



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Vanisse Portela Ramos

Atividade de *Solanum tuberosum* (batata inglesa), *Ipomoea batatas* (batata doce), *Orbignya phalerata* (babaçu) e *Euterpe edules* (juçara) na prevenção e tratamento da úlcera péptica em ratos Wistar

Rio de Janeiro

2017

Vanisse Portela Ramos

**Atividade de *Solanum tuberosum* (batata inglesa), *Ipomoea batatas* (batata doce),
Orbignya phalerata (babaçu) e *Euterpe edules* (juçara) na prevenção e tratamento da
úlcera péptica em ratos Wistar**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Soares de Moura

Coorientador: Prof. Dr. Orlando José dos Santos

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

R175 Ramos, Vanisse Portela.

Atividade de *Solanum tuberosum* (batata inglesa), *Ipomoea batatas* (batata doce), *Orbignya phalerata* (babaçu) e *Euterpe edules* (juçara) na prevenção e tratamento da úlcera péptica em ratos wistar / Vanisse Portela Ramos. – 2017.
62 f.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Soares de Moura
Coorientador: Prof. Dr. Orlando José dos Santos

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Úlcera Péptica – Teses. 2. Plantas medicinais – Teses. 3. Úlcera Péptica – Teses 4. *Solanum tuberosum*. 5. Rato como animal de laboratório – Teses. I. Moura, Roberto Soares de. II. Santos, Orlando José dos. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Bibliotecária: Thais Ferreira Vieira – CRB7/5302

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Vanisse Portela Ramos

Atividade de *Solanum tuberosum* (batata inglesa), *Ipomoea batatas* (batata doce), *Orbignya phalerata* (babaçu) e *Euterpe edules* (juçara) na prevenção e tratamento da úlcera péptica em ratos Wistar

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em 27 de Setembro de 2017

Orientador:

Prof. Dr. Roberto Soares de Moura
Instituto de Farmacologia - UERJ

Coordenador

Prof. Dr. Orlando José dos Santos
Universidade Federal do Maranhão

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Renata de Melo Perez
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Prof.^a Dra. Dayane Teixeira Ognibene
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Prof. Dr. Sebastião Barreto de Brito Filho
Universidade Federal do Maranhão

Rio de Janeiro

2017

A Deus sempre presente em minha história.

Aos meus pais Gaspar e Eulina; as minhas irmãs Vanêssa e Viviane pelo apoio incondicional.

Ao meu esposo Carlos Bulcão, que com muito carinho e paciência em todos os momentos, ensina-me a lutar diante dos desafios da vida. A minha princesa, Manuela, simplesmente por existir.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, primeiramente, pela grande oportunidade de terminar este mestrado e pelas tantas coisas boas que me concedeu.

Aos meus pais, Gaspir e Eulina, a quem eu devo muito e nunca poderei pagar o amor infinito que me deram. Ao meu esposo Carlos Bulcão por toda cumplicidade e por saber entender tantas ausências.

As minhas irmãs Vanêssa e Viviane por sempre me apoiaram e incentivarem a lutar pelos meus sonhos. Aos meus cunhados Alysson e Gustavo por toda prestabilidade.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Roberto Soares de Moura e Prof. Dr. Orlando José dos Santos. Roberto com seu grande conhecimento e sempre disponível, se esforçando pra me orientar a qualquer momento. Orlando, com sua competência profissional e humildade, em quem me inspiro para ser melhor. Obrigada a vocês pela paciência, confiança e ensinamentos ao longo desses anos.

A Profa. Dra. Rita Carvalhal por todo incentivo e puxões de orelha, tudo foi aprendido. Nada seria possível sem seu apoio. Muito obrigada.

A meu chefe, Prof. Dr. Sebastião Barreto de Brito Filho por todas as oportunidades e incentivo, sempre.

A Dr. Humberto Serra pela ajuda na estatística, meu pai posição a quem tanto amo. A Maurício pelo suporte técnico na videoconferência.

A Leila pela sua acessibilidade e amizade. A Rosana pela confidencialidade e pelas idéias, sempre criativas.

Ao Marcos pela busca da perfeição no preparo dos extratos.

A Syomara pela disponibilidade na leitura das lâminas. A Thaís pelas orientações.

A estrutura do Hospital Universitário e da Universidade Federal do Maranhão.

Aos membros da LACEMA envolvidos na pesquisa, como sempre disse, sem vocês nada seria possível.

A todos os doutores das disciplinas, obrigatórias ou eletivas, pela grande contribuição. Aos amigos conquistados nesse caminho.

Enfim, a todas as pessoas que direta ou indiretamente estiveram envolvidas na construção desse grande sonho; meu muito obrigada.

A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que ele ganha com isso,
mas o que ele se torna com isso.

John Ruskin

RESUMO

RAMOS, Vanisse Portela. **Atividade de *Solanum tuberosum* (batata inglesa), *Ipomoea batatas* (batata doce), *Orbignya phalerata* (babaçu) e *Euterpe edules* (juçara) na prevenção e tratamento da úlcera péptica em ratos wistar.** 2017. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

A úlcera péptica é um problema de saúde pública, associada a perda na qualidade de vida, produtividade e crescentes gastos no tratamento de complicações. Não existe terapia ideal. A busca de tratamentos alternativos, com uso de alimentos ou plantas que ajudem na proteção gástrica tornam-se viáveis à população, por serem de fácil acesso e baixo custo. Estudou-se a atividade antiulcerogênica dos extratos de *Solanum tuberosum* (batata inglesa), *Ipomoea batatas* (batata doce), *Orbignya phalerata* (babaçu) e *Euterpe edules* (juçara), na prevenção e tratamento de úlcera péptica induzida com etanol em 14 grupos de 5 ratos wistar. Os resultados foram comparados com os obtidos em ratos tratados com omeprazol e/ou água destilada. Para estudar os efeitos preventivos dos extratos, os animais foram tratados diariamente, durante 3 dias, com um dos extratos (4g/kg), omeprazol (20mg/kg) e / ou água destilada por gavagem gástrica. No dia seguinte, a úlcera foi induzida com etanol (70%, 0,5 mL/Kg, por gavagem gástrica). No quinto dia, eles foram sacrificados para análise macro e microscópica do estômago. Para avaliação do efeito terapêutico dos extratos e omeprazol, foi provocada úlcera com etanol e, a partir do segundo dia, tratados por gavagem diariamente durante 3 dias com um dos extratos, omeprazol ou água destilada. No quinto dia, os animais foram sacrificados e o estômago foi analisado macro e microscopicamente. No pré- tratamento, o grupo profilático com juçara, mas não com omeprazol, babaçu, batata inglesa e batata doce, induziram uma proteção significativa contra ulceração e inflamação péptica induzida pelo etanol. Tanto a juçara como o babaçu e a batata-doce evitaram hiperemia da mucosa, perda de prega mucosa e hemorragia induzida pelo etanol. No grupo terapêutico, juçara, babaçu, batata-doce e batata inglesa induziram redução significativa da ulceração gástrica, hiperemia mucosa, perda de prega mucosa e hemorragia induzida pelo etanol. Apenas juçara e batatas doce reduziram a inflamação induzida pelo etanol. Nota-se que os extratos, predominantemente juçara e babaçu, se comportaram de forma semelhante ao fármaco padrão (Omeprazol), na prevenção e tratamento da úlcera péptica, evidenciando, portanto, o poder terapêutico dos extratos. Esses resultados estimulam futuros estudos fitoquímicos sobre isolamento e identificação dos princípios ativos dos extratos estudados.

Palavras-chave: Prevenção. Tratamento. Úlcera Péptica. Plantas Medicinais. Ratos.

ABSTRACT

RAMOS, Vanisse Portela. **Effects of *Solanum tuberosum* (potato), *Ipomoea batatas* (sweet potato), *Orbignya phalerata* (babaçu) e *Euterpe edules* (juçara) in the prevention and treatment of experimental peptic ulcer on wistar rats.** . 2017. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Peptic ulcer is a public health problem associated with loss of quality of life, productivity and increasing costs in the treatment of complicating factors. An optimal therapeutic treatment does not exist. The search for alternative treatments using foods or plants that may induce gastric protection has to be taken in consideration due to easy access and low cost. Studied the antiulcerogenic activity of extracts obtained from *Solanum tuberosum* (potato), *Ipomoea batatas* (sweet potato), *Orbignya phalerata* (babaçu) e *Euterpe edules* (juçara) in the prevention and treatment of experimental peptic ulcer, induced by ethanol in 14 groups of 5 wistar rats. The effects of the extracts were compared with omeprazole and/ or distilled water. To study the preventive effects of the extracts, the animals were treated daily, for 3 days, with one of the extracts (4g/kg) and also with omeprazole (20mg/kg) and/or water by gastric gavage. On the fourth day, the ulcer was induced with ethanol (70%, 0,5mL\Kg, by gastric gavage). On the fifth day they were sacrificed for macro and microscopic analysis of the stomach. To evaluate the therapeutic effect of the extracts and omeprazole, animals were treated with ethanol and then, from the second day, treated by gavage daily for 3 days with one of the extracts, omeprazole or distilled water. On the fifth day, the animals were sacrificed and the stomach was analyzed macro and microscopically. Pre-treatment, prophylactic group, with juçara, but not with omeprazole, babaçu, potato and sweet potato, induced significant protection against ethanol-induced peptic ulceration and inflammation. Both juçara and babaçu and sweet potato prevented mucosal hyperemia, follicle loss, and ethanol-induced hemorrhage. In the therapeutic group, juçara, babaçu, sweet potatoes and English potatoes induced a significant reduction of gastric ulceration, mucosal hyperemia, loss of mucosal fold and ethanol-induced hemorrhage. Only juçara and sweet potato reduced inflammation induced by ethanol. It should be noted that the extracts, predominantly juçara and babaçu behaved similarly as the standard drug (Omeprazole), in the prevention and treatment of peptic ulcer, evidencing, therefore, the therapeutic power of the extracts. These results encourage future phytochemical studies on isolation and identification of the active principles of the extracts studied.

Keywords: Prevention, Treatment. Peptic Ulcer. Medicinal Plants. Rats.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma do desenho experimental.....	23
Tabela 1 - Características macroscópicas das lesões gástricas no grupo profilaxia	29
Tabela 2 - Teste de Fisher - Cruzamento das características macroscópicas entre os grupos extratos com grupos omeprazol e água destilada	30
Tabela 3 - Características macroscópicas das lesões gástricas no subgrupo terapêutico	31
Tabela 4 - Teste de Fisher - Cruzamento das características macroscópicas entre os grupos extratos com grupos omeprazol e água destilada, grupo terapêutico.	32
Figura 2 - Úlceras macroscópicas em estômago, grupo profilaxia	32
Figura 3- Úlcera grupo terapêutico da juçara	33
Tabela 5 - Características histológicas do subgrupo profilaxia	34
Tabela 6 - Teste de Fisher - Cruzamento das características microscópicas entre os grupos extratos com grupos omeprazol e água destilada	35
Tabela 7- Teste de Krukall Wallis e de Dunn das variáveis ordinais (Inflamação e Profundidade) no subgrupo profilaxia	36
Tabela 8 - Características histológicas do subgrupo terapêutico	37
Tabela 9- Teste de Fisher - Cruzamento das características microscópicas entre os grupos extratos com grupos omeprazol e água destilada, grupo terapêutico.	38
Tabela 10 Teste de Krukall Wallis e de Dunn das variáveis ordinais (Inflamação e Profundidade) no subgrupo terapêutico	39
Figura 4 - Fotomicrografia de úlcera com coloração hematoxicilina - eosina, 10x aumento	40
Figura 5 - Fotomicrografia de úlcera com coloração hematoxicilina - eosina, 10x aumento	40
Figura 6 - Fotomicrografia de fibrose reparativa em coloração picrosirius red, grupo babaçu, subgrupo terapêutico. Úlcera tratada.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABCD	Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva
AINE	Anti-inflamatório Não Esteroidais
AINH	Anti-inflamatório Não Hormonais
CEUA	Comitê de Ética em Pesquisa em Uso de Animais
DNA	Ácido desoxirribonucléico
H. pylori	Helicobacter pylori
HU/UFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IBP	
LabCEMA	Inibidor de Bomba de Prótons
MIQC	Laboratório de Cirurgia Experimental do Maranhão
UERJ	Movimentos Interestaduais de Quebradeiras de Coco Babaçu
UFMA	Universidade do Estado do Rio de Janeiro Universidade Federal do Maranhão

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	OBJETIVOS	17
1.1	Geral	17
1.2	Específicos	17
2	MATERIAL E MÉTODO	18
2.1	Tipo de estudo	18
2.2	Local e período	18
2.3	Drogas e produtos químicos	18
2.4	Material vegetal	18
2.5	Preparação do extrato	19
2.6	Animais	20
2.7	Organização amostral	20
2.8	Desenho experimental	23
2.9	Eutanásia	23
2.10	Destino das carcaças	24
2.11	Análise das lesões gástricas	24
2.11.1	<u>Análise macroscópica</u>	24
2.11.2	<u>Análise histológica</u>	25
2.12	Tabulação e análise de dados	28
2.13	Aspectos éticos	28
3	RESULTADOS	29

3.1	Características macroscópicas	29
3.2	Características histológicas	33
4	DISCUSSÃO	42
	CONCLUSÕES	47
	REFERÊNCIAS	48
	APÊNDICE - Formato final do 1 ^o artigo científico	51
	ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Uso de Animais	59
	ANEXO B - Comprovação de submissão do 1 ^o artigo científico	61
	ANEXO C - Comprovação de submissão do 2 ^o artigo científico.....	62

INTRODUÇÃO

Úlcera é o termo usado para designar lesões abertas com perda de tecido. Úlceras pépticas são defeitos na mucosa gastrointestinal que se estendem através da *muscularis mucosae* - a fina camada de músculo liso encontrada em grande parte do tubo digestivo (estômago e/ou duodeno) localizada entre a lâmina própria e a submucosa ¹.

A úlcera péptica tem sido apontada como inquestionavelmente a doença do século XXI, devido às profundas mudanças ocorridas nos hábitos de vida, principalmente alimentares ².

Do ponto de vista epidemiológico, a úlcera gastrointestinal é uma doença altamente dinâmica, sendo por isso sua prevalência difícil de ser estimada em razão da subjetividade dos sintomas e da semelhança do quadro clínico com vários tipos de dispepsia ³.

