



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS
LICENCIATURA PLENA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ALINE RODRIGUES SILVA BRITO

**INVESTIGAÇÃO DO EFEITO GASTROPROTETOR DA *Diploptropis ferruginea*
Benth NO MODELO EXPERIMENTAL DE ÚLCERA GÁSTRICA**

PICOS

2016

ALINE RODRIGUES SILVA BRITO

**INVESTIGAÇÃO DO EFEITO GASTROPROTETOR DA *Diploptropis ferruginea*
Benth NO MODELO EXPERIMENTAL DE ÚLCERA GÁSTRICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito parcial para a obtenção do grau de Graduado em Licenciatura Plena em Ciências Biológicas.

Orientador Prof. Dr. Gilberto Santos Cerqueira

PICOS

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí

Biblioteca José Albano de Macêdo

B862i Brito, Aline Rodrigues Silva.

Investigação do efeito gastroprotetor da *Diplotropis ferruginea* Benth no modelo experimental de úlcera gástrica / Aline Rodrigues Silva Brito.– 2016.

CD-ROM : il.; 4 ¾ pol. (36 f.)

Monografia (Curso de Licenciatura Plena em Ciências Biológicas)
– Universidade Federal do Piauí, Picos, 2016.

Orientador(A): Prof. Dr. Gilberto Santos Cerqueira

1. *Diplotropis ferruginea*. 2.Úlcera Gástrica.
3.Gastroproteção-Produtos Naturais. I. Título.

CDD 581.634

ALINE RODRIGUES SILVA BRITO

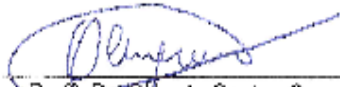
**INVESTIGAÇÃO DO EFEITO GASTROPROTETOR DA *Diplotropis ferruginea*
Benth NO MODELO EXPERIMENTAL DE ÚLCERA GÁSTRICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito parcial para a obtenção do grau de Graduado em Licenciatura Plena em Ciências Biológicas.

Orientador (a): Prof. Dr. Gilberto Santos Cerqueira

Aprovado em 25 / 07 / 2016

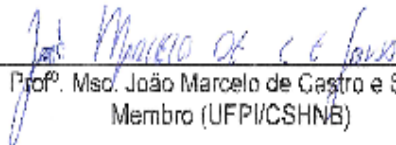
BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Gilberto Santos Cerqueira
Orientador (UFPI/CSHNB)



Prof. Dr. Felipe Cavalcante Carneiro da Silva
Membro (UFPI/CSHNB)



Prof. Msc. João Marcelo de Castro e Sousa
Membro (UFPI/CSHNB)



Prof. Dra. Danielle Abreu Foschetti
Suplente (UFPI/CSHNB)

A minha família, por sua capacidade de acreditar em mim. A minha filha Sara Beatriz por ser a luz da minha vida. Mãe, seu cuidado e dedicação foi que deu em alguns momentos, a esperança para seguir. Pai, sua presença significou segurança e certeza de que não estou sozinha nessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

É preciso força para sonhar e perceber que a estrada vai além do que se vê. Hoje vivo uma realidade que parece um sonho, mas foi preciso muito esforço, determinação, paciência e perseverança para chegar até aqui. Mesmo sabendo que cheguei ao fim de uma etapa em meio a tantas outras que ainda virão, sei que jamais chegaria aqui sozinha. Por isso é difícil agradecer a todas as pessoas que de algum modo, nos momentos serenos e/ou apreensivos, fizeram ou fazem parte da minha vida, por isso primeiramente agradeço a todos de coração.

Agradeço a Deus pela vida, pela família que ele me proporcionou conviver. A minha linda carinhosa e amada filha, que apesar de sua pouca idade, muito compreendeu minha ausência, e por ser minha maior motivadora, se muitas vezes pensei não continuar, foi você, seu beijo carinhoso ao acordar ou sua alegria ao ver minha chegada que me davam força para enfrentar o dia e continuar o dia seguinte. Obrigada amor da minha vida. A meu pai Josafar e minha mãe Teresinha, os quais foram minha primeira base na educação. Pelo apoio constante em todas as etapas de minha vida. Obrigada pai e mãe pelas tantas noites de sono tardio a minha espera, pelo cuidado com minha filha, pelo apoio afetivo e material em todo esse processo. A vocês não tenho e nunca terei palavras suficientes para agradecer tudo que fizeram e fazem por mim, por nossa família. Amo vocês. Ao meu esposo Antônio José, agradeço o seu apoio para que pudesse chegar ao fim dessa etapa. Obrigada pelo cuidado e atenção a nossa filha em minha ausência.

Aos meus irmãos Acácio e Joaquim Neto que sempre elevaram a minha autoestima e principalmente por acreditarem na minha capacidade.

Aos meus avós Carmélia e Joaquim Honório que mesmo com a idade um pouco avançada nunca mediram esforços para me ajudar. Sempre estiveram me apoiando, me incentivando e me ajudando de todas as maneiras possíveis.

Agradeço também a todos os professores que me acompanharam durante a graduação, em especial ao Prof. Gilberto Santos Cerqueira que, com muita paciência e atenção, dedicou do seu tempo para me orientar neste trabalho, além disso, tanto tem me inspirado para que eu me torne uma profissional melhor a cada dia. Seus ensinamentos têm ultrapassado os limites do profissional: Conduta, caráter e exemplo. Neste curso aprendi muito mais do que ser uma Professora, e o

senhor é um dos grandes responsáveis por isso. Não tenho palavras para descrever minha gratidão.

Obrigada a todos que, mesmo não estando citados, tanto contribuíram para a conclusão desta etapa e para a profissional que sou hoje.

Obrigada a todos de coração!

RESUMO

Diploptropis ferruginea Benth é uma planta da família Fabaceae nativa do nordeste brasileiro sendo comumente chamada de “sucupira” utilizada na medicina popular no tratamento de reumatismo, artrite e diabetes, porém é muito pouco estudada do ponto de vista farmacológico. Neste trabalho, foi avaliada a atividade gastroprotetora da *Diploptropis ferruginea* no modelo experimental de úlcera gástrica induzida por etanol. Foram utilizados camundongos que foram divididos em grupos (n = 6), e submetidos a um período de jejum de 12h, então foram tratados com a *Diploptropis ferruginea* nas doses de 10, 30 e 100 mg/kg e NAC 300 mg/kg. Após 1 hora os animais receberam 0,2 ml de etanol absoluto v.o. Decorridos 30 minutos, os animais foram sacrificados, os estômagos removidos e analisados para a determinação do índice de lesão gástrica. A fim de avaliar o envolvimento dos canais de potássio foi administrado a glibenclamida. Os resultados demonstraram que a *Diploptropis ferruginea* administrada nas doses (30 e 100 mg/kg) 1h antes do etanol exibiu efeito gastroprotetor, bem como também reduziu o número de mastócitos no tecido conjuntivo. Porém essa gastroproteção teve seu efeito reduzido quando administrado glibenclamida, um bloqueador de canais de K⁺ no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol. Constatou-se que a *Diploptropis ferruginea* possui atividade gastroprotetora no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol e que seu provável mecanismo é mediado pela abertura dos canais de potássio e diminuição da atividade dos mastócitos.

Palavras-chave: *Diploptropis ferruginea*; Úlcera Gástrica; Gastroproteção; Produtos Naturais.

ABSTRACT

Diploptropis ferruginea Benth is a native Fabaceae plant family in northeastern Brazil is commonly called "Sucupira" used in folk medicine to treat rheumatism, arthritis and diabetes, but it is very little studied the pharmacological point of view. In this work, we evaluated the gastroprotective activity of *Diploptropis ferruginea* in the experimental model of gastric ulcer induced by ethanol. mice were used which were divided into groups (n = 6), and submitted to a 12h fasting period, they were treated with *Diploptropis ferruginea* in doses of 10, 30 and 100 mg / kg and 300 mg NAC kg. After 1 hour the animals were given 0.2 ml of absolute ethanol V.O. After 30 minutes, the animals were sacrificed, the stomachs removed and analyzed for the determination of gastric lesion index. In order to evaluate the involvement of potassium channels was given to glibenclamide. The results showed that *Diploptropis ferruginea* administered in doses (30 and 100 mg / kg) 1 hour before ethanol exhibited gastroprotective effect and reduced the number of mast cells in the connective tissue. However, this was reduced gastro protection effect when administered glibenclamide, a K + channel blocker on gastric ulcer model induced by ethanol. It was found that *Diploptropis ferruginea* has gastroprotective activity in gastric ulcer model induced by ethanol and its probable mechanism is mediated by opening potassium channels and decreased mast cell activity.

