



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIOQUÍMICA

KEYLA RODRIGUES DE SOUZA

**EFEITO CITOPROTETOR E CICATRIZANTE GÁSTRICO DO EXTRATO
PADRONIZADO DE *Euterpe oleracea* Mart.**

BELÉM-PA

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIOQUÍMICA

**EFEITO CITOPROTETOR E CICATRIZANTE GÁSTRICO DO EXTRATO
PADRONIZADO DE *Euterpe oleracea* Mart.**

Autora: KEYLA RODRIGUES DE SOUZA

Orientadora: Prof.^a Dr.^a VANESSA JÓIA DE MELLO

Documento de Dissertação apresentado ao
Programa de Pós-graduação em
Farmacologia e Bioquímica do Instituto de
Ciências Biológicas da Universidade Federal
do Pará como requisito para a obtenção do
título de Mestre em Farmacologia e
Bioquímica.

BELÉM-PA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S719e Souza, Keyla Rodrigues de.
Efeito citoprotetor e cicatrizante gástrico do extrato padronizado de
Euterpe oleracea Mart. / Keyla Rodrigues de Souza.
— 2024.
91 f. : il. color.
- Orientador(a): Prof^a. Dra. Vanessa Jóia de Mello Dissertação
(Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-graduação em
Farmacologia e Bioquímica, Belém, 2024.
1. Euterpe oleracea Mart. 2. Gastroproteção. 3. Úlcera
gástrica. 4. Cicatrização. I. Título.

CDD 615

KEYLA RODRIGUES DE SOUZA

**EFEITO CITOPROTETOR E CICATRIZANTE GÁSTRICO DO EXTRATO
PADRONIZADO DE *Euterpe oleracea* Mart.**

Aprovada em: 08/05/2024.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Vanessa Jóia de Mello
Universidade Federal do Pará (Orientadora)

Profa. Dra. Lucimar Di Paula dos Santos Madeira
Universidade Federal do Pará

Prof. Dr. Enéas de Andrade Fontes Júnior
Universidade Federal do Pará

DEDICATÓRIA

À Deus, por até aqui ter me ajudado a continuar. Ao meus pais, Gelson e Ivone por serem diariamente meu sustento e minha inspiração de força, garra, determinação e compreensão. Aos meus irmãos, Gilson, Jacqueline, Jéssica e Karina pelo apoio, incentivo, cuidado e amor. Aos meus sobrinhos, Gael e Heitor por serem meu maior amor e por me fazerem buscar dias melhores.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que me ensinou a persistir e não temer as dificuldades da vida, estando ao meu lado em todo tempo. À Ele seja toda honra e glória.

Aos meus pais, Gelson Souza e Ivone da Conceição Rodrigues, que desde sempre acreditaram e me deram suporte para estudar, mesmo não tendo essa experiência na vida deles. Obrigada pelo grandioso amor, apoio e ombro amigo e por estarem sempre ao meu lado, entendendo minhas ausências e me fazendo feliz.

A minha orientadora Profa. Dra. Vanessa Jóia de Mello, que acreditou e confiou em mim, pela orientação, dedicação, incentivo e amizade, tornando possível a realização deste trabalho. Obrigada por ser esse exemplo de professora, pesquisadora e ser humano que tanto admiro e respeito.

Aos meus irmãos Gilson, Jacqueline, Jéssica e Karina, por na minha ausência se fazerem presentes nas vidas dos meus pais, por todo amor e apoio incondicional que recebo. Obrigada também por me derem os maiores presentes que eu poderia receber, meus sobrinhos, Gael e Heitor.

Aos meus queridos amigos, Artur Cereja, Bruna Silva, Elizandro Monteiro, Tainá Queiroz e Jacqueline Silva, companheiros de todas as horas, por estarem sempre ao meu lado, principalmente nos momentos em que mais precisei de uma palavra de incentivo para continuar minha jornada.

Aos meus companheiros e amigos do Laboratório de Pesquisa, Ensino e Extensão em Análise Clínicas (ICB-UFPA) levarei todos comigo. Obrigada em especial a Allane Patrícia pela parceria nos experimentos e auxílio diante as dúvidas durante esta caminhada. Obrigada também ao Yago Gonçalves, Eduardo Marcello e Oscar Vinicius por todo apoio nos experimentos e carinho.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Bioquímica (FARMABIO) obrigada pelos conhecimentos transmitidos durante estes anos.

A Fundação Amazônia de Amparo a Estudo e Pesquisa (FAPESPA) pelo apoio e suporte financeiro.

A Amazon Dreams (Pará-Brasil) por gentilmente ceder as amostras de suco de açaí clarificado utilizadas neste estudo.

Ao Laboratório de Neuroquímica Molecular e Celular (ICB-UFPA) que gentilmente cedeu a linhagem de células para realização dos ensaios *in vitro*.

Ao laboratório de Neurofarmacologia (ICB-UFPA) Prof. Dr. Rômulo Augusto Feio Farias pela disponibilidade do espaço para realização dos experimentos.

Enfim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente nesta etapa que finalizo, mas que será o impulso para uma nova jornada, na certeza de que continuarei dando o melhor de mim e reconhecendo o apoio daqueles que estiverem ao meu lado, muito obrigada!

RESUMO

A úlcera gástrica é uma lesão péptica ácida do trato digestivo resultante do desequilíbrio entre os fatores que danificam a mucosa e aqueles que a protegem. É uma doença prevalente no mundo inteiro e os medicamentos utilizados no seu tratamento, embora eficientes, apresentam efeitos colaterais. Nesse contexto, a busca por novas alternativas terapêuticas que sejam eficazes seguras e com menos efeitos colaterais é de suma importância e tem havido grande interesse na pesquisa por produtos naturais. Entre estes, o açaí (*Euterpe oleracea* Mart.), apresenta alta capacidade antioxidante e anti-inflamatória devido à sua composição de fitoquímicos bioativos que incluem a classe das antocianinas, proantocianidinas e outros flavonóides com efeitos promissores à saúde. O presente trabalho investigou a atividade citoprotetora e cicatrizante gástrica do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO). Inicialmente foi avaliada a capacidade do EO promover o aumento da migração celular de células do tipo epiteliais (Vero) no modelo de cicatrização *in vitro*. No espectro de avaliação da atividade antiúlcera *in vivo*, inicialmente a atividade citoprotetora do EO foi determinada nos modelos de úlcera gástrica induzida por etanol e por indometacina. Além disso, foi investigada a ação do EO sobre a secreção gástrica. O efeito cicatrizante *in vivo* foi avaliado em modelo de úlcera gástrica induzida por ácido acético. O tratamento com EO na concentração de (1 µg/mL) promoveu aumento significativo na migração celular após 48 horas. O pré-tratamento com EO nas doses de (2,5 µL/g e 10 µL/g) reduziu a área da lesão gástrica nos modelos de úlcera induzida por etanol e por indometacina. O EO não foi capaz de aumentar o pH, reduzir a acidez ou o volume de secreção gástrica para níveis semelhantes aos animais tratados com omeprazol (20 mg/kg) em modelo de ligação de piloro. No modelo de úlcera gástrica induzida por ácido acético, tratamento com EO nas doses de (2,5 µL/g e 10 µL/g) por oitos dias, reduziu a área da úlcera gástrica induzida pelo ácido, aumentando a taxa de cicatrização quando comparado aos animais sem tratamento (ANOVA “one way”, pós- teste Tukey $p < 0,0001$). O tratamento com EO no modelo de ácido acético também aumentou a atividade da catalase, aumentou os níveis de glutathione total e reduziu os níveis de malondialdeído, e nitrito em comparação com animais não tratados. De acordo com os resultados, o extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) apresentou efeito cicatrizante tanto nos estudos *in vitro* quanto *in vivo*. Apresentou efeito citoprotetor que provavelmente não deve estar relacionado a uma capacidade moduladora da secreção gástrica, mas possivelmente relacionada a redução do estresse oxidativo e seus efeitos cicatrizantes.

Palavras-chave: *Euterpe oleracea* Mart.; Gastroproteção; Úlcera gástrica; Cicatrização.

ABSTRACT

A gastric ulcer is an acidic peptic lesion of the digestive tract resulting from an imbalance between the factors that damage the mucosa and those that protect it. It is a prevalent disease throughout the world and the medications used to treat it, although efficient, have side effects. Among these, açai (*Euterpe oleracea* Mart.), has high antioxidant and anti-inflammatory capacity due to its composition of bioactive phytochemicals that include the class of anthocyanins, proanthocyanidins, and other flavonoids with promising health effects. The present work investigated the cytoprotective and gastric healing activity of the standardized extract of *Euterpe oleracea* Mart. (EO). Initially, the ability of EO to promote increased cell migration of epithelial-type cells (Vero) in the in vitro healing model was evaluated. In the spectrum of evaluation of in vivo antiulcer activity, initially, the cytoprotective activity of EO was determined in gastric ulcer models induced by ethanol and indomethacin. Furthermore, the action of EO on gastric secretion was investigated. The in vivo healing effect was evaluated in a gastric ulcer model induced by acetic acid. Treatment with EO at a concentration of (1 µg/mL) promoted a significant increase in cell migration after 48 hours. Pre-treatment with EO at doses of (2.5 µL/g and 10 µL/g) reduced the area of gastric lesions in ulcer models induced by ethanol and indomethacin. EO was not able to increase pH and reduce acidity or volume of gastric secretion to levels similar to animals treated with omeprazole (20 mg/kg) in a pylorus ligation model. In the gastric ulcer model induced by acetic acid, treatment with EO at doses of (2.5 µL/g and 10 µL/g) for eight days reduced the area of the acid-induced gastric ulcer, increasing the healing rate when compared to animals without treatment (one way ANOVA, post-Tukey test $p < 0.0001$). EO treatment in the acetic acid model also increased catalase activity, increased total glutathione levels, and reduced malondialdehyde and nitrite levels compared to untreated animals. According to the results, the standardized extract of *Euterpe oleracea* Mart. (EO) showed a healing effect in both in vitro and in vivo studies. It presented a cytoprotective effect that is probably not related to a capacity to modulate gastric secretion, but possibly related to the reduction of oxidative stress and its healing effects.

Keywords: *Euterpe oleracea* Mart.; gastroprotection; ulcer gastric; cicatrization.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Regiões anatômicas do estômago humano.....	1
Figura 2 - Processo de renovação epitelial e cicatrização da úlcera gástrica.....	9
Figura 3 - Palmeira <i>Euterpe oleracea</i> Mart. e fruto do açaí na fase em que é utilizado para o preparo da polpa.....	18
Figura 4 - Estrutura química básica dos principais compostos fitoquímicos presentes no fruto do açaí.....	19
Figura 5 - Procedimento para determinação da superóxido dismutase (SOD).....	29
Figura 6 - Análise da taxa de migração celular pelo ensaio de cicatrização <i>in vitro</i>	31
Figura 7 - Migração das células foi avaliada através de microfotografias representativas com ampliação de 40x das áreas das células Vero ferias às 0 e 48 hs após a indução do arranhão. Analisadas no software ImageJ para avaliar a medida do arranhão (µm). A migração celular foi observada em resposta a uma “lesão” induzida mecanicamente tratada com duas concentrações do EO.....	32
Figura 8 - Efeito citoprotetor do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO) em lesões gástricas induzidas por etano absoluto em ratos.....	33
Figura 9 - Efeito do EO na mucosa gástrica de ratos Wistar pré-tratados oralmente (A) água destilada 0,5 mL/100g; (B) sucralfato 500 mg/kg; (C) EO 2,5 µL/g; (D) EO 10 µL/g em modelo lesão gástrica induzidas por etano absoluto em ratos.....	33
Figura 10 - Efeito citoprotetor do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO) sobre lesões gástricas induzidas por indometacina em ratos.....	34
Figura 11 - Efeito do EO na mucosa gástrica de ratos Wistar pré-tratados oralmente (A) água destilada 0,5mL/kg; (B) sucralfato 500 mg/kg; (C) EO 2,5 µL/g; (D) EO 10 µL/g em modelo de lesão gástrica induzida por indometacina em ratos.....	34
Figura 12 - Efeito do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO) em lesões gástricas induzidas por ácido acético em ratos, após oito dias de tratamento.....	36

Figura 13 - Efeito do tratamento com EO na mucosa gástrica de ratos Wistar pré-tratados oralmente (A) água destilada 0,5mL/kg; (B) Omeprazol 20mg/kg; (C) EO 2,5 µL/g; (D) EO 10 µL/g em modelo de lesão gástrica induzida por ácido acético.....	36
Figura 14 - Efeito do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO) sobre os níveis de malonaldeído (MDA) em ratos Wistar submetidos ao protocolo de lesão gástrica induzidas por ácido acético.....	37
Figura 15 - Efeito do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO) sobre atividade da catalase (CAT) em ratos Wistar submetidos ao protocolo de lesão gástrica induzida por ácido acético.....	38
Figura 16 - Efeito do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO) sobre os níveis de nitrito em ratos Wistar submetidos ao protocolo de lesões gástricas induzidas por ácido acético.....	39
Figura 17 - Efeito do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO) sobre os níveis de glutathiona total (GSH) em ratos Wistar submetidos ao protocolo de lesão gástrica induzida por ácido acético.....	40
Figura 18 - Efeito do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO) sobre a atividade da superóxido dismutase (SOD) em ratos Wistar submetidos ao protocolo de lesão gástrica induzida por ácido acético.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Efeito do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO) sobre acidez gástrica de ratos submetidos ao modelo de ligação pilórica e tratados com omeprazol.....	35
--	----