Embora seja uma doença extremamente frequente, não se conhece de modo preciso a real incidência na população brasileira. As estatísticas variam de 1 a 20%, o que reflete não somente as diferenças nas coletas de dados, mas também profundas variações nas populações estudadas ⁴. Estima-se que no Brasil, a prevalência de úlcera em homens seja de 0,2% e 0,1%, nas mulheres; que a taxa de mortalidade nacional seja de 3,0/100 mil habitantes (3,6/100 mil em homens; 2,3/100 mil em mulheres) ⁵.

A clássica afirmação de que 10% a 15% da população apresenta doença sintomática pelo menos uma vez ao longo da vida deve ser analisada com reserva ^{6,7}.

A etiologia da úlcera péptica ainda é fortemente debatida. Acredita-se no desequilíbrio entre fatores agressores e protetores, promovendo uma interrupção na integridade da mucosa ². A maioria das úlceras pépticas está associada à colonização por *Helicobacter pylori*. Mais de 90% das úlceras do duodeno e cerca de 70% das úlceras do estômago estão associadas ao *Helicobacter pylori*. O uso indiscriminado de medicamentos como: anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), agentes antiplaquetários, como ácido acetilsalicílico de baixa dose e seletivo, inibidores de reabsorção de serotonina também estão relacionados com a formação da úlcera péptica. Os anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) estão associados a menos de 5% das úlceras do duodeno e a cerca de 30% das úlceras do estômago. Menos de 1% das úlceras pépticas estão relacionadas a causas raras como a síndrome de Zollinger-Ellison, a doença de Crohn e a tuberculose, ou têm causa desconhecida. Fatores como sedentarismo, ingestão alcoólica, comida apimentada, drogas e infecções têm sido implicadas na patogênese ^{2,19}.

As apresentações clínicas da úlcera péptica nem sempre podem ser diretamente associadas com os achados morfológicos em exames diagnósticos. Dessa forma, ela pode ser

assintomática ou ter como primeira apresentação uma complicação súbita como: perfuração aguda ou hemorragia; ou diagnosticada incidentalmente por endoscopia digestiva alta ⁸.

Os objetivos do tratamento são o alívio da dor, a cicatrização da úlcera e a prevenção das complicações. O tratamento também pode evitar a recorrência da doença. Por quase um século, o melhor método de tratamento para a úlcera péptica era o cirúrgico, com resultados geralmente bem sucedidos. Porém, com o advento da terapia farmacológica, mais úlceras foram tratadas com sucesso por via medicamentosa e o número de casos cirúrgicos diminuiu, sendo a cirurgia realizada em casos refratários e/ou com hemorragia ^{8,9}.

Embora não exista um esquema farmacológico terapêutico ideal, vários têm sido usados com sucesso no tratamento da úlcera péptica. Os esquemas mais eficazes consistem de um inibidor da bomba de prótons (IBP) e dois antimicrobianos (para erradicação do *H. pylori*). No entanto, o número de recidivas ainda é considerável, pela resistência antimicrobiana; além de não ser um tratamento isento de efeitos colaterais ¹⁰.

Por isso, o uso de plantas medicinais está cada vez mais difundido como tratamento alternativo a terapia vigente. O uso de plantas como medicamento é provavelmente tão antigo quanto o aparecimento do próprio homem. A preocupação com a cura de doenças sempre se fez presente ao longo da história da humanidade ¹¹.

Bem antes do surgimento da escrita, o homem já utilizava ervas para fins alimentares e medicinais. Buscando as espécies vegetais mais apropriadas para sua alimentação ou para cura de seus males, nossos ancestrais foram descobrindo as que serviam para se alimentar, se medicar, as que eram venenosas e as que causavam efeitos alucinógenos ¹¹.

Um tratado médico datado de 3.700 a C., escrito pelo imperador chinês Shen Wung, é um dos mais antigos documentos conhecidos sobre as propriedades medicinais das plantas ¹¹.

Existe uma grande quantidade de espécies em todo o mundo e a Amazônia abriga 50% da biodiversidade do Planeta. De acordo com dados de instituições de pesquisas da região, cerca de cinco mil, dentre as 25 mil espécies amazônicas, já foram catalogadas e suas propriedades terapêuticas estudadas ^{11,20}.

Do ponto de vista científico, no entanto, ainda é um campo pouco estudado e difundido no País, apesar da riqueza da flora brasileira, ficando os estudos na área mais restritos à antropologia e ao folclore, através da medicina popular ¹¹.

Esta dissertação tem como pesquisa os extratos das batatas: inglesa e doce, babaçu e juçara.

A batata inglesa (*Solanum tuberosum*) é originária dos Andes peruanos e bolivianos onde é cultivada há mais de 7.000 anos. Recebe diferentes nomes conforme o local: araucano

ou Poni (Chile), Iomy (Colômbia), Papa (Império Inca e Espanha), Patata (Itália), Irish Potato ou White Potato (Irlanda). Atualmente, é o 4º alimento mais consumido no mundo, após arroz, trigo e milho ¹².

Introduzida na Europa no século XVI sendo responsável pela primeira revolução verde no velho continente: os ingleses incendiavam os trigais e matavam os porcos criados pelos irlandeses, levando o povo à miséria, entretanto a batata resistia ao pisoteamento das tropas, às geadas e ficavam armazenadas no solo ¹².

Muitos governantes impuseram medidas para a difusão da batata na Europa. Frederico Guilherme, da Prússia, ordenou a amputação do nariz de todos os camponeses que não plantassem batatas. Luis XVI, da França, ordenou a instalação de canteiros de batatas em locais públicos com a presença da guarda armada somente durante o dia - o que vale ser guardado vale ser roubado ¹².

A difusão da batata em outros continentes ocorreu através da colonização realizada pelos países europeus, inclusive no Brasil. Inicialmente era cultivada em pequena escala em hortas familiares, sendo chamada de batatinha, assim como na construção de ferrovias ganhou o nome de batata inglesa, por ser uma exigência nas refeições dos técnicos vindos da Inglaterra ¹².

Pesquisadores da história da alimentação apontam duas razões básicas para o êxito e a disseminação da batata: o valor energético / ausência de colesterol e o fato de possuir sabor e cheiro pouco acentuado, possibilitando centenas de combinações que resultam em sabores diferentes ¹².

A batata-doce (*Ipomoea batatas*), também chamada batata-da-terra, batata-da-ilha, jatica e jetica, é uma planta originária das Américas Central e do Sul, sendo encontrada desde a Península de Yucatam, no México, até a Colômbia. Relatos de seu uso remontam de mais de dez mil anos, com base em análise de batatas secas encontradas em cavernas localizadas no vale de Chilca Canyon, no Peru e em evidências contidas em escritos arqueológicos encontrados na região ocupada pelos Maias, na América Central¹³. "Batata-doce" é uma referência ao gosto doce de seu tubérculo comestível. "Jetica" e "jatica" são oriundos do termo tupí para a planta, ye'tika ¹³.

A coloração arroxeada é formada pela deposição do pigmento antocianina, que pode se concentrar na pele, na casca ou ainda constituir manchas na polpa. O tecido colorido se torna cinza escuro durante o cozimento, e parte do corante se dissolve na água, causando o escurecimento de outros tecidos expostos ^{13, 21}.

O babaçu (*Orbignya phalerata*) também chamado bauaçu, baguaçu, auaçu, aguaçu,

guaguaçu, uauaçu, coco-de-macaco, coco-de-palmeira, coco-naiá, coco-pindoba e palha-branca¹⁴ é uma palmeira nativa do meio norte do Brasil, tendo sua maior concentração no Estado do Maranhão. Piauí, Pará e Tocantins também são grandes produtores nacionais¹⁴. Nessas regiões vivem as mulheres quebradeiras de coco babaçu. Mais de 300 mil trabalhadoras rurais que vivem em função do extrativismo da palmeira e criaram em 1995, o Movimento Interestadual das Quebradeiras de Coco Babaçu (MIQCB). Movimento que luta pelo reconhecimento das quebradeiras de coco como uma categoria profissional¹⁵.

Da árvore do babaçu se extrai o seu sustento. As palhas das folhas são transformadas em cestos; a casca do coco, em carvão e a castanha em azeite e sabão. Organizadas, criaram cooperativas para produção e comercialização de seus produtos, como farinha, azeite, sabonete e outros derivados¹⁵.

O pó do mesocarpo do coco babaçu é popularmente conhecido como amido e tem sido usado como alimento e como medicamento por apresentar atividade antiinflamatória, imunomoduladora, analgésica e antipirética¹⁴.

A Juçara (*Euterpe edulis*) é uma palmeira de espécie nativa da Mata Atlântica, encontrada do Rio Grande do Sul até o sul da Bahia. É também conhecida como Jiçara, Içara ou Ripeira, devido ao uso tradicional de seu caule para produção de ripas e caibros para construção.²⁶ Assim como Palmiteiro ou Palmito Juçara, em virtude do seu uso para produção de palmito em conserva, muito difundido, apreciado e consumido nos grandes centros urbanos²⁶.

É uma planta típica da floresta, que prefere ambientes úmidos e sombreados, e desempenha um papel muito importante na dinâmica florestal como um todo. Cada palmeira pode levar de 6 a 10 anos para chegar num estágio adulto e, a partir daí, produzir uma grande abundância de frutos que servem de alimento para muitas espécies de animais silvestres, responsáveis por realizar a dispersão das sementes, contribuindo para a manutenção e reprodução da própria palmeira. Muitos insetos também são essenciais para garantir a reprodução da espécie por contribuem diretamente com a polinização de suas flores, das quais retiram seu pólen e néctar para se alimentarem²⁶.

Com a crescente demanda pelo consumo do palmito, desde as décadas de 1950 e 1960, esta espécie vem sofrendo uma forte exploração nas florestas nativas. A produção do palmito implica no corte da planta, ocasionando sua morte. Em função disso, hoje em dia, a Juçara é uma espécie ameaçada de extinção²⁶.

Atualmente, está se disseminando, junto a comunidades rurais, uma grande quantidade de ações e projetos para produção de polpa dos frutos e grande abundância de sementes para

repovoamento da Palmeira Juçara. Com isso, iniciou-se uma mudança no quadro de risco da espécie, pois para a produção de polpa e sementes não é necessário matar a planta, oferecendo-se uma alternativa mais viável do que o corte para extração do palmito. O enorme potencial ecológico, econômico e alimentar dessa espécie e sua facilidade de plantio e manejo conferem ao seu uso uma importância estratégica para a conservação do bioma Mata Atlântica e para o desenvolvimento e protagonismo social, com geração de renda, para agricultores familiares, povos e comunidades tradicionais ²⁶.

A batata inglesa, batata doce, mesocarpo do babaçu e a polpa da juçara foram estudados com objetivo de avaliar efeito protetor e terapêutico após indução de úlcera gástrica induzida em modelos experimentais.

A utilização de plantas na prevenção e no tratamento de doenças é uma prática milenar¹⁴. Diversos estudos têm sido realizados utilizando-se plantas e demonstrando que podem ser úteis no tratamento de úlceras gástricas em humanos e vários modelos animais por meio de diferentes mecanismos. Um estudo de revisão recente comprovou que as plantas medicinais são efetivas no tratamento da úlcera gástrica apresentando menos efeitos colaterais e menor recorrência que os tratamentos convencionais ¹⁶.

Em uma ampla pesquisa bibliográfica, foi encontrado apenas um estudo que avaliou a ação citoprotetora do extrato de *Solanum tuberosum* em modelos de úlcera péptica em animais, em que essa ação foi comprovada embora a utilização de uma maior variedade de metodologias para a indução de úlcera fosse recomendada ¹³.

Também foi encontrado um único estudo que avaliou a atividade antiulcerogênica de um extrato de *Ipomoea batatas* em diferentes concentrações e que demonstrou um potencial protetor da mucosa gástrica promovido pelo extrato, embora seja também recomendada a utilização de diferentes metodologias para melhor conhecimento dos mecanismos de ação e atuação em diferentes manifestação de úlcera séptica ¹⁴.

A realização dessa pesquisa se justifica pela relevância dos impactos da úlcera péptica na qualidade de vida da população afetada, bem como pela carência de pesquisas que comprovem a eficácia do uso dos extratos de *Solanum tuberosum* (batata inglesa), *Ipomoea batatas* (batata doce), *Orbignya phalerata* (babaçu) e *Euterpe edules* (juçara); como agentes protetores gástricos utilizando metodologia complexa de indução de úlcera péptica em ratos wistar.

1 OBJETIVOS

1.1 Geral

Estudar a atividade antiulcerogênica dos extratos da batata inglesa, batata doce, juçara e babaçu em ratos Wistar antes e após a indução de úlcera péptica.

1.2 Específicos

a) Determinar efeitos dos extratos de batata inglesa, batata doce, juçara e babaçu antes e após indução de úlcera péptica em ratos Wistar;

b) Comparar a atividade antiulcerogênica de extratos de batata inglesa, batata doce, juçara e babaçu e o tratamento convencional de úlcera péptica em ratos Wistar antes e após indução de úlcera péptica;

c) Avaliar processo inflamatório e cicatricial em estômagos submetidos à lesão gástrica induzida por álcool etílico.

2 MATERIAL E MÉTODO

2.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo experimental com ratos Wistar.

2.2 Local e período

A pesquisa ocorreu no Laboratório de Cirurgia Experimental do Maranhão (LabCEMA) com suporte da Liga Acadêmica de Cirurgia Experimental do Maranhão (LACEMA), localizado no estacionamento do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) – Materno Infantil.

Os extratos foram preparados no laboratório de Farmacologia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), localizado no campus do Bacanga da UFMA.

A análise histopatológica foi realizada no Laboratório de Patologia do HUUFMA, por uma única patologista, localizado no Hospital Universitário (HU). O estudo sucedeu-se no período de 2015 a 2017.

2.3 Drogas e produtos químicos

Utilizados Omeprazol (Gastrium, Ache[®]), Água destilada, Álcool etílico (Itaja[®], 70 INPM), Quetamina (Ketalar, Pfizer[®]) e Xilazina (Acepran, 1% Vetnil[®]) durante os procedimentos.

2.4 Material vegetal

Foram utilizados 500g para cada vegetal: batata inglesa, tubérculos de batata doce, mesocarpo do babaçu e juçara comprados em São Luís-MA de produtores locais. Os produtos adquiridos foram autenticados por profissional capacitado e lavados com água destilada.

2.5 Preparação do extrato

As raízes tuberosas de batata doce, os tubérculos de batata inglesa, babaçu e juçara tiveram suas espécies catalogadas no herbário da Universidade Federal do Maranhão. Os números de catalogação foram: batata inglesa: 01456; batata doce: 00108; Babaçu 01371; Juçara: 01173.