Keywords: *Diploptropis ferruginea*; Gastriculcer; gastroprotection; Natural products

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Efeitos do tratamento com *Diplotropis ferruginea* e NAC em camundongos submetidos à ulceração gástrica induzida por etanol. Etanol absoluto (0,2 ml) foi administrado por via oral a camundongos em jejum por 15 horas. *Diplotropis ferruginea* (10, 30, 100 mg / kg , p.o.) , NAC (300 mg / kg , p.o.) ou veículo foi administrado 60 min antes de etanol . Os resultados são apresentados como médias \pm EPM *** P <0,001 vs controle..... 21
- Figura 2.** Efeitos do tratamento com *Diplotropis ferruginea* e Glibenclamida em camundongos submetidos à ulceração gástrica induzida por etanol. Etanol absoluto (0,2ml) foi administrado por via oral em camundongos em jejum por 12 horas. *Diplotropis ferruginea* (100mg/kg, po) com glibenclamida *Diplotropis ferruginea* (100 mg / kg, po) ou veículo foi administrado 60 min antes de etanol . Os resultados são apresentados como médias \pm S.E.M. *** P <0,001 vs Controle 22
- Figura 3.** Efeitos macroscópicos na mucosa gástrica de camundongos submetidas as lesões gástricas induzidas por etanol pré-tratados ou não com a *Diplotropis ferruginha* e N-acetilcisteína..... 23
- Figura 4.** Efeito da *Diplotropis ferruginea* sobre a mucosa gástrica de camundongos submetidos às lesões gástricas induzidas por etanol pré-tratados ou não com *Diplotropis ferruginea*. Nota: Fotografias de análise microscópica com ampliação de 30x. (A) Animais Controle (etanol (0,2 mL/animal), (B); Animais tratados com *Diplotropis ferruginea* 10 mg/kg (C) Animais tratados com *Diplotropis ferruginea* (30mg/kg, v.o.), (D) Animais tratados com *Diplotropis ferruginea*(100 mg/kg, v.o.), (E e F) Animais tratados com NAC 300 mg/kg. As setas demonstra a lesão perda epitelial e edema. 24
- Figura 5.** *Diplotropis ferruginea* reduz o número de mastócitos na submucosa de estômagos de camundongos 26

SUMÁRIO

1 REFERENCIAL TEÓRICO	11
2 INTRODUÇÃO	14
3 MATERIAIS E MÉTODOS	17
3.1 Tipo de pesquisa	17
3.2 Local da pesquisa	17
3.3 Grupos experimentais	17
3.3.1 Grupos controles	17
3.3.2 Grupo <i>Diploptropis ferruginea</i> e Glibenclamida	18
3.3.3 Grupo <i>Diploptropis ferruginea</i>	18
3.3.4 Grupo N-acetilcisteína	18
3.4 Avaliação da atividade gastroprotetora	18
3.4.1. Lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos	18
3.4.2 Avaliação histopatológica da mucosa gástrica de camundongos	19
3.4.3 Determinação da concentração de mastócitos	19
3.4.4 Determinação do efeito dos canais de potássio ATP – dependentes (K_{ATP}) no efeito gastroprotetor da <i>Diploptropis ferruginea</i> em modelo de lesão gástrica induzida por etanol em camundongos	19
3.5 Análises estatísticas	20
4 RESULTADOS	21
4.1 Efeitos da <i>Diploptropis ferruginea</i> sobre lesão gástrica induzida por etanol	21
4.2 Efeitos da <i>Diploptropis ferruginea</i> e Glibenclamida sobre as lesões da mucosa gástrica induzida por etanol em camundongos	22
4.3 Efeitos da <i>Diploptropis ferruginea</i> em parâmetros histopatológicos de lesão gástrica induzida por etanol em camundongos	24
4.4 <i>Diploptropis ferruginea</i> reduz o número de mastócitos na submucosa de estômagos de camundongos	25
5 DISCUSSÃO	27
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
7 PERSPECTIVAS	32
REFERÊNCIAS	33

1. REFERENCIAL TEÓRICO

A utilização de recursos de origem vegetal pode levar a descoberta seguida da produção de novos fármacos utilizados para o tratamento de várias doenças, sendo um dos poucos recursos disponíveis e utilizados por a maioria da população latino-americana devido a sua alta acessibilidade por ser de baixo custo, que as vê como a única maneira de tratar as diferentes patologias (MAIA et al., 2015).

Os produtos de origem natural são considerados uma fonte de produção de novos fármacos, desempenhando papéis importantes para o esclarecimento e descobertas das vias metabólicas, o que é preciso para a descoberta de novas drogas. Estes produtos e seus derivados sintéticos têm mostrado resultados promissores no tratamento de diversas doenças em humanos em suas diferentes áreas (BRITO et al., 2015).

O Brasil é um dos países que possui uma das maiores diversidade vegetal do mundo, possuindo cerca de 55 mil espécies descritas e com uma cultura voltada para o uso de plantas medicinais baseada na transmissão do conhecimento de uma geração para outra. Apesar de ser considerado um país rico em espécies vegetais, estima-se que nas últimas décadas o estudo dessa flora tenha crescido apenas 8%. Embora os investimentos destinados à pesquisa sobre plantas com potencial terapêutico continuem deixando a desejar, estima-se que, pelo menos a metade dos vegetais sejam detentores de substâncias que possuem propriedades curativas e preventivas para muitas doenças (FONSECA, 2012).

Com a descoberta e produção de novas drogas com origem natural vê-se a possibilidade de determinar a melhoria da qualidade de vida dos portadores das doenças, ou até mesmo a própria sobrevivência desses pacientes (LACERDA, et al., 2013). Dessa forma as plantas medicinais podem ser uma importante ferramenta no tratamento de diversas doenças.

Fabaceae é uma enorme família vegetal composta por aproximadamente 700 gêneros e mais de 17.000 espécies distribuídas pelo mundo. No Brasil encontra-se cerca de 188 gêneros e 2.100 espécies distribuídas por quase todas as regiões do país. Essas leguminosas são conhecidas mundialmente devido a sua importância agrícola e econômica. Contudo, as espécies formadoras desta família possuem algumas diferenças em relação a sua ocorrência e abundância (LIRA, 2009).

A família Fabaceae é a terceira maior família com flores, variedade de formas e habitats. Esses vegetais são mundialmente conhecidos devido a sua importância na agricultura e no comércio. Em termos de ecologia, esta família tem um grande valor para vários ecossistemas, alguns de suas subfamílias são dominantes na maioria das vegetações da terra (WOJCIEHOWSKI, 2003).

A família Fabaceae foi incluída na filogenia das Angiospermas, sendo formada por três subfamílias: Caesalpinioideae, Mimosoideae e Papilionoideae, sendo estas subfamílias possuidoras de vários benefícios, dentre eles, auxiliam na fixação de nitrogênio com microrganismos, visto que a maioria das espécies possui capacidade para sobreviver estabelecendo uma relação com bactérias responsáveis por essa fixação e por serem vegetais também usados na fabricação de um pó utilizado na inalação (LIRA, 2009).

O gênero *Diploptropis* é formado por espécies geralmente arbóreas e detentoras de excelentes madeiras possuindo uma distribuição exclusivamente neotropical (RODRIGUES, 2007).

Estudos foram realizados sobre a atividade antimicrobiana de plantas nativas no Brasil, dentre essas plantas com propriedades terapêuticas destaca-se a sucupira – branca identificada como *Pterodon emarginatus* conhecida como fava – de – santo Inácio pertencente à família Fabaceae e usadas no tratamento de diabetes, do reumatismo e como anti-inflamatório (FERREIRA, 2013). Há também relatos sobre estudos feitos na espécie *Diploptropis purpurea* onde foi possível observar sua grande resistência a certos fungos (MENEZES, 2013).

A *Diploptropis ferruginea* é um vegetal natural da região nordeste do Brasil sendo vulgarmente chamada de “sucupira”. Usada na medicina caseira para o tratamento de diabetes, artrite e reumatismo (ALMEIDA, 2003).

Dentre as doenças que mais acometem a população, destaca-se a úlcera gástrica, caracterizada como um distúrbio gastrointestinal resultante de uma defesa inadequada da mucosa gástrica. A úlcera pode ocorrer em qualquer região do trato intestinal, sendo os locais de maior frequência o estômago e o duodeno, essas lesões variam em profundidade desde um mero desprendimento do epitélio (erosão) até as lesões mais profundas que envolvem toda a espessura da mucosa (ulceração). Existem vários medicamentos que podem ser utilizados no tratamento dessa doença, porém possuem um alto índice de reações adversas além de possuir um alto custo (PAGUIGAN et al., 2014).

Os principais sintomas apresentados pela úlcera gástrica são fortes dores epigástricas tipo queimação que surge em horários relacionados aos hábitos alimentares, ocorrendo 2 a 3 horas após a alimentação. A dor costuma desaparecer com a ingestão de alimentos ou substâncias alcalinas (FREITAS, 2013).

A epidemiologia da úlcera gástrica está ligada com o desequilíbrio entre o mecanismo de defesa da mucosa gastrointestinal (muco, bicarbonato, prostaglandina, óxido nítrico) e agentes agressores (ácido gástrico e a pepsina). Fatores como fumo, infecção por bactérias, estresse, deficiência alimentar e o uso excessivo de anti-inflamatórios não esteróides são capazes de aumentar a incidência da doença (ARAÚJO, 2014).

Muitos produtos de origem natural têm se mostrado eficazes no tratamento da úlcera gástrica, sendo utilizados ou na produção de novas substâncias com função farmacológica ou como um produto adjunto no tratamento dessa doença. (PERICO, 2014).