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroidais
AMPC	Adenosina Monofosfato Cíclico
ANOVA	Análise de Variância
ATP	Adenosina Trifosfato
AU	Área Ulcerada
CAT	Catalase
COX	Ciclooxigenase
COX-1	Ciclooxigenase do tipo 1
CCK-2	Colecistocinina do tipo 2
Cl ⁻	Íon cloro
CEUA	Comitê de Ética em Experimentação Animal
DMEM	Meio de Eagle Modificado por Dulbecco
DMSO	Dimetilsulfóxido
DP	Desvio Padrão
EO	Extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart.
EROs	Espécies Reativas do Oxigênio
ECL	Células enterocromafins
GSH	Glutationa Total
HCL	Ácido Clorídrico
H ₂	Histamina do tipo 2
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
H ⁺	Hidrogênio intracelulares
H ⁺ /K ⁺ -ATPase	Bomba de Prótons
ICB	Instituto de Ciências Biológicas

IBPs	Inibidores da Bomba de Prótons
IU	Índice de Ulceração
K ⁺	Íons de potássio extracelulares
MDA	Malonaldeído
MTT	Metiltetrazolium
M3	Receptor Muscarínico
NO	Óxido Nítrico
NaHCO ₃	Bicarbonato de Sódio
NaOH	Hidróxido de Sódio
O ₂ ⁻	Ânion superóxido
PBS	Tampão Fosfato Salino
PGE2	Prostaglandinas tipo E2
SBF	Soro Bovino Fetal
TGI	Trato Gastrointestinal
TBARS	Ácido Tiobarbitúrico
TCA	Ácido Tricloroacético
TBA	Ácido Tiobarbitúrico
UFPA	Universidade Federal do Pará
UHPLC-DAD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada a Detectores

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Anatomia e fisiologia da secreção gástrica.....	1
1.2 Úlcera gástrica.....	4
1.3 Mecanismos protetores da mucosa gástrica	6
1.4 Fisiopatologia da úlcera gástrica	10
1.5 Modelos para o estudo da úlcera gástrica.....	12
1.6 Tratamento da úlcera gástrica.....	13
1.7 Uso da fitoterapia no tratamento de úlceras gástricas	16
1.8 <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO).....	18
2. OBJETIVO.....	22
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
3.1 Suco clarificado de açaí (<i>Euterpe oleracea</i> Mart.)	23
3.2 Ensaio <i>in vitro</i>	23
3.2.1 <i>Cultura de células Vero</i>	23
3.2.2 <i>Ensaio de citotoxicidade</i>	23
3.2.3 <i>Ensaio de migração celular</i>	23
3.3 Ensaio <i>in vivo</i>	24
3.4 Animais e aspectos éticos.....	24
3.5 Avaliação da atividade citoprotetora do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO).....	25
3.5.1 <i>Úlceras gástricas induzidas por etanol absoluto</i>	25
3.5.2 <i>Úlceras gástricas induzidas por indometacina</i>	25
3.6 Avaliação do efeito de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. sobre a secreção ácida.....	25
3.6.1 <i>Indução por Ligadura do Píloro (Contenção de Suco Gástrico)</i>	25
3.7 Avaliação da atividade cicatrizante gástrica do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO).....	26
3.7.1 <i>Úlcera gástrica induzida por ácido acético 10%</i>	26
3.8 Avaliação das lesões gástricas	26
3.9 Avaliação dos marcadores do estresse oxidativo na úlcera gástrica induzida por ácido acético.....	27
3.9.1 <i>Determinação da peroxidação lipídica pelo método TBARS</i>	27
3.9.2 <i>Determinação da atividade da catalase (CAT)</i>	27

3.9.3 Determinação dos níveis de nitrito.....	28
3.9.4 Determinação de glutathione total (GSH total)	28
3.9.5 Determinação da atividade da superóxido dismutase (SOD).....	28
3.9.6 Quantificação de proteínas.....	29
3.10 Análise estatística.....	30
4. RESULTADOS.....	31
4.1 Ensaio de migração celular.....	31
4.1.1 Potencial cicatrizante do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO) in vitro.....	31
4.2 Avaliação da atividade citoprotetora do extrato do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO).....	32
4.2.1 Efeito do EO sobre úlceras gástricas induzidas por etanol absoluto.....	32
4.2.2 Efeito do EO sobre úlceras gástricas induzidas por indometacina.....	32
4.3 Efeito do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO) sobre a acidez gástrica.....	35
4.4 Avaliação da atividade cicatrizante do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO).....	35
4.4.1 Efeito do EO sobre úlceras gástricas induzidas por ácido acético 10%.....	35
4.5 Efeito do extrato padronizado de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (EO) sobre marcadores do estresse oxidativo na mucosa gástrica.....	37
4.5.1 Peroxidação lipídica pelo método TBARS.....	37
4.5.2 Atividade da catalase (CAT).....	38
4.5.3 Determinação dos níveis de nitrito.....	39
4.5.4 Níveis de Glutathione total (GSH total)	40
4.5.5 Atividade da superóxido dismutase (SOD).....	41
5. DISCUSSÃO.....	42
6. CONCLUSÕES.....	51
7. REFERÊNCIAS.....	52
8. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO/ACEITE DE ARTIGO CIENTÍFICO.....	72
9. MATERIAL SUPLENAR.....	74

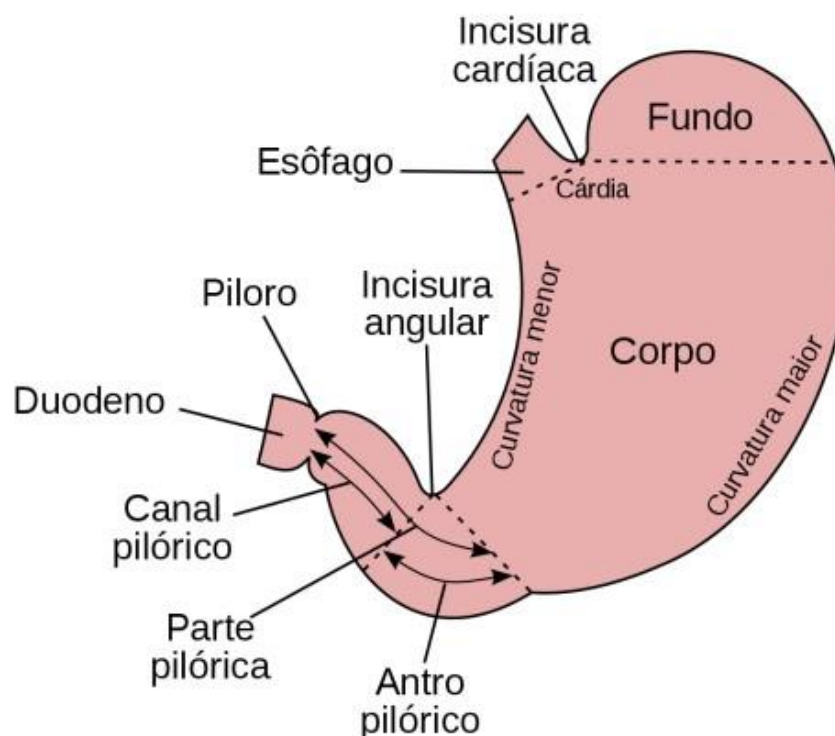
1. INTRODUÇÃO

1.1 Anatomia e fisiologia da secreção gástrica

O trato gastrointestinal (TGI) consiste em um tubo muscular que se estende da boca ao ânus e é constituído por um conjunto de órgãos cujas as principais funções são transportar, digerir e absorver substâncias e nutrientes através dos alimentos ingeridos. Os principais órgãos do TGI são boca, esôfago, estômago e intestino, que conta também com órgãos acessórios como as glândulas salivares, pâncreas, fígado e vesícula biliar (DUMIC *et al.*, 2019; MEERVELD; JOHNSON; GRUNDY, 2017).

Anatomicamente, o estômago humano é dividido em quatro regiões anatômicas: cárdia, fundo, corpo e antro, sendo limitado em suas extremidades pelos esfíncteres esofágiano (na parte superior) e pilórico (na parte inferior), que controlam a passagem dos alimentos. A cárdia fica próxima a região da junção gastresofágica e suas glândulas secretam principalmente muco. O fundo/corpo compreende cerca de 80% do estômago e contém as glândulas oxínticas. O antro é a região localizada próximo ao esfíncter pilórico, que separa o estômago do duodeno, e contém as glândulas pilóricas (SHEH; FOX, 2013).

Figura 1 - Regiões anatômicas do estômago humano.



Fonte: Imagem da internet <<https://aprenda.bio.br/anatomia/anatomia-e-estruturas-do-estomago/>>

A digestão é a principal função do estômago. Para isso, a mucosa e os músculos estomacais, são responsáveis pelas secreções gástricas para dissolver o alimento e também pelas contrações para triturar e empurrar o alimento até o esfíncter pilórico (SENSOY, 2021). O suco gástrico, secretado pelo estômago, é constituído principalmente por ácido clorídrico (HCl), pepsina, íons bicarbonato (HCO_3^-), muco livre, eletrólitos (Na^+ , Cl^- e K^+) e fator intrínseco. Acredita-se que sejam secretados de 1-3L de secreção ácida gástrica diariamente, com pH aproximadamente 1 (MCDONALD; MACFARLANE, 2018). As células parietais são as responsáveis por produzir e secretar grandes quantidades de íons de Cl^- e de H^+ e por manter o ambiente ácido do estômago (SCHUBERT, 2010).

O ácido gástrico participa da digestão de proteína através da ativação enzimática do pepsinogênio em pepsina, atua na absorção do ferro, cálcio, vitamina B12 e alguns medicamentos. Ele funciona também como um mecanismo protetor contra patógenos, dificultando o crescimento da maioria dos micro-organismos nessa região (BETESH *et al.*, 2015; SCHUBERT, 2017).

O processo de secreção gástrica consiste em três fases: cefálica, gástrica e intestinal. A fase cefálica começa antes que o alimento chegue ao estômago, sendo ativada pelos sentidos da visão, olfato e paladar. A fase gástrica se inicia com a presença dos alimentos, sendo responsável por 70% da secreção. A fase intestinal inicia quando o alimento começa a chegar ao duodeno, envolvendo principalmente processos inibitórios da secreção (SENSOY, 2021). A secreção gástrica é regulada por vários mecanismos entre eles, mecanismos parácrinos (histamina), endócrinos (gastrina) e neurais (acetilcolina). Esses mecanismos envolvem a intercomunicação de células parietais com células especializadas da mucosa gástrica (células enterocromafins - ECL no corpo/fundo do estômago, células G no antro e células D que se localizam no antro e corpo/fundo do estômago) e neurônios (ARIN *et al.*, 2017).

Sendo assim, a acetilcolina, gastrina e histamina são as principais moléculas que atuam estimulando a bomba de prótons e consequentemente controlando a secreção de ácido clorídrico pela célula. Essas moléculas interagem com receptores presentes nas células parietais associados a duas grandes vias de transdução de sinal: a via dependente do monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), onde a histamina age, e a via de sinalização dependente de cálcio, onde age acetilcolina e gastrina. As duas vias ativam as proteínas quinases e resultam na ativação da bomba de prótons (H^+/K^+ -ATPase) (BITZIOU; PATEL, 2012).

A acetilcolina é um neuroquímico com diversas funções no cérebro e em outros sistemas orgânicos do corpo. Este neurotransmissor é liberado por fibras pós-sinápticas de neurônios do sistema nervoso central (SNC) e entérico principalmente durante a fase cefálica da secreção de

suco gástrico. Ele estimula a secreção gástrica de duas maneiras: Diretamente, via receptor muscarínico M3 na célula parietal; e indiretamente, via receptor M1 nas células enterocromafins (ECL) estimulando a secreção de histamina. Os receptores muscarínicos M2 e M4 também estimulam de forma indireta a secreção gástrica através da inibição da secreção de somatostatina, um hormônio inibidor da secreção gástrica. A somatostatina age principalmente durante a fase intestinal, inibindo a secreção de gastrina e de histamina e, desta forma, reduzindo a secreção ácida (SAM; BORDONI, 2022).

A gastrina, liberada pelas células G do antro, é o principal hormônio envolvido no estímulo da secreção ácida gástrica, agindo diretamente na célula parietal ao se ligar ao receptor de colecistocinina do tipo 2 (CCK-2) e indiretamente, pela liberação de histamina via CCK-2 presente nas ECL (WALDUM *et al.*, 2019). Esta ligação nas células ECL estimula os receptores a secretarem histamina e induz a secreção de ácido clorídrico pelas células parietais, sendo o principal mecanismo por trás da secreção de suco gástrico (FOURMY; GIGOUX; REUBI, 2011).

A histamina medeia inúmeras funções no organismo através de seus quatro subtipos de receptores acoplados à proteína G transmembrana. O receptor de histamina do tipo 2 (H₂) é envolvido na produção de ácido gástrico e, devido a isso, este receptor é o alvo farmacológico de diversos medicamentos (ALONSO *et al.*, 2015). A histamina é a principal substância parácrina estimuladora da secreção ácida gástrica (CZINN; BLANCHARD, 2011). A gastrina é responsável, por aumentar indiretamente a produção de HCl pela estimulação das células semelhantes a ECL para liberar histamina, que se liga através dos receptores de histamina do tipo 2 (H₂) nas células parietais. Quando são ativados, os receptores H₂ estimulam a adenilato ciclase a converter adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Em seguida a proteína quinase A é ativada pelo AMPc, que estimula a via dependente de AMPc, aumentando os níveis de cálcio dentro da célula, causando a ativação da bomba de prótons da célula parietal e consequente estimulação da secreção ácida gástrica (HSU; SAFADI; LUI, 2020; MEGHA; FAROOQ; LOPEZ, 2020; PATEL; MOHIUDDIN, 2020).