As raízes tuberosas de batata doce e os tubérculos de batata inglesa foram descascados, cortados e triturados no processador. Da juçara foi retirada a polpa, a qual foi separada do caroço com as mãos. Do babaçu foi utilizado o pó do mesocarpo (que corresponde a parte entre a semente e a casca; quando maduro, ao ser retirado da casca, transforma-se em pó). Esses produtos diluídos numa proporção de 1g da massa obtida para 3mL de água destilada (para permitir diluição de todos os extratos) e foram deixados em extração durante 24 horas. Depois submetidos a três filtrações por três dias consecutivos para obtenção e utilização de extratos aquosos. A filtração permitiu a separação em duas fases: uma líquida e outra semi-sólida. A utilizada em nossa pesquisa foi a fase líquida. A fase semi-sólida foi desprezada. A filtração nos dois primeiros dias se processou com auxílio de filtro de papel (103, Melitta®). No terceiro dia para última filtragem, foi utilizada uma bomba suçora (72 marca: HP®) acoplada a um frasco de laboratório Kitassatu com algodão e auxílio de uma mangueira de sucção, para retirar impurezas presentes.

Após o preparo, esses extratos foram armazenados em frascos escuros para evitar incidência de luz e diminuir ação oxidativa que pudessem alterar os componentes químicos dos mesmos.

Para obtenção do peso seco de cada um dos extratos, foi utilizado um frasco, pesado (utilizada balança marca: Uni Bloc® de alta capacidade), e a esse adicionado 0,5mL do extrato com colocação em estufa (marca: Médica®, 40L) a 80°C para retirada de toda a umidade, e

cálculo do rendimento de cada um dos extratos. A batata inglesa teve rendimento 0,652g/mL. O babaçu rendimento 0,522g/mL. A juçara rendimento 0,595g/mL. Batata doce rendimento 0,592g/mL.

2.6 Animais

Foram utilizados 70 ratos, machos, adultos da linhagem albina Wistar pesando entre 180 e 240 gramas obtidos no Biotério da Universidade Federal do Maranhão.

Com seis semanas de vida os animais foram transferidos para o Laboratório de Cirurgia Experimental do Maranhão (LabCEMA) para adaptação por duas semanas. Os animais foram mantidos em gaiolas, com tampa gradeada zincada e fundo forrado com xilana. Cinco ratos por gaiolas. As gaiolas eram higienizadas três vezes por semana. Todos os animais foram mantidos no laboratório por períodos diários de 12 horas de luz, sob fluxo contínuo de ar e à temperatura ambiente. Água e ração oferecidos *ad libitum*. Todos os itens pertinentes ao experimento, como aquisição, transporte, condições do biotério, nutrição, cuidados veterinários e registros, foram seguidos de acordo com os Princípios Internacionais Orientadores para a Pesquisa Biomédica Envolvendo Animais e os pesquisadores procuraram tratar os animais evitando ou minimizando os desconfortos, riscos ou dor, como imperativos éticos.

2.7 Organização amostral

Os animais foram distribuídos em quatorze grupos de cinco animais cada. A úlcera péptica foi induzida pelo etanol a 70% (0,5mL) administrado por gavagem intra-gástrica.

O grupo 1 com 5 ratos, recebeu Omeprazol (20mg/Kg). Esse grupo foi estudado a profilaxia. Para estudo da profilaxia, o Omeprazol foi administrado por gavagem intra-gástrica, por três dias consecutivos. No quarto dia, a úlcera foi induzida com álcool etílico. No quinto dia, provocou-se a morte dos animais para teste de efeito gastroprotetor.

O grupo 2 com 5 ratos, recebeu Omeprazol (20mg/Kg). Esse grupo teve estudo terapêutico. Os animais tiveram suas úlceras induzidas no primeiro dia e submetidos a administração intra-gástrica do Omeprazol por três dias consecutivos (segundo, terceiro e quarto dias). No quinto dia, induzidos a morte, para avaliação do efeito terapêutico.

O grupo 3 com 5 animais recebeu água destilada no volume correspondente aos extratos. Nesse grupo foi estudado a profilaxia. Para estudo da profilaxia, a água destilada foi administrada por gavagem intra-gástrica, por três dias consecutivos. No quarto dia, a úlcera foi induzida com álcool etílico. No quinto dia, produzida a morte dos animais para teste de efeito gastroprotetor.

O grupo 4 com 5 animais, recebeu água destilada. Nesse grupo foi estudado e efeito terapêutico. Para estudo terapêutico, os animais tiveram suas úlceras induzidas no primeiro dia e submetidos a administração oral de água destilada, administrada por gavagem intra-gástrica por três dias consecutivos (segundo, terceiro e quarto dias). No quinto dia, induzidos a morte, para avaliação do efeito terapêutico.

O grupo 5 com 5 animais, recebeu por gavagem intra-gástrica extrato de batata inglesa na concentração de 4.0g/kg, para estudo da profilaxia. O extrato foi administrado por gavagem intra-gástrica por três dias consecutivos. No quarto dia, a úlcera foi induzida com álcool etílico. No quinto dia, induzida a morte dos animais para teste de efeito gastroprotetor. O grupo 6 com 5 animais, recebeu por gavagem intra-gástrica extrato de batata inglesa na concentração de 4.0g/kg, para estudo da terapêutico. Os animais tiveram suas úlceras induzidas no primeiro dia e submetidos a administração intra-gástrica do extrato por três dias consecutivos (segundo, terceiro e quarto dias). No quinto dia, induzidos a morte, para avaliação do efeito terapêutico.

O grupo 7 com 5 animais, recebeu por gavagem intra-gástrica via oral extrato de batata doce na concentração de 4.0g/kg, para estudo da profilaxia. O extrato foi administrado por gavagem intra-gástrica por três dias consecutivos. No quarto dia, a úlcera foi induzida com álcool etílico. No quinto dia, induzida a morte dos animais para teste de efeito gastroprotetor.

O grupo 8 com 5 animais, recebeu por gavagem intra-gástrica extrato de batata doce na concentração de 4.0g/kg, para estudo da terapêutico. Os animais tiveram suas úlceras induzidas no primeiro dia e submetidos a administração intra-gástrica do extrato por três dias consecutivos (segundo, terceiro e quarto dias). No quinto dia, induzidos a morte, para avaliação do efeito terapêutico.

O grupo 9 com 5 animais, recebeu por gavagem intra-gástrica extrato de juçara na concentração de 4.0g/kg, para estudo da profilaxia. O extrato foi administrado por gavagem intra-gástrica por três dias consecutivos. No quarto dia, a úlcera foi induzida com álcool etílico. No quinto dia, induzida a morte dos animais para teste de efeito gastroprotetor.

O grupo 10 com 5 animais, recebeu por gavagem intra-gástrica extrato de juçara na concentração de 4.0g/kg, para estudo da terapêutico. Os animais tiveram suas úlceras induzidas no primeiro dia e submetidos a administração intra-gástrica do extrato por três dias consecutivos

(segundo, terceiro e quarto dias). No quinto dia, induzidos a morte, para avaliação do efeito terapêutico.

O grupo 11 com 5 animais, recebeu por gavagem intra-gástrica extrato de babaçu na concentração de 4.0g/kg, para estudo da profilaxia. O extrato foi administrado por gavagem intra-gástrica por três dias consecutivos. No quarto dia, a úlcera foi induzida com álcool etílico. No quinto dia, induzida a morte dos animais para teste de efeito gastroprotetor.

O grupo 12 com 5 animais, recebeu por gavagem intra-gástrica extrato de babaçu na concentração de 4.0g/kg, para estudo da terapêutico. Os animais tiveram suas úlceras induzidas no primeiro dia e submetidos a administração intra-gástrica do extrato por três dias consecutivos (segundo, terceiro e quarto dias). No quinto dia, induzidos a morte, para avaliação do efeito terapêutico.

O grupo 13 com 5 ratos. Cada animal teve sua úlcera induzida no quarto dia por gavagem intra-gástrica. No quinto dia, induzida a morte dos mesmos, para comprovação da formação da úlcera em todos os animais expostos e comparação com os outros grupos de estudo da profilaxia. A úlcera foi induzida após administração por gavagem de álcool etílico a 70% (0,5mL/200g) ^{17,18}

O grupo 14 com 5 ratos. Cada animal teve sua úlcera induzida no primeiro dia por gavagem intra-gástrica. No quinto dia, induzida a morte dos mesmos, para comprovação da formação da úlcera em todos os animais expostos e comparação com os outros grupos de estudo da profilaxia. A úlcera foi induzida após administração por gavagem de álcool etílico a 70% (0,5mL/200g) ^{17,18}

Os animais foram anestesiados com Quetamina 5% (1,5mL/Kg) e Xilazina 2% (0,5mL/Kg). ^{23,25}

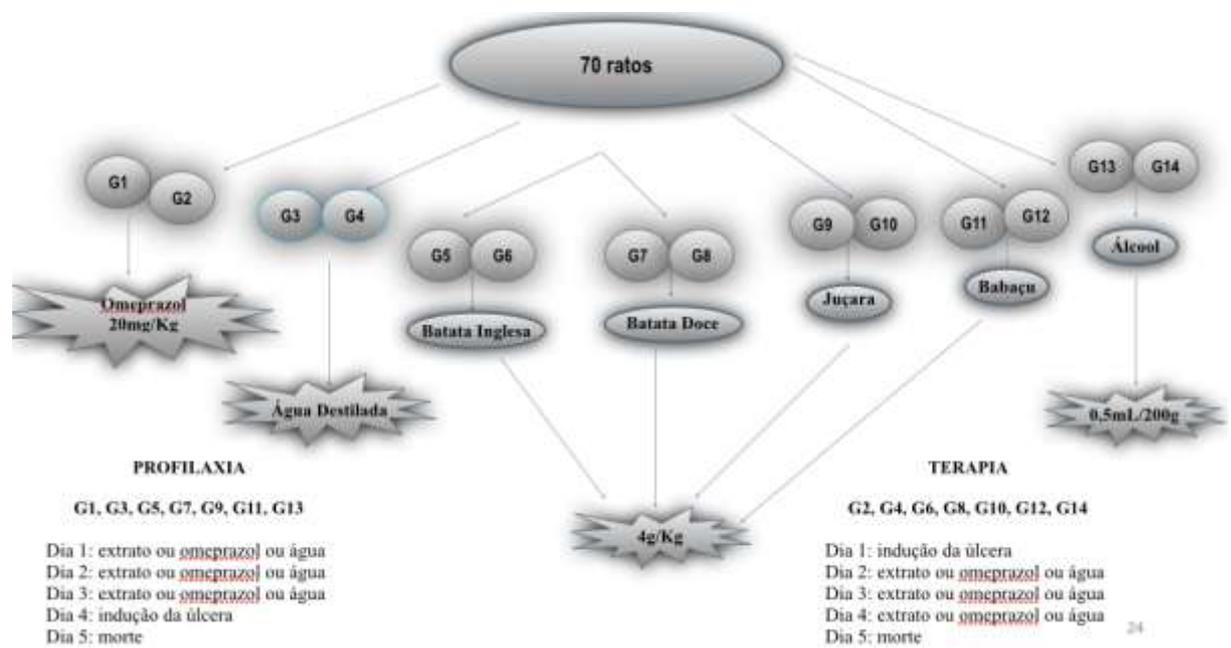
No quinto dia de experimentação, os animais foram submetidos a jejum pré-operatório de 12 horas e a anestesia foi aplicada intramuscular na pata posterior do animal. Após anestesiado foi acomodado em prancha rígida e fixado com esparadrapo.

Cada animal foi submetido a epilação abdominal. Realizada laparotomia com gastrectomia total. A peça foi retirada compreendendo 1 cm do esôfago distal, o estômago e 1 cm do duodeno proximal.

Os estômagos dos animais foram abertos pela grande curvatura e então fixados em isopor e imersos em formol a 10%, com numeração de R1-R70 (correspondendo aos 70 animais estudados) e encaminhadas a uma única patologista, com objetivo de mascaramento e evitar viés de aferição. Utilizado microscópio óptico tetraocular, com ocular de 10x e objetivas de 4x e 10x.

2.8 Desenho experimental

Figura 1- Fluxograma do desenho experimental



Fonte: A autora

2.9 Eutanásia

A eutanásia feita por meio de aprofundamento anestésico usando Quetamina + Xilazina (3 a 4x a dose anestésica habitual 100mg/Kg de peso e 10mg/Kg de peso- respectivamente).

2.10 Destino das carcaças

As carcaças dos ratos dispensadas no lixo biológico/infectante do laboratório de cirurgia experimental do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – LabCEMA/UFMA.

2.11 Análise das lesões gástricas

A gastrectomia total foi realizada em todos os animais no quinto dia de experimentação. Os estômagos foram abertos pela grande curvatura e lavados com solução salina cuidadosamente para retirada de ração, para possibilitar melhor análise macroscópica das lesões gástricas.

2.11.1 Análise macroscópica

A análise macroscópica se baseou na presença ou ausência de úlcera, hemorragia, hiperemia de mucosa e perda de prega mucosa, conforme Curso Iberoamericano de Validação de Plantas Mediciniais com Atividades Gastrointestinais realizado pela Escola Paulista de Medicina em 2002.

PROTOCOLO DE ANÁLISE MACROSCÓPICA

1) Úlcera (perda de tecido gástrico):

Ausente (não existe úlcera visível)

Presente (úlceras visíveis)

2) Hiperemia de mucosa:

Ausente (não existe hiperemia de mucosa visível)

Presente (hiperemia de mucosa visível)

3) Perda de Prega mucosa:

Ausente (não existe perda de mucosa visível)

Presente (perda de mucosa visível)

4) Hemorragia:

Ausente (não existe sangramento visível)

Presente (sangramento visível)

2.11.2 Análise histológica (microscópica)

As peças gástricas foram presas com tachinhas em isopor e imersas em formol a 10% e enviadas para análise histopatológica por um único profissional capacitado no Serviço de Patologia do HUUFMA.

Com análise do número e características das úlceras, identificação de inflamação, reepitelização, colagenização, fibrose e neoformação capilar; critérios baseados no curso Iberoamericano de Validação de Plantas Medicinais com Atividades Gastrointestinais realizado pela Escola Paulista de Medicina em 2002.

Dessa forma, para caracterizar presença de inflamação, foram utilizados os critérios: presença ou ausência de neutrófilos, alteração vascular e edema. Sendo considerados sem inflamação quando a soma dos scores fosse 0, inflamação discreta com somatório 1 e acentuado

com somatório 2 ou 3.

A Necrose isquêmica foi considerada ausente quando não existem focos de necrose junto à úlcera e presente, quando esta se envolve a úlcera.