Atualmente tem sido feito vários estudos com a finalidade de identificar novos agentes antiúlcera derivados de fontes naturais. Na medicina popular diversos estratos são utilizados para o tratamento de distúrbios digestivos, incluindo a úlcera gástrica (CESÁRIO, 2015).

A avaliação da veracidade terapêutica de plantas medicinais e de alguns dos seus constituintes tem sido objetivo de grandes estudos, onde já foram comprovadas as atividades farmacológicas através de testes com animais, sendo que muitas dessas substâncias são promissoras para a produção de novos fármacos futuramente (ANDRADE et al., 2012).

2. INTRODUÇÃO

Desde os primórdios, a sociedade já se preocupava em entender o ambiente em que vive, para compreender o funcionamento da natureza e poder interagir de modo a promover o suprimento de suas necessidades de sobrevivência. Dentre os diversos tipos de formas utilizadas pela cultura popular, destaca-se a grande importância da utilização das plantas como fonte de medicamentos naturais (BRITO,2015).

Nos dias atuais, vários fatores têm servido como suporte para o aumento da utilização das plantas para fins medicinais, entre eles, a dificuldade para conseguir assistência médica, principalmente a classe negligenciada e o alto custo dos medicamentos industrializados, o que leva a preferência por a utilização de medicamentos com origem natural (LACERDA et al., 2013).

Apesar do aumento dos estudos nessa área, poucos vegetais foram estudados e testados quanto ao seu potencial terapêutico. Dessa maneira, as plantas tornaram-se a ferramenta mais utilizada pelas indústrias farmacêuticas na busca de novos medicamentos (BADKE et al., 2012). Dentre as plantas brasileiras que podem ser utilizadas com essa finalidade, destaca-se as do gênero *Pterodon* (Fabaceae/Leguminosae) sendo encontradas distribuídas na região central do Brasil, utilizadas na medicina devido as suas propriedades antirreumáticas, analgésicas e anti-inflamatórias (MENDES et al., 2012).

A família Fabaceae possui distribuição mundial, desde que se tenham as condições adequadas para seu desenvolvimento, compreende cerca de 700 gêneros e aproximadamente 17.000 espécies. A família Fabaceae é dividida em três subfamílias: Caesalpinioideae, Mimosoideae e Papilionoideae, sendo esta última composta por aproximadamente 400 gêneros e 12.000 espécies, dentre eles está incluso o gênero *Diploptropis* (LIMA, 2005).

Dentre os principais gêneros da família Fabaceae, podemos citar a *Diploptropis* sendo constituído por 22 espécies, onde se encontra incluída a espécie *Diploptropis ferruginea Benth* que consiste em uma árvore entre 10 – 12 metros de altura, nativa do nordeste brasileiro comumente chamada de “sucupira- preta”, sendo utilizada na medicina doméstica no tratamento de reumatismo, artrite e diabetes, porém, muito pouco estudada quimicamente (ALMEIDA et al., 2005).

A úlcera é considerada o distúrbio gastrointestinal mais comum, sendo resultado de uma defesa inadequada da mucosa gástrica provocando lesões que podem aumentar sua gravidade pelo estresse, consumo excessivo de álcool, tabagismo, uso de drogas anti-inflamatórias do tipo não esteróides, tendo uma maior frequência em homens do que em mulheres. Um dos maiores problemas no tratamento da úlcera é o elevado índice de ocorrência, além do que a maioria das drogas utilizadas produz reações adversas. Por isso, à necessidade da busca de novos agentes antiúlcera menos prejudiciais a saúde, de baixo custo e mais eficazes (PAGUIGAN et al., 2014).

Nos últimos anos tem havido um enorme interesse em terapias alternativas, sendo os mais procurados o uso de produtos de origem natural principalmente os derivados de plantas. As características medicinais de várias plantas são devido à existência de flavonóides, mas também sofrem influências por compostos orgânicos e inorgânicos, como cumarinas, alcalóides, terpenos, ácidos fenólicos e micronutrientes antioxidantes. Os extratos de plantas são uma das principais fontes de novas drogas e mostram resultados promissores no tratamento da úlcera gástrica (FERREIRA, 2013).

A utilização de novos medicamentos ou a produção de fármacos mais acessíveis pode determinar a melhoria da qualidade de vida dos portadores de doenças estomacais ou até mesmo a própria sobrevivência desses pacientes. Apesar dos estudos avançados sobre prevenção e tratamentos, não se tem ainda um meio seguro de prevenção e tratamento que seja totalmente eficaz e de baixo custo para as lesões gástricas. A úlcera gástrica se desenvolve muito rápido, caso não seja diagnosticado precocemente, podendo acrescentar complicações no manejo clínico do paciente hospitalizado, prolongando o seu tratamento e dificultando sua reabilitação, além de diminuir sua qualidade de vida, causando dor e aumento da mortalidade, gerando um problema social, econômico e de políticas públicas (LEMOS; CUNHA, 2014).

Com base nisso, observou-se a necessidade de um estudo experimental para novos tipos de tratamento sendo os produtos naturais as principais ferramentas para o tratamento dessas lesões, já que muitas plantas medicinais são amplamente utilizadas. Estudando a *Diploptropis ferruginea* observou que esse vegetal possui propriedades anti-inflamatórias e efeitos cicatrizantes, sendo também de baixo custo (ALMEIDA et al., 2005).

Neste contexto, são de extrema importância o estudo e a validação do uso de plantas medicinais que apresentem indicações populares (POTRICH et al., 2014). Tendo isso em vista torna-se relevante o desenvolvimento dessa pesquisa, pois a *Diplotropis ferruginea* pode ser vista como uma alternativa terapêutica de baixo custo para o tratamento dessas lesões evitando assim, complicações como a Úlcera crônica, Úlcera perfurada e Peritonite devido a perfuração de úlceras que possam comprometer os pacientes e gerando custos mais altos.

Dessa forma será possível estabelecer uma nova alternativa terapêutica que objetiva uma aceleração no processo de cicatrização na úlcera gástrica com um custo bem mais acessível, diminuindo assim, os riscos de efeitos colaterais de medicamentos oferecendo-lhe uma melhor qualidade de vida durante o seu tratamento e reduzindo valores para as instituições de saúde.

Portanto, o objetivo desse trabalho foi investigar a eficácia da *Diplotropis ferruginea*, no tratamento da úlcera gástrica induzidas por etanol, tendo em vista que a úlcera gástrica é umas das doenças que afetam a população brasileira, deixando elevados números de morbidade e mortalidade da população.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de Pesquisa

Foi realizada uma pesquisa experimental com uma abordagem quantitativa. Sendo as pesquisas experimentais o tipo que melhor representa as pesquisas científicas. Caracterizado por tudo o que pode ser mensurado em números, classificado e analisado. Utilizando-se de técnicas estatísticas para determinar um objeto de estudo, selecionar as variáveis que seriam capazes de influenciá-los, definir as formas de controle e de observação dos efeitos que a variável produz no objeto (DALFOVO, 2008).

De acordo com Santos (1999), estudos quantitativos se centram na objetividade na precisão de garantir os resultados evitando distorções de análises e interpretações, possibilitando uma margem de segurança quanto às inferências feitas, podendo ser compreendido com base nas análises de dados estatísticos, recolhidos com o auxílio de instrumentos padronizados e neutros, recorrendo a uma linguagem matemática para descrever as causas de um fenômeno.

3.2 Local da Pesquisa

A pesquisa foi realizada na estrutura física do laboratório de farmacologia da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, localizado na cidade de Picos - PI, durante o período de fevereiro 2016 a junho de 2016. O processamento histológico da pesquisa foi realizado no NEMPI-Núcleo de Estudos e Processamentos de Imagens do Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Ceará.

3.3 Grupos experimentais

3.3.1 Grupos controles

Os grupos controles (lesão gástrica) foram constituídos, cada um deles, por, no mínimo, seis camundongos tratados com a solução salina e administrado etanol P.A. 0,2ml via oral. Além disso, foram inseridos 2% do veículo (Tween ou DMSO).

3.3.2 Grupo *Diploptropis ferruginea* e Glibenclamida

Esse grupo recebeu gavagem da *Diploptropis ferruginea* (100mg/kg) em 2% de Tween e Glibenclamida (5mg/kg), administrada por via oral 60min, uma hora antes da gavagem do agente agressor.

3.3.3 Grupo *Diploptropis ferruginea*

Esse grupo recebeu gavagem de *Diploptropis ferruginea* em 2% de Tween nas doses de 10, 30 e 100 mg\Kg, administradas por via oral 60 min, uma hora antes da gavagem do agente agressor.

3.3.4 Grupo N-acetilcisteína

Esse grupo recebeu gavagem de N-acetilcisteína (300mg/kg), administradas por via oral 60min, uma hora antes da gavagem do agente agressor.

3.4 Avaliação da atividade Gastroprotetora

3.4.1. Lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos.

Os camundongos (n=6), foram tratados com N-acetilcisteína (300 mg/Kg, v.o.) (SILVA et al., 2009; ROCHA et al., 2009), um conhecido antioxidante N-acetilcisteína ou com veículo (2 % de Tween 80 em água destilada, 10 mL/Kg, v.o.) ou *Diploptropis ferruginea* (10, 30 e 100 mg/Kg, v.o.) 60 min. antes da administração oral de etanol (0,2 mL/animal). Decorridos 30 min. da administração do etanol, os animais foram sacrificados, os estômagos retirados, abertos pela grande curvatura, lavados em solução salina 0,9 % e comprimidos entre dois vidros de relógio para uma melhor visualização. O percentual da face glandular gástrica lesionada foi determinado com o auxílio de um programa de planimetria computadorizada Image J. A área ulcerada foi expressa em termos de percentagem em relação à área total do corpo gástrico (ROBERT et al., 1979).