A bomba de prótons (H⁺/K⁺-ATPase) pode ser ativada de três maneiras: através da ligação da acetilcolina a receptores M3, através da ligação de gastrina a receptores CCK2 e através da ligação de histamina a receptores H₂. A histamina aumenta as concentrações intracelulares de AMPc e a acetilcolina e a gastrina aumentando as concentrações intracelulares diretamente de cálcio. Tudo isso acarreta a ativação da bomba prótons. No estado de repouso, a bomba de prótons fica em compartimentos vesiculares citoplasmáticos da célula parietal. Quando a célula parietal recebe o estímulo secretor pela ligação de algum dos agentes moduladores, as vesículas

movem-se para a região apical das células e se fundem a membrana plasmática ativando o funcionamento da bomba (IMHANN *et al.*, 2016; SANTOS; RAO, 2016).

A meia-vida da bomba prótons é por volta de 50 horas e estima-se que aproximadamente 25% das bombas de prótons são sintetizadas todos os dias (IMHANN *et al.*, 2016). Essa bomba troca íons de hidrogênio intracelulares (H^+) por íons de potássio extracelulares (K^+) e isso ocorre contra um gradiente de concentração, na forma de transporte ativo, consumindo para isso adenosina trifosfato (ATP). Este mecanismo ocorre juntamente com extrusão do íon cloro (Cl^-) através de canais de cloreto e potássio também na membrana apical das células parietais. Os íons Cl^- se associam aos íons H^+ para formar, no lúmen gástrico, a solução de ácido clorídrico presente na secreção gástrica e essencial para a digestão dos alimentos (SHIN; KIM, 2013).

1.2 Úlcera gástrica

A úlcera péptica é um distúrbio gastrointestinal prevalente no mundo inteiro e suas complicações aumentaram muito nas últimas décadas, sendo inclusive, causas de morbimortalidade (PARK *et al.*, 2019). É uma doença caracteriza por uma lesão que afeta toda a integridade da mucosa gástrica, podendo estender-se desde o lúmen do estômago até às camadas musculares (BEIRANVAND, 2022; BENVENUTTI *et al.*, 2020). As úlceras são geralmente encontradas no estômago ou no duodeno. Quando encontradas no estômago são chamadas de úlceras gástricas, quando encontradas no duodeno úlceras duodenais. As úlceras também podem ocorrer no esôfago e no divertículo de Meckel (SOUZA *et al.*, 2016).

Estima-se que a úlcera péptica se desenvolve em cerca de 5% a 10% da população mundial pelo menos uma vez durante a vida, chegando a acometer 4 milhões de pessoas no mundo anualmente com incidência de 0,1% a 0,3% (LANAS; CHAN, 2017). É considerada uma doença dos tempos modernos, estando associada ao estilo de vida agitado da maioria dos indivíduos, com altos níveis de estresse, dieta desequilibrada, utilização de substâncias químicas como o álcool, tabagismo e o uso prolongado de AINEs (YEGEN, 2018; MALFERTHEINER; SCHULZ, 2020).

A apresentação típica de um paciente com úlcera é a dor epigástrica que piora após a alimentação. Geralmente também ocorre náusea leve e saciedade precoce, onde o indivíduo relata se sentir satisfeito mais cedo ou depois de comer uma quantidade bem menor que a habitual. Os pacientes costumam descrever a dor como aguda ou ardente que normalmente não irradia. O achado mais comum no exame físico é a sensibilidade epigástrica. Os sintomas podem continuar por semanas ou meses antes que os pacientes procurem ajuda médica

(WOOLF; REHMAN; ROSE, 2022). Pacientes com úlcera péptica não tratada geralmente apresentam sintomas recorrentes devido a cura espontânea e recaída enquanto o fator causal persiste. As principais complicações da doença são sangramento, perfuração ou obstrução da saída gástrica (LANAS; CHAN, 2017).

A lesão normalmente ocorre quando existe um desequilíbrio entre os mecanismos protetores e os fatores agressivos do sistema gástrico. A mucosa gástrica apresenta diversos mecanismos de defesa responsáveis pela manutenção da sua integridade. No entanto, alterações nessas defesas devido a presença de um ou mais fatores agressores podem causar erosão e ulceração. Muitas vezes a doença é multifatorial e resulta da interação de diversos fatores agressores juntos (LIU *et al.*, 2015; MIRANDA *et al.*, 2015). Entre os mecanismos de proteção gástrica estão a produção de mucinas, a liberação de peptídeos e prostaglandinas, a renovação celular contínua e o fluxo sanguíneo adequado. Por outro lado, entre os fatores agressivos estão a liberação excessiva de ácido clorídrico, a ingestão de álcool, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e a presença da bactéria *H. pylori* (AZIZ *et al.*, 2019; HE *et al.*, 2022).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de úlceras gástricas são principalmente a idade e a cronicidade do uso de AINEs. O tabagismo também é um fator importante para o seu desenvolvimento, aumentando o risco relativo em duas vezes, em relação a não fumantes. Não existem diferenças relacionadas ao sexo, portanto a prevalência de úlceras gástricas entre homens e mulheres é semelhante. As estimativas também estipulam que cerca de 25% dos usuários crônicos de AINEs, desenvolverão úlceras gástricas em algum momento da vida (KAYALI *et al.*, 2018). O álcool, por sua vez, é considerado um fator de risco independente para a iniciação e complicações associadas à ulcera gástrica. A ingestão aguda e crônica de álcool pode levar o indivíduo a ter lesões estruturais e funcionais no TGI (LÍVERO *et al.*, 2016).

As etiologias mais comuns das úlceras gástricas incluem uma infecção bacteriana por *Helicobacter pylori* e a perda de prostaglandinas gástricas associada ao uso de AINEs. Etiologias menos comuns incluem infecção viral por citomegalovírus, radiação, quimioterapia, obstrução da saída gástrica, câncer e doença de Crohn. Sendo um fator comum a essas etiologias elas promovem a ruptura da barreira e expõem a mucosa gástrica aos efeitos prejudiciais do ácido que está naturalmente presente no estômago (SCIDA *et al.*, 2018). Os AINEs e o *H. pylori* são considerados os mais importantes fatores predisponentes para o desenvolvimento das úlceras pépticas (SARRI *et al.*, 2019).

Estudos apontam que os AINEs são responsáveis por 50% das lesões ulcerativas (LANAS, 2016) e cerca de 70% das úlceras gástricas e 90% das úlceras duodenais estão associadas ao *H. pylori* (SVERDÉN *et al.*, 2018). Apesar do fato de que sinais e sintomas da úlcera péptica são

pouco confiáveis, o seu diagnóstico encontra-se nas apresentações clínicas e testes definitivos. Assim, o teste padrão ouro usado na primeira linha de investigação é o teste esofagogastroduodenoscopia ou endoscopia digestiva alta, o qual fornece uma visualização direta e precisa para a ulceração gástrica. Permitindo também, o diagnóstico de outras células anormais no tecido, como esofagite e malignidade (AHMAD *et al.*, 2019).

1.3 Mecanismos protetores da mucosa gástrica

A mucosa gástrica é constantemente exposta a diversos fatores agressores, sejam eles de origem endógena, como o próprio ácido clorídrico e a pepsina, ou exógena, como estresse, álcool, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), bactérias como *H. pylori*, dentre outros. Por conta disso, existem diversos mecanismos de defesa responsáveis pela manutenção da integridade do tecido gástrico. Esses mecanismos incluem muco, bicarbonato e fosfolipídios que formam uma barreira protetora, produção de prostaglandinas, óxido nítrico, e enzimas antioxidantes, mecanismo de renovação constante do epitélio através de proliferação celular, entre outros (AZIZ *et al.*, 2019; YANDRAPU; SAROSIEK, 2015).

No estômago, a citoproteção desempenhada pelo muco está intimamente ligada à capacidade de formar uma barreira física que protege a mucosa das forças mecânicas da digestão, da secreção de ácido clorídrico e da ação proteolítica da pepsina. O muco retém os íons bicarbonato secretados pelo epitélio na superfície da mucosa gástrica, formando uma barreira química, onde mantém um microambiente com um pH (6-7) próximo da neutralidade frente ao pH (1-2) extremamente ácido do lúmen (JIN *et al.*, 2017).

O muco é composto basicamente por água e mucinas, que se polimerizam para dar a consistência viscosa característica. As propriedades únicas do muco permitem que o ácido clorídrico flua das células parietais para o lúmen gástrico, mas não permitem que o ácido penetre na camada de muco (SQUIRE *et al.*, 2013). O muco é secretado em todo o TGI desde o estômago até o cólon. A secreção de muco é estimulada pelos hormônios gastrointestinais, como gastrina e secretina, assim como as prostaglandinas do tipo 2 (PGE2) e também agentes colinérgicos (YANDRAPU; SAROSEIK, 2015). A perda da integridade desta camada de muco e bicarbonato, tal como ocorre na presença de úlcera gástrica, dificulta a neutralização intracelular do ácido e os processos de cicatrização do tecido (SAID; KAJI; KAUNITZ, 2015).

Além da barreira de muco gástrico, as prostaglandinas também são importantes mecanismos de defesa da mucosa. As prostaglandinas são produzidas a partir da clivagem dos fosfolipídios de membrana pelas duas isoformas da ciclooxygenase (COX). Que são derivadas do ácido araquidônico e produzidas em resposta aos diferentes estímulos, no qual inclui vários

agentes hormonais, químicos e físicos. As prostaglandinas protegem a mucosa gástrica através da regulação da secreção de ácido clorídrico, do estímulo à produção de muco e bicarbonato pelas células epiteliais da mucosa, da manutenção do fluxo sanguíneo e também do controle da motilidade gástrica (TAKEUCHI; AMAGASE, 2018).

As prostaglandinas do tipo E2 (PGE2) possuem a capacidade de estimular uma reação em um tipo de tecido e inibir a mesma reação em outro tipo de tecido. Essa capacidade é determinada pelo tipo de receptor ao qual a prostaglandina se liga. Para exercer suas ações biológicas, essas prostaglandinas se ligam a receptores de prostaglandina E do tipo 1 ao 4. Na hora em que as PGE2, por exemplo, ativam receptores EP3, elas estimulam a secreção de muco e bicarbonato pelas células superficiais da mucosa gástrica. Quando ativados esses receptores EP1, elas estimulam a proliferação celular e favorecem o aumento do fluxo sanguíneo da mucosa (TAKEUCHI, 2014).

O fluxo de sangue adequado é um agente determinante para manter a integridade das células epiteliais da mucosa gástrica. O fluxo sanguíneo exerce seu efeito protetor da mucosa do estômago por meio do fornecimento do oxigênio, nutrientes e bicarbonato e pela remoção de íons H^+ e metabólitos tóxicos que se difundem do lúmen para mucosa (YANDRAPU; SAROSIEK, 2015). A microcirculação está diretamente relacionada com a fisiopatologia de lesões gástricas principalmente aquelas relacionadas a ingestão de álcool e AINEs, uma vez que estas substâncias reduzem significativamente o fluxo sanguíneo (BROWNING; TRAVAGLI, 2014). Algumas substâncias liberadas pelas células endoteliais são vasodilatadoras e estimulam o aumento da circulação, como é o caso da PGE2 e do óxido nítrico. O óxido nítrico (NO) é uma molécula de sinalização sintetizada a partir da reação do oxigênio molecular (O_2) com a L-arginina. A reação é catalisada pela enzima óxido nítrico sintase e ela existe em três isoformas: NOS endotelial (eNOS) e NOS neuronal (nNOS), ambas constitutivas, e NOS induzível (iNOS), expressa em macrófagos e neutrófilos (MAGIEROWSKI *et al.*, 2015).

Diante disso, a proteção da mucosa gástrica envolve um amplo sistema antioxidante de defesa que são constituídos pelas vitaminas, flavonoides, carotenoides, ácido úrico, glutathione reduzida (GSH) e enzimas antioxidantes, como catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) e glutathione S-transferase (GST). Esse sistema protege a mucosa gástrica dos efeitos das espécies reativas de oxigênio (EROs), como o ânion superóxido (O_2^-) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (KWIECIEN *et al.*, 2014; YANDRAPU; SAROSIEK, 2015). As espécies reativas de oxigênio (EROs) consistem em átomos ou moléculas produzidas durante o metabolismo aeróbio e atuam como moléculas sinalizadoras, participando de diversos processos celulares importantes para o metabolismo normal, como a fosforilação de proteínas,

diferenciação celular, ativação de fatores de transcrição, imunidade celular, dentre outros (SIES, 2015; RAJENDRAN *et al.*, 2014). Entretanto, o acúmulo excessivo destas moléculas pode causar danos as estruturas celulares (GASCHLER; STOCKWELL, 2017).

Além disso, diversos fatores externos desencadeiam a produção das EROs a exemplo do tabagismo, radiação ultravioleta (UV), poluentes ambientais, pesticidas e solventes industriais (KOUNTOURAS *et al.*, 2017). A produção de EROs também, ligadas a fatores externos têm sido implicadas em diversas patologias, incluindo na úlcera gástrica (BHATTACHARYYA *et al.*, 2014). Os EROs causam um processo chamado de peroxidação lipídica, onde ocorrem danos as membranas celulares. Durante o processo são gerados produtos, onde o principal é o malondialdeído (MDA). Em altas concentrações, os produtos da peroxidação lipídica, causam desordens no influxo e efluxo de íons, danos no DNA e até a morte celular. Para controlar ou evitar essas alterações, as células produzem as enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx) (ECKL; BRESGEN, 2017).

A superóxido dismutase (SOD) é uma metaloproteinase que catalisa a dismutação do ânion superóxido (O_2^-), uma das principais EROs, em peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Há três isoformas de SOD que estão localizadas no citoplasma, na mitocôndria ou no compartimento extracelular. Desta forma entram as enzimas catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (GPx), para eliminar esse peróxido de hidrogênio do organismo (KWIECIEN *et al.*, 2014).