A Proliferação fibroblástica foi considerada ausente, quando não haviam fibroblastos no campo da úlcera e presente, quando fibroblastos estavam proliferados.

A Fibrose (colagenização) foi considerada ausente quando não existiam fibras colágenas depositadas e presente, quando havia deposição de fibras colágenas.

A Reepitelização foi considerada ausente quando na área de úlcera não havia proliferação das células epiteliais e presente quando a área de úlcera encontrava-se recoberta pela proliferação epitelial.

A Extensão do infiltrado na parede foi classificada de acordo com a profundidade de acometimento da úlcera. Se a extensão dava-se até a mucosa, submucosa, muscular ou serosa.

A Neoformação capilar foi classificada quando a sua ausência ou presença na peça gástrica analisada, segundo ficha protocolo a seguir:

PROTOCOLO DE ANÁLISE HISTOLÓGICA

1) Inflamação Aguda:**

Critério	Score 0	Score 1
Neutrófilos	Ausentes	Presentes
Vascular	Ausente	Presente
Edema	Ausente	Presente

** Foram considerados três critérios para caracterizar a presença e/ou a ausência de inflamação: neutrófilos, alteração vascular e edema.

A esses critérios foram atribuídos score 0 quando ausentes, score 1 quando presentes. Sendo considerado sem inflamação quando a soma dos scores fosse 0, inflamação discreta com somatório 1 e acentuada com somatório 2 ou 3.

- Somatória 0 (ausência de inflamação)
- Somatória 1 (inflamação aguda discreta)
- Somatória 2 ou 3 (inflamação aguda acentuada)

2) Necrose Isquêmica (morte celular):

- Ausente (não existe focos de necrose isquêmica junto à úlcera)
- Presente (necrose envolve a úlcera)

3) Proliferação Fibroblástica:

- Ausente (não existe proliferação fibroblástica no campo da úlcera)
- Presente (fibroblastos proliferados)

4) Fibrose (colagenização):

- Ausente (não existem fibras colágenas depositadas)
- Presente (deposição de fibras colágenas)

5) Reepitelização:

- Ausente (área de úlcera sem proliferação das células epiteliais)
- Presente (área de úlcera recoberta pela proliferação epitelial)

7) Extensão do infiltrado na parede:

- Até mucosa
- Até submucosa
- Até muscular
- Até serosa

8) Neoformação capilar:

- Ausente
- Presente

2.12 Tabulação e análise de dados

Os dados foram avaliados pelo programa NCSS 11 Statical Software (2016). Para avaliar a associação dos grupos com o resultado das variáveis classificatórias microscópicas e macroscópicas aplicou-se o teste não paramétrico de Qui-quadrado de independência (χ^2). As variáveis ordinais (inflamação e profundidade) foram avaliadas através de teste de Kruskall Wallis, seguido do teste de Dunn para a comparação post hoc das medianas. A comparação dos subgrupos dentro de cada grupo foi feito através do teste Exato de Fisher. O nível de significância para se rejeitar a hipótese de nulidade foi de 5%, ou seja, considerou-se como estatisticamente significante um valor de $p < 0,05$.

2.13 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Maranhão com protocolo de número: 23115.013043/2015-58. (ANEXO A)

Respeitou-se os direitos dos animais utilizados na pesquisa dentro dos padrões legais, em apoio à Lei, Nº 11.794 de 8 de outubro de 2008, regulamentado no inciso VII, do § 1º, art.225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso da animais para fins de ensino e/ou pesquisa científica.

Durante todo o decorrer da pesquisa, foi meta da equipe executora provocar o mínimo de sofrimento físico ou mental aos animais.

3 RESULTADOS

Como representado no fluxograma do desenho amostral (Figura 1), cada grupo (Omeprazol, Água, Batata Inglesa, Batata Doce, Juçara, Babaçu e Álcool) apresentava-se com 10 animais, e foram distribuídos em 14 subgrupos de 5 animais cada, 7 para análise profilática (G1, G3, G5, G7, G9, G11, G13) e 7 para análise terapêutica (G2, G4, G6, G8, G10, G12, G14). Cada subgrupo de 5 animais foi avaliado de acordo com a presença ou ausência das variáveis estudadas.

3.1 Características macroscópicas

As características macroscópicas analisadas nas peças gástricas foram presença ou ausência: de úlceras, coloração hiperêmica, perda de pregas da mucosa e hemorragia.

Os números exemplificados nas tabelas 1, 2, 3 e 4 correspondem a quantidade de animais que tiveram a característica presente. Variando de 0 (quando nenhum animal apresentou) a 5 (quando todos os animais tiveram evidência da característica estudada).

Tabela 1- Características macroscópicas das lesões gástricas no grupo profilaxia.

	Úlcera		Hiperemia mucosa		Perda de prega		Hemorragia	
	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
Omeprazol	3	2	3	2	3	2	3	2
Água destilada	0	5	0	5	0	5	0	5
Babaçu	3	2	5	0	5	0	5	0
Juçara	5	0	5	0	5	0	5	0
Batata inglesa	3	2	2	3	4	1	3	2
Batata doce	3	2	2	3	3	2	2	3
Álcool	0	5	0	5	0	5	0	5

Fonte: A autora, 2017

Tabela 2 - Teste de Fisher - Cruzamento das características macroscópicas entre grupos extratos com grupos omeprazol e água destilada profilaxia

Cruzamento	Valor p - Teste de Fisher			
	Úlcera	Hiperemia mucosa	Perda de prega	Hemorragia
Babaçu x Omeprazol	1,000	0,167	0,444	0,444
Juçara x Omeprazol	1,000	0,167	0,444	0,444
Batata inglesa x Omeprazol	1,000	1,000	1,000	1,000
Batata doce x Omeprazol	1,000	1,000	0,167	1,000
Babaçu x Água	0,167	0,008	0,008	0,008
Juçara x Água	0,008	0,008	0,008	0,008
Batata inglesa x Água	0,167	0,444	0,048	0,167
Batata doce x Água	0,167	0,444	1,000	0,444

Fonte: A autora, 2017

Tabela 3 - Características macroscópicas das lesões gástricas, no subgrupo terapêutico.

Grupo	Úlcera		Hiperemia mucosa		Perda de prega		Hemorragia	
	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
Omeprazol	5	0	4	1	5	0	5	0
Água destilada	0	5	0	5	0	5	0	5
Babaçu	5	0	5	0	5	0	5	0
Juçara	5	0	5	0	5	0	5	0
Batata inglesa	4	1	2	3	4	1	2	3
Batata doce	5	0	4	1	5	0	4	1
Álcool	0	5	0	5	0	5	0	5

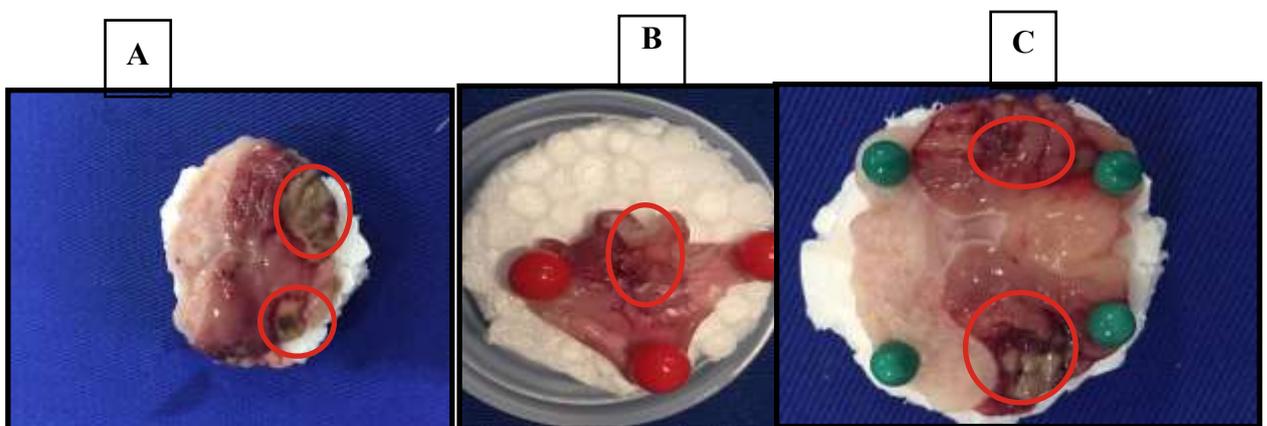
Fonte: A autora, 2017

Tabela 4 - Teste de Fisher - Cruzamento das características macroscópicas entre grupos extra-
tos com grupos omeprazol e água destilada, profilaxia

Cruzamento	Valor p - Teste de Fisher			
	Úlcera	Hiperemia mucosa	Perda de prega	Hemorragia
Babaçu x Omeprazol	1,000	1,000	1,000	1,000
Juçara x Omeprazol	1,000	1,000	1,000	1,000
Batata inglesa x Omeprazol	1,000	0,524	1,000	0,167
Batata doce x Omeprazol	1,000	1,000	1,000	1,000
Babaçu x Água	0,008	0,008	0,008	0,008
Juçara x Água	0,008	0,008	0,008	0,008
Batata inglesa x Água	0,048	0,444	0,048	0,444
Batata doce x Água	0,008	0,048	0,008	0,048

Fonte: A autora, 2017

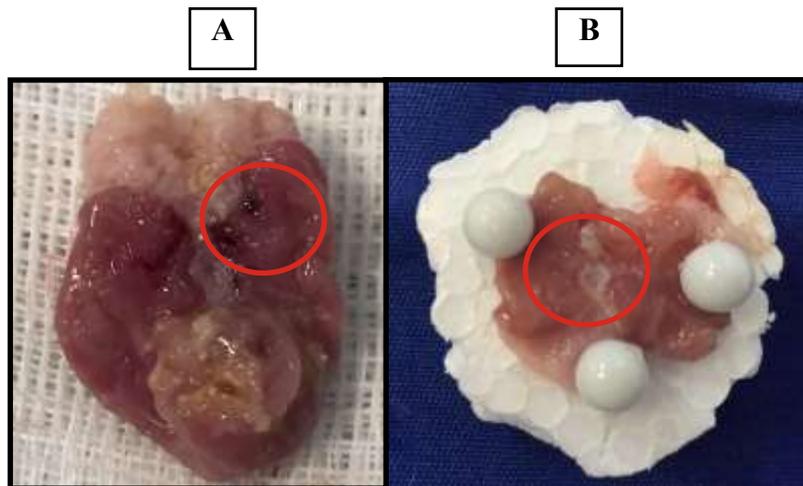
Figura 2. Úlceras macroscópicas em estômago, grupo profilaxia



Legenda: A: grupo batata inglesa (G5, Rato 23). B: grupo batata doce (G7, Rato 32). C: grupo babaçu (G9, Rato 54)

Fonte: A autora, 2017

Figura 3. Úlcera grupo terapêutico da juçara



Legenda: A: úlcera macroscópica (G10, Rato 46)

B: úlcera macroscópica cicatrizada (G10, Rato 48)

Fonte: A autora, 2017

3.2 Características histológicas

As características histológicas estudadas foram ausência (A) ou presença (P) de: inflamação, necrose isquêmica, proliferação fibroblástica, fibrose, reepitelização, formação neocapilar e úlcera.

Tabela 5 - Características histológicas do subgrupo profilaxia.

Grupo	Necrose		Fibroblastos		Fibrose		Reepitelização		Neocapilar	
	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P
Omeprazol	4	1	5	0	5	0	5	0	5	0
Água destilada	2	3	1	4	2	3	2	3	0	5
Babaçu	1	4	5	0	5	0	5	0	5	0
Juçara	4	1	5	0	5	0	5	0	5	0
Batata inglesa	2	3	2	3	4	1	1	4	3	2
Batata doce	3	2	1	4	1	4	1	4	1	4
Álcool	2	3	1	4	2	3	2	3	2	3

Legenda: A: Ausente P: Presente

Fonte: A autora, 2017

Tabela 6 - Teste de Fisher - Cruzamento das características microscópicas entre grupos extra-
tos com grupos omeprazol e água destilada para profilaxia

Cruzamento	Valor p - Teste de Fisher						
	Inflamação	Necrose	Fibroblastos	Fibrose	Reepitelização	Profundidade	Neocapilar
Babaçu x Omeprazol	0,048	0,206	1,000	1,000	1,000	0,048	1,000
Juçara x Omeprazol	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Batata inglesa x Omeprazol	0,206	0,524	0,167	1,000	0,048	0,206	0,444
Batata doce x Omeprazol	1,000	1,000	0,048	0,048	0,048	0,206	0,048
Babaçu x Água	1,000	1,000	0,048	0,167	0,167	1,000	0,008
Juçara x Água	0,048	0,524	0,048	0,167	0,167	0,048	0,008
Batata inglesa x Água	1,000	1,000	1,000	0,524	1,000	1,000	0,167
Batata doce x Água	0,167	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Fonte: A autora, 2017

Tabela 7 - Teste de Krukall Wallis e de Dunn das variáveis ordinais (Inflamação e Profundidade) no grupo profilaxia.

Variável	Grupo (Terapêutico)	N	Mediana	Dunn	p
Inflamação	Omeprazol	5	Ausente	b	0,010
	Água destilada	5	Acentuada	a	
	Babaçu	5	Acentuada	a	
	Juçara	5	Ausente	b	
	Batata inglesa	5	Acentuada	a	
	Batata doce	5	Ausente	b	
	Álcool	5	Acentuada	a	
Profundidade	Omeprazol	5	Ausente	c	0,003
	Água destilada	5	Submucosa	a	
	Babaçu	5	Mucosa	b	
	Juçara	5	Ausente	c	
	Batata inglesa	5	Mucosa	b	
	Batata doce	5	Mucosa	b	
	Álcool	5	Submucosa	a	

^{a,b,c} Letras diferentes significa $p < 0,05$ pelo teste de Dunn
 Fonte: A autora, 2017

Tabela 8 - Características histológicas do subgrupo terapêutico.