3.4.2 Avaliação histopatológica da mucosa gástrica de camundongos

Para o estudo histopatológico, uma amostra do estômago foi fixada numa solução de formol 10% tamponado, onde permaneceu por 24 horas. Em seguida as amostras foram transferidas para uma solução de álcool 70%, onde permaneceram até a realização dos procedimentos histológicos. Logo após, o material biológico foi seccionado e embebido em parafina. Foram feitos cortes de cinco micrometros, colocados numa lâmina e corados com hematoxilina-eosina para o estudo no microscópio óptico. As amostras foram avaliadas de acordo com os critérios de Laine e Weinstein (1988), sendo avaliada a perda de células epiteliais (escores de 0-3), edema na superfície da mucosa (escores de 0-4), hemorragia (escores de 0-4) e infiltração de células inflamatórias (escores de 0-3), sendo 14 o escore máximo. Toda a avaliação histopatológica foi realizada através de um estudo cego.

3.4.3 Determinação da concentração de mastócitos

Os blocos de parafina com amostra do tecido gástrico foram selecionados para a coloração com azul de toluidina. A coloração de azul de toluidina foi utilizada para evidenciar a presença de mastócitos no tecido. Para evidenciar os mastócitos, tal como determinado por (PERUSSOLO, 2015). A contagem de mastócitos de cada lâmina foi realizada na mucosa gástrica utilizando a objetiva de 40 vezes, usando um microscópio óptico. Para a análise computacional, imagens digitais foram capturadas em microscópio binocular acoplado a uma câmera, ligada a um computador. Foi realizada a contagem de 10 campos, os resultados representaram a média de 10 campos de cada grupo.

3.4.4 Determinação do efeito dos canais de potássio ATP – dependentes (K_{ATP}) no efeito gastroprotetor da *Diploptropis ferruginea* em modelo de lesão gástrica induzida por etanol em camundongos.

Grupos de camundongos (n=6) foram tratados com veículo (2% de Tween 80 em água destilada, 10 mL/kg, v.o), *Diploptropis ferruginea* (100mg/kg, v.o) 60min antes da administração oral do etanol absoluto (0,2 mL/animal). Para avaliar a possível participação dos canais de K^+_{ATP} no efeito gastroprotetor da *Diploptropis*

ferruginea, foram realizadas combinações nas quais Glibenclamida (5mg/kg) (PESKAR; EHRLICH; PESKAR, 2002). Foi administrada 15min antes do tratamento com a *Diploptropis ferruginea* (100mg/kg, v.o.) e 1 hora depois foi induzida a lesão com etanol. 30 min depois da administração do etanol absoluto, os animais foram sacrificados, os estômagos retirados, abertos pela grande curvatura e em seguida procedeu-se como descrito anteriormente no que concerne a análise do percentual da lesão gástrica.

3.5 Análises estatísticas

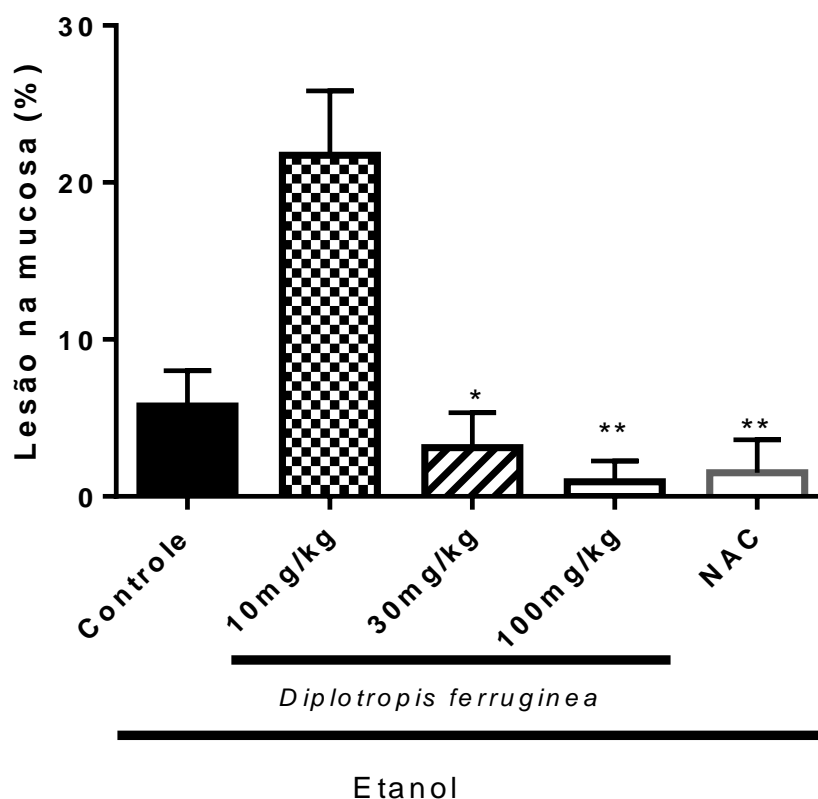
Os resultados que obedecerem a uma distribuição paramétrica foram analisados pela Análise de Variância (ANOVA) e pelo teste de *Student Newman Keuls* como *post hoc*, teste através do programa Graph Pad Prism versão 5.0. Os dados obtidos a partir da análise histológica foram analisados por estatística não-paramétrica utilizando teste de Kruskal-Wallis, seguido de Dunn's (comparações múltiplas). Para todas as análises, foi considerado significativo quando $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Efeitos da *Diplotropis ferruginea* sobre a lesão gástrica induzida por etanol

A administração do etanol provocou lesões da mucosa gástrica que foram de acordo com a dose significativamente reduzida nos animais pré-tratados com a *Diplotropis ferruginea* nas doses de 30 e 100mg/kg. Não tendo sido observados efeitos significativos na dose de 10mg/kg. O N-acetilcisteína (NAC 300mg/kg.) também reduziu significativamente quando comparado ao grupo controle (fig.1). Os resultados são apresentados como médias \pm EPM. *** P <0,05 vs controle.

Figura1. Efeitos do tratamento com *Diplotropis ferruginea* e NAC em camundongos submetidos à ulceração gástrica induzida por etanol. Etanol absoluto (0,2 ml) foi administrado por via oral a camundongos em jejum por 15 horas. *Diplotropis ferruginea* (10, 30, 100 mg / kg , p.o.) , NAC (300 mg / kg , p.o.) ou veículo foi administrado 60 min antes de etanol . Os resultados são apresentados como médias \pm EPM *** P <0,001 vs controle.



4.2 Efeitos da *Diplotropis ferruginea* e Glibenclamida sobre as lesões da mucosa gástrica induzida por etanol em camundongos.

Os efeitos da administração oral da *Diplotropis ferruginea* em lesões induzidas por etanol e da Glibenclamida associada à *Diplotropis* são demonstradas na figura 2. A Glibenclamida é um bloqueador K⁺ ATP do canal potássio, reduziu significativamente o efeito gastroprotetor da *Diplotropis ferruginea* em comparação com a *Diplotropis* 100 mg/kg e com o grupo controle. Os resultados são apresentados como médias ± EPM. *** P <0,05vs controle.

Figura 2. Efeitos do tratamento com *Diplotropis ferruginea* e Glibenclamida em camundongos submetidos à ulceração gástrica induzida por etanol. Etanol absoluto (0,2ml) foi administrado por via oral em camundongos em jejum por 12 horas. *Diplotropis ferruginea* (100mg/kg, po) com glibenclamida *Diplotropis ferruginea* (100 mg / kg, po) ou veículo foi administrado 60 min antes de etanol. Os resultados são apresentados como médias ± S.E.M. *** P <0,001 vs Controle.