A principal função da CAT é a decomposição e redução dos níveis de peróxido de hidrogênio, gerado na reação catalisada pela SOD, formando água e oxigênio. Existe ainda uma segunda via do metabolismo do peróxido de hidrogênio que depende da GPx (SIES; JONES, 2020). Compostos não enzimáticos, como o GSH, também desempenham papel central de defesa contra o estresse oxidativo. A redução do H_2O_2 em água e oxigênio, é catalisada pela GPx, também é acompanhada pela conversão de glutathione da forma reduzida (GSH) para a forma oxidada (GSSG) (JANKO *et al.*, 2014).

A renovação celular é outro mecanismo protetor da mucosa gástrica a qual é mediado por fatores de crescimento como fator de crescimento transformador alfa e fator de crescimento semelhante a insulina 1. Esses fatores contribuem para a manutenção da integridade da mucosa, estimulando a continua renovação do epitélio por um sistema bem coordenado de proliferação controlada por células progenitoras que permite a substituição da superfície epitelial danificada, em que logo após lesionada, ocorre a reepitelização e reconstrução glandular pela migração (TULASSAY; HERSZÉNYI, 2010; YANDRAPU; SAROSIEK, 2015).

O processo de renovação do epitélio gástrico envolve, a proliferação, a migração e a angiogênese celular. Esse processo é controlado por diversos fatores, entre eles, os principais

são o fator de crescimento epidermal (EGF) e o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) (TARNAWSKI; AHLUWALIA, 2012). Tanto um aumento na degradação celular, como uma redução na proliferação de células epiteliais da mucosa pode ser associado a lesões gástricas. Quando ocorrem danos no epitélio gástrico, como na úlcera, a reconstituição epitelial também envolve processos complexos de cicatrização (TARNAWSKI; AHLUWALIA, 2012).

Figura 2 - Processo de renovação epitelial e cicatrização da úlcera gástrica.



Fonte: Tarnawski (2005), adaptado por Viana (2017).

A úlcera gástrica consiste em duas estruturas principais: a margem da úlcera (componente epitelial, formado pela mucosa adjacente não necrótica) e o tecido de granulação na base da úlcera (componente do tecido conjuntivo). Este último desenvolve-se num período de 48 até 72 horas após a formação da úlcera, sendo formado por fibroblastos, macrófagos e células endoteliais em proliferação (TARNAWSKI; AHLUWALIA, 2021).

Na fase de proliferação/migração, as células do epitélio gástrico são estimuladas a se proliferar e se diferenciar para reconstruir a lâmina própria e os microvasos na base da úlcera. Os principais estímulos para a proliferação, migração e reepitelização celular são os fatores de crescimento. Esses fatores de crescimento, que são produzidos localmente, ativam a migração e proliferação das células epiteliais por meio de ações autócrinas e/ou parácrinas (SYAM *et al.*, 2009). Durante o processo de cicatrização, a mucosa da margem da úlcera forma uma “zona de cicatrização”, onde as células parietais e principais são reprogramadas em direção às células progenitoras que expressam o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF-R, marcador

de células progenitoras gástricas), fazendo com que se proliferem ativamente. O estímulo a proliferação celular por EGF ocorre através do aumento dos níveis intracelulares de cálcio, e do aumento dos níveis de glicólise e do aumento da síntese de proteínas (TARNAWSKI; AHLUWALIA, 2021). As células reprogramadas migram então da margem da úlcera para o tecido de granulação e desta forma, passam a reepitelizar também a base da úlcera (SYAM *et al.*, 2009).

1.4 Fisiopatologia da úlcera gástrica

O etanol é uma das drogas de abuso de maior consumo mundial e com alta propensão à dependência. Seu consumo abusivo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é responsável por 3,8% das mortes por ano, entre estas mortes, 9% correspondem aos jovens com idade entre 15 e 49 anos. Estima-se que 2 bilhões de pessoas no mundo consomem álcool e 76,3 milhões apresentam desordens sintomáticas associadas com seu consumo (WHO, 2018).

O consumo excessivo de álcool ainda é considerado um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento das lesões ulcerativas no homem. Além disso, o álcool é um dos agentes agressores exógenos mais irritantes da mucosa, devido a sua ação multifatorial, causando danos em todos os sistemas de defesa da mucosa do estômago (BADR *et al.*, 2019).

O álcool penetra rapidamente na mucosa e leva a desestabilização da camada de muco-bicarbonato-fosfolipídios. A diminuição das defesas pré-epiteliais deixa as células da superfície do estômago vulneráveis à ação do ácido gástrico favorecendo a redifusão de H^+ . Além do mais, causa distúrbios no endotélio vascular, levando à redução da permeabilidade, que por sua vez causa a supressão do fluxo adequado de sangue para mucosa e redução do suprimento de oxigênio e nutrientes (LI *et al.*, 2018; MOUSA *et al.*, 2019). Esse quadro isquêmico gera grandes quantidades de EROs que reduzem as defesas antioxidantes (como os grupamentos sulfidrílicos não-proteicos) e aumentam os níveis de malondialdeído, um marcador da peroxidação lipídica, resultando em alterações em nível celular como danos às membranas, erosão epitelial e morte celular (BRITO *et al.*, 2018).

As úlceras gástricas são causadas principalmente pela infecção por *Helicobacter pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (AHMAD *et al.*, 2019). O uso de AINEs aumentou bastante nos últimos anos, tanto pela facilidade de acesso a esses medicamentos como pelo envelhecimento populacional, o que levou ao aumento da incidência de doenças inflamatórias crônicas. Diante disso, a utilização de AINEs a longo prazo tornou essa classe farmacológica um dos agentes etiológicos mais comuns das úlceras pépticas (DUMIC *et al.*, 2019).

O TGI é o principal órgão alvo da toxicidade induzida pelos AINEs. Estima-se que cerca de 30 milhões de indivíduos fazem uso de AINEs diariamente no mundo e aproximadamente 50% desses usuários desenvolvem algum problema gástrico. Acredita-se que a utilização de AINEs aumenta em 4 vezes a ocorrência de complicações gastrointestinais (BJARNASON *et al.*, 2018). Os AINEs como indometacina e ibuprofeno, estão entre os fármacos mais utilizados no mundo. Estes medicamentos são utilizados como agentes antipiréticos, anti-inflamatórios e analgésicos. Eles são utilizados no tratamento de dores musculares, condições artríticas, dismenorreia, enxaquecas, após trauma agudo, dentre outros (GHLICHLOO; GERRIETS, 2022). São a segunda causa mais comum de úlceras gástricas no mundo. Eles têm boa eficácia e uma longa história de uso clínico, mas podem causar úlceras que podem chegar a ter complicações fatais. Devido ao uso generalizado de AINEs, as toxicidades gastrointestinais associadas têm implicações substanciais para o sistema de saúde (ATCHISON; HERNDON; RUSIE, 2013). Levando a redução da síntese de prostaglandinas, como PGE2 e PGI2, pela inibição da atividade da COX comprometendo os eventos citoprotetores dessas moléculas (BRUNTON, 2018). Além disso, os AINEs exercem um efeito direto nas mitocôndrias, induzindo estresse oxidativo, ativação da cascata intrínseca da apoptose e morte celular (BINDU *et al.*, 2020).

Sendo considerada a primeira causa mais comum de úlceras gástricas, a *Helicobacter pylori* é uma bactéria Gram-negativa, microaerofílica, flagelada e em forma de espiral que coloniza o estômago humano (DIACONU *et al.*, 2017). A infecção por *H. pylori* é cosmopolita sendo uma das principais infecções crônicas no mundo (PANDYA *et al.*, 2017). Essas bactérias induzem uma resposta inflamatória no hospedeiro que leva a uma resposta epitelial com degeneração e lesão do tecido. A sintomatologia vai depender da virulência das bactérias presentes e de fatores endógenos dos mecanismos de defesa do próprio hospedeiro (BARCHI *et al.*, 2018).

Estima-se que a prevalência da infecção por *H. pylori* seja de 40 a 50% em países desenvolvidos e entre 70 a 90% em países em desenvolvimento, onde as condições de saneamento básico são insatisfatórias (PANDYA *et al.*, 2017). Essa infecção é geralmente adquirida na infância e pode persistir por toda vida na ausência de tratamento (COELHO *et al.*, 2018). As características clínicas de uma infecção por *H. pylori* variam de gastrite assintomática a graves doenças gastrointestinais (DIACONU *et al.*, 2017). Estando associada a dispepsias, gastrite crônica e úlcera péptica, além de ser um importante fator na patogênese do câncer gástrico (FERNANDES *et al.*, 2016). Essa bactéria produz hipergastrinemia por meio da produção de amônia no antro gástrico, interferindo na sensibilidade das células D aos níveis

reais de acidez na mucosa antral do estômago, resultando na inibição da produção de somatostatina e consequente aumento da liberação de gastrina, levando a hipersecreção ácida e formação das lesões (WALDUM; REHFELD, 2019).

1.5 Modelos para o estudo da úlcera gástrica

O uso de diferentes modelos, em um mesmo estudo, deve ser considerado para investigar e tratar as lesões da mucosa gástrica. Esses modelos mimetizam lesões fisiológicas, mas cada modelo possui características distintas de lesão, então podem e devem ser utilizados de forma complementar (SIMÕES *et al.*, 2019).

O ensaio de cicatrização de *in vitro*, é um método simples, versátil e econômico para estudar a migração celular. O ensaio do arranhão *in vitro* é um método que se baseia na observação de que, após a criação de um risco, chamado "scratch", em uma monocamada celular confluyente, as células na borda do espaço recém-criado se moverão para a abertura para fechar o "arranhão" até que novos contatos de célula-célula sejam estabelecidos novamente. As etapas básicas envolvem a criação de um "arranhão" em células monocamadas, a captura de imagens no início e intervalos regulares durante a migração celular para fechar o arranhão e a comparação das imagens para determinar a taxa de migração celular (LIANG *et al.*, 2007).

Os modelos animais desempenham um papel significativo nas pesquisas que visam entender a úlcera gástrica. É necessário ter modelos experimentais credíveis que possam ser usados para avaliar compostos com potencial atividade na proteção e no tratamento de úlceras. Entre os modelos experimentalmente utilizados para testar ou avaliar o potencial anti-úlcera dos compostos; temos: úlceras gástricas induzida AINEs, geralmente pela indometacina; úlceras gástricas induzidas por etanol; úlceras gástricas induzidas por ácido acético; úlceras pépticas induzidas por ligação do piloro; entre outros modelos de indução (ADINORTEY *et al.*, 2013).

O modelo de lesão gástrica induzida por etanol é amplamente utilizado, principalmente pelos rápidos resultados, já que o etanol induz úlceras por ação direta sobre a mucosa. O etanol estimula a secreção ácida gástrica, causa desequilíbrios nos processos antioxidantes celulares e reduz o fluxo sanguíneo, levando a lesões microvasculares. Esse modelo de indução pode não ser útil ou apropriado durante a avaliação de compostos que agem através de atividade anti-secretoras. Porém, esse modelo é bastante útil e amplamente utilizado para estudar a eficácia de compostos que possuam potenciais atividades citoprotetoras e principalmente atividades antioxidantes (ADINORTEY *et al.*, 2013). A úlcera gástrica é um dos principais efeitos adversos causados pelos AINEs (BI; MAN; MAN, 2014). O mecanismo da ulceração induzida

por AINEs inclui a diminuição da síntese de prostaglandinas. Os AINEs atuam inibindo a enzima ciclooxigenase (COX) que é responsável pela síntese de prostaglandinas. A inibição da secreção de prostaglandinas, principalmente de PGE₂, e de seus efeitos citoprotetores na mucosa gástrica aumenta a suscetibilidade do tecido à lesão (BRUNE; PATRIGNANI, 2015; WOOLF; REHMAN; ROSE, 2022). Assim, modelo de lesão gástrica induzida por AINEs geralmente utiliza indometacina, aspirina ou ibuprofeno; medicamentos que levam de 5 a 8 horas para induzir a ulceração do tecido. Fazendo-se, importante na investigação de compostos citoprotetores e principalmente de compostos com potencial de agentes antissecretores. Assim, fisiopatologia por trás deste modelo envolve os danos a mucosa causados pelo ácido gástrico em resposta a diminuição da síntese de prostaglandinas, portanto, agentes que modulam essa secreção podem atuar de forma satisfatória (ADINORTEY *et al.*, 2013).

O modelo de lesão gástrica induzida por ácido acético é utilizado para avaliação cicatrizante, o qual produz lesões arredondadas e bastante profundas através da injeção ou da aplicação tópica de uma solução de ácido acético diretamente no estômago. O procedimento de indução de lesão nos animais é relativamente simples, o tamanho e a severidade da úlcera formada variam pouco e a incidência da ocorrência da lesão é de praticamente 100% (MAENG *et al.*, 2013). Esse modelo de indução por ácido acético é o que mais se aproxima em similaridades macroscópica e microscópica com a úlcera gástrica encontrada em humanos. Este modelo mimetiza a lesão gástrica em humanos tanto no aspecto patológico da lesão como nos processos de cura e de recorrência (BONAMIN *et al.*, 2011; DA LUZ *et al.*, 2021). Esse modelo de úlcera experimental é considerado crônico devido à sua persistência por um longo período de tempo (BI; MAN; MAN, 2014). Devido à grande semelhança com as úlceras em humanos, esse modelo é considerado o mais adequado para ser usado na avaliação de agentes com potenciais efeitos antissecretores e com potencial efeito na cicatrização de úlceras crônicas (ADINORTEY *et al.*, 2013).