Grupo	Necrose		Fibroblastos		Fibrose		Reepitelização		Neocapilar	
	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P
Omeprazol	4	1	4	1	5	0	5	0	5	0
Água destilada	1	4	4	1	2	3	5	0	0	5
Babaçu	4	1	5	0	5	0	4	1	5	0
Juçara	4	1	5	0	5	0	5	0	4	1
Batata inglesa	2	3	3	2	2	3	4	1	3	2
Batata doce	5	0	3	2	3	2	3	2	3	2
Álcool	1	4	3	2	2	3	3	2	3	2

Legenda: A: Ausente P: Presente

Fonte: A autora, 2017

Tabela 9 - Teste de Fisher - Cruzamento das características microscópicas entre grupos extra-
tos com grupos omeprazol e água destilada, terapêutico

Cruzamento	Valor p - Teste de Fisher						
	Inflamaçã o	Necros e	Fibroplasto s	Fibros e	Reepitelizaçã o	Profundidad e	Neocapila r
Babaçu x Omeprazol	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Juçara x Omeprazol	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Batata inglesa x Omeprazol	1,000	0,524	1,000	0,167	1,000	0,206	0,444
Batata doce x Omeprazol	1,000	1,000	1,000	0,444	0,444	1,000	0,444
Babaçu x Água	0,168	0,206	1,000	0,164	1,000	0,408	0,008
Juçara x Água	0,048	0,206	1,000	0,164	1,000	0,408	0,048
Batata inglesa x Água	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,167
Batata doce x Água	0,048	0,048	1,000	1,000	0,444	0,167	0,167

Fonte: A autora, 2017

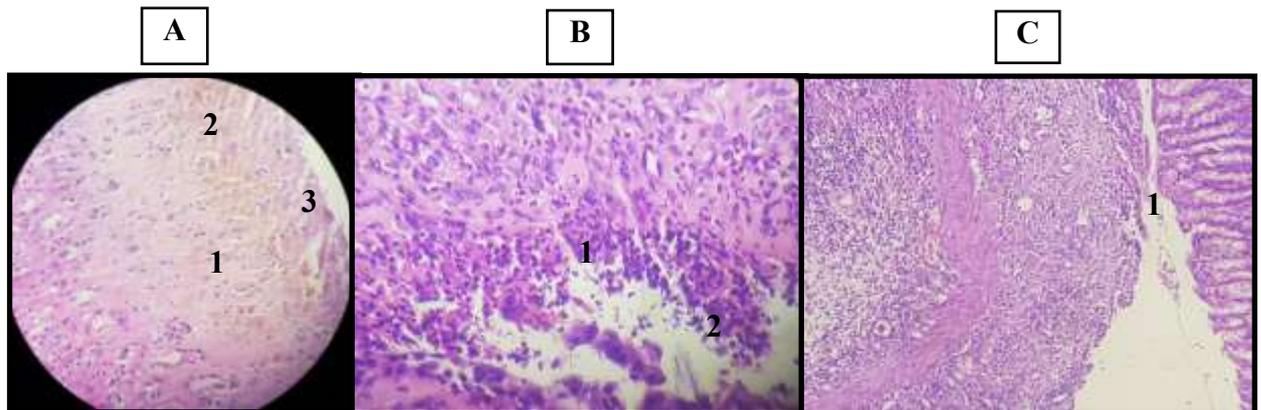
Tabela 10 - Teste de Krukall Wallis e de Dunn das variáveis ordinais (Inflamação e Profundidade) no subgrupo terapêutico.

Variável	Grupo (Terapêutico)	N	Mediana	Dunn	p
Inflamação	Omeprazol	5	Ausente	b	0,032
	Água destilada	5	Acentuada	a	
	Babaçu	5	Ausente	b	
	Juçara	5	Ausente	b	
	Batata inglesa	5	Ausente	b	
	Batata doce	5	Ausente	b	
	Álcool	5	Acentuada	a	
Profundidade	Omeprazol	5	Ausente	c	0,022
	Água destilada	5	Mucosa	a	
	Babaçu	5	Ausente	b	
	Juçara	5	Ausente	c	
	Batata inglesa	5	Mucosa	b	
	Batata doce	5	Ausente	b	
	Álcool	5	Submucosa	a	

Legenda: ^{a,b,c} Letras diferentes significa $p < 0,05$ pelo teste de Dunn

Fonte: A autora, 2017

Figura 4. Fotomicrografia de úlcera com coloração hematoxicilina - eosina, 10x aumento



Legenda:

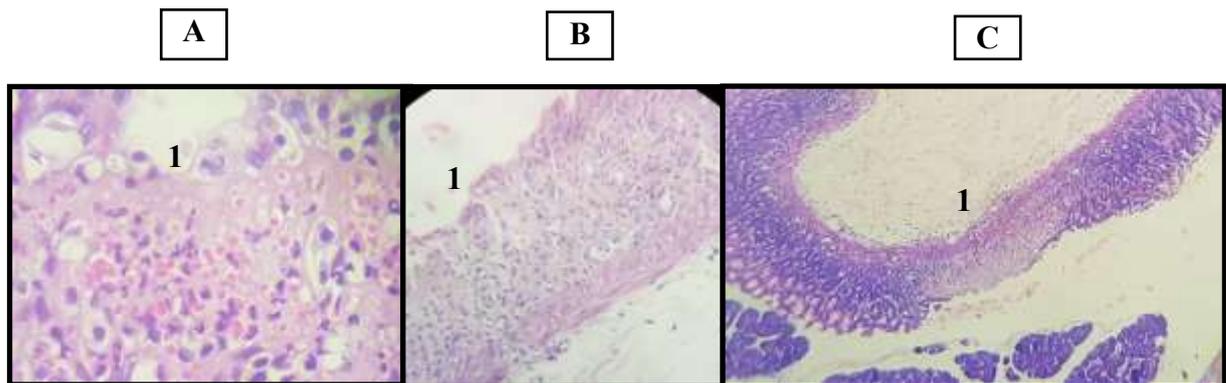
A: Grupo álcool profilaxia (G3, Rato 61) 1. infiltrado inflamatório, 2. sangue, 3. úlcera com perda de mucosa

B: Grupo batata inglesa profilaxia (G5, Rato 24) 1. úlcera com perda de mucosa, 2. afluxo de neutrófilos

C: Grupo batata doce terapia (G8, Rato 38) 1. úlcera

Fonte: A autora, 2017

Figura 5. Fotomicrografia de úlcera com coloração hematoxicilina - eosina, 10x aumento



Legenda:

A: Grupo terapia juçara (G10, Rato 47) 1. vasos congestionados na fase aguda

B: Grupo terapia juçara (G10, Rato 48) 1. úlcera tratada

C: Grupo terapia batata doce (G8, R37) 1. transição entre úlcera e mucosa não ulcerada

Fonte: A autora, 2017

Figura 6. Fotomicrografia de fibrose reparativa em coloração picrosirius red, grupo terapêutico babaçu, 10x aumento, úlcera tratada.



Fonte: A autora, 2017

4 DISCUSSÃO

Recentemente, muitos estudos têm sido feitos para explorar novos agentes antiulcerogênicos de fontes naturais e a atividade anti-úlceras de diversos compostos químicos isolados de vegetais tem sido determinada.

No Brasil, diversos extratos vegetais são utilizados na medicina popular para o tratamento de desordens digestivas, incluindo as úlceras gástricas.

Os extratos de babaçu e juçara já possuem seus efeitos anti-inflamatórios difundidos e diversificadas são as vias de administração, porém pouco se conhece a respeito de seus efeitos sobre o estômago, quando administrados por via oral; assim como também são pouco estudados os extratos de batata doce e batata inglesa.

Nessa pesquisa, o grupo da água destilada foi idealizado para determinar os parâmetros dos animais utilizados na pesquisa. O grupo álcool, para comprovação da formação de úlcera péptica álcool induzida em todos os animais. O grupo Omeprazol utilizado como parâmetro de comparação, já que esse medicamento representa a droga hoje vigente e eficaz no tratamento de doenças pépticas. Esses grupos foram comparados aos extratos de juçara, babaçu, batata inglesa e batata doce. A administração das substâncias foi padronizada pelo método da gavagem, adequado para este estudo e utilizado previamente por outros trabalhos experimentais, como Brito et al., 2001³³

Nessa pesquisa, utilizou-se o etanol como fonte de indução à formação da úlcera péptica nos ratos. Já descrito por Robert, 1983, as ulcerações induzidas por etanol não são inibidas por substâncias que interferem na secreção de ácido, como a cimetidina, mas são inibidas por agentes que aumentam os fatores de defesa da mucosa, como, por exemplo, as prostaglandinas²⁷. Mizui e Doteuchi, 1983, definiram que o modelo de indução por etanol avalia, entre outras, a atividade de substâncias citoprotetoras, com o etanol produzindo lesões necróticas na mucosa gástrica²⁸.

Inúmeros fatores como: aumento da permeabilidade vascular, da motilidade intestinal, da atividade vagal, a diminuição do fluxo sanguíneo gástrico e dos níveis de prostaglandina, exercem importante papel na patogênese das úlceras gástricas. Dessa forma, vários modelos experimentais podem ser utilizados na tentativa de elucidar o mecanismo de ação dos extratos vegetais.

Nesse estudo, fizemos análise macroscópica e microscópica das peças gástricas. A

análise macroscópica com visualização direta do estômago permite boas conclusões quanto à reação tecidual nos grupos estudados. E a análise microscópica permitiu detalhamento de características vigentes no processo de degradação e remodelamento gástrico.

Nesse estudo, todos os animais do grupo álcool e da água destilada tiveram formação de úlcera macroscópica após realização de gavagem, com percepção macroscópica das petéquias. Assim como o observado por Nesselro et al., 2017, em que os animais com lesões gástricas induzidas pelo etanol, apresentaram-se com áreas de necrose e/ou hemorragia na mucosa gástrica, provando a toxicidade desse agente ³⁰.

Segundo Nesselro et al., 2017, um dos principais mecanismos atribuídos ao efeito tóxico do etanol é a alteração na homeostase das células gástricas e nos danos nos tecidos resultantes da ação direta na mucosa e na formação de radicais livres e espécies reativas de oxigênio ³⁰.

Shine et al., 2009, inferiram que o etanol metabolizado no organismo causa aumento da produção de superóxido nos tecidos e, simultaneamente, o aumento da concentração de radicais livres celular. Esses radicais livres causariam a quebra de fios de DNA e desnaturação das proteínas, resultando na lesão gástrica^{29,32,33}.

Nessa pesquisa, ao estudarmos as características macroscópicas, no subgrupo profilaxia da juçara, houve maior proteção a formação de úlcera que o próprio medicamento vigente e eficaz, o omeprazol; com significância estatística ($p=0,048$). No momento, não temos dados experimentais que possibilite uma proposta para o mecanismo deste efeito protetor do extrato de juçara no modelo de úlcera péptica experimental em ratos. Todavia, é importante lembrar que este efeito poderia ser decorrente de um efeito vasodilatador, antiinflamatório e antioxidante uma vez que o extrato de caroço de açaí, o qual tem muita semelhança botânica com a juçara e apresenta significativo efeito vasodilatador, antiinflamatório e antioxidante, conforme mostrado pelo grupo de Soares de Moura et al., 2000 e Peres em 2003. A juçara no subgrupo profilaxia, se comportou melhor que o grupo omeprazol quanto as variáveis: hiperemia, perda de prega mucosa e hemorragia. No subgrupo terapêutico, as variáveis: úlcera, hiperemia de mucosa, perda de prega mucosa e hemorragia se comportaram como grupo omeprazol. No grupo terapêutico, nenhum animal (0%) teve formação de úlcera ou apresentou hemorragia, quando comparados aos grupos álcool e água destilada, em que 100% dos animais se apresentaram com essas alterações.

Ao estudar as características macroscópicas, no subgrupo profilaxia do babaçu, a formação de úlcera foi similar ao omeprazol. No subgrupo profilaxia, o babaçu se comportou melhor que o omeprazol quando as variáveis: hiperemia de mucosa, perda de prega mucosa e hemorragia foram estudadas; com significância estatística. No subgrupo terapêutico, as

variáveis: úlcera, hiperemia, perda de prega mucosa e hemorragia se comportaram como grupo omeprazol. No grupo terapêutico, nenhum animal (0%) teve formação de úlcera ou apresentou hemorragia, quando comparados aos grupos álcool e água destilada, em que 100% dos animais se apresentaram com essas lesões.

Em trabalho realizado no Maranhão em 2011 sobre a utilização dos produtos derivados do babaçu, evidencia que essa planta é utilizada pela população local de quebradores de coco em Esperantinópolis para fins medicinais, mesmo sem evidência científica. Este estudo evidenciou que o mesocarpo, também utilizado em nossa pesquisa, um resíduo chamado "borra" e óleo é utilizada por 90% dos quebradores de coco para o tratamento da gastrite e inflamação e de 77% na leucorréia. Mostra ainda que o resíduo de babaçu foi utilizado para o tratamento de feridas (60%).³⁵

Outro estudo realizado no Maranhão por Torres et al. evidencia que o mesocarpo do babaçu é utilizado para cicatrização de feridas, com eficácia demonstrada em estudos pré-clínicos que avaliam o efeito do extrato aquoso de mesocarpo de babaçu na cura gástrica e na cura de feridas na pele. Estes dados suportam as indicações populares deste produto como agente de cura, que foi relatado por 11% das mulheres entrevistadas.¹³ Um outro estudo realizado na Universidade Federal do Piauí com o extrato aquoso do babaçu administrado via oral em camundongos, evidenciou que o mesmo não apresenta atividade antioxidante.²⁴

Ao estudar as características macroscópicas, no subgrupo profilaxia do babaçu, a formação de úlcera foi similar ao omeprazol, 60% dos animais não tiveram úlceras formadas. No subgrupo profilaxia, o babaçu se comportou melhor que o grupo omeprazol quando as variáveis: hiperemia, perda de prega mucosa e hemorragia foram estudadas. No subgrupo terapêutico, as variáveis: úlcera, hiperemia, perda de prega mucosa e hemorragia se comportaram melhor que o grupo omeprazol, porém sem significância estatística. No grupo terapêutico, nenhum animal (0%) teve formação de úlcera ou apresentou hemorragia, quando comparados aos grupos álcool e água destilada, em que 100% dos animais se apresentaram com essas alterações gástricas.

Ao estudar as características macroscópicas, no subgrupo profilaxia da batata inglesa, a formação de úlcera foi similar ao omeprazol, 60% dos animais não tiveram suas úlceras formadas. No subgrupo profilaxia, a batata inglesa se comportou como o grupo omeprazol quando a variável hemorragia foi estudada. No subgrupo terapêutico, as variáveis: úlcera, hiperemia, perda de prega mucosa e hemorragia não foram fator de proteção.

Ao estudar as características macroscópicas, no subgrupo profilaxia da batata doce, a formação de úlcera foi similar ao omeprazol, 60% dos animais não tiveram suas úlceras

formadas. No subgrupo profilaxia, a batata doce se comportou como o grupo omeprazol quando a perda de prega mucosa foi estudada. No subgrupo terapêutico, a variável úlcera foi similar ao omeprazol, em que nenhum animal teve úlcera formada, assim como hiperemia e perda de prega mucosa foram similares ao grupo omeprazol.