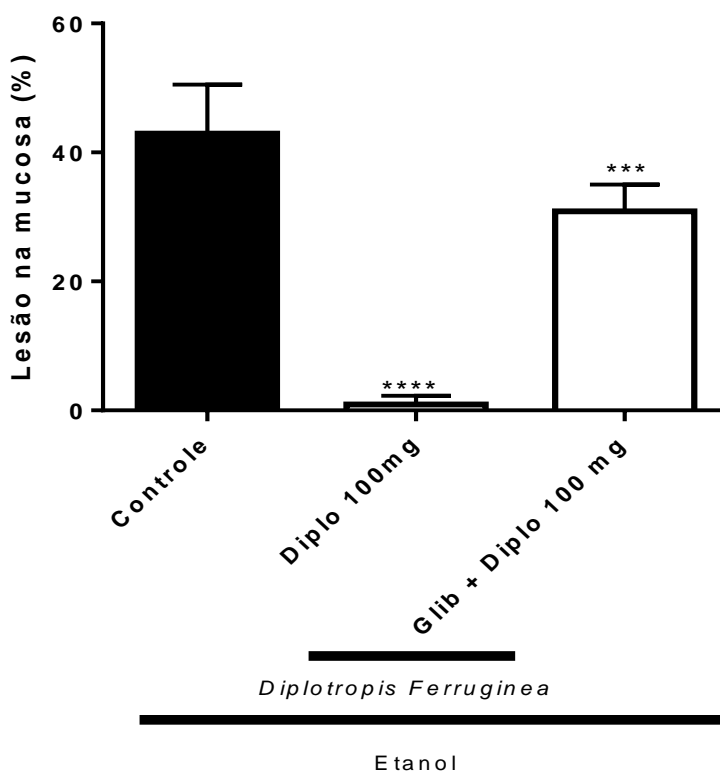
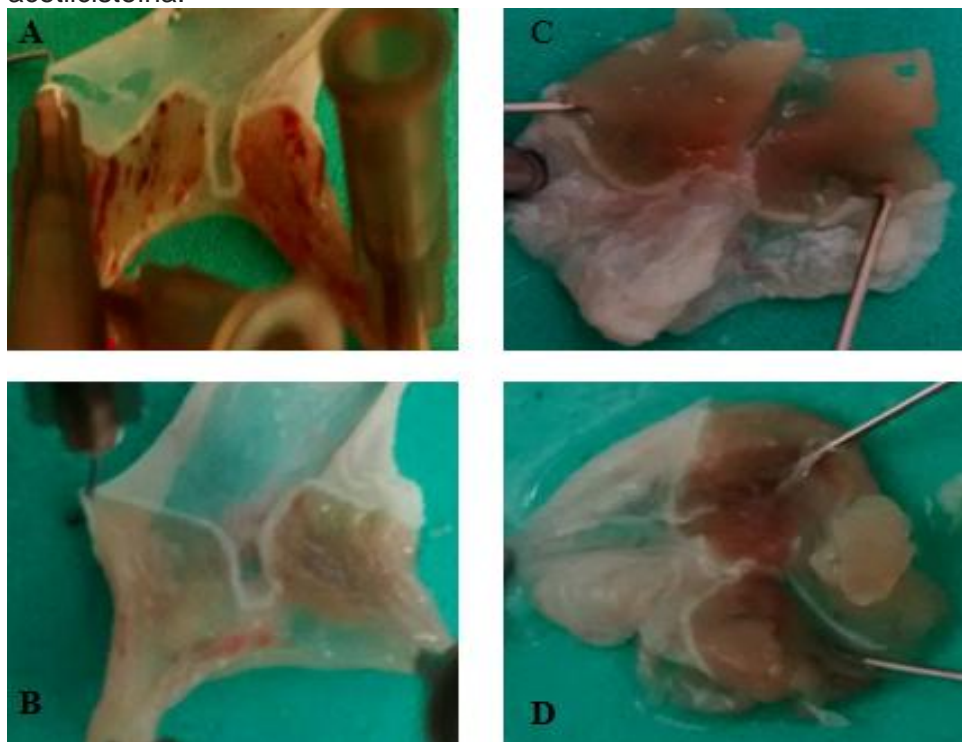


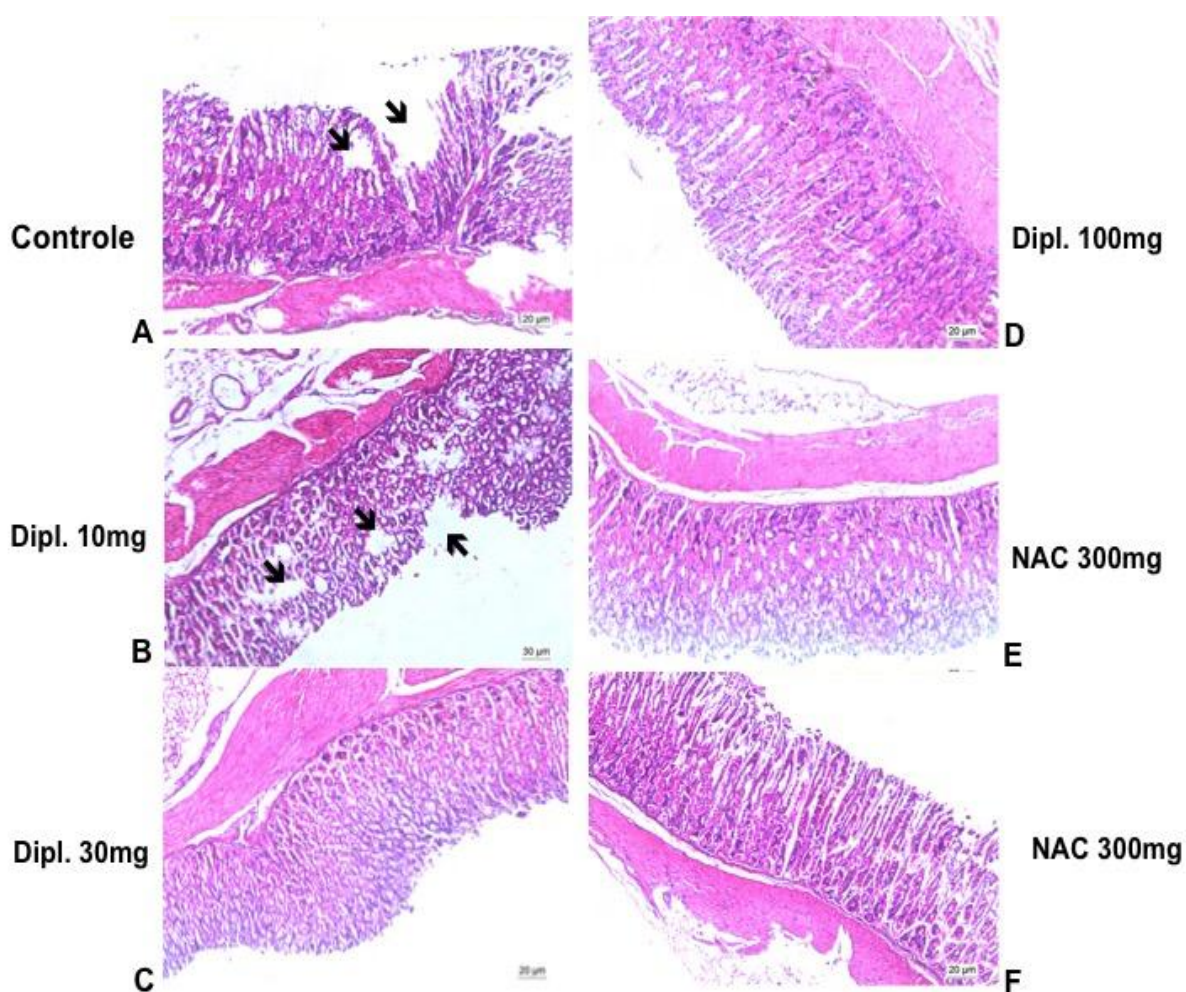
Figura 3. Efeitos macroscópicos na mucosa gástrica de camundongos submetidas as lesões gástricas induzidas por etanol pré-tratados ou não com a *Diplotropis ferruginea* e N-acetilcisteína.



Fotografia dos estômagos abertos pela grande curvatura **(A-D)**. **(A)** Os animais foram tratados com o etanol (0,2ml/animal), evidenciando infiltração inflamatória. **(B)** Tratamento com a *Diplotropis ferruginea* (30mg/kg) 1h antes do etanol, mostrando a ação gastroprotetora dessa substância. **(C)** Tratamento com o N-acetilcisteína, demonstrando sua ação gastroprotetora. **(D)** Tratamento com a *Diplotropis ferruginea* (10mg/kg) 1h antes do etanol, demonstrando sua ação gastroprotetora reduzida quando comparada a dose 30mg/kg.

4.3 Efeito da *Diplotropis ferruginea* em parâmetros histopatológicos de lesão gástrica induzida por etanol em camundongos

Figura 4. Efeito da *Diplotropis ferruginea* sobre a mucosa gástrica de camundongos submetidos às lesões gástricas induzidas por etanol pré-tratados ou não com *Diplotropis ferruginea*. Nota: Fotografias de análise microscópica com ampliação de 30x. (A) Animais Controle (etanol (0,2 mL/animal), (B); Animais tratados com *Diplotropis ferruginea* 10 mg/kg (C) Animais tratados com *Diplotropis ferruginea* (30mg/kg, v.o.), (D) Animais tratados com *Diplotropis ferruginea* (100mg/kg, v.o.), (E e F) Animais tratados com NAC 300 mg/kg. As setas demonstra a lesão perda epitelial e edema.



