology**, vol. 102, pp. 10524–10528, 2011. Disponível em: doi:10.1016/j.biortech.2011.08.107

MENCHICCHI, B.; FUENZALIDA, J. P.; HENSEL, A.; SWAMY, M. J.; DAVID, L.; ROCHAS, C.; GOYCOOLEA, F. M. MENCHICCHI, B. ET AL. Biophysical analysis of the molecular interactions between polysaccharides and mucin. **Biomacromolecules**, v. 16, n. 3, p. 924-935, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25630032/>

MIERCZYŃSKA, J.; CYBULSKA, J.; SOLOWIEJ, B.; ZDUNEK, A. Effect of Ca<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> on rheological properties of new food matrix made of modified cell wall polysaccharides from apple. **Carbohydrate Polymers**, vol. 133, pp. 547–555, 2015. Disponível em: doi:10.1016/j.carbpol.2015.07.046

MOGNI, V. Y.; PRADO, D. E.; OAKLEY, L. J. **Current Opinion in Plant Biology**, vol. 11, n. 3, p. 266–277, 2008. Disponível em: doi:10.1016/j.pbi.2008.03.006

MORAIS, T. C.; PINTO, N. B.; CARVALHO, K. M. M. B.; RIOS, J. B.; RICARDO, N. M. P. S.; TREVISAN, M. T. S.; RAO, V. S.; SANTOS, F. A. Protective effect of anacardic acids from cashew (*Anacardium occidentale*) on ethanol-induced gastric damage in mice, **Chemico-Biological Interactions**, vol. 183 (1), p. 264-269, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.10.008>

MORAWIETZ G, RUEHL-FEHLERT C, KITTEL B, BUBE A, KEANE K, HALM S, HEUSER A, Hellmann J (2004) Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice - Part 3. **Exp Toxicol Pathol** 55: 433–449.2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15384249/>

MORRIS, V. J., BELSHAW, N. J., WALDRON, K. W., & MAXWELL, E. G. The bioactivity of modified pectin fragments. **Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre**, v. 1, n. 1, p. 21-37, 2013. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/257745023\\_The\\_bioactivity\\_of\\_modified\\_pectin\\_fragments](https://www.researchgate.net/publication/257745023_The_bioactivity_of_modified_pectin_fragments)

MSHELIA, H.S.; KARUMI, Y.; DIBAL, N.I. Therapeutic effect of *Momordica balsamina* leaf extract on ethanol-induced gastric ulcer in Wistar rats. **Annals of Research Hospitals**, vol. 1, n. 4, pp. 1–5, 2017. Disponível em: doi:10.21037/arh.2017.04.03

MUHIDINOV, Z.; TESHAEV, K.; JONMURODOV, A.; KHALIKOV, D.; FISHMAN, M. MUHIDINOV, Zayniddin et al. Physico-Chemical Characterization of Pectic Polysaccharides from Various Sources Obtained by Steam Assisted Flash Extraction (SAFE). In: **Macromolecular Symposia**. Weinheim: WILEY-VCH Verlag, 2012. p. 142-148. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/masy.201100108>

MURTHY, H. N. Gums, Resins and Latexes of Plant Origin: Chemistry, Biological Activities and Uses. Cham: Springer, 2021

NAGEL, D. S.; SHIELDS, H. M. Farmacologia Integrativa da Inflamação: Doença Ulcerosa Péptica. In: GOLAN, D. E.; TAHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**, 3. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. Disponível em: <https://doceru.com/doc/s51c8xe>

NAGY L, NAGATA M, SZABO S. Protein and non-protein sulfhydryls and disulfides in gastric mucosa and liver after gastrotoxic chemicals and sucralfate: possible new targets of pharmacologic agents. **World J Gastroenterol**. Apr 14;13(14):2053-60. PMID: 17465447; PMCID: PMC4319124. 2007. Disponível em: doi: 10.3748/wjg.v13.i14.2053