A cicatrização das feridas se processa didaticamente em 3 fases (inflamatória, proliferava e maturação)^{24,25,26}. Em nossa pesquisa, devido ao tempo de estudo (5 dias) as fases inflamatória e proliferava foram as mais enfatizadas.

Segundo Medeiros e Dantas Filho, 2016, a fase inflamatória, se processa até o quarto dia; caracterizada por dois processos que buscam limitar a lesão tecidual: a hemostasia e a resposta inflamatória aguda. A fase proliferava ou regenerativa pode durar entre cinco e vinte dias, caracterizada pela proliferação de fibroblastos, células endoteliais, angiogênese e infiltração densa de macrófagos, formando o tecido de granulação. E a fase de reparo: fase de maturação que inicia no 21º dia, pode durar meses^{23, 24, 25, 31}.

A reação inflamatória tem importância na cicatrização como demonstram diversos trabalhos, sendo que é nociva se for intensa, pois compromete a microcirculação e a proliferação de fibroblastos. Neste estudo, predominou reação inflamatória leve a moderada, com neoformação capilar^{14, 17}.

Ao estudarmos a profilaxia do grupo juçara, as variáveis: necrose, presença de fibroblastos, fibrose, reepitelização e formação de neocapilar não tiveram significância estatística quando comparadas ao omeprazol, com o mesmo número de animais presentes para todas essas variáveis estudadas. Já as variáveis inflamação, presença de fibroblastos, neocapilar tiveram significância estatística quando comparadas ao grupo do controle negativo, água destilada; servindo a juçara como fator de proteção se comparada ao placebo. No grupo terapêutico, apenas a variável presença de fibroblastos se comportou diferente do grupo omeprazol, porém sem significância estatística.

Ao estudarmos a profilaxia do grupo babaçu, as variáveis: presença de fibroblastos, fibrose, reepitelização e formação de neocapilar se comportaram como o grupo omeprazol, porém sem significância estatística, com o mesmo número de animais presentes para todas essas variáveis estudadas. Já as variáveis inflamação e profundidade da úlcera tiveram significância estatística quando comparadas ao grupo do omeprazol e água destilada. A profundidade da úlcera se comportou de forma diferente ao grupo da água destilada; no grupo babaçu, a úlcera foi mais superficial atingindo mucosa; enquanto no grupo da água destilada atingiu submucosa. As variáveis presença de fibroblastos e neocapilar tiveram significância estatística quando comparada ao grupo do controle negativo, água destilada; servindo o babaçu como fator de

proteção se comparada ao placebo. No grupo terapêutico, apenas a variável presença de fibroblastos se comportou diferente do grupo omeprazol, porém sem significância estatística.

Ao estudarmos a profilaxia, o grupo batata inglesa, não foi fator de proteção para as variáveis: presença de fibroblastos, fibrose e formação de neocapilar, com o mesmo número de animais presentes para todas essas variáveis estudadas. Esse grupo apresentou maior grau de inflamação e as úlceras atingiram a mucosa. No grupo terapêutico, as variáveis necrose, presença de fibroblastos, fibrose e formação de neocapilar se comportou diferente do grupo omeprazol, não foram fator de proteção.

Ao estudarmos a profilaxia, o grupo batata doce, não foi fator de proteção para as variáveis: inflamação, presença de fibroblastos, fibrose, reepitelização e formação de neocapilar. Esse grupo apresentou úlceras que atingiram a mucosa. No grupo terapêutico, a variável necrose esteve ausente em todos os animais, já no grupo omeprazol essa variável esteve presente em 20%. a batata doce não serviu como fator de proteção para formação de úlcera, inflamação, presença de fibroblastos, fibrose e formação de neocapilar.

No subgrupo terapêutico, a inflamação foi estudada no terceiro dia após a indução da úlcera. Trabalho publicado na New England J Med, por Singer e Clark mostra que é no terceiro dia que a avaliação da cicatrização gástrica deve ser feita, por representar fase inicial e crítica da reparação tecidual, esperando-se encontrar processo inflamatório intenso ²², assim como o estudo em nossa pesquisa para grupo terapêutico. A inflamação aguda em certo grau, é necessária para boa resposta de reparação tecidual, entretanto, reação inflamatória intensa pode diminuir o suprimento sangüíneo, com conseqüente inibição da proliferação fibroblástica^{16,17}. Em nossa pesquisa, a proliferação fibroblástica foi evidenciada nos grupos da batata inglesa e batata doce.

Dessa forma, infere-se que para algumas variáveis estudadas, e acima expostas, os extratos se comportaram como a droga padrão (Omeprazol) já utilizada no tratamento de úlceras pépticas em humanos, evidenciando o poder terapêutico dos mesmos. Evidenciou-se que o extrato da juçara foi fator de proteção para formação de úlcera péptica no grupo profilaxia, o que pode ser justificado pelo menor intervalo de tempo entre a indução de úlcera péptica e a morte do animal, quando comparado ao grupo terapêutico.

Resultados parciais dessa pesquisa foram submetidos em forma de dois artigos científicos pra revista indexada (Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva) com números: 562 e 571 (ANEXOS B e D), sendo aceito para publicação (APÊNDICE).

CONCLUSÕES

O pré-tratamento com extrato de juçara forneceu proteção significativa contra a ulceração péptica causada pelo etanol administrado individualmente, até maior que a droga vigente e eficaz, o omeprazol. Mecanismo esse que precisa de estudos complementares para elucidação.

Nos animais de estudo com extrato de juçara e babaçu proteção contra a presença de inflamação e formação de úlcera, similar ao tratamento já vigente e efetivo com o Omeprazol, diferença estatisticamente significativa.

Já nos extratos de batata inglesa e batata doce não houve proteção gástrica para as mesmas variáveis estudadas.

Os resultados encorajam futuros estudos fitoquímicos para isolamento e identificação dos princípios ativos dos extratos estudados, ao longo do tempo, poderão determinar o real valor e sua possível utilização em humanos, com intenção de auxiliar o mecanismo de cicatrização de tecidos e órgãos.

REFERÊNCIAS

1. Vakil NB. Epidemiology and etiology of peptic ulcer disease. Update Surg. 2017; 1-40
2. Amandeep K, Ranica S, Sunil K. Peptic Ulcer: A Review on Etiology and Pathogenesis. IRJ of Pharmacy 2012;3 (Suppl 6):34-40.
3. Lopes AC. Tratado de Clínica Médica. 2ª ed: Roca. 2009; 1045-67.
4. Coelho LGV. Gastroenterologia Essencial. 2ª ed ed: Guanabara-Koogan. 1998; 257-265.
5. Oliveira, AF. Estimating prevalence and mortality due to peptic ulcer complications: a methodological proposal. Epidemiol. Serv. Saúde. 2015; (Suppl 3): 124-141.
6. Kurata JH. Epidemiology of peptic ulcer disease. Clin Gastroenterol 1984; 13:289.
7. Munnangi S. Time trends of physician visits and treatment patterns of peptic ulcer disease in the United States. Arch Intern Med 1997; 157:1489-94.
8. Malgastada JRK, E. J.;Blaser, M. J. Doença ácido-peptica: manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prognóstico. 23ª ed. AusielloGa, editor: Saunders; 2008; 354-363.
9. Bittencourt PFS, Rocha GA, Penna FJ, Queiroz DMM. Gastroduodenal peptic ulcer and Helicobacter pylori infection in children and adolescents. J Pediatr 2006;82 (Suppl 5):325-334.
10. Hayashi, PCR.. Plantas medicinais. Pesquisa Escolar Online, Fundação Joaquim Nabuco, Recife. Disponível em: <<http://basilio.fundaj.gov.br/pesquisaescolar/>>.
11. Show de batatas. Pesquisa Associação Brasileira de Batatas, São Paulo. Disponível em: <http://www.abbabatatabrasileira.com.br/2008/abatata.asp?id_BAT=2>
12. Silva, JBC. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, Embrapa. São Paulo. Disponível em: <https://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Batata-doce/Batata-doce_Ipomoea_batatas/origem.html>
13. Batista CP, Torres OJM, Matias JEF, Moreira ATR, Colman D, Lima JHF, Macri MM, Rauen Jr RJ, Ferreira LM, Freitas ACT. Efeito do extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu) na cicatrização do estômago em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. Acta Cir Bras. 2006;21 (Suppl 3):26-32.
14. Carazza, LR, Ávila JCC, Silva ML. Manual Tecnológico. Aproveitamento Integral do Fruto e da Folha do Babaçu, 2012; 12-24.
15. Singh S, Majumdar DK. Evaluation of the gastric antiulcer activity of fixed oil of *Ocimum sanctum* (Holy Basil). Journal of ethnopharmacology. 1999; 65 (Suppl 1):13-9.

16. Oliveira, JA, Costa, AMDD, Terra FS, Boriollo MFG, Soares EAS. Evaluation of the gastroprotective activity of the hydroalcoholic extract of sunflower seeds Rev Bras Clin Med 2010; 8 (Suppl 2): 129-34.
17. Potrich, FB. Atividade gastroprotetora do extrato bruto hidroalcolico da *Achillea millefolium* L.: envolvimento do sistema antioxidante. Tese (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009: 26.
18. Sandoval-Vegas MHGO, Oré-Sifuentes, R, Loli-Ponce, A.; Ayala-Pío, S. Efecto antioxidante y citoprotector del *Solanum tuberosum* (papa) en la mucosa gástrica de animales de experimentación. Anais de la Facultad de Medicina. 2010; 71 (Suppl 3): 147-52.
19. Panda VS, M. Anti-Ulcer activity of *Ipomoea batatas* tuber (sweet potato). Functional Foods in Health and Disease. 2012; 2 (Suppl 3): 48-61.
20. Bi WP, Man HB, Man MQ. Efficacy and safety of herbal medicines in treating gastric ulcer: a review. World journal of gastroenterology : WJG. 2014 7; 20 (Suppl 45): 17020-8.
21. Rede Jucara, 2015, Brasil. Disponível em: <<http://redejucara.org.br>>.
22. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. New England J Med. 1999; 341:746-8.
23. Brito Filho SB, Matias JEF, Stahlke Jr HJ, Torres OJM, Timi JRR, Tenório SB, Tâmbara EM, Carstens AG, Campos RV, Myamoto M. Análise da cicatrização na linha alba com uso de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu). Estudo controlado em ratos. Acta Cir Bras. 2006;21 (Supl 3): 76-88.
24. Malafaia O, Campos AC, Torres OJM, Goldenberg S. Os fitoterápicos e seu potencial na cicatrização em cirurgia. Acta Cir Bras 2006;21(Suppl 3): 1.
25. Santos OJ, Torres OJM. Phytotherapy evolution in the healing process in surgery. Arq Bras Cir dig 2012;25 (Suppl3): 139.
26. Gonçalves - Filho A, Torres OJM, Campos ACL, Tâmbara - Filho R, Rocha LCA, Thieme A, Lunedo SMC, Barbosa REA, Bernhardt JA, Vasconcelos PRL. Efeito do extrato de Passiflora edulis (maracujá) na cicatrização de bexiga em ratos: estudo morfológico. Acta Cir Bras 2006; 21 (Suppl 2): 3-8
27. Robert JE, Nezamis C, Lancaster JP, Davis SO, Field, AJ. Mild irritants prevented gastric necrosis through 'adaptive cytoprotection' mediated by prostaglandins. Am J of Physiology. 1983. 113-121
28. Mizui T, Doteuchi M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. J Pharmacol 1983; 33 (Suppl 5): 939-945.
29. Shine JV, Latha PG, Shyamal S, Anuja GI, Sini GI, Suja SR, Anuja GI, Sini S, Pradeep S, Rajasekharan S. Gastric antisecretory and antiulcer activities of *Cyclea peltata* (Lam.) J Ethnopharmacol; 2009; 125(Suppl 2): 350-5.

30. Nesselro LAN, Campos A, Rosa RL, Andrade SF de, Cechinel FV. Screening of Wild fruit trees with gastroprotective activity in different experimental models / Triagem de plantas frutíferas silvestres com ação gastroprotetora em modelos in vivo. *Arq Gastroenterol*; 2017; 54(Suppl 2): 135-138.
31. Medeiros AC, Medeiros Filho AD. Healing of surgical wounds *J of Surg and Clinical Research*. 2016; (Suppl 2) 87-102.
32. Moura RS, Resende ACI, Emiliano AF, Cordeiro VS, de Bem GF, de Carvalho LC, de Oliveira PR, Neto ML, Costa CA, Boaventura GT. Grape skin extract protects against programmed changes in the adult rat offspring caused by maternal high-fat diet during lactation. *J Nutr Biochem*. 2013; 24(Suppl 12):2119-26.
33. Brito MVH, de Oliveira RVB, Morais MR, de Miranda JS, dos Reis MC. Análise gástrica após administração de copaíba: estudo experimental em ratos. *Rev. GED*. 2001. 20 (Suppl 3): 78-82.
34. de Moraes SP, Melro APC, Longo A, Gun PR, Silva MAJ, Reis Neto JA. Influence of H2 blockers in the gastric healing process. *Rev. CBC*. 1999. 23 (Suppl 3): 153-155.
35. Mércia HSL, Souza AC, Monteiro PMS, Figueredo FRF, Nascimento NMG, Moura RS. Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata* Mart) in communities of babassu nut breakers in Maranhão, Brazil. *J Ethnopharmacology* 2011; (Suppl 1) 133: 1-15.