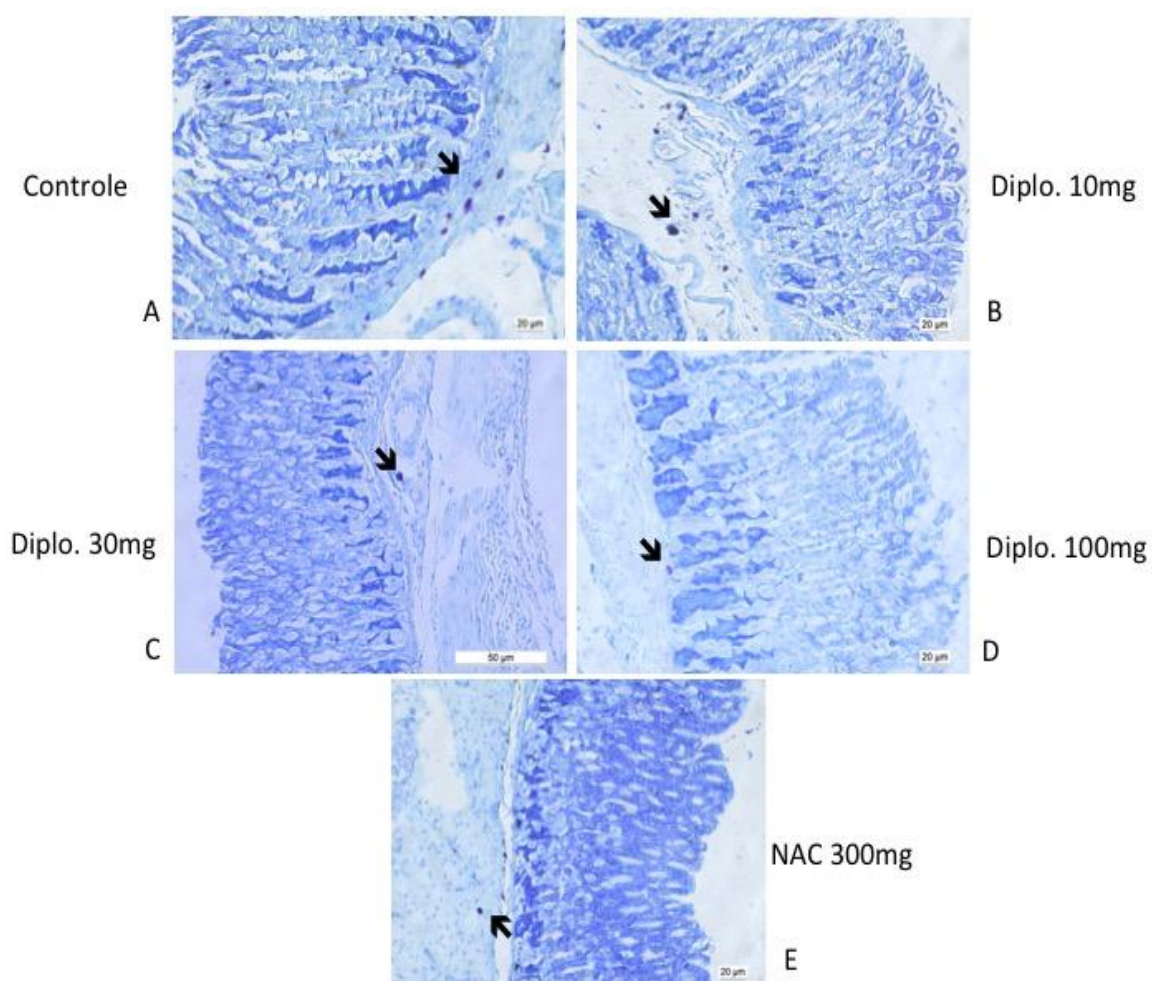
Os resultados referentes à análise histopatológica da mucosa gástrica dos camundongos estão demonstrados na figura 4. Os animais pré-tratados com *Diplotropis* (30 e 100 mg/kg, v.o.) (Figura 4, Painel C e D, respectivamente) apresentaram grande diferença microscópica da mucosa gástrica lesada,

evidenciando a gastroproteção, quando comparado ao controle tratado apenas com o etanol (Figura 4, Painel A), no qual foi observada lesão severa caracterizada por dano hemorrágico, edema e perda de células epiteliais. O pré-tratamento com NAC também inibiu o dano induzido por etanol na dose testada (Figura 4, Painel E e F).

4.4 *Diplotropis ferruginea* reduz o número de mastócitos na submucosa de estômagos de camundongos

A administração de etanol absoluto aos animais que foram previamente tratados apenas com veículo (v.o.) produziu um aumento significativo no número de mastócitos na mucosa gástrica (tecido conjuntivo) quando comparados a todos os grupos testados. A quantidade de mastócitos foi significativamente diminuída com a administração prévia de *Diplotropis ferruginea*, por via oral, nas doses de 30 mg/Kg, e 100mg/Kg. O NAC (300 mg / kg, 4) também reduziu significativamente a quantidade de mastócitos na mucosa gástrica (Figura 5).

Figura 5. *Diplotropis ferruginea* reduz o número de mastócitos na submucosa de estômagos de camundongos



Fotografia dos estômagos abertos pela grande curvatura **(A-E)**. **(A)** Os animais foram tratados com o etanol (0,2ml/animal). **(B)** Tratamento com a *Diplotropis ferruginea* (10mg/kg). **(C)** Tratamento com a *Diplotropis ferruginea* (30mg/kg). **(D)** Tratamento com a *Diplotropis ferruginea* (100mg/kg) mostrando a ação gastroprotetora dessa substância. **(E)** Tratamento com o N-acetilcisteína (300mg/kg) demonstrando sua ação gastroprotetora

5. DISCUSSÃO

O etanol é considerado um agente irritante da mucosa gástrica, o qual destrói a camada de muco e o bicarbonato, que atuam na proteção da mucosa gástrica contra o ácido clorídrico e outros agentes agressores. O etanol atua bloqueando a citoproteção gástrica por precipitação das proteínas, liberação de radicais livres e redução da concentração de compostos sulfidrilas nas células da mucosa (PACHECO et al., 2006).

Um dos principais motivos para a formação das úlceras gástricas é a ingestão de etanol. Essa substância provoca danos a mucosa gástrica devido a sua ingestão excessiva que pode levar até o aparecimento de gastrites, com o surgimento de edemas na mucosa, hemorragias e infiltração de células epiteliais. O etanol quando encontra-se em contato direto com a mucosa gástrica promove a dissolução do muco protetor, eliminando a defesa da mucosa contra o ácido clorídrico e a pepsina. Esses efeitos se dão por meio do estresse oxidativo que é caracterizado como o desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes que resultam na indução de danos celulares pelos radicais livres (QUINTANA, 2014).

O efeito protetor da *Diplotropis ferruginea* na formação de úlceras por indução de etanol foi avaliado em camundongos pela indução da lesão gástrica. O grupo controle recebeu apenas o etanol e apresentou intenso dano a mucosa, demonstrada pela presença de lesão na superfície da mucosa gástrica

Nesse estudo três doses da *Diplotropis ferruginea* (10, 30 e 100 mg/kg) foram testadas no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol para determinar as possíveis doses efetivas para causar efeito antiulcerogênico. Os resultados mostraram que os animais pré-tratados com a *Diplotropis ferruginea* nas doses de 30 e 100 mg/kg diminuíram o dano gástrico induzido por etanol, enquanto a dose de 10 mg/kg não foi capaz de diminuir significativamente este parâmetro.

A *Diplotropis ferruginea* na dose mais elevada apresentou um efeito gastroprotetor semelhante ao observado com o NAC, um antioxidante que protege as células contra os efeitos dos radicais livres.

Os resultados corroboram com os resultados obtidos por CERQUEIRA,(2012) onde a Hecogenina na dose 90 mg/kg apresenta uma proteção gástrica significativa, semelhante ao que foi observado no grupo N-acetilcisteína, indicando o

envolvimento dos mecanismos de proteção da *Diplotropis ferruginea* no estresse oxidativo induzido pelo etanol na mucosa gástrica.

Resultados semelhantes foram descritos por Miranda (2006) onde o extrato de MeOH obtidos por meio das partes aéreas da *I. Truxillensis* uma planta da família fabaceae apresentou resultados promissores no que se diz respeito a gastroproteção contra úlceras gástricas induzidas por etanol nas doses de (250, 500 e 1000 mg.kg⁻¹, com 43%, 71% e 98% de proteção, respectivamente) quando comparados ao grupo controle.

Paguigan(2014), avaliando a capacidade de gastroproteção de vários extratos de espécies de plantas da família das leguminosas como *I. bijuga*, *T.indica*, *S. spectabilis* e *S. Thaipingensis* nas dose de 1000 mg / kg foi observado que todas as espécies apresentaram um pontencial inibitório de úlcera gástrica acima de 50%. Atribuindo esses resultados devido a presença de flavonóides presentes nas espécies vegetais conhecidos como antiúlceras.

Resultados divergentes foram encontrados quando comparados com os estudos feitos por Coelho (2004), onde os extratos da planta *Zollernia ilicifolia* da família Fabaceae não conseguiu reverter as úlceras gástricas induzidas por etanol, no entanto, essa planta exibiu efeitos significativos nas lesões gástricas induzidas por indometacina.

Lima (2005) em experimentos feitos em roedores da família Caviidae constatou que o flavonóide chamando de diplotropin extraído da *Diplotropis ferruginea* possui efeitos espasmolíticos no íleo destes animais e que este efeito é devido principalmente por a inibição do influxo do Ca²⁺ através dos canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem.