1.6 Tratamento da úlcera gástrica

Para determinar o melhor tratamento da úlcera gástrica, geralmente são realizados exames de endoscopia. Durante a endoscopia, as úlceras são classificadas usando o esquema de classificação de Forrest. Este esquema fornece o risco estimado de sangramento da úlcera e ajuda a distinguir quais úlceras precisam de tratamento endoscópico, como cauterização, e quais úlceras podem ser tratadas de forma medicamentosa (BARCHI *et al.*, 2018). Em casos em que se vai optar diretamente pela terapia medicamentosa, a importância clínica desta patologia levou ao desenvolvimento de muitos produtos farmacêuticos. Atualmente, o tratamento

medicamentoso mais indicado para gastrites e úlceras requer uma combinação de medicamentos, como antiácidos, citoprotetores, antagonistas dos receptores de histamina H_2 e inibidores da bomba de prótons (IBPs) e antibióticos quando for verificada a presença de *H. pylori* (KAVITT *et al.*, 2019; SALAGA; MOSIŃSKA, 2017). No entanto, esses medicamentos estão associados a uma diversidade de efeitos colaterais e adversos e a uma cicatrização deficiente das úlceras, favorecendo a recorrência das ulcerações e gerando um impacto financeiro para os usuários e sistemas públicos de saúde (BYRNE *et al.*, 2018; KAVITT *et al.*, 2019).

Os antiácidos foram os primeiros medicamentos utilizados no tratamento da úlcera. Esses agentes fornecem um alívio rápido dos sintomas da doença, porém, não são eficazes na cicatrização da lesão. Isso ocorre porque não atuam alterando a secreção de ácido clorídrico, mas alterando o pH do estômago, por neutralizar o HCl, reduzindo a acidez. Entretanto, esses medicamentos apresentam efeitos indesejáveis como o curto período de duração de seu efeito, diarreia, constipação, alcalose metabólica e formação de complexos quelatos insolúveis que alteram a biodisponibilidade de alguns medicamentos (tetraciclina e fluoroquinolonas). Exemplos desses agentes são bicarbonato de cálcio (NaH_2CO_3), carbonato de cálcio ($CaCO_3$), hidróxido de alumínio ($Al(OH)_3$) e de magnésio ($Mg(OH)_2$) ou associações (SALAGA; MOSIŃSKA, 2017).

Os medicamentos citoprotetores (sucralfato e bismuto) estimulam os mecanismos de defesa da mucosa. O sucralfato (sal complexo de sulfato de sacarose e hidróxido de alumínio) quando em contato com o ambiente ácido do estômago forma um polímero viscoso e pegajoso que adere às células epiteliais, atuando como um agente de revestimento, levando a redução da degradação da camada de muco pela pepsina e H^+ . A constipação e a interação com alguns medicamentos como antimicrobianos, fenitoína e varfarina, são os seus principais efeitos colaterais (SIERRA *et al.*, 2018). Outro agente de revestimento são os compostos a base de bismuto, frequentemente utilizados em combinações no tratamento da erradicação do *H. pylori* (ALKIM *et al.*, 2017).

Entre os antagonistas dos receptores H_2 (ranitidina, cimetidina, famotidina, nizatidina e roxatidina), os mais importantes são a cimetidina e a ranitidina. Porém, numerosas interações medicamentosas foram descritas para estes medicamentos, mais frequentemente para a cimetidina. A cimetidina causa a inibição das enzimas do citocromo P450 e pode reduzir a metabolização de diversos outros fármacos, aumentando a concentração sérica da cafeína, carbamazepina, propranolol, nifedipina, lidocaína, quinidina, imipramina, desipramina, triazolam, metronidazol, dentre outros. A ranitidina, embora seja mais potente que a cimetidina,

é menos associada a interações medicamentosas e ocorrência de efeitos colaterais (KAVITT *et al.*, 2019; SANTOS; RAO, 2016). No entanto, em 2020 a ranitidina foi retirada do mercado por determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) devido a possibilidade de formação da substância N-nitrosodimetilamina (NDMA), considerada carcinogênica (ANVISA, 2022).

No que diz respeito aos antagonistas dos receptores H_2 os efeitos colaterais incluem diarreia, cefaleia, tontura, fadiga, dor muscular, constipação, náuseas, erupções cutâneas, sonolência, alterações hematológicas e na função do sistema imunológico, bem como podem desenvolver ginecomastia (homens) e galactorréia (mulheres) devido a seus efeitos androgênicos (SIERRA *et al.*, 2018). O uso de bloqueadores de receptores H_2 foi bastante reduzido, sendo recomendados apenas para o uso profilático em pacientes que tomam AINEs. Diante disso, as diretrizes médicas indicam que o primeiro tratamento medicamentoso deve ser realizado utilizando os IBPs, considerando estes os agentes mais eficazes no tratamento de úlceras gástricas (ALONSO *et al.*, 2015).

Dentre os IBPs temos o omeprazol, o pantoprazol, o lansoprazol e o esomeprazol como principais exemplos. IBPs agem promovendo um bloqueio irreversível dos canais de H^+ / K^+ ATPase, bloqueando a troca de íons realizada pela bomba de prótons e consequentemente reduzindo a secreção ácida gástrica (BEIRANVAND; BAHRAMIKIA, 2020). Um dos principais objetivos do tratamento medicamentoso das úlceras gástricas é, portanto, aumentar o pH dentro do estômago permitindo um ambiente favorável para a cicatrização da mucosa (GRAHAM; LU; DORE, 2019). Embora seja a classe terapêutica mais utilizada atualmente no tratamento das úlceras, esses medicamentos apresentam consideráveis efeitos colaterais. Os IBPs podem causar tontura, diarreia, cefaleia, rash cutâneo, náuseas, flatulência, constipação e dor abdominal. Além disto, o uso crônico desses medicamentos pode levar a eventos adversos relacionados a acloridria, hipersecreção ácida de rebote, doenças cardiovasculares, nefropatia, infecções entéricas e deficiência na absorção de micronutrientes como a vitamina B12 e o cálcio (IMHANN *et al.*, 2016; VAEZI; YANG; HOWDEN, 2017).

Além disso, a redução da vitamina B12 pode manifestar-se como anormalidades hematológicas e neurológicas como a demência. Essas manifestações podem ser mais comuns na população idosa pelo fato de já apresentarem risco acrescido dessas condições (GOMM *et al.*, 2016). No entanto, os IBPs estão relacionados à redução da secreção ácida, com risco aumentado de osteopenia, osteoporose, fraturas ósseas ocasionado pela diminuição da absorção de cálcio e vitamina B12 ocasionando demência possivelmente gerada pela passagem da barreira hematoencefálica, aumentando a degradação da proteína amilóide e podendo se ligar

ao TAU, uma proteína relacionada à doença de Alzheimer (THOMSON *et al.*, 2010; LI *et al.*, 2019). O uso prolongado de IBPs também pode elevar a secreção endócrina de gastrina pelas células G. Se a acidez gástrica é reduzida, estas células tendem a secretar quantidades cada vez maiores de gastrina, levando à hipergastrinemia. Como a gastrina é um hormônio trófico que estimula a proliferação celular, a utilização de IBPs por longos períodos de tempo têm sido associada a um maior risco para o desenvolvimento de tumores (VAEZI; YANG; HOWDEN, 2017). Os IBPs trabalham sinergicamente com os antimicrobianos para erradicar *H. pylori*. Quando a úlcera está associada ao *H. pylori* são utilizados esquemas terapêuticos com a combinação de agentes antissecretórios e antimicrobianos (MALFERTHEINER *et al.*, 2017).

Devido aos efeitos colaterais e as interações medicamentosas relacionados ao uso dos atuais medicamentos para úlcera gástrica o tratamento desta doença continua sendo um grande desafio. Isso justifica a busca por novos candidatos que possam fornecer alta eficácia, baixa toxicidade e menos efeitos colaterais (ZHOU *et al.*, 2020).

1.7 Uso da fitoterapia no tratamento de úlceras gástricas

O uso de plantas como alternativa para tratar diversas enfermidades é datado desde a antiguidade por populações de diversos países. No Brasil, a utilização de espécies vegetais com atividade terapêutica foi disseminada principalmente pela cultura indígena (NEWMAN; CRAGG, 2012). Uma terapia alternativa para o tratamento da úlcera gástrica seria o uso de preparações derivadas de plantas, em vez de drogas sintéticas (MIRANDA *et al.*, 2015). No Brasil, os medicamentos fitoterápicos são bem aceitos pela população e, além do menor custo, geralmente estão associados a menor ocorrência de efeitos colaterais. A prática também demonstra que medicamentos derivados de plantas são associados a menores taxas de recorrência das doenças gástricas, apresentando resultados promissores no seu tratamento (BI; MAN; MAN, 2014).

Diversas plantas, já são relatadas popularmente na literatura como detentoras de propriedades antiulcerogênica. *Myracrodruon urundeuva*, a aroeira-do-sertão, por exemplo, é utilizada popularmente para diversas finalidades, dentre elas no tratamento de úlceras gástricas. Carlini *et al.* (2010) e Galvão *et al.* (2018) apresentaram o efeito protetor da mucosa gástrica contra as ulcerações induzidas por estresse em ratos e por etanol em camundongos. Os autores utilizaram extratos de diversas partes da planta e validaram o uso popular.

Uma revisão publicada por Meirelles *et al.* (2022) mostrou os usos tradicionais da planta sendo principalmente relacionados ao sistema gastrointestinal e associou esse uso as suas propriedades antiácidas e antiulcerogênicas dominante. Entre outras plantas estão *Citrus*

aurantium (Polo *et al.*, 2012), *Citrus sinensis* (Selmi *et al.*, 2017), *Spondias purpurea* (De Almeida *et al.*, 2017) e *Spondias mombin* (Brito *et al.*, 2018) apresentaram resultados promissores no tratamento de úlceras gástricas.

Plantas popularmente usadas no tratamento de doenças gástricas são conhecidas por agirem através de diferentes mecanismos. No entanto, sua ação se dar principalmente pelo aumento de fatores protetores da mucosa gástrica, efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes (KUNA *et al.*, 2019). Estudos também mostram que os extratos de ervas são os agentes mais eficazes neste contexto e particularmente os antioxidantes vegetais têm recebido considerável atenção dos pesquisadores nos últimos anos (BEIRANVAND, 2022).

Desse modo, torna-se evidente a necessidade de pesquisas que visem buscar moléculas cada vez mais específicas para o tratamento das ulcerações gástricas, visto que os medicamentos disponíveis atualmente na prática clínica não são capazes de promover totalmente a cura da doença, apresentando alto índice de recidiva, uma variedade de efeitos adversos e colaterais, interações medicamentosas e alto custo (BOEING *et al.*, 2016). Atualmente, estudos sobre o tratamento de distúrbios gastrointestinais têm focado no potencial da medicina natural devido à disponibilidade, eficácia, menor custo e menor toxicidade (PARK *et al.*, 2019). A prática experimental e clínica também demonstra que medicamentos derivados de plantas são associados a menores taxas de recorrência das doenças gástricas (BI; MAN; MAN, 2014).

O Brasil se destaca por possuir a maior biodiversidade do mundo, com mais de 50 mil espécies de plantas nos diversos biomas (Caatinga, Cerrado, Pantanal, Mata Atlântica, Amazônia e Pampa), correspondendo a 20% do total do planeta (DUTRA *et al.*, 2016; BRASIL, 2023). A Amazônia brasileira possui grande diversidade de espécies frutíferas nativas, que são fonte de nutrientes para aplicações alimentícias e farmacêuticas, mas seu perfil químico e efeitos à saúde ainda são pouco conhecidos (ARAÚJO *et al.*, 2021). As frutas amazônicas são geralmente consumidas *in natura*, frequentemente na forma de suco (RABELO, 2012). Além de serem muito apreciados pelo sabor, os sucos facilitam o acesso a diversos compostos bioativos com efeitos benéficos à saúde humana (ANDERLE *et al.*, 2004; CHEN *et al.*, 2018).

Assim sendo, a busca por novas alternativas terapêuticas que sejam mais seguras e com menos efeitos colaterais faz dos produtos naturais uma estratégia terapêutica, devido sua riqueza de constituintes e variedade de substâncias biologicamente ativas. Na literatura já foram descritos como detentoras de propriedades antiulcerogênicas e estas agem através de diversos mecanismos, principalmente devido ao aumento de fatores protetores da mucosa gástrica, de efeitos anti-inflamatórios e de propriedades antioxidantes (KUNA *et al.*, 2019).

1.8 *Euterpe oleracea* Mart. (EO)

O açaí (*Euterpe oleracea* Martius), espécie pertencente à família das palmeiras (Arecaceae), é nativo de vários países da região tropical amazônica da América Central e do Sul, incluindo Brasil, Equador e Venezuela (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Encontrado principalmente, em áreas de várzeas e áreas permanentemente alagadas, podendo também crescer em terras secas em florestas de baixa densidade (SILVA *et al.*, 2019). O fruto do açaí é uma drupa globosa, séssil, de coloração violeta/roxa quando madura, com diâmetro de 1 a 2 cm e peso médio de 0,8 a 2,3 g. O açaí é amplamente consumido em forma de polpa pela população da região Norte do Brasil e tem significativa importância econômica (BICHARA; ROGER, 2011).

Figura 3 - Palmeira *Euterpe oleracea* Mart. e fruto do açaí na fase em que é utilizado para o preparo da polpa.