APÊNDICE - Formato final do 1^o artigo científico

Número do manuscrito 562

Original Article

ACTIVITY OF *ORBIGNYA PHALERATA* AND *EUTERPE EDULES* IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF PEPTIC ULCER OF WISTAR RATS

*Atividade de *Orbignya phalerata* e *Euterpe edules* na prevenção e tratamento da úlcera péptica em ratos wistar*

Orlando Jorge Martins **TORRES**¹, Orlando José dos **SANTOS**¹, Roberto Soares de **MOURA**², Humberto Oliveira **SERRA**¹, Vanisse Portela **RAMOS**¹, Syomara Pereira da Costa **MELO**³, Carlos Manoel Bulcão **LOUREIRO**⁴

From the ¹Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de Maranhão, São Luís, MA; ²Departamento de Farmacologia, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ; ³Departamento de Patologia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA; ⁴Departamento de Cirurgia, Hospital São Domingos do Maranhão, São Luís, MA (¹Department of Surgery, Federal University of Maranhão, São Luís, MA; ²Department of Pharmacology, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ; ³Department of Pathology, Federal University of Maranhão, São Luís, MA; ⁴ Department of Surgery, Hospital São Domingos of Maranhão, São Luís, MA), Brasil

Correspondence:

Orlando Jorge Martins Torres

E-mail: o.torres@uol.com.br; vanisseramos@yahoo.com.br

Fundings: None

Conflict of interest: none

ABSTRACT – Background: Peptic ulcer is considered a public health problem associated with loss of quality of life. Does not exist optimal therapeutic regimen. The search for alternative treatments using foods or plants that may assist in gastric protection may become marked in this population because of their easy access and low cost. **Aim:** To study the antiulcerogenic activity of extracts of *Orbignya phalerata* (babaçu) and *Euterpe edules* (juçara) in Wistar rats after induction of peptic ulcer, compared with Omeprazole. **Method:** Forty Wistar rats were distributed into four groups: group I, II, III, IV (10 rats each) subjected to extract of *Orbignya phalerata*, *Euterpe edules*, Omeprazole and ethanol, respectively. Each group of 10 rats was divided into subgroups of five for prophylaxis and therapeutic study. **Results:** The pre-treatment with juçara extract has provided a significant protection against peptic ulcer induced by ethanol. In the prophylactic subgroup, Omeprazole resulted in protection. In addition to protection against peptic ulcer, inflammation and neocapillarization were also variables with a statistical significance in the prophylaxis subgroups using omeprazole and juçara. In the therapeutic subgroup, omeprazole, juçara and babaçu were statistically different as for protection against the presence of inflammation and the healing of ulcers. **Conclusion:** The extracts of juçara and babaçu behaved as the omeprazole, evidencing the therapeutic activity of these extracts.

HEADINGS: [Peptic ulcer](#). [Plants, medicinal](#). [Rats](#).

RESUMO – Racional: A úlcera péptica é considerada problema de saúde pública, associada a perda na qualidade de vida. Não existe esquema terapêutico ideal. A busca de tratamentos alternativos, com uso de alimentos ou plantas que possam ajudar na proteção gástrica, torna-se viável à população, por ser de fácil acesso e baixo custo. **Objetivo:** Estudar a atividade antiulcerogênica dos extratos de *Orbignya phalerata* (babaçu) e *Euterpe edules* (juçara) em ratos Wistar após indução de úlcera péptica e comparar com omeprazol. **Método:** Quarenta ratos Wistar foram distribuídos em quatro grupos: grupo I, II, III, IV (10 ratos) submetidos ao extrato de *Orbignya phalerata*, *Euterpe edules*, omeprazol e álcool etílico,

respectivamente. Cada grupo de 10 ratos foi dividido em subgrupos de cinco para estudar a profilaxia e tratamento. **Resultados:** O pré-tratamento com extrato de juçara forneceu proteção significativa contra a ulceração péptica induzida pelo etanol, assim como o omeprazol. Além da proteção contra úlcera péptica, inflamação e neocapilarização também foram variáveis com significância estatística nos subgrupos profilaxia do omeprazol e da juçara. No subgrupo terapêutico, o omeprazol, juçara e babaçu teve diferença estatística para proteção contra a presença de inflamação e cicatrização de úlcera. **Conclusão:** Os extratos de juçara e babaçu se comportaram como omeprazol, evidenciando o poder terapêutico desses extratos.

DESCRITORES: Úlcera péptica. Plantas, medicinais. Ratos.

INTRODUCTION

Ulcer is the term used to denote open lesions with tissue loss. Peptic ulcers are defects in the gastrointestinal mucosa extending through the mucosa and muscular - the thin layer of smooth muscle found in much of the digestive tract (stomach and/or duodenum) - located between the lamina proper and the submucosa¹. Peptic ulcer has been identified as the main disease of the 21st century due to profound changes in life habits, mainly feeding habits¹.

It is estimated that, in Brazil, the prevalence of ulcers in men is 0.2% and in women 0.1%. The national mortality rate is estimated at 3.0/100 thousand inhabitants (3.6/100 thousand for men, 2.3/100 thousand for women)¹². The treatment aims to relieve pain, manage ulcer healing and prevent complications and recurrence. Although there is no optimal therapeutic pharmacological scheme, the effective scheme consists of a proton pump inhibitor³.

However, the number of relapses is still high, and there are side effects. Therefore, the use of medicinal plants is increasingly widespread as an alternative treatment to current therapy. The Amazon has 50% of the planet's biodiversity, according to data of research institutions in the region. About 5,000 of the 25,000 Amazonian species have already been cataloged and their therapeutic properties studied. From a scientific point of view, however, it is still a field that has not been studied and widespread in the country^{7,9,13}.

This paper researched the extracts of babaçu and juçara. Babaçu, also known locally as "bauçu, baguaçu, auaçu, aguaçu, guaguaçu, uuaçu, coco-de-monaco, coco-de-palmeira, coco-naia, cocopindoba and palha-branca", is a palm native to the north of Brazil. Its highest concentration is in the State of Maranhão. Piauí, Pará and Tocantins states are also major domestic producers^{1,2,5,6,15}. Its leaf straws are transformed into baskets, the bark of the coconut is transformed into charcoal and the chestnut in oil and soap. The powder of the babaçu coconut mesocarp is popularly known as starch, and has been used as food and as a medicament because it has anti-inflammatory, immunomodulatory, analgesic and antipyretic activities^{1,2,15}.

Juçara is a palm tree native to the Atlantic Forest, found from Rio Grande do Sul to the south of Bahia. It is also known as "Jiçara, Içara or Ripeira" due to the traditional use of its stem for the production of stacks and beams for construction. The "Palmiteiro" or "Palmito Juçara" is widely cultivated due to its use for the production of canned palm heart, widely distributed, appreciated and consumed in large urban centers¹³. With the increasing demand for palm heart consumption since the 1950s and 1960s, this species has been heavily exploited in native forests. The production of palm heart implies cutting the plant, causing its death. Because of this, juçara is today a threatened species¹³.

In this study, the mesocarp of the babaçu (*Orbignya phalerata*) and the juçara pulp (*Euterpe edulis*) were studied aiming to evaluate the protective and therapeutic effects after induction of peptic ulcer in experimental models.

The use of plants to prevent and treat diseases is a millenary practice^{6,12,15}. A number of studies were conducted using plants, demonstrating that they may be useful for the treatment of peptic ulcers of humans and animal models by means of different mechanisms^{6,12}.

The aim of this study was to study the antiulcer activity of extracts of *Orbignya phalerata* and *Euterpe edules* and to analyze prophylactic and therapeutic effects with omeprazole after induction of peptic ulcer in rats.

METHODS

Animals and experimental environment

The sample was composed of 16 male Wistar rats (*Ratus norvegicus*), weight between 180-240 g, supplied by the Central Vivarium of the Federal University of Maranhão. At six weeks of age, the animals were transferred to the Laboratory of Experimental Surgery of Maranhão for adaptation for two weeks. They were kept in plastic boxes with a galvanized mesh lid and xylan-covered bottom. There were five rats per cage. The cages were sanitized three times per week. All animals were kept in the vivarium for 12 h daily periods under a continuous flow of air and at room temperature. All items pertaining to the experiment, such as purchase, transport, conditions of the vivarium, nutrition, veterinary care and records, followed the International Principles of Biotechnology and Biotechnology Research Involving Animals, and the researchers sought to treat animals by avoiding or minimizing discomforts, risks or pain as essential ethical imperatives. All data were recorded and entered into an Excel database specifically designed for this purpose.

Food and water

The animals were fed from birth to 21 days of life with breastfeeding. After this period, they were fed with water and rat ration ad libitum. The ration was changed twice a week. The drinking water was supplied by the water supply network of São Luís and changed every two days.

Vegetable material

Were used babaçu mesocarp (*Orbignya phalerata*) and juçara pulp (*Euterpe edules*). Babacu was purchased from local producers and juçara from Rio de Janeiro and bought in the Ceesa market in São Luís, MA, Brasil. The products were authenticated by a qualified professional, and cataloged in the herbarium of the Federal University of Maranhão: babaçu 01371 (*Orbignya phalerata*) and juçara 01173 (*Euterpe edules*). From the babaçu was used the mesocarp (part between the seed and the shell) that when mature, when being separated, turns into powder, used in the research. Juçara had its pulp used (part comprised between the seed and the bark, separated after being kneaded). These products were diluted in a ratio of 1 g of mass to 3 ml of distilled water and left for extraction for 24 h. Subsequently, they were subjected to three filtrations for three consecutive days, for obtaining aqueous extracts. It was used in the first two days, cloth strainer and in the last filtrate (content obtained after the filtrations) a suction pump for filtration was used, in order to remove impurities. The last filtration was carried out using a suction pump in order to remove impurities. After preparation, these extracts were stored in dark flasks to prevent incidence of light and to reduce the oxidative action, which could alter the chemical components. The dry weight of each extract was calculated. A weighed flask was used, and 0.5ml of each extract was added, which was placed in an oven at 80° C for remove all moisture.

Experimental design

The animals were distributed into four groups of ten animals each. Group I received the extract of *Orbignya phalerata* by oral gavage at a concentration of 2.0 g/kg. Group II received the extract of *Euterpe edules* by oral gavage at a concentration of 2.0 g/kg. Group III received omeprazole by washing at a dose of 20 mg/kg (positive control). Group IV received only water, ration and ethyl alcohol at 70% (0.5 ml/200g, negative control). Each of these four groups with ten animals was subdivided into two groups of five. The aqueous extracts from medicinal plants and omeprazole were given to the first subgroups for three consecutive days. On the 4th day the ulcer was induced with ethyl alcohol. On the 5th day, animals were killed for gastroprotective effect testing. The other five animals of subgroups had their ulcers induced on the 1st day and underwent oral administration of extracts and omeprazole for three consecutive days. On the 5th day, death was induced to evaluate therapeutic effects. A total gastrectomy was performed on all animals on the 5th day of experimentation.

Surgical procedure and sample handling

The stomachs were completely removed, opened at the great curvature and carefully washed with distilled water for withdrawal of feed and to allow a better macroscopic analysis of gastric lesions. In the macroscopic analysis, the presence of ulcer, hyperemic mucosa, loss of mucous folds and hemorrhage were evaluated. The gastric parts were fixed in Styrofoam and immersed in 10% formalin. The blades were made using hematoxylin-eosin and picrocyanus RED staining. Histopathological analysis

was performed by a single professional who was unaware of the type of exposure to which the animals had been subjected. This professional, by the Service of Pathology of the University Hospital, conducted an analysis of inflammation, capillary neof ormation, collagenization, re-epithelization and ulcer, and classified these variables as for presence or absence. After tabulation, the data were classified for statistical analysis.

Statistical analysis

The data were evaluated by NCSS 11 Statical Software (2016). The non-parametric qui-square test of independence (χ^2) was used to evaluate the association of the groups with the result of the microscopic and macroscopic classifier variables. The ordinal variables (inflammation and depth) were evaluated using the Kruskal-Wallis test, followed by the Dunn test for the post hoc comparison of the medians. Comparison of the subgroups within each group was done using Fisher's exact test. The level of significance to reject the null hypothesis was 5%, that is, a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

The numerical value of the tables corresponds to the number of rats in which the mentioned characteristic was absent or present.

In the alcohol group, the 10 rats had ulcers macroscopically identified. Juçara had a lower ulcer identification than the omeprazole group, thus avoiding the prophylactic effect of this extract ($p=0.015$). However, for the other variables (hyperemia, loss of mucous folds and hemorrhage), the omeprazole group generated greater protection (all with statistical significance, Table 1).

TABLE 1 - Macroscopic characteristics of gastric lesions in the prophylaxis subgroups

Group	Ulcer		Mucosal hyperemia		Loss of fold		Bleeding	
	Absent	Present	Absent	Present	Absent	Present	Absent	Present
Omeprazole	3	2	3	2	3	2	3	2
Babaçu	3	2	5	0	5	0	5	0
Juçara	5	0	5	0	5	0	5	0
Alcohol	0	5	0	5	0	5	0	5
p	0,015		0,002		0,001		0,002	

When the microscopic characteristics of necrosis and fibrosis were evaluated in the therapeutic subgroup, the juçara and babaçu groups behaved similarly to the omeprazole group with statistical significance, protecting against necrosis and fibrosis (Table 2).

TABLE 2 - Microscopic characteristics of gastric lesions in therapeutic subgroups

Group	Necrosis		Fibrosis		Reepithelialization		Neocapilar	
	Absent	Present	Absent	Present	Absent	Present	Absent	Present

Omeprazole	4	1	5	0	5	0	5	0
Babaçu	4	1	5	0	4	1	5	0
Juçara	4	1	5	0	5	0	4	1
Alcohol	1	4	2	3	3	2	3	2
p	0,038		0,048		0,336		0,017	

The babaçu presented marked inflammation in the prophylaxis subgroup when compared to omeprazol and juçara. In relation to ulcer depth, all the animals in the alcohol control group had their ulcers reaching the submucosa, being deeper than the ulcers of the babaçu group that reached the mucosa, with statistical significance (Table 3).

TABLE 3 – Kruskal-Wallis and Dunn's test of ordinal variables (inflammation and depth) in relation to prophylaxis subgroups

Variable	Group	n	Medium	Dunn	p
Inflammation	Omeprazole	5	Absent	b	0,010
	Babaçu	5	Accentuated	a	
	Juçara	5	Absent	b	
	Alcohol	5	Accentuated	a	
Depth	Omeprazole	5	Absent	c	0,003
	Babaçu	5	Mucosal	b	
	Juçara	5	Absent	c	
	Alcohol	5	Submucosal	a	

		Group			(p)	Group			p
		Juçara	Alcohol	Total		Babaçu	Alcohol	Total	
Inflammation	No	4	0	4	0.048	1	0	1	1
	Yes	1	5	6		4	5	9	
Necrosis	No	4	2	6	0.524	5	2	7	0.167
	Yes	1	3	4		0	3	3	
Fibroblast	No	5	1	6	0.48	5	1	6	0.048
	Yes	0	4	4		0	4	4	
Fibrosis	No	5	2	7	0.167	5	2	7	0.167

	Yes	0	3	3		0	3	3	
Reepithelialization	No	5	2	7	0.167	5	2	7	0.167
	Yes	0	3	3		0	3	3	
Neocapilarizacion	No	5	0	5	0.008	5	0	5	0.008
	Yes	0	5	5		0	5	5	
Ulcer	No	4	0	4	0.048	1	0	1	1
	Yes	1	5	6		4	5	9	

The juçara protected against gastric ulcer formation when compared to the negative control group, alcohol. Neocapillarization was observed in both the juçara and babassu groups, with statistical significance ($p=0.008$, Table 4)

TABLE 4 - Fisher's test between groups: juçara and alcohol, babaçu and alcohol in the prophylaxis subgroup

DISCUSSION

Recently, many studies have been conducted to explore new antiulcerogenic agents from natural sources. The anti-ulcer activity of several chemical compounds isolated from plants has been determined. In Brazil, several plant extracts are used in popular medicine for the treatment of digestive disorders, including gastric ulcers^{4,5,7,8,9}.