NASCIMENTO, A. M.; MARIA-FERREIRA, D.; de SOUZA, E. F.; de SOUZA, L. M.; SASSAKI, G. L.; IACOMINI, M.; DE P WERNER, M. F.; CIPRIANI, T. R. NASCIMENTO, A. M. et al. Gastroprotective effect and chemical characterization of a polysaccharide fraction from leaves of *Croton cajucara*. **International journal of biological macromolecules**, v. 95, p. 153-159, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27864055/>

NERGARD, C. S.; DIALLO, D.; INNGJERDINGEN, K.; MICHAELSEN, T. E.; MATSUMOTO, T.; KIYOHARA, H.; YAMADA, H.; PAULSEN, B. S. NERGARD, Cecilie Sogn et al. Medicinal use of *Cochlospermum tinctorium* in Mali: anti-ulcer-, radical

scavenging-and immunomodulating activities of polymers in the aqueous extract of the roots. **Journal of ethnopharmacology**, v. 96, n. 1-2, p. 255-269, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15588678/>

NIU, W.; CHEN, X.; XU, R.; DONG, H.; YANG, F.; WNAG, Y.; ZHANG, Z.; JU, J. Polysaccharides from natural resources exhibit great potential in the treatment of ulcerative colitis: A review. **Carbohydrate Polymers**, vol. 254, e117189, 2021. Disponível em: doi:10.1016/j.carbpol.2020.117189

NOREEN, A; NAZLI, Z. I; AKRAM, J; RASUL, I; MANSHA, A; YAQOOB, N; IQBAL, R; TABASUM, S; ZUBER, M; & ZIA, K. M. Pectins functionalized biomaterials; a new viable approach for biomedical applications: A review. **International journal of biological macromolecules**, v. 101, p. 254-272, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28300586/>

OECD, Teste nº 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents, **OECD Guidelines for Testing of Chemicals**. Section 4, 2008. Disponível em [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-407-repeated-dose-28-day-oral-toxicity-study-in-rodents\\_9789264070684-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-407-repeated-dose-28-day-oral-toxicity-study-in-rodents_9789264070684-en)

OECD, Teste nº 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure, **OECD Guidelines for Testing of Chemicals**. Section 4, 2022. Disponível em: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-425-acute-oral-toxicity-up-and-down-procedure\\_9789264071049-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-425-acute-oral-toxicity-up-and-down-procedure_9789264071049-en)

OGIHARA, YoshiyasuY.; OKABE, Susumu. Mechanism by which indomethacin delays gastric ulcer healing in the rat: inhibited contraction of the ulcer base. **The Japanese Journal of Pharmacology**, v. 61, n. 2, p. 123-131, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8459649/>

OHKAWA, Hiroshi; OHISHI, Nobuko; YAGI, Kunio. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical biochemistry**, v. 95, n. 2, p. 351-358, 1979. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36810/>

OKABE, s.; TAKEUCHI, k.; NAKAMURA, k.; TAKAGI, k.Susumu et al. Pathogenesis of gastric lesions induced by aspirin in the pylorus-ligated rat. **The Japanese Journal of Pharmacology**, v. 24, n. 3, p. 363-371, 1974. Disponível em: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs1951/24/3/24\\_3\\_363/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs1951/24/3/24_3_363/_article/-char/ja/)

OLIVEIRA, A. F. de; CARVALHO, J. R. de; COSTA, M. de F. dos S; LOBATO, L. C. da P; SILVA, R. S. da S; JOYCE, M. de A. Estimativa da prevalência e da mortalidade por complicações da úlcera péptica, Brasil, 2008: uma proposta metodológica. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 145-154, 2015. Disponível em <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742015000100016&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742015000100016&lng=pt&nrm=iso)>

OLIVEIRA, A. F.; LUZ, B. B.; WERNER, M. F. P.; IACOMINI, M.; CORDEIRO, L. M. C.; CIPRIANI, T. R. Gastroprotective activity of a pectic polysaccharide fraction obtained from infusion of *Sedum dendroideum* leaves. **Phytomedicine**, vol. 41, pp. 7–12, 2018. Disponível em:doi:10.1016/j.phymed.2018.01.015

Pak, U., Cheng, H., Liu, X., Wang, Y., Ho, C., Ri, H., ... & Yu, H. (2023). Structural characterization and anti-oxidation activity of pectic polysaccharides from *Swertia mileensis*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 125896.