Cerqueira, et al.,(2011) avaliando a atividade antimicrobiana de extratos de flavonóides da casca do tronco da *Diplotropis ferruginea*, demonstrou que esse vegetal possui resultados promissores contra os microrganismos patogênicos. No seu estudo foi demonstrado que a *Diplotropis ferruginea* possui atividade antimicrobiana contra as bactérias *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*.

Com relação aos possíveis mecanismos gastroprotetores provocados pela *Diplotropis ferruginea*, também foi levado em consideração à via de ativação dos canais de potássio. Para determinar a ativação destes canais na gastroproteção obtida pela *Diplotropis ferruginea*, foi utilizado a Glibenclamida. Esse medicamento consiste em estimular a secreção de insulina nas células beta pancreáticas por meio

da inibição dos canais de K^+ . Esse medicamento consegue aumentar o potencial das lesões gástricas devido à diminuição do fluxo sanguíneo gástrico (NERY et al, 2008).

No experimento para avaliar a participação dos K^+ no efeito de gastroproteção da *Diplotropis ferruginea* em lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos, a *Diplotropis ferruginea* 100mg/kg conseguiu reduzir o percentual da área ulcerada em comparação com o grupo controle. A glibenclamida diminuiu o efeito gastroprotetor sugerindo a hipótese de participação dos canais de K^+ no efeito da *Diplotropis ferruginea*, resultado esse que corrobora com os apresentados por Bezerra (2009), onde a glibenclamida conseguiu reverter o efeito gastroprotetor do a-bisabolol. Resultados semelhantes foram também observados nos estudos propostos por Osório (2011), onde a glibenclamida reverteu à ação gastroprotetora do Hidroxicitronelal, demonstrando que essa substância é dependente da ativação dos canais de K^+ .

Resultados similares foram encontrados nos estudos feitos por Rodrigues (2012), onde foi observado que o efeito gastroprotetor do extrato do *Byrsonima sericea* (nas doses de 125, 250 e 500 mg / kg , v.o.) no modelo experimental de úlcera gástrica teve seu efeito reduzido quando houve a administração prévia da glibenclamida.

Os mastócitos são células que estão envolvidas em vários eventos biológicos como as reações de cicatrização, alérgicas e inflamatórias. A principal função dessas células é armazenar potentes mediadores químicos da inflamação, como por exemplo, a histamina, heparina dentre outros. De acordo com o processo inflamatório os mastócitos liberam uma grande diversidade de mediadores químicos promovendo uma reação alérgica chamada de “reações de sensibilidade imediata”, que proporciona a atração dos leucócitos provocando a vasodilatação da região inflamada (MALUF, 2009).

Os experimentos sugerem que houve uma redução no número de mastócitos da submucosa dos estômagos dos camundongos tratados com a *Diplotropis ferruginea* em relação ao grupo controle. De acordo com essa redução podemos dizer que a diminuição do número de mastócitos é diretamente proporcional à diminuição de úlceras gástricas, uma vez que estas células provocam a vasodilatação da região inflamada do estômago. Sugerimos que a *Diplotropis ferruginea* bloqueia o receptor H_2 dos mastócitos reduzindo a liberação de ácido

clorídrico na mucosa gástrica diminuindo assim a formação de úlcera gástrica (CERQUEIRA, 2012).

A manifestação dos sintomas gastrointestinais podem ser reduzidas pelos antagonistas dos receptores H₂, diminuindo as úlceras gástricas. Esses antagonistas inibem competitivamente as ações da Histamina em todos os receptores H₂, inibindo assim a secreção gástrica estimulada pela histamina, uma substância que quando liberada promove dor, vasodilatação e edema (DEUTSCH, 2011). Assim uma ação inibitória da *Diplotropis ferruginea* na estimulação da secreção ácida poderá levar a proteção da mucosa gástrica, devido à diminuição dos fatores agressores da mucosa.

A histamina é liberada por várias células dentre elas os mastócitos, sendo sua ação mediada por diferentes receptores, no qual está o receptor H₂ que possui uma importante ação na modulação da secreção gástrica (CRIADO, 2010).

Um dos primeiros antagonistas fabricados para receptor H₂ foi a Cimetidina e por meio da modificação da estrutura química desse antagonista derivou-se a Ranitidina. Esses medicamentos inibem a produção ácida devido à competição com a Histamina pela ligação aos receptores que se encontram na membrana das células parietais. Entretanto essas substâncias provocam vários efeitos adversos e reincidência a longo prazo (ROZZA, 2009).

Com isso podemos dizer que a *Diplotropis ferruginea* possui um efeito de gastroproteção da mucosa semelhante ao da Ranitidina, que é um medicamento antiulceroso indicado para o tratamento de úlceras gástricas, pois promove a redução da produção do ácido clorídrico e da pepsina no estômago, o que contribui para a cicatrização de úlceras. Esse medicamento é um antagonista do receptor H₂ mastócito agindo contra a ação da histamina (SANTOS JÚNIOR, 2014).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos nos permitem concluir que a *Diploptropis ferruginea* exerce uma ação gastroprotetora na mucosa gástrica no modelo de úlcera induzida pelo etanol. Sendo os efeitos da gastroproteção diretamente proporcional com a dose aplicada da substância. Foi observado que o provável mecanismo de gastroproteção da *Diploptropis ferruginea* seria relacionado com a abertura dos canais de K^+ devido à ação da glibenclamida, que conseguiu reverter à ação gastroprotetora da *Diploptropis ferruginea*. Novos experimentos tornam-se necessários para comprovar a participação dos canais de potássio entre eles a técnica do patch clamp.

A atividade gastroprotetora de *Diploptropis ferruginea* pode ser atribuída à presença de flavonóides, os quais, provavelmente, através de sua atividade antioxidante promovem a síntese de glutatona e diminuição de espécies reativas do oxigênio pelas células da mucosa gástrica.

7. PERSPECTIVAS

- Avaliar a atividade antioxidante da *Diplotropis ferrugineano* modelo de úlcera gástrica;
- Avaliar a participação de mediadores inflamatórios através das técnicas de Imuno-histoquímica;
- Avaliar a participação do TNFutilizando a técnica de PCR ou Western Blotcom o objetivo de quantificar a presença desse mediador inflamatório;
- Avaliação dos efeitos Toxicológicos da planta;

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Jackson Roberto G. S. et al . **Diploflavone, a new flavonoid from *Diploptropis ferruginea Benth. (Fabaceae)***. J. Braz. Chem. Soc., São Paulo , v. 16, n. 6b, p. 1454-1457, Nov. 2005 .
- ALMEIDA, J. R. G. S. et al. **Outros constituintes químicos de *Diploptropis ferruginea Benth. (Fabaceae)***. Rev. Bras. Farmacogn., v. 13 supl 2, p. 44-46, 2003.
- ANDRADE, S. E. O. et al. **Estudo etnobotânico de plantas medicinais na comunidade Várzea Comprida dos Oliveiras, Pombal, Paraíba, Brasil**. Revista Verde (Mossoró – RN), v. 7, n. 3, p. 46-52, jul-set, 2012.
- ARAÚJO, G.M. **Avaliação da Atividade Anti-Helicobacterpylori e Citotóxica in vitro de Extratos Orgânicos obtidos das Folhas de *Encholirium spectabile* e *Syzygium cumini***, 2014.78f: il. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2014.
- BADKE, Marcio Rossato et al . **Saberes e práticas populares de cuidado em saúde com o uso de plantas medicinais**. Texto contexto - enferm. Florianópolis, v. 21, n. 2, jun. 2012.
- BEZERRA, S. B. **Atividade gastroprotetora e antimicrobiana do extrato seco de *Matricaria recutita* (Camomila) e do Alfa-bisabolol: possíveis mecanismos de ação**, 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Ceará, 2009.
- BRITO, A.C P. et al. **Uso das Plantas Medicinais Como Fonte Terapêutica e o Conhecimento das Mulheres na Construção do Saber Local**. Cadernos de Agroecologia – ISSN 2236-7934 – Vol 10, N° 3 de 2015.
- CARBAJAL QUINTANA, Daisy et al . **Effects of policosanol on gastroprotective action of D-002**. Rev. Cubana Farm, Ciudad de la Habana , v. 48, n. 3, p. 486-494, sept. 2014 .
- CEQUEIRA, G. S. **Efeitos farmacológicos e possíveis mecanismo de ação da Hecogenina em modelos animais de lesão gástrica**, 2012. Dissertação (Doutorado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, 2012.
- Cerqueira GS, Rocha N, Almeida J, de Freitas A, Lima EO, Filho J, et al. **Antimicrobial activity of the extract of stem bark of *Diploptropis ferruginea Benth.*** J Young Pharmacists, 2011.
- CESÁRIO, F. R. A. S; Menezes, I. R. A; Pinto, N. B; Martins, A. O. B. P. B. **Efeitos do óleo essencial do *Croton argyrophyloides* nas lesões gástricas induzidas por etanol e indometacina em camundongos**. Cad. Cult. Ciênc. Ano IX, v.13 n.2, Mar, 2015