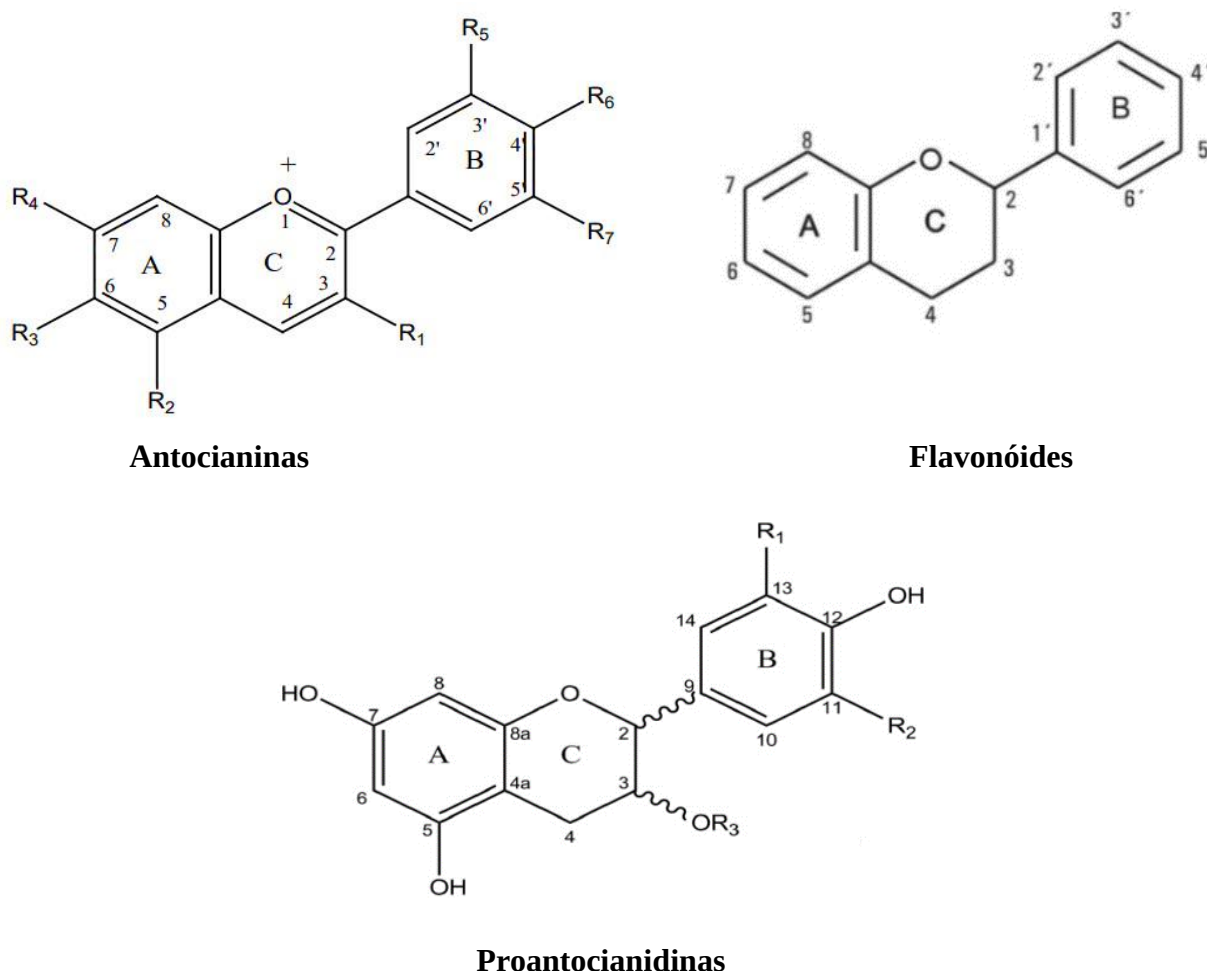
Fonte: Imagens da internet <<https://portalamazonia.com/amazonia-az/acai>>

Na última década, o açaí apresentou uma crescente demanda nacional e internacional, atraindo investimentos e pesquisas (BUSSMANN; PANINGUA, 2012; COSTA *et al.*, 2017). Especialmente pelo uso de seus frutos na preparação do “vinho de açaí”, que é exportado como um alimento energético. A polpa deste fruto tem sido objeto de estudos em função do seu valor nutritivo, sendo considerado um alimento nutracêutico face ao elevado teor de substâncias bioativas e fibra alimentar (LAURINDO *et al.*, 2023; YAMAGUCHI *et al.*, 2015).

Os polifenóis têm atraído o interesse de pesquisadores por apresentarem propriedades antioxidantes promissoras que protegem o corpo humano dos radicais livres devido à sua capacidade de doar hidrogênio (JEONG *et al.*, 2007; BIGONIYA & SINGH, 2014). Notavelmente, os efeitos do açaí na prevenção de doenças estão relacionados à sua composição de fitoquímicos bioativos (LAURINDO *et al.*, 2023). No açaí, os polifenóis são os constituintes

mais significativos do perfil químico, os principais metabólitos secundários dos polifenóis incluem a classe das antocianinas, proantocianidinas e outros flavonóides com efeitos promissores à saúde (DE MORAES *et al.*, 2022; OPPITZ *et al.*, 2022).

Figura 4 – Estrutura química básica dos principais compostos fitoquímicos presentes no fruto do açaí.



Fonte: Adaptado de López *et al.*, 2000; Apak *et al.*, 2007 e Fu & *et al.*, 2014.

As antocianidinas e seus glicosídeos, antocianinas, são pigmentos solúveis em água que contribuem para a coloração de várias flores, sementes, frutas e plantas (DE LIMA & BARBOSA, 2021). Esta classe de fitoquímicos pertencentes a uma classe de flavonóides que demonstram várias atividades biológicas promissoras para a saúde humana, incluindo a prevenção de dislipidemia, diabetes tipo 2, neurodegeneração, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas, câncer e atividade anti-úlceras (JIA *et al.*, 2020; LV *et al.*, 2015; RUPASINGHE *et al.*, 2016; DE LIMA & BARBOSA, 2021; BIGONIYA; SINGH, 2014).

Pesquisas indicam os efeitos do açaí na proteção dos tecidos em vários órgãos, como

coração, fígado, pulmões, rins e cérebro. Foi demonstrado que o extrato padronizado de açaí apresenta atividades anticancerígenas, antiaterogênicas, antimicrobianas, antinociceptivas, anticonvulsivantes, antileishmania e antienvelhecimento (ALMEIDA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020; SOUZA-MONTEIRO *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2018; PETRUK *et al.*, 2018).

Segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição extrato padronizado correspondem àqueles extratos ajustados a um conteúdo definido de um ou mais constituintes que são responsáveis pela atividade terapêutica. O ajuste do conteúdo é adquirido pela adição de excipientes inertes ou pela mistura de outros lotes de extrato (BRASIL, 2019). A padronização de extratos de produtos naturais visa estabelecer parâmetros de controle de qualidade com um rigoroso controle de toda as etapas envolvidas no processamento. Considerando a padronização como uma condição em que a eficácia do produto é garantida através da constância no teor de princípios ativos (CARVALHO *et al.*, 2008).

O extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) utilizado no neste trabalho é um produto aquoso caracterizado pela ausência de sólidos e lipídios insolúveis, mas que mantém alta capacidade antioxidante devido à presença de compostos fenólicos, como antocianinas, flavonas, proantocianidinas e outros flavonóides. Cianidina-3-O-rutinosídeo, cianidina-3-O-glicosídeo, orientina, homoorientina e taxifolina desoxihexose são os principais flavonóides presentes no açaí (DIAS *et al.*, 2012; GORDON *et al.*, 2012).

Frente a isso, o extrato padronizado de EO pode ser visto como um potencial candidato na proteção e cicatrização da mucosa gástrica. O açaí apresenta muitos benefícios à saúde, sendo os mais proeminentes as atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Várias classes de compostos estão presentes no açaí como fonte desses efeitos compostos como antocianinas, compostos polifenólicos e flavonoides (YAMAGUCHI *et al.*, 2015). Alguns flavonoides têm demonstrado significativa atividade antiúlcera (VICTORIO *et al.*, 2011).

Cury *et al.* (2020) investigaram os efeitos *in vivo* do extrato seco de açaí (DAE) em úlceras gástricas induzidas por etanol através de modelos animais e observaram atividade gastroprotetora. Neste estudo, doses de 30 a 100 mg/kg de DAE resultaram em uma redução de 48–83% da área ulcerada. Demonstrando também a capacidade eliminadora de radicai através do aumento dos níveis de glutathione, níveis normalizados de superóxido dismutase (SOD), aumento da atividade da catalase (CAT). Estes resultados indicam que o extrato de açaí pode diminuir a inflamação e facilitar a manutenção do equilíbrio oxidativo na mucosa gástrica. Tornado o açaí uma opção natural e promissora para farmacoterapia visando proteção da mucosa gástrica. Costa *et al.* (2021) avaliaram o perfil fitoquímico do extrato hidroetanólico de açaí de um suplemento dietético comercial de açaí em pó e investigaram a influência *in vitro*

dos fitoquímicos do açaí na angiogênese e biomarcadores oxidativos em células endoteliais microvasculares humanas (HMEC-1). A análise do extrato revelou a presença de quantidades consideráveis de antocianinas, principalmente cianidina-3-O-rutinosídeo, e vários flavonóides com implicações promissoras para a saúde. O tratamento com o extrato hidroetanólico de açaí em HMEC-1 demonstrou diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), atividade antioxidante regulada positivamente pela CAT e SOD e aumento da atividade antiangiogênica sem citotoxicidade resume os efeitos antioxidantes do açaí.

Sudo *et al.* (2015) estudaram o uso do extrato de semente de açaí demonstrando uma redução as respostas nociceptivas à dor aguda/inflamatória, incluindo contorções induzidas por ácido acético, hiperalgesia térmica e hiperalgesia térmica induzida por carragenina em camundongos. As respostas antinociceptivas ao açaí foram dose-dependentes. o extrato de açaí diminuiu as fases neurogênica e inflamatória resultantes de injeções intraplantares de formalina e preveniu a dor crônica, incluindo alodinia mecânica e hiperalgesia térmica, induzida pela ligadura do nervo espinhal. O açaí apresentou notável ação antinociceptiva por múltiplas vias e, portanto, pode ser considerado na produção de novas terapêuticas analgésicas.

Da Silva *et al.* (2018) observaram que o extrato de semente de açaí diminuiu a lesão renal, preveniu a disfunção renal e, portanto, exerceu efeitos renoprotetores, em um modelo de doença renal em ratos, por meio de ações anti-inflamatórias e antioxidantes. Da Costa *et al.* (2018) descobriram que a suplementação das dietas de ratos Wistar machos com extrato hidroalcólico de semente de açaí liofilizado reduziram significativamente a lesão renal e preveniu a disfunção renal. Pontes *et al.* (2021) demonstraram que o tratamento de ratos Wistar machos com extrato aquoso de polpa de açaí por via intravenosa resultaram em níveis agudamente elevados de fluxo sanguíneo. Um estudo realizado por Figueiredo *et al.* (2022) trataram ratos Wistar machos com polpa de açaí rica em ácido gálico e antocianinas totais para avaliar os efeitos do açaí em modelos animais de remodelação cardíaca. Os resultados revelaram que a suplementação com polpa de açaí atenuou significativamente a remodelação cardíaca após infarto do miocárdio.

Considerado um alimento nutracêutico, que apresenta funções nutritivas e terapêuticas a polpa do açaí, em função do seu valor nutritivo e sensorial, atribuído principalmente à sua ação antioxidante, parece contribuir para a prevenção de doenças. É neste contexto que o presente trabalho se propõe a avaliar a atividade gastroprotetora e cicatrizante gástrica do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. em modelos de úlceras gástricas induzidas em ratos Wistar.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito citoprotetor e cicatrizante gástrico do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. e os mecanismos envolvidos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICO

- Avaliar o potencial cicatrizante *in vitro* de *Euterpe oleracea*;
- Analisar o efeito do tratamento com *Euterpe oleracea*, na massa corporal dos animais com úlcera gástrica induzida por ácido acético;
- Avaliar o efeito gastroprotetor de *Euterpe oleracea* em diferentes modelos de indução de úlceras gástricas experimental;
- Pesquisar o efeito de *Euterpe oleracea* sobre a secreção ácida;
- Avaliar a atividade cicatrizante de *Euterpe oleracea* em modelo de úlcera gástrica induzida cirurgicamente;
- Estudar a influência do tratamento de *Euterpe oleracea* sobre os marcadores do estresse oxidativo na mucosa gástrica ulcerada por ácido acético.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo prospectivo pré-clínico, realizado no Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais, localizado no Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará.

3.1 Suco clarificado de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.)

O suco de açaí clarificado (*Euterpe oleracea* Mart.) utilizado neste trabalho foi gentilmente cedido pela Amazon Dreams (Belém - PA, Brasil). O processo patenteado para produção do suco foi licenciado pela Amazon Dreams e pela Universidade Federal do Pará (PI 1003060-3). Que inclui a microfiltração e centrifugação de um suco de açaí preparado com frutas frescas que consiste no produto final isento de lipídios, proteínas e fibras (MONTEIRO-SOUZA *et al.*, 2015). Para quantificar as antocianinas e os principais flavonóides presentes no suco clarificado, foram utilizados dois métodos validados de UHPLC-DAD (DIAS *et al.*, 2012; DIAS *et al.*, 2013), tendo como compostos padrões: orientina, homoorientina, taxifolina, cianidina-3-O-glicosídeo e cianidina-3-O-rutinosídeo adquiridos da Extrasynthèse (Genay, França).

3.2 Ensaios *in vitro*

3.2.1 Cultura de células Vero

Para a realização dos presentes ensaios, foram utilizadas linhagens de células Vero originárias do rim de macacos verde africano (*Cercopithecus aethiops*) cedida, gentilmente pelo Laboratório de Neuroquímica Molecular e Celular, do Instituto de Ciências Biológicas - UFPA. Cultivadas em Meio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com 5% de soro bovino fetal (SBF), penicilina (100U/mL) e estreptomicina (100ug/mL), em estufa de CO₂ (5%) a 37°C.