PANTALEAO, S. M.; SANTOS, J. A.; LINACHER, T.; SANTOS, C. C. S.; ESTEVAM, C. S.; COSTA, N. C. Genotoxicity assessment of *Schinopsis brasiliensis* Engl. (Sapindales: Anacardiaceae) in somatic cells of *Drosophila melanogaster* (Meigen, 1830) (Diptera: Drosophilidae). **Brazilian Journal of Biological Sciences**, v. 5, n. 10, pp. 471–479, 2018. doi:10.21472/bjbs.051023

PARVARDEH, S.; NIAPOOR, M.; NASSIRI, A.S.L.; HOSSEINZADEH, H PARVARDEH, S. et al. Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Pistacia Vera* L. gum extract in mice and rat. **Journal of Medicinal Plants**, v. 1, n. 4, p. 58-67, 2002. Disponível em: <https://jmp.ir/article-1-797-en.html>

PAWLACZYK, I.; LEWIK-TSIRIGOTIS, M.; CAPEK, P.; MATULOVÁ, M.; SASINKOVÁ, V.; DĄBROWSKI, P.; WITKIEWICZ, W.; GANCARZ, R. PAWLACZYK, IZABELA ET al. Effects of extraction condition on structural features and anticoagulant activity of *F. vesca* L. conjugates. **Carbohydrate polymers**, v. 92, n. 1, p. 741-750, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23218362/>

POPOV, S. V.; OVODOVA, R. G.; GOLOVCHENKO, V. V.; KHRAMOVA, D. S.; MARKOV, P. A.; SMIRNOV, V. V.; SHASHKOV, A. S.; OVODOV, Y. S. Pectic polysaccharides of the fresh plum *Prunus domestica* L. isolated with a simulated gastric fluid and their anti-inflammatory and antioxidant activities. **Food chemistry**, v. 143, p. 106-113, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24054219/>

PRASAD, M. A.; FRIEDMAN, L. S. Peptic ulcer disease. *Sitaraman Friedman's Essentials Gastroenterol*, v. 126, 2017.

PRASAD, M. A; FRIEDMAN, L. S; Peptic ulcer disease. **Sitaraman Friedman's Essentials Gastroenterol**, v. 126, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9781119235170.ch3>

PROCTOR, M. J.; DEANS, C. Complications of peptic ulcers. **Surgery (Oxford)**, v. 32, n. 11, p. 599-607, 2014. Disponível em: [https://www.scirp.org/\(S\(351jmbntv-nsjt1aadkpozje\)\)/reference/referencespapers.aspx?referenceid=1921122](https://www.scirp.org/(S(351jmbntv-nsjt1aadkpozje))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=1921122)

PROCTOR, M. J; DEANS, C. Complications of peptic ulcers. **Surgery (Oxford)**, v. 32, n. 11, p. 599-607, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2014.09.005>

RAFFATULLAH, S.; TARIQ, M.; AL-YAHYA, M. A.; MOSSA, J. S.; AGEEL, A. M.

RAISH, M.; AHMAD, A.; ANSARI, M. A.; ALKHARFY, K. M.; ALJENOABI, F. I.; JAN, B. L.; AL-MOHIZEA, A. M.; KHAN, A.; ALI, N. *Momordica charantia* polysaccharides ameliorate oxidative stress, inflammation, and apoptosis in ethanol-induced gastritis in mucosa through NF-κB signaling pathway inhibition. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 111, p. 193-199, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307809/>

REN, S.; CHEN, B.; MA, Z.; HU, X.; XIE, Y. *Polygonum hydropiper* extract attenuates ethanol-induced gastric damage through antioxidant and anti-inflammatory pathways.

**Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 54, p. e10841, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjmbr/a/TDcP3xjQ8gdwFgtJyDmXPmw/abstract/?lang=en>

RIBEIRO, D. A. I.; MACÊDO, D.G.I.; OLIVEIRA, L.G.S.I.; SARAIVA, M.E.I.; OLIVEIRA, S.F.I.; SOUZA, M.M.A.I.; MENEZES, I.R.A. Potencial terapêutico e uso de plantas medicinais em uma área de Caatinga no estado do Ceará, nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, vol. 16, n. 4, pp. 912–930, 2014. Disponível em: doi:10.1590/1983-084X/13\_059

RIBEIRO, F. O. S.; OLIVEIRA, F. C. E.; PESSOA, C.; DIAS, J. D. N.; ALBUQUERQUE, P.; SOUSA, E. D. S.; LIMA, S. G.; LIMA, L. R. M.; SOMBRA, V. G.; PAULA, R. C. M.; ALVES, E. H. P.; VASCONCELOS, D. F. P.; FONTENELE, D. D.; ILES, B.; MEDEIROS, J. V. R.; ARAÚJO, A. R.; DA SILVA, D. A.; LEITE, J. R. S. A RIBEIRO, F. O. S. ET AL. Lemon gum: Non-toxic arabinogalactan isolated from *Citrus × latifolia* with antiproliferative property against human prostate adenocarcinoma cells. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 232, p. 123058, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36669633/>

ROSENTHAL, F. R. T. **Goma de baraúna**. Rio de Janeiro: Ministério do Trabalho, Indústria e Comércio, 1950

RUEHL-FEHLERT, C.; KITTEL, B.; MORAWIETZ, G.; DESLEX, P.; KEENAN, C.; MAHRT, C. R.; NOLTE, T.; ROBINSON, M.; STUART, B. P.; DESCHL, U.; RITA Group; NACAD Group RUEHL-FEHLERT C. et al. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice - Part 1. **Exp Toxicol Pathol** v. 55, p.91–106. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14620530/>

SALAMA, S. M.; MARIOD, A. A. Gastroprotective Activity of Gum Arabic: A Review. In: Mariod, A. A. **Gum Arabic: Structure, Properties, Application and Economics**, pp. 305–312, Cambridge: Academic Press, 2018. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/324931499\\_Gastroprotective\\_Activity\\_of\\_Gum\\_Arabic\\_A\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/324931499_Gastroprotective_Activity_of_Gum_Arabic_A_Review)

SAMPAIO, T. P. D.; OSHIRO JUNIOR, J. A.; FONSECA, N. F.; MEDEIROS, A. C. D. Biological evaluation and compatibility study of oral mucoadhesive hydrogel formulations using *Schinopsis brasiliensis* Engler. extract and excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, vol. 148, pp. 141–158, 2023. Disponível em: doi:10.1007/s10973-022-11504-3

SÁNCHEZ-MENDOZA, M. E.; LÓPEZ-LORENZO, Y., CRUZ-ANTONIO, L., CRUZ-OSGUERA, A., GARCÍA-MACHORRO, J.; ARRIETA, J. Gastroprotective effect of juanislamin on ethanol-induced gastric lesions in rats: Role of prostaglandins, nitric oxide and sulfhydryl groups in the mechanism of action. **Molecules**, v. 25, n. 9, p. 2246, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32397642/>

SANTOS, C. C. S.; GUILHON, C. C.; MORENO, D. S. A.; ALVIANO, C. S.; ESTEVAM, C. S.; BLANK, A. F.; FERNANDES, P. D. Anti-inflammatory, antinociceptive and antioxidant properties of *Schinopsis brasiliensis* bark. **Journal of Ethnopharmacology**, vol. 213, pp. 176–182, 2018. Disponível em: doi:10.1016/j.jep.2017.11.012

SANTOS, F. A.; VIANA, A. F. S. C., NUNES, P. I. G., PORTELA, B. Y. M., ALVES, A. P. N. N., VIANA, D. A., CARVALHO, K. R., PEREIRA, R. C. A., RIBEIRO, P. R. V., ALVES-

FILHO, E. G., DE BRITO, E. S., SILVEIRA, E. R.; CANUTO, K. M. UPLC-QTOF-MS/MS-based metabolomic approach and gastroprotective effect of two chemotypes of *Egletes viscosa* (L.) less. against ethanol-induced gastric ulcer in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 309, p. 116348, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36894109/>