- COELHO, R. G.; **Estudo químico de *Zollernia ilicifolia*, *Wilbrandia ebracteata* e *Caesalpinia ferrea***, 2004. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Estadual Paulista- Júlio de Mesquita Filho, 2004.
- COLA-MIRANDA, Maira et al . **Antiulcerogenic activity of *Indigofera truxillensis* Kunth**. Biota Neotrop., Campinas , v. 6, n. 3, 2006 .
- CRIADO, Paulo Ricardo et al . **Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos**. An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro , v. 85, n. 2, p. 195-210, Apr. 2010 .
- DALFOVO, Michael Samir; LANA, Rogério Adilson; SILVEIRA, Amélia. **Métodos quantitativos e qualitativos: um resgate teórico**. Revista Interdisciplinar Científica Aplicada, Blumenau, v.2, n.4, p.01-13, Sem II. 2008.
- DEUTSCH, Fernanda, et al . **Efeito analgésico de antagonistas do receptor da histamina H2 em modelo de dor provocada por formalina em ratos**. Rev. dor, São Paulo , v. 12, n. 3, p. 240-244, Sept. 2011 .
- FERREIRA, D.M. **Avaliação da atividade gastroprotetora e cicatrizante gástrica da ramnogalacturana isolada da *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen em ratas**, 2013. Dissertação (Mestrado em farmacologia) – Universidade Federal do Paraná, 2013.
- FREITAS, L.B.N. **Efeito protetor do sesquiterpenóide B-Ionona na lesão gástrica induzida por etanol em camundongos. Envolvimento da via NO/GMPc/Katp e da glutathione**, 2013. 80f. Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, programa de Pós-graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2013.
- FONSECA, M.C.M. **Epamig pesquisa, produção de Plantas Medicinais para Aplicação no SUS**. Espaço para o produtor, Viçosa, 2012.
- LACERDA, J. R. C. et al. **Conhecimento popular sobre plantas medicinais e sua aplicabilidade em três segmentos da sociedade no município de Pombal - PB.ACSA – Agropecuária Científica no Semi-Árido**, v.9, n.1, p.14-23, jan-mar, 2013.
- LAINE, L., WEINSTEIN, W.M., 1988. **Histology of alcoholic hemorrhagic gastritis: a prospective evaluation**. Gastroenterology 94, 1254–1262.
- LEMOS, A. C., Cunha, S. C.; O conhecimento da enfermagem e suas práticas em úlceras por pressão: Teorias, causas e reflexos financeiros na instituição de saúde. Rev. **Rede de Cuidados em Saúde**, V .8, N. 3, 2014
- LIRA, D.P. **Flavonóides isolados *Piptadenia stipulacea* (Benth) Ducke (Fabaceae)**, 2009. L768f. Dissertação (Mestrado em produtos naturais e bioativos)- Universidade Federal da Paraíba, 2009.

LIMA, J. T. et al. **Spasmolytic Action of Diplotropin, a Furanoflavan from *Diplotropis ferruginea* Benth., Involves Calcium Blockade in Guinea-Pig Ileum.** Z. Naturforsch. 60b, 1093 – 1100 (2005).

MAIA, A. C. A. et al. **Plantas Medicinais: Alternativas para doenças respiratórias.** Mostra Científica da Farmácia, v. 2, N. 01, Jun. 2015, ISSN 2358-9124.

MALUF, Luciana Cirillo; BARROS, Jefferson Alfredo de; MACHADO FILHO, Carlos D’Aparecida dos Santos. **Mastocitose.** An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro , v. 84, n. 3, p. 213-225, July 2009 .

MENDES, C. E. et al. **Efeitos das condições ambientais sobre o teor e variabilidade dos óleos voláteis de *Dalbergiafrutescens*(Vell.) Britton (Fabaceae).** Quim. Nova, Vol. 35, No. 9, 1787-1793, 2012.

MENEZES, L. S; Monteiro, M. S. L; CURSINO, L. M. C; NUNEZ, C. V. **Estudo fitoquímico dos galhos de *Diplotropis purpurea* (Fabaceae).** II Congresso de Iniciação Científica PIBIC/CNPq - PAIC/FAPEAM Manaus – 2013

NERY, C. G. C; PIRES, M. A. S; PIANETTI, G. A; SOARES, C. D. V, 2008. **Caracterização do fármaco hipoglicemiante glibenclamida.** Rev. bras. De Ciências Farmaceuticas. Vol. 44, n. 1, jan./mar., 2008

OSÓRIO, C. B. H. **Atividade gastroprotetora do Hidroxicitronelal em modelos de lesão gástrica aguda em camundongos,** Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, 2011.

PACHECO, Maria Teresa Bertoldo et al. **Efeito de um hidrolisado de proteínas de soro de leite e de seus peptídeos na proteção de lesões ulcerativas da mucosa gástrica de ratos.** Rev. Nutr., Campinas , v. 19, n. 1, p. 47-55, fev. 2006 .

PAGUIGAN, Noemi D.; CASTILLO, Darryl Hannah B.; CHICHIOCO-HERNANDEZ, Christine L.. **ANTI-ULCER ACTIVITY OF LEGUMINOSAE PLANTS.** Arq. Gastroenterol., São Paulo , v. 51, n. 1, p. 64-67, Mar. 2014 .

PÉRICO, L.L. **Avaliação dos mecanismos de ação envolvidos na atividade antiulcerogênica de *serjania marginata* casar frente à doença ulcerosa péptica experimental,** 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Instituto de Biociências de Botucatu, 2014.

PERUSSOLO, Leandro Boutin et al. **Arnica Montana does not affect mast cell populations in experimentally induced oral ulcers in rats.** Medical Express (São Paulo, online), São Paulo , v. 2, n. 3, M150306, jun. 2015 .

PESKAR, BM. Role of COX-2 in gastric mucosal defense. **Life Sci.**, 95 (2001), pp.3-9.

POTRICH, F.B. et al. **Ação de extratos de plantas medicinais sobre a motilidade do trato gastrointestinal.** Rev. bras. plantas med., Botucatu , v. 16, n. 3, supl. 1, p. 750-754, 2014 .

ROBERT, A.; NEZAMIS, J.; LANCSATER, C.; HANCHAR, J. **Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury.** *Gastroenterology*, v. 77, p. 433-443, 1979.

ROCHA, N. F. M; Venâncio, E. T; Moura, B. A; Silva, M. I. G; Neto, M. R. A; Rios, E. R. V; de Sousa, D. P; Vasconcelos, S. M. M; Fonteles, M. M. F; de Sousa, F. C. F; 2009. **Gastroprotection of (-)- α -bisabolol on acute gastric mucosal lesions in mice: the possible involved pharmacological mechanisms.** *Fundam. Clin. Phamacol.* 24, 163-171.

RODRIGUES, Patrícia A. et al .**Gastroprotective effect of *Byrsonima sericea* DC leaf extract against ethanol-induced gastric injury and its possible mechanisms of action.***An. Acad. Bras. Ciênc.*, Rio de Janeiro , v. 84, n. 1, p. 113-122, Mar. 2012.

RODRIGUES, R. S; TOZZI, A. M. G. A, 2007. **Morfologia de plântulas de cinco leguminosas genistóides arbóreas do Brasil (Leguminosae-Papilionoideae).** *Acta bot. bras.* 21(3): 599-607. 2007.

ROZZA, A. L. **Atividade gastroprotetora do óleo essencial de *Citrus limon* (Rutaceae), de seus componentes principais Limoneno e β -pineno e do óleo essencial de *Croton cajucara* (Euphorbiaceae),** 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho Instituto de Biociências de Botucatu, 2009.

SANTOS, A.R. dos., **Metodologia Científica: a construção do conhecimento.** Rio de janeiro: DP & A, 1999.

SANTOS JUNIOR, Aníbal de Freitas et al . **Test of dissolution and comparison of in vitro dissolution profiles of coated ranitidine tablets marketed in Bahia, Brazil.** *Braz. J. Pharm. Sci.*, São Paulo , v. 50, n. 1, p. 83-89, Mar. 2014 .

SILVA, M. I; Moura, B. A; de Aquino Neto, M. R; da Rocha Tomé, A; Rocha, N. F; de Carvalho, A. M; Macêdo, D. S; Vasconcelos, S. M; de Sousa, D. P; de Barros Viana, G. S; de Sousa, F.C., 2009. **Gastroprotective activity of isopulegol on experimentally induced gastric lesions in mice:** investigation of possible mechanisms of action. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 3, 33–45.

WOJCIEHOWSKI, M. F. **Reconstructing the phylogeny of legumes (Leguminosae): an early 21 st century perpective.** *Royal Botanic Gardens,Advances in Legumes Systematics*, part 10 Higher Level Systematics, p.5-35, 2003.



**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DIGITAL NA BIBLIOTECA
“JOSÉ ALBANO DE MACEDO”**

Identificação do Tipo de Documento

- () Tese
 () Dissertação
 () Monografia
 () Artigo

Eu, Aline Rodrigues Silva Brito,
 autorizo com base na Lei Federal nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 e na Lei nº 10.973 de
 02 de dezembro de 2004, a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar,
 gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação
Investigação do efeito gastroprotetor da *Dido-*
lepis ferruginea Benth no modelo experimental de
 de minha autoria, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, pela internet a título ^{ulcera gástrica}
 de divulgação da produção científica gerada pela Universidade.

Picos-PI 06 de Janeiro de 2017.

Aline Rodrigues Silva Brito
Assinatura

Assinatura