3.2.2 Ensaio de citotoxicidade

Neste ensaio, durante o descongelamento, os criotubos inicialmente foram mantidos em temperatura ambiente para evitar choque térmico com os demais reagentes. Após estabilizar a temperatura, o conteúdo foi homogeneizado com 5ml de meio DMEM suplementado e centrifugado a 1000 rpm durante 3 minutos. Após isso, o sobrenadante foi desprezado e meio novo foi adicionado ao tubo falcon para a suspensão do material. O conteúdo foi então transferido para uma garrafa de 25cm³ para a expansão. Para a determinação da faixa de

concentrações a serem usadas do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) no ensaio do potencial cicatrizante *in vitro*, foi previamente realizado método colorimétrico do Metiltetrazolium (MTT) (MOSMANN, 1983). Para realização do ensaio, as células epiteliais Vero foram semeadas em uma placa de 96 poços (3×10^3 células / poço) e tratados com diferentes concentrações do EO (50, 10, 5, 1 e 0,1 µg/mL) escolhidas como descrito por (FERNANDES *et al.*, 2021).

3.2.3 Ensaio de migração celular

Para o ensaio de cicatrização *in vitro* as células foram cultivadas em uma placa de 6 poços (3×10^3 células/mL) e mantidas em cultura até atingir uma confluência de aproximadamente 70% quando então, foram carenciadas com 1% SBF por 48 horas. A monocamada celular confluyente foi arranhada por uma ponteira estéril de 200 µL, os debris celulares foram descartados após lavagem com PBS 2X. Na sequência, estas monocamadas foram expostas ao meio DMEM a 5% puro ou com EO. As concentrações utilizadas no presente ensaio foram as concentrações de 0,1 e 1 µg / mL do EO (eleitas pelos resultados de MTT previamente realizado). A avaliação da medida do arranhão se deu através da observação da migração das células em direção ao centro, as imagens foram obtidas às 0h, 4h, 8h, 12h, 24h e 48h após o arranhão, utilizando microscópio invertido (Axiovert 200) e a redução do espaço foi mensurado usando o software de planimetria computadorizada ImageJ (LIANG *et al.*, 2007).

3.3 Ensaios *in vivo*

Adotou como dose máxima do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) 10 ml/g de peso corporal, equivalente a aproximadamente 700 ml para uma pessoa de 70 kg, tendo como parâmetro o consumo da população da Região Norte (SOUZA-MONTEIRO *et al.*, 2015).

3.4 Animais e Aspectos éticos

Foram utilizados um total de 106 ratas albinas fêmeas, linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*), com idade a partir de 60 dias (adultos), pesando em torno de 180 a 210 gramas, oriundos do Biotério Instituto Evandro Chagas. Os parâmetros de escolha da espécie se deram pela ampla utilização desse modelo para avaliação de atividade gastroprotetora e/ou cicatrizante, devido sua grande correspondência com os seres humanos. Ao longo do estudo os animais foram mantidos no biotério de experimentação animal do Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais - UFPA, em grupos de até 5 ratos por caixa, forradas com maravalha, em ciclo claro-escuro de 12 horas, com controle de temperatura a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Durante a ambientação (5 a 7 dias), tiveram livre acesso a comida e água potável. Peso corporal e comportamento exploratório dos animais, foram parâmetros avaliados no período experimental. Ao final dos protocolos experimentais, todos os animais foram eutanasiados por anestesia profunda com 150 mg/kg de cetamina + 10 mg/kg de xilazina. Todos os procedimentos experimentais foram submetidos a apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética para Uso e Cuidados com Animais de Experimentação CEUA - UFPA, sob o seguinte (nº:6583271022).

3.5 Avaliação da atividade citoprotetora do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO)

3.5.1 Úlceras gástricas induzidas por etanol absoluto

Após um jejum de 24h, os animais (n=6/grupo) receberam etanol absoluto, por via oral, na dose de 0,5 mL/100g; 30 minutos antes da administração do etanol, os animais receberam por gavagem: controle negativo - água (0,5mL/100g), grupos tratados - EO (2,5 e 10 µL/g), e controle positivo - Sucralfato (500 mg/kg). Após 50 minutos da administração do extrato; água e sucralfato, os animais foram eutanasiados para avaliação e quantificação das lesões gástricas (ROBERT *et al.*, 1979; MELLO *et al.*, 2008). A área ulcerada (AU) foi determinada por meio de software de planimetria computadorizada ImageJ.

3.5.2 Úlceras gástricas induzidas por indometacina

Após um jejum de 24h, os animais (n=6/grupo) receberam por gavagem: controle negativo - água, grupos tratados - EO (2,5 e 10 µL/g), e controle positivo - Sucralfato (500 mg/kg). Após 30 minutos, receberam indometacina 50 mg/kg - sc, preparada na hora em solução salina NaHCO₃ 0,5% (DJAHANGUIRI, 1969). Após 3h da indução das primeiras lesões, uma nova dose foi administrada e após 6h os animais foram eutanasiados e as lesões gástricas avaliadas. O índice de Ulceração (IU) foi determinado conforme descrito por Mello *et al.* (2008).

3.6 Avaliação do efeito de *Euterpe oleracea* Mart. sobre a secreção ácida

3.6.1 Indução por Ligadura do Píloro (Contenção de Suco Gástrico)

Após um jejum de 24h, os animais (n=6/grupo) foram anestesiados com solução de cetamina (60 mg/kg) + xilazina (7,5 mg/kg) de 0,1 mL/100g de peso corporal, o abdome foi incisado e o píloro ligado, os ratos receberam pela via duodenal, por contato: controle negativo - água (0,5mL/kg), grupo tratado - EO 10 µL/g dose mais eficaz, controle positivo - Omeprazol

(20mg/kg). Quatro horas depois, os animais foram eutanasiados; o abdômen foi aberto e outra ligadura foi colocada ao redor do esôfago próximo ao diafragma. Os estômagos foram removidos e o conteúdo gástrico foi coletado e drenado para um tubo falcon graduado e centrifugado a 1500 rpm durante 30 minutos (SHAY *et al.*, 1945). O volume foi determinado utilizando uma bureta graduada de 10 mL e o pH foram registrados com pHmetro digital (PA 200, Marconi S.A., Brasil) e confirmados com titulação simples com (NaOH -0,1 N padronizado), utilizando fenolftaleína 1 % como indicador ácido-base, calculados através da seguinte fórmula:

$$\text{Acidez total (mmol H}^+ \text{ /mL/4h)} = 0,1\text{mols NaOH} \times \text{VT NaOH} \times 1000$$

VT NaOH = Volume de NaOH adicionado durante a titulação

3.7 Avaliação da atividade cicatrizante gástrica do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO)

3.7.1 Úlcera gástrica induzida por ácido acético 10%

Durante um período de cinco dias, os animais tiveram o fornecimento de ração restringido para 2h diárias (08h00-09h00 e 17h00-18h00), com livre acesso à água. Terminando este período, foram submetidos a um jejum de 24h (n=10/grupo), onde foi realizada laparotomia abdominal na região epigástrica (anestesia - cloridrato de xilazina 7,5 mg/kg, cloridrato de cetamina 150 mg/kg de 0,1 ml/100g de peso corporal). Após a exposição do estômago, foram injetados 50µL de ácido acético aquoso a 10% na parede externa do órgão, região subserosa da face anterior e 50µL de solução salina a 0,9% na face posterior. O estômago foi lavado cuidadosamente (solução salina 0,9%) e a parede abdominal suturada. O tratamento foi iniciado 24h após o procedimento cirúrgico e repetido diariamente durante 8 dias: controle negativo (água 0,5mL/kg), grupos tratados EO (2,5 e 10 µL/g) e controle positivo (Omeprazol 20mg/kg), onde os animais foram mantidos em gaiolas metabólicas sob dieta restrita, como descrito anteriormente (OKABE & AMAGASE, 2005; MELLO *et al.*, 2008). Ao final do tratamento, os animais foram eutanasiados, sendo os estômagos retirados para inspeção da mucosa.

3.8 Avaliação das lesões gástricas

Os animais foram examinados macroscopicamente, sendo efetuada a ressecção do estômago. Imediatamente após a retirada, os órgãos foram pesados, expressando os resultados pela relação “grama órgão/kg animal” e inspecionados quanto aos parâmetros visuais de

normalidade. Para inspeção, os estômagos foram abertos ao longo da grande curvatura, as mucosas lavadas suavemente com soro e estendidas, com auxílio de alfinetes, sobre uma plataforma de poliestireno para observação e registro fotográfico. Os animais que foram submetidos ao ensaio de cicatrização de lesão induzida por ácido acético tiveram metade dos estômagos diretamente encaminhados para conservação em -80°C para análises bioquímicas e outra metade foi submetida a avaliação da AU onde foram fotografados depois analisados para determinação utilizando o software de planimetria computadorizada ImageJ.

3.9 Avaliação dos marcadores do estresse oxidativo na úlcera gástrica induzida por ácido acético

Os animais utilizados nesse protocolo foram previamente submetidos a indução de úlcera gástrica induzida por ácido acético, conforme descrito em 3.7.1. Para a preparação do homogenato do estômago, partes das mucosas gástricas que continha a úlcera foram dissecada e pesada em balança analítica. Os fragmentos obtidos dos respectivos grupos foram triturados e homogeneizados em PBS (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 10 mM e KH₂PO₄ 1,8 mM) (1:1 p/v) com um homogeneizador Ultra-Turrax (IKA-Werke GmbH & Co.) em ciclos de 30 segundos três vezes, em temperatura de 4 °C. As amostras obtidas foram centrifugadas por 10 minutos a 5000 rpm a 4 °C.

3.9.1 Determinação da peroxidação lipídica pelo método TBARS

As substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foram determinadas conforme descrito por Ohkawa *et al.* (1979). Este teste indica a presença de produtos derivados da peroxidação lipídica, principalmente o malonaldeído (MDA). O estômago foi homogeneizado e o sobrenadante submetido a determinação das espécies relacionadas a peroxidação lipídica.

Primeiramente foi realizada a preparação reativa de TBARS: TCA 15%, TBA 0,375% e HCl 0,25M. Em seguida, foi colocado em tubos 150 µL da amostra (obtida das mucosas dos estômagos previamente processados) e 300 µL do reativo. Posteriormente o material foi aquecido por 45 minutos a 80°C. Após esse tempo, os tubos foram agitados e o material resfriado e centrifugado por 10 minutos a 3.000 rpm. O produto de cor levemente rosada resultante foi colocado em uma microplaca de 96 poços para quantificação de espectrofotômetro a 535 nm (BIO-RAD Modelo 450 Microplate Reader). O resultado foi expresso em nmol MDA/mg de proteína.

3.9.2 Determinação da atividade da catalase (CAT)

A atividade da enzima catalase na proteção da mucosa gástrica foi medida após a reação das amostras com peróxido de hidrogênio (H_2O_2) para formar formaldeído, que foi revelado através do tratamento com 0,04g do reagente Purpald® 34,2 mM (4-amino-3-hidrazino-5-mercaptop-1, 2, 4-triazol). Os resultados dos níveis da enzima foram expressos em mmol/min/mg de proteína, determinado por comparação da absorbância a 540 nm (BIO-RAD Leitor de Microplacas Modelo 450) com uma curva padrão para formaldeído 4,25 μM (JOHANSSON & BORG, 1988; WHEELER *et al.*, 1990).

3.9.3 Determinação dos níveis de nitrito

O procedimento técnico envolve a adição da enzima nitrato redutase, que converte o nitrato (NO_3^-) a nitrito (NO_2^-). Os níveis de nitrito foram determinados com base em reação com reagente de Griess (GUEVARA *et al.*, 1998). Foram colocadas 100 μL da amostra em microplacas de 96 poços incubadas à temperatura ambiente com 100 μL do reagente de Griess ((0,1% Dihidrocloreto de N-(1-naftil) etilenodiamida e 1% sulfanilamida em ácido fosfórico 5%) por 10 minutos. A absorbância foi registrada no comprimento de onda de 550 nm (BIO-RAD Modelo 450 Microplate Reader). Os resultados da quantidade de nitrito foram expressos como $\mu\text{mol/mg}$ de proteína com base em uma curva padrão para nitrito de sódio.

3.9.4 Determinação de glutathiona total (GSH total)

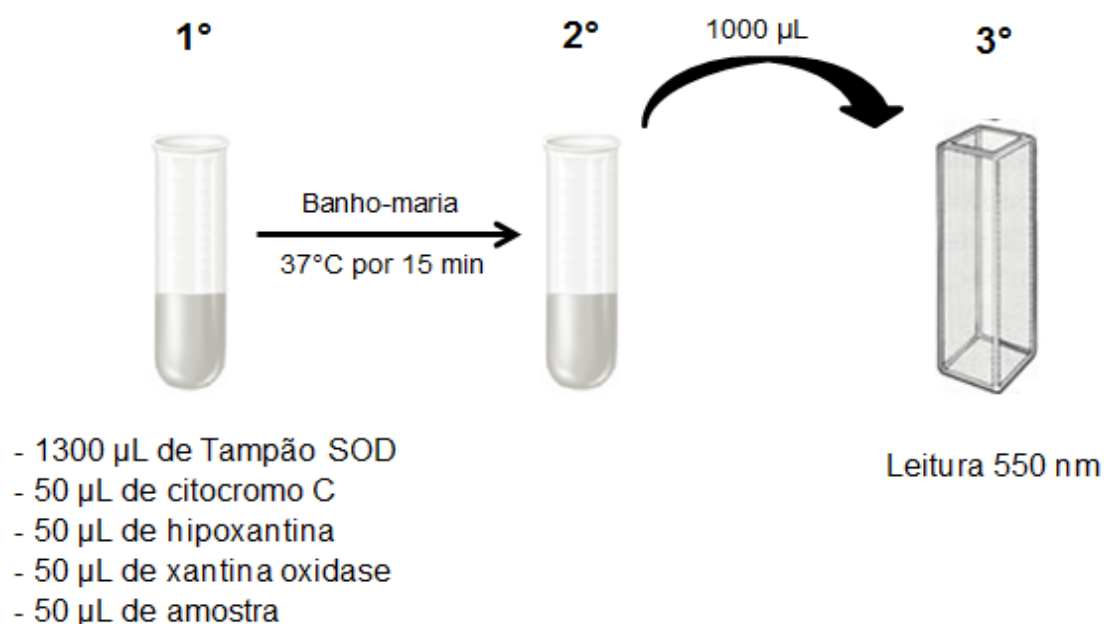
O ensaio para a determinação dos níveis de glutathiona total foi realizado pela detecção da enzima reciclada após um tratamento com glutathiona redutase, na qual o grupo sulfidríla da glutathiona reage com ácido 5,5'-ditiobis- (ácido 2-nitrobenzóico)1 mM, formando o ácido 5-tio-2-nitrobenzóico, que tem uma cor amarela. A leitura da absorbância foi realizada por espectrofotometria, uma vez por minuto, durante cinco minutos, no comprimento de onda de 412 nm (Leitor de Microplacas BIO-RAD Modelo 450). Os resultados da absorbância foram expressos em $\text{pmol}/\mu\text{g}$ de proteína (TIETZE, 1969; FOYER & SHIGEOKA, 2011).