SATOH, K.; YOSHINO, J.; AKAMATSU, T.; ITOH, T.; KATO, M.; KAMADA, T.; TAKAGI, A.; CHIBA, T.; NOMURA, S.; MIZOKAMI, Y.; MURAKAMI, K.; SAKAMOTO, C.; HIRAISHI, H.; ICHINOSE, M.; UEMURA, N.; GOTO, H.; JOH, T.; MIWA, H.; SUGANO, K.; SHIMOSEGAWA, T. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. **Journal of Gastroenterology**, vol. 51, pp. 177–194, 2016. Disponível em: doi:10.1007/s00535-016-1166-4

SAX, M. J. Clinically Important Adverse Effects and Drug Interactions with H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists: An Update. **Pharmacotherapy**, vol. 7, n. 6P2, pp. 110S–115S, 1987. Disponível em: doi:10.1002/j.1875-9114.1987.tb03534.x

SCHUBERT, M. L. Functional anatomy and physiology of gastric secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**, vol. 31, n. 6, pp. 479–485, 2015. Disponível em: doi:10.1097/MOG.0000000000000213

SCOPARO, C. T.; SOUZA, L. M.; DARTORA, N.; SASSAKI, G. L.; SANTANA-FILHO, A. P.; WERNER, M. F.; BORATO, D. G.; BAGGIO, C. H.; IACOMINI, M. Chemical characterization of heteropolysaccharides from green and black teas (*Camellia sinensis*) and their anti-ulcer effect. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 86, p. 772-781, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.02.017>

SEIDI, F.; YAZDI, M. K.; JOUYANDEH, M.; HABIBZADEH, S.; MUNIR, M. T.; VAHABI, H.; BAGHERI, B.; RABIEE, N.; ZARRINTAJ, P.; SAEB, M. R. Crystalline polysaccharides: A review. **Carbohydrate Polymers**, vol. 275, e118624, 2022. Disponível em: doi:10.1016/j.carbpol.2021.118624

SEPULVEDA, B.; QUISPE, C.; SIMIRGIOTIS, M.; TORRES-BENÍTEZ, A.; REYES-ORTÍZ, J.; ARECHE, C.; GARCÍA-BELTRÁN, O. SEPULVEDA, Beatriz et al. Gastroprotective activity of synthetic coumarins: Role of endogenous prostaglandins, nitric oxide, non-protein sulfhydryls and vanilloid receptors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 23, p. 5732-5735, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27810240/>

SEYFRIED, M.; SOLDERA-SILVA, A.; BOVO, F.; STEVAN-HANCKE, F. R.; MAURER, J. B. B.; ZAWADZKI-BAGGIO, S. F. Pectinas de plantas medicinais: características estruturais e atividades imunomoduladoras. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, vol. 18, n. 1., pp. 201–214, 2016. Disponível em: doi:10.1590/1983-084X/15\_078

SHAH, A.; GANI, A.; AHMAD, M.; ASHWAR, B. A.; MASOODI, F. A.  $\beta$ -Glucan as an encapsulating agent: Effect on probiotic survival in simulated gastrointestinal tract. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 82, pp. 217–222, 2016. Disponível em: doi:10.1016/j.ijbiomac.2015.11.017

SHAY, H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration. **Gastroenterology**, v. 5, p. 43-61, 1945. Disponível em: <https://www.scienceopen.com/document?vid=f586278d-e053-4211-a626-39f3175f7ae7>

SHEN, Y; SUN, J; NIU, C; YU, D; CHEN, Z; CONG, W; GENG, F. Mechanistic evaluation of gastroprotective effects of Kangfuxin on ethanol-induced gastric ulcer in mice. **Chemico-Biological Interactions**, v. 273, p. 115-124, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.06.007>