Numerous factors such as increased vascular permeability, intestinal motility, vagal activity, decreased gastric blood flow and prostaglandin levels play an important role in the pathogenesis of gastric ulcers. Thus, several experimental models can be used in an attempt to elucidate the mechanism of action of plant extracts^{4,5,8}.

In this research, ethanol was used as a source of induction to the formation of peptic ulcer in rats. Already been described by [Robert \(1983\)](#), who reported that ethanol-induced ulcerations are not inhibited by substances that interfere with acid secretion, such as cimetidine, but are inhibited by agents that increase the defense factors of the mucosa, such as, for example, prostaglandins¹⁴. This prompts us to define the true mechanism and the role of babaçu and juçara extracts used in this research, which present an antiulcerogenic therapeutic effect.

In this study, all animals in the alcohol group developed ulcer after gavage, with a macroscopic perception of petechiae. As observed by [Nesselo et al](#) in 2017, animals with gastric lesions induced by ethanol presented areas of necrosis and/or hemorrhage in the gastric mucosa, proving the toxicity of this agent¹¹. [Mizui and Doteuchi](#) defined in 1983 that the ethanol induction model evaluates, among others, the activity of cytoprotective substances. Ethanol produces necrotic lesions in the gastric mucosa¹⁰. According to [Nesselo et. al](#) (2017), one of the major mechanisms attributed to the toxic effect of ethanol is the change in gastric cell homeostasis and tissue damage resulting from a direct action on mucosa and the formation of free radicals and reactive oxygen species¹¹. As described in 2009 in a paper published by [Shine et. al](#), the authors inferred that the ethanol metabolized by the organism causes an increase in the production of O₂ in the tissues and, simultaneously, an increase of cellular free radical concentration. These free radicals could cause DNA strand breaks and protein denaturation, resulting in gastric lesion¹⁶.

In this study, was performed macroscopic and microscopic analysis of the gastric parts. Macroscopic analysis with direct visualization of the stomach allows better conclusions regarding the tissue reaction in the studied groups. In this research, when the macroscopic characteristics were studied, the prophylaxis subgroups of babaçu and juçara behaved as the prophylaxis subgroup of omeprazole when the variables ulcer, hyperemic mucosa and hemorrhage were studied. 40% of animals did not develop ulcers compared to the alcohol group, in which 100% of them presented lesions. This allows us to infer

that the extracts studied serve as protection against the formation of gastric lesions, such as the drug that has a recognized use for gastroprotection. When was studied macroscopic characteristics in the therapeutic subgroups, babaçu and juçara behaved as the therapeutic subgroup of omeprazol when variables ulcer and hemorrhage were studied. No animal (0%) had ulcers and hemorrhage when compared to the alcohol group, in which 100% of animals presented these lesions. It is important to emphasize that, in the therapeutic subgroup using babaçu extract, no animal that developed hyperemic mucosa had a better result than in the omeprazole group, in which 40% presented mucosal hyperemia. This allows us to infer that the babaçu extract serves as protection against the formation of mucosal hyperemia, even more than the drug already in use, i.e., omeprazole.

Wound healing is done in three phases (inflammatory, proliferative and maturation)^{15,16}. In this research, due to the study time (five days) the inflammatory and proliferative phases were the most emphasized. In the prophylactic subgroups, omeprazole and juçara prevented the formation of inflammation and neocapillarization. These variables presented a statistical significance. The juçara behaved just like the current drug of recognized efficacy, i.e., omeprazole. In the therapeutic subgroup, inflammation was studied on the 3rd day after ulcer induction.

A study published by [Singer and Clark](#) shows that the assessment of gastric healing should be made on the 3rd day because it is the initial and critical phase of tissue repair. It should be expected to find an intense inflammatory process¹⁷. This also happened in this research for therapeutic group. Acute inflammation to a certain degree is necessary for a good tissue repair response. However, an intense inflammatory reaction may decrease blood supply, with the consequent inhibition of fibroblast proliferation^{6,16}.

In this study, fibroblast proliferation was not evident in either the study groups nor the subgroups. In the animals of the therapeutic subgroup, omeprazole, juçara and babaçu, a statistical difference was observed for protection against the presence of inflammation and ulcer formation. It can be observed, using the data of Tables 5 and 6, referring to the effects of omeprazole, babaçu and juçara on alcohol-induced gastric lesions in Wistar rats, that there was a statistically significant difference between the groups evaluated.

Thus, it is inferred that the extracts behaved as the standard drug already used for the treatment of peptic ulcers in humans, evidencing the therapeutic potential of the extracts. These results encourage future phytochemical studies on isolation and identification of the active principles of the studied extracts.

CONCLUSION

The extracts of juçara and babaçu behaved as the omeprazole, evidencing the therapeutic activity of these extracts.

REFERENCES

1. Amandeep K, Ranica S, Sunil K. Peptic Ulcer: A Review on Etiology and Pathogenesis. *IRJ of Pharmacy* 2012;3 (Suppl 6):34-40.
2. Batista CP, Torres OJM, Matias JEF, Moreira ATR, Colman D, Lima JHF, Macri MM, Rauen Jr RJ, Ferreira LM, Freitas ACT. Efeito do extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu) na cicatrização do estômago em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. *Acta Cir Bras* 2006;21 (Suppl 3):26-32.
3. Bittencourt PFS, Rocha GA, Penna FJ, Queiroz DMM. Gastroduodenal peptic ulcer and *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr* 2006;82 (Suppl 5):325-334.
4. Brito-Filho SB, Matias JEF, Stahlke Jr HJ, Torres OJM, Timi JRR, Tenório SB, Tâmbara EM, Carstens AG, Campos RV, Myamoto M. Análise da cicatrização na linha alba com uso de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu). Estudo controlado em ratos. *Acta Cir Bras*. 2006;21 (Suppl 3):76-88.

5. Gomes CS, Campos ACL, Torres OJM, Vasconcelos PRL, Moreira ATR, Tenorio SB, Tambara EM, Sakata K, Moraes-Junior H, Ferrer ALS. *Passiflora edulis* extract and the healing of abdominal wall of rats: morphological and tensiometric study. *Acta Cir Bras* 2006;21 (Suppl 2): 9-19.
6. Gonçalves-Filho A, Torres OJM, Campos ACL, Tâmbara-Filho R, Rocha LCA, Thieme A, Lunedo SMC, Barbosa REA, Bernhardt JA, Vasconcelos PRL. Efeito do extrato de *Passiflora edulis* (maracujá) na cicatrização de bexiga em ratos: estudo morfológico. *Acta Cir Bras* 2006; 21 (Suppl 2): 3-8.
7. Lacerda EC, Calado VM, Monteiro M, Finotelli PV, Torres AG, Perrone D. Starch, inulin and maltodextrin as encapsulating agents the quality and stability of jussara pulp microparticles. *Carbohydr Polym.* 2016; 151 (Suppl 5): 500-510.
8. Malafaia O, Campos AC, Torres OJM, Goldenberg S. Os fitoterápicos e seu potencial na cicatrização em cirurgia. *Acta Cir Bras* 2006;21(Suppl 3) : 1.
9. Medeiros AC, Medeiros-Filho AD. Healing of surgical wounds. *J of Surg and Clinical Research* 2016;20 (Suppl 2):87-102.
10. Mizui T, Doteuchi M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. *J Pharmacol* 1983; 33 (Suppl 5): 939-945.
11. Nesselro LAN, Campos A, Rosa RL, Andrade SF de, Cechinel FV. Screening of wild fruit trees with gastroprotective activity in different experimental models. *Arq Gastroenterol* 2017; 54(2):135-138.
12. Oliveira AF, Carvalho JR, Costa MFS, Lobato LCP, Silva RS, Schramm JMA. Estimating prevalence and mortality due to peptic ulcer complications, Brazil, 2008: a methodological proposal. *Epidemiol Serv Saúde* 2015; 24 (Suppl 1):145-154.
13. Passos PSA, Madrona GS, Marcolino VA, Baesso ML, Matioli G. The use of thermal analysis and Photoacoustic Spectroscopy in the evaluation of maltodextrin micro encapsulation of anthocyanins from jucara palm fruit (*Euterpe edulis* mart.) and their application in food. *Food Technol Biotechnol* 2015; 53 (Suppl 4): 385-396.
14. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Davis JP, Field SO, Hanchar AJ. Mild irritants prevent gastric necrosis through “adaptive cytoprotection” mediated by prostaglandins. *Am J of Physiol* 1983;245 (Suppl 1): 113-121.
15. Santos OJ, Torres OJM. Phytotherapy evolution in the healing process in surgery. *Arq Bras Cir Dig* 2012;25(3):139.
16. Shine VJ, Latha PG, Shyamal S, Anuja GI, Sini GI, Suja SR, Pradeep S, Rajasekharan S. Gastric antisecretory and antiulcer activities of *Cyclea peltata* (Lam.) Hook. f. & Thoms. in rats. *J Ethnopharmacol* 2009;125 (Suppl 2): 350-355.
17. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341:746-8.

ANEXO A- Aprovação do Comitê de Ética em Uso de Animais

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO	
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS	
PARECER CONSUBSTANCIADO INICIAL	N^o do parecer: 01
PROJETO DE PESQUISA	Registro do CEUA: 01/16
	N^o do Protocolo: 23115.013043/2015-58
	Data de entrada no CEUA: 04/02/2016
	Parecer: APROVADO

I – Identificação

Título do projeto:		
ATIVIDADE ANTIULCEROGÊNICA DA BATATA INGLESA, BATATA DOCE, BABAÇU E JUÇARA EM MODELOS EXPERIMENTAIS		
Identificação da equipe executora:		
Coordenador: Prof. Dr. Orlando José dos Santos; Colaboradores: Dra. Maria do Carmo Lacerda Barbosa, Dr. Rita da Graça C.F. Correa, Dr. Roberto Soares de Moura, Vanisse Portela Santos, Dr. Humberto Oliveira Serra, Dra. Rosane Macau, Dra. Maria do Desterro S.B. do Nascimento, Carlos Manoel Bulcão Loureiro, Carolina Nogueira Rizzotto Falcão, Cláudio Pires de Oliveira Neto, Wilwana Guimaraes Barbalho, Francisco Guilherme de Castro Marques		
Instituição onde será realizado:		
Universidade Federal do Maranhão		
Área temática:	Multicêntrico:	Data de recebimento:
	Não	04/02/2016
Cooperação estrangeira:		Data de devolução
Não		04/03/2016

II – Objetivos:

Estudar a atividade ulcerogênica de extratos de *Solanum tuberosum*, *Ipomea batatas*, *Orbignya phalerata*, e *Euterpe edulis* em modelos experimentais.

III – Sumário do projeto:

O projeto visa estudar a atividade ulcerogênica dos extratos de batata inglesa, batata doce, babaçu e juçara em modelos experimentais de indução de úlcera péptica .

Serão utilizados 60 ratos da linhagem Wistar (7 a 10 semanas de idade), machos, divididos em 6 grupos (10 animais/grupo): 1) controle, recebendo solução salina; 2) animais que receberão, por via oral, extrato de *Solanum tuberosum* (4 g/Kg); 3) animais que receberão, por via oral, extrato de *Ipomea batatas* (4 g/Kg); 4) animais que receberão, por via oral, extrato de *Orbignya phalerata* (4 g/Kg); 5) animais que receberão, por via oral, extrato de *Euterpe edulis* (4 g/Kg); 6) animais que receberão tratamento convencional com omeprazol (20 mg/Kg). Os tratamentos serão realizados uma vez, 3 dias antes da indução de úlcera péptica pela administração oral de etanol (1 ml / 200 g/Kg). Após uma hora da indução das úlceras, os animais serão eutanaziados para avaliação macro e microscópicas sobre as úlceras.

IV – Comentário do relator frente à resolução Nº 779 - CONSEPE e complementares em particular sobre:

O projeto é condiz e encontra-se de acordo com as normas da resolução No 779 – CONSEPE. Os animais estarão sob condições controladas e não intencionais de estresse.

V – Pendências

O projeto não apresenta pendências

VI – Recomendações:

O projeto não apresenta recomendações

VII – Parecer consubstanciado do CEUA

O projeto intitulado ATIVIDADE ANTIULCEROGÊNICA DA BATATA INGLESA, BATATA DOCE, BABAÇU E JUÇARA EM MODELOS EXPERIMENTAIS foi considerado APROVADO pela CEUA.

São Luís, _____ 13 _____ / _____ Abril _____ / _____ 2016 _____

Profa. Dra. Lucilene Amorim Silva
Presidente do CEUA / UNMA

ANEXO B - Comprovação de submissão do 1^o artigo científico



Dear Sir (Madam)
Dr. Vanisse Portela Ramos

Article Number: 562
Section: Artigo original

We inform that the article "ACTIVITY OF ORBIGNYA PHALERATA AND EUTERPE EDULES IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF PEPTIC ULCER OF WISTAR RATS" was received. It'll be sent to review for possible publication in Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva. Please, for future communication about the article use the article number above.

The Authors declare that the manuscript consists entirely of an original work and it isn't being under consideration by another Brazilian or foreigner publication, or it isn't being considered for publication elsewhere in any format and/or media (printed or electronic).

Thanks for submitting to us your article.
Sincerely,
Dr. Osvaldo Malafaia
Editor-in-chief

ANEXO C - Comprovação de submissão do 2º artigo científico



Dear Sir (Madam)
Dr. Vanisse Portela Ramos

Article Number: 571
Section: Artigo original

We inform that the article "PROTECTIVE EFFECT OF AQUEOUS EXTRACTS OF EUTERPE EDULES (JUCARA) AND IPOMOEA BATATAS (SWEET POTATO) ON ULCERS OF RATS: MORPHOLOGICAL STUDY" was received. It'll be sent to review for possible publication in Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva. Please, for future communication about the article use the article number above.

The Authors declare that the manuscript consists entirely of an original work and it isn't being under consideration by another Brazilian or foreigner publication, or it isn't being considered for publication elsewhere in any format and/or media (printed or electronic).

Thanks for submitting to us your article.
Sincerely,
Dr. Osvaldo Malafaia
Editor-in-chief