3.9.5 Determinação da atividade da superóxido dismutase (SOD)

Para determinação da atividade enzimática da superóxido dismutase (SOD) foi seguida a metodologia descrita por McCord e Fridowich (1969) adaptada. Esta metodologia é de detecção indireta da atividade da SOD, pois a presença desta enzima na amostra, promove a conversão do $\cdot\text{O}_2$ em H_2O_2 e O_2 , impedindo consequentemente a redução do citocromo C, que é detectada em comprimento de onda de 550 nm. Neste ensaio, uma unidade de atividade é definida como

a quantidade de enzima que promove 50% de inibição da redução do citocromo C à 25°C em pH 7,8. Após o preparo das amostras, uma alíquota de 50 µL foi adicionada a uma mistura de tampão, citocromo C 0,075mM, hipoxantina (Sigma-Aldrich) 1,5 mM e xantina oxidase (Sigma-Aldrich) 56 Mm. A solução resultante foi incubada a 37°C e ao abrigo da luz e, após 15 min, foi realizada uma única leitura na faixa de 550 nm em espectrofotômetro UV-1800 (Shimatzu). Os valores de absorbância foram aplicados em curva padrão de citocromo C para determinação da concentração enzimática, expressa em Unidade SOD/mg proteína: uma unidade de SOD é a quantidade de enzima necessária para inibir em 50% a velocidade de redução do citocromo C em pH 7,8. A atividade de SOD foi expressa em nmol/ mL.

Figura 5 - Procedimento para determinação da superóxido dismutase (SOD).



3.9.6 Quantificação de proteínas

O método de Bradford (1976) foi utilizado para quantificar o nível de proteína. Uma curva padrão foi gerada com soluções contendo concentrações conhecidas de albumina de soro bovino e resultados expressos em mg/mL. Resumindo, uma alíquota de homogeneizado foi incubada com reagente de Bradford (Coomassie Brilliant Blue G-250, etanol 95% e ácido fosfórico 85%) por 5 minutos em temperatura ambiente. A leitura da absorbância foi medida a 570 nm.

3.10 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism® (versão 5.0). A distribuição dos dados quanto à normalidade foi avaliada por meio da aplicação do teste Kolmogorov-Smirnov ($\alpha=0,05$). A análise de variância foi realizada ANOVA one-way e a significância de cada grupo foi verificada pelo pós-teste de Dunnett e/ou Tukey, ($p < 0,05$). Os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP) do total de animais por grupo.

4. RESULTADOS

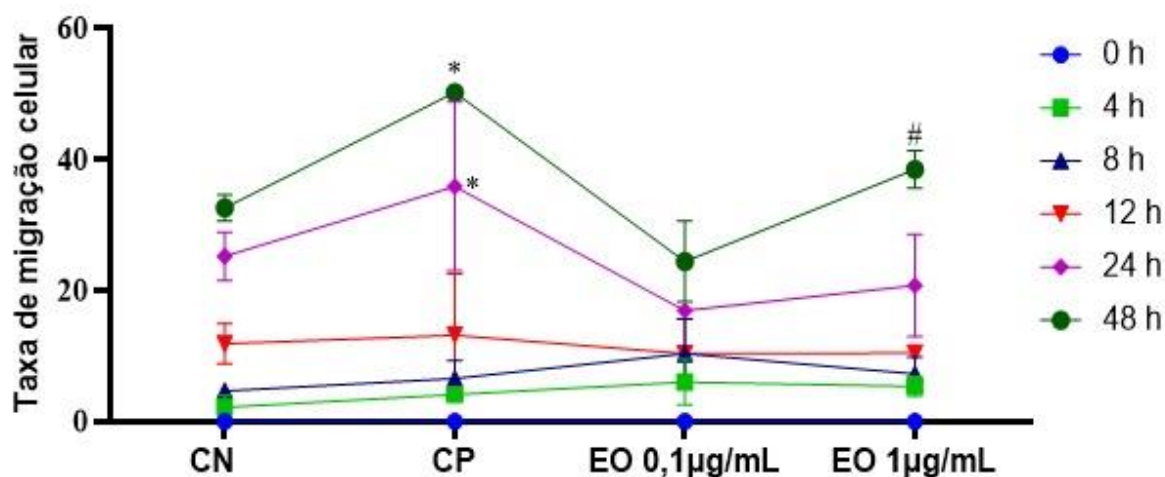
4.1 Ensaio de migração celular

4.1.1 Potencial cicatrizante do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) *in vitro*

O efeito do extrato sobre a viabilidade celular foi avaliado pelo método colorimétrico de MTT para a analisar quais das concentrações (50, 10, 5, 1 e 0,1 $\mu\text{g/mL}$) do extrato não apresentavam citotoxicidade (dados não apresentados). A avaliação da taxa de migração das células Vero para a redução da medida do arranhão foi realizada com as concentrações de 0,1 e 1 $\mu\text{g/mL}$. Estas concentrações foram estabelecidas pelo ensaio do MTT com células epiteliais da mesma linhagem, de modo que em ambas as doses não foram tóxicas as substâncias.

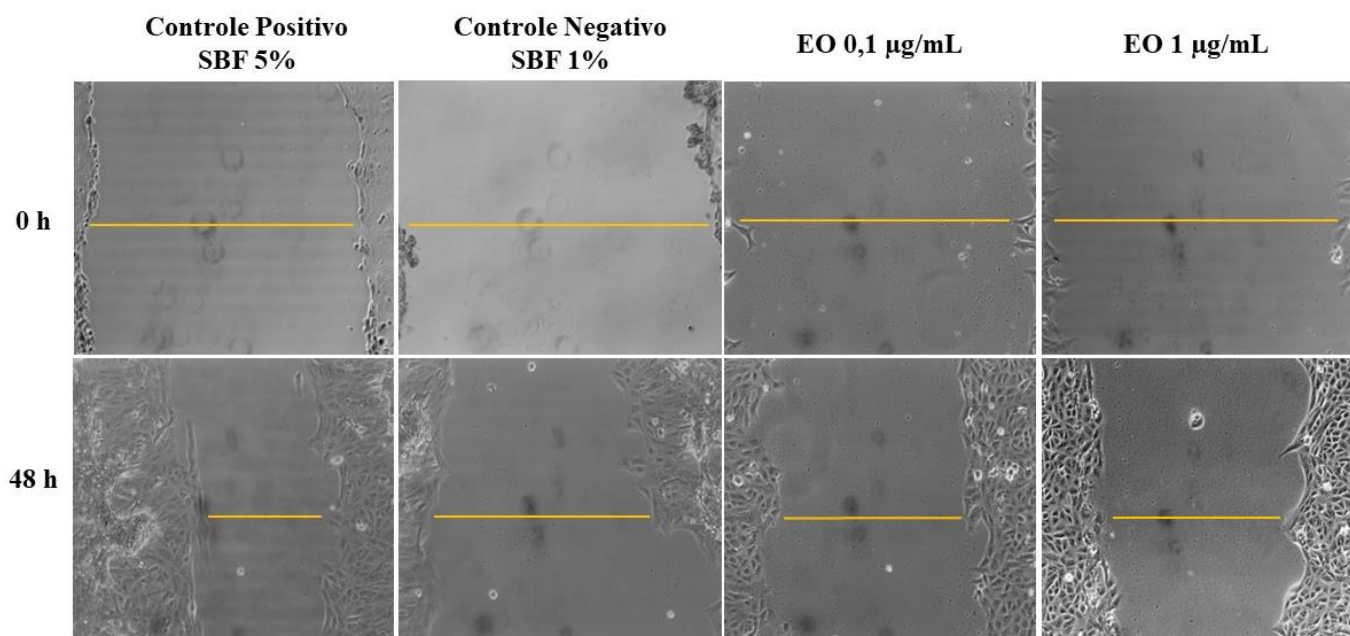
A concentração de (1 $\mu\text{g/mL}$) do EO promoveu um aumento significativo na migração celular após 48 horas ($38,46 \pm 2,85 \mu\text{m}$) em comparação ao controle negativo ($32,65 \pm 2,02 \mu\text{m}$), estes resultados foram obtidos após a mensuração da medida do arranhão (μm) que são demonstrados na (Figura 7). Por outro lado, a concentração de (0,1 $\mu\text{g/mL}$) do extrato apresentou a taxa de migração celular de ($24,42 \pm 6,17 \mu\text{m}$) quando comparado ao controle negativo. O grupo controle positivo apresentou taxa de migração de ($50,24 \pm 0,81 \mu\text{m}$) se aproximando do resultado encontrado a concentração de 1 $\mu\text{g/mL}$ do extrato, demonstrando que o EO apresentou efeito cicatrizante *in vitro*.

Figura 6 – Análise da taxa de migração celular pelo ensaio de cicatrização *in vitro*.



As imagens foram analisadas no software ImageJ para avaliar a medida do arranhão (μm) através da taxa de migração celular. Os resultados estão representados como média $\pm$ DP em quadruplicatas. ANOVA “Two way”, seguido pelo pós-teste de Tukey. * $p < 0,0001$ em relação ao controle negativo.

Figura 7 - Migração das células foi avaliada através de microfotografias representativas com ampliação de 40x das áreas das células Vero ferias às 0 e 48 hs após a indução do arranhão. Analisadas no software ImageJ para avaliar a medida do arranhão (μm). A migração celular foi observada em resposta a uma “lesão” induzida mecanicamente tratada com duas concentrações do EO.



Fonte: Elaborado pelo autor.

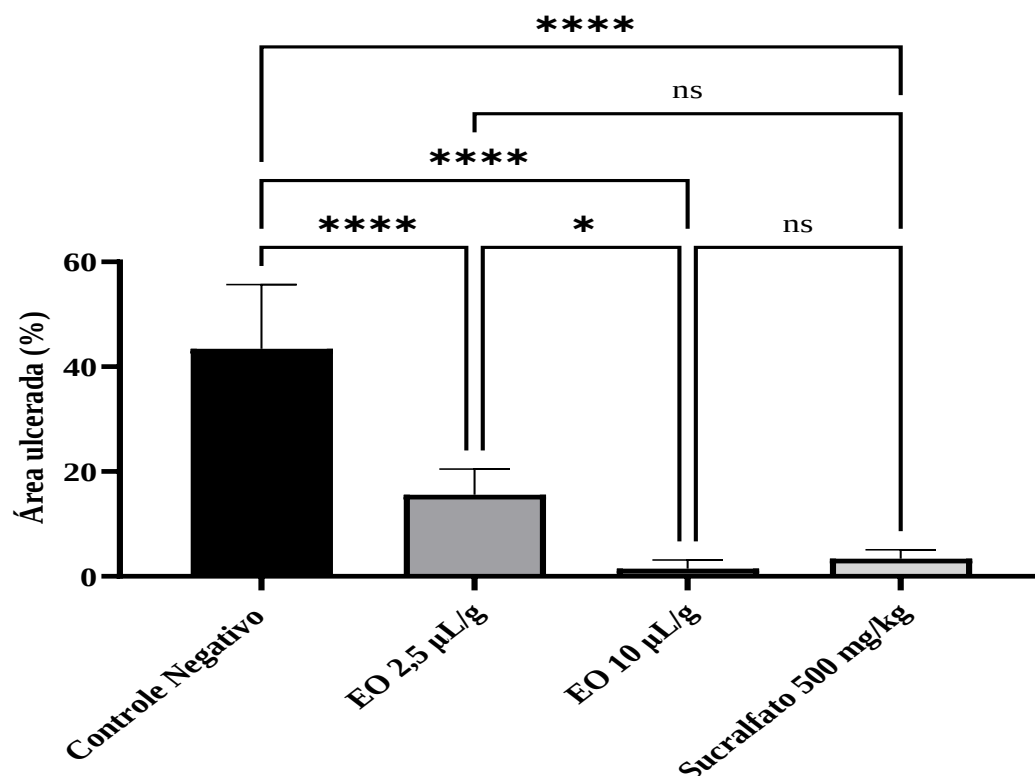
4.2 Avaliação da atividade citoprotetora do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO)

4.2.1 Efeito do EO sobre úlceras gástricas induzidas por etanol absoluto

O efeito gastroprotetor do EO foi demonstrado pela redução do dano causado pelo etanol absoluto à mucosa do estômago, conforme podemos visualizar na (Figura 8). Os resultados obtidos nesse modelo, demonstram que os animais submetidos a administração oral de sucralfato (500 mg/kg) e o tratamento com EO nas doses de (2,5 $\mu\text{L/g}$ e 10 $\mu\text{L/g}$) reduziram significativamente (**** $p < 0,