SIDDIQUI, M. Z.; PRASAD, N; TEWARI, J. C. Physicochemical properties and toxicity test of *Prosopis juliflora* (Sw.) DC. and *Balanites aegyptiaca* Del gum exudates from Rajasthan. 2017. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/320977974\\_Physicochemical\\_properties\\_and\\_toxicity\\_test\\_of\\_Prosopis\\_juliflora\\_Sw\\_DC\\_and\\_Balanites\\_aegyptiaca\\_Del\\_gum\\_exudates\\_from\\_Rajasthan](https://www.researchgate.net/publication/320977974_Physicochemical_properties_and_toxicity_test_of_Prosopis_juliflora_Sw_DC_and_Balanites_aegyptiaca_Del_gum_exudates_from_Rajasthan)

SIKIRIC, P.; SEIWERTH, S.; GRABAREVIC, Z. The influence of a novel pentadecapeptide, BPC 157, on NG-nitro-L-arginine methylester and L-arginine effect on stomach mucosa integrity and blood pressure. **European Journal of Pharmacology**, v. 332, p. 23-33, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9298922/>

SILVA-LUZ, C.L.; PIRANI, J.R.; PELL, S.K.; MITCHELL, J.D. **Anacardiaceae in Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB4396>

SILVERSTEIN, R. M; WEBSTER, F. X; KIEMLE, D. J; BRYCE, D. L; Spectrometric identification of organic compounds, John Wiley & Sons, New York, 2005. Disponível em: <https://www.wiley.com/en-se/Spectrometric+Identification+of+Organic+Compounds,+8th+Edition-p-9780470616376>

SIMAS-TOSIN, F. F.; BARRAZA, R. R.; MARIA-FERREIRA, D. WERNER, M. F.; BAGGIO, C. H.; WAGNER, R.; SMIDERLE, F. R.; CARBONERO, E. R.; SASSAKI, G. L.; IACOMINI, M.; GORIN, P. A. Glucuronoarabinoxylan from coconut palm gum exudate: Chemical structure and gastroprotective effect. **Carbohydrate polymers**, v. 107, p. 65-71, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24702919/>

SOARES, P. A. G.; RIBEIRO, K. A.; VALENTE, A. P.; CAPILLE, N. V.; OLIVEIRA, S. N. M. C. G.; TOVAR, A. M. F.; PEREIRA, M. S.; VILANOVA, E.; MOURÃO, P. A. S. A unique fucosylated chondroitin sulfate type II with strikingly homogeneous and neatly distributed  $\alpha$ -fucose branches. **Glycobiology**, vol. 28, n. 8, pp. 565–579, 2018. Disponível em: [doi:10.1093/glycob/cwy048](https://doi.org/10.1093/glycob/cwy048)

SOUZA, M. P.; CERQUEIRA, M. A.; SOUZA, B. W. S.; TEIXEIRA, J. A.; PORTO, A. L. F.; VICENTE, A. A.; CARNEIRO-DA-CUNHA, M. G. Polysaccharide from *Anacardium occidentale* L. tree gum (Policaju) as a coating for Tommy Atkins mangoes. **Chemical Papers**, vol. 64, pp. 475–481, 2010. Disponível em: [doi:10.2478/s11696-010-0017-7](https://doi.org/10.2478/s11696-010-0017-7)

SRIKANTA, B. M.; SATHISHA, U. V.; DHARMESH, S. M. Alterations of matrix metalloproteinases, gastric mucin and prostaglandin E2 levels by pectic polysaccharide of swallow root (*Decalepis hamiltonii*) during ulcer healing. **Biochimie**, vol. 92, pp. 194–203, 2010. Disponível em: [doi:10.1016/j.biochi.2009.10.005](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2009.10.005)

SUZUKI, K.; OTA, H.; SASAGAWA, S.; SAKATANI, T.; FUJIKURA, T. SUZUKI, KAZUO ET AL. Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear

leukocytes. **Analytical biochemistry**, v. 132, n. 2, p. 345-352, 1983. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6312841/>

TALMADGE, K. W.; KEEGSTRA, K.; BAUER, W. D.; ALBERSHEIM, P. The Structure of Plant Cell Walls: I. The Macromolecular Components of the Walls of Suspension-cultured Sycamore Cells with a Detailed Analysis of the Pectic Polysaccharides. **Plant Physiology**, vol. 51, n. 1, pp. 158–173, 1973. Disponível em: doi:10.1104/pp.51.1.158

TAN, Y. C. et al. ACUTE AND SUBACUTE ORAL TOXICITY ASSESSMENT OF THE POLYSACCHARIDES EXTRACTED FROM CLINACANTHUS NUTANS LEAVES: A PRECLINICAL MODEL FOR DRUG SAFETY SCREENING. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**. 2023.

TANAKA, L. Y. A.; OLIVEIRA, A. J. B.; GONÇALVES, J. E.; CIPRIANI, T. R.; SOUZA, L. M.; MARQUES, M. C. A.; WERNER, M. F. P.; BAGGIO, C. H.; GORIN, P. A. J.; SASSAKI, G. L.; IACOMINI, M. TANAKA, Leonardo Yugo Abe et al. An arabinogalactan with anti-ulcer protective effects isolated from *Cereus peruvianus*. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, n. 3, p. 714-721, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861710004418>

TANG, W.; LI, A. Q.; YIN, J. Y.; NIE, S. P. Structural characteristics of three pectins isolated from white kidney bean. **Int J Biol Macromol.**; vol. 182, Jul 1, p. 2151-2161, 2021. Disponível em: doi: 10.1016/j.ijbiomac

TARNAWSKI, A. S. Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal ulcer healing. **Digestive Diseases and Sciences**, vol. 50, Supl. 1, pp. S24–S33, 2005. Disponível em: doi:10.1007/s10620-005-2803-6

VALDÉS, A.; BRUGOS, N.; JIMÉNEZ, A.; CARRIGÓS, M. C. Natural Pectin Polysaccharides as Edible Coatings. **Coatings**, vol. 5, n. 4, pp. 865–886, 2015. Disponível em: doi:10.3390/coatings5040865

VĪNA, I.; LINDE, R.; PATETKO, A.; SEMJONOV, P. Glucuronic acid from fermented beverages: Biochemical functions in humans and its role in health protection. **Ijrras**, v. 14, n. 2, p. 217-230, 2013. Disponível em: <https://research.kombuchabrewers.org/wp-content/uploads/kk-research-files/glucuronic-acid-from-fermented-beverages-biochemical-functions-in-humans-and-its-role-in-health-prot.pdf>

VORAGEN, A. G. J.; COENEN, G.-J.; VERHOEF, R. P.; SCHOLS, H. A. Pectin, a versatile polysaccharide present in plant cell walls. **Structural Chemistry**, vol. 20, pp. 263–275, 2009. Disponível em: doi:10.1007/s11224-009-9442-z

WANG, B.; ZHANG, H.; CHEN, L.; MI, Z.; XU, Y.; ZHAO, G.; LIU, S.; LEI, H.; WANG, Z.; NIU, J. Extraction, purification, and determination of the gastroprotective activity of glucomannan from *Bletilla striata*. **Carbohydrate polymers**, v. 246, p. 116620, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32747259/>

WANG, X. Y.; YIN, J. Y.; ZHAO, M. M.; LIU, S. Y.; NIE, S. P.; XIE, M. Y. Gastroprotective polysaccharide from natural sources: Review on structure, mechanism, and structure–activity relationship. **Food Frontiers**, v. 3, n. 4, p. 560-591, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29455967/>

WANG, X. Y.; WANG, M.; YIN, J. Y.; SONG, Y. H.; WANG, Y. X.; NIE, S. P.; & XIE, M. Y. Gastroprotective activity of polysaccharide from the fruiting body of *Hericium erinaceus* against acetic acid-induced gastric ulcer in rats and structure of one bioactive fraction. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 210, p. 455-464, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.04.153>

WIATER, A.; PADUCH, R.; TROJNAR, S.; CHOMA, A.; PLESZCZYŃSKA, M.; ADAMCZYK, P.; PIĘT, M.; PRÓCHNIAK, K.; SZCZODRAK, J.; STRAWA, J.; et al. WIATER, Adrian et al. The effect of water-soluble polysaccharide from jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) on human colon carcinoma cells cultured in vitro. **Plants**, v. 9, n. 1, p. 103, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2223-7747/9/1/103>

WIATER, A.; PADUCH, R.; TROJNAR, S.; CHOMA, A.; PLESZCZYŃSKA, M.; ADAMCZYK, P.; PIĘT, M.; PRÓCHNIAK, K.; SZCZODRAK, J.; STRAWA, J.; TOMCZYK, M. The Effect of Water-Soluble Polysaccharide from Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) on Human Colon Carcinoma Cells Cultured In Vitro. **Plants (Basel)**. 2020 Jan 14;9(1):103. Disponível em: doi: 10.3390/plants9010103.

WILSON, R. L.; STEVENSON, C. E. Anatomy and Physiology of the Stomach. In: **Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract**, 2 Volume Set, vol. 1, pp. 634–646, 2019. Disponível em: doi:10.1016/b978-0-323-40232-3.00056-x.

XU, F.; LI, S.; XIA, T.; BIAN, Z.; SHI, Z. Pharmacokinetics and anti-ulcerogenic effects of Zuojin gastric floating bio-adhesive pellets in rats with acetic acid-induced gastric ulcer. **Phytomedicine Plus**, v. 3, n. 2, p. 100442, 2023. Disponível em: <https://discovery.researcher.life/article/pharmacokinetics-and-anti-ulcerogenic-effects-of-zuojin-gastric-floating-bio-adhesive-pellets-in-rats-with-acetic-acid-induced-gastric-ulcer/084d2e85b77e3b578becd12a0a15b9ad>

XUE, Z.; SHI, G.; FANG, Y.; LIU, X.; ZHOU, X.; FENG, S.; ZHAO, L. Protective effect of polysaccharides from *Radix Hedysari* on gastric ulcers induced by acetic acid in rats. **Food & function**, v. 10, n. 7, p. 3965-3976, 2019. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/fo/c9fo00433e>

YIBIRIN, M.; OLIVEIRA, D.; VALERA, R.; PLITT, A. E.; LUTGEN, S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. **Cureus**, vol. 13, n. 1, e12759, 2021. Disponível em: doi:10.7759/cureus.12759

YU, Y.; JIA, T. Z.; CAI, Q.; JIANG, N.; MA, M. Y.; MIN, D. Y.; YUAN, Y. Comparison of the anti-ulcer activity between the crude and bran-processed *Atractylodes lancea* in the rat model of gastric ulcer induced by acetic acid. **Journal of ethnopharmacology**, v. 160, p. 211-218, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25481080/>

ZDUNEK, A.; PIECZYWEK, P. M.; CYBULSKA, J. The primary, secondary, and structures of higher levels of pectin polysaccharides. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, vol. 20, n. 1, pp. 1101–1117, 2021. Disponível em: doi:10.1111/1541-4337.12689

ZHANG, H.; CHEN, J.; LI, J.; YAN, L.; LI, S.; YE, X.; LIU, D.; DING, T.; LINHARDT, R. J.; ORFILA, C.; CHEN, S. Extraction and characterization of RG-I enriched pectic polysaccharides from mandarin citrus peel. **Food Hydrocolloids**, vol. 79, pp. 579–586, 2018. Disponível em: doi:10.1016/j.foodhyd.2017.12.002

ZHANG, Y.; LIU, J.; DOU, P.; WU, Z.; ZHENG, Z.; PAN, X.; ZHOU, T.; WANG, K. ZHANG, Yu et al. Oral absorption characteristics and mechanisms of a pectin-type polysaccharide from *Smilax china* L. across the intestinal epithelium. **Carbohydrate Polymers**, v. 270, p. 118383, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34364625/>

ZHANG, Y.; WANG, H.; MEI, N.; MA, C.; LOU, Z.; LV, W.; HE, G. Protective effects of polysaccharide from *Dendrobium nobile* against ethanol-induced gastric damage in rats. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 107, p. 230-235, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867231/>

ZHOU, D.; YANG, Q.; TIAN, T.; CHANG, Y.; LI, Y.; DUAN, L. R.; LI, H.; WANG, S. W. Gastroprotective effect of gallic acid against ethanol-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the Nrf2/HO-1 signaling and anti-apoptosis role. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 126, p. 110075, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179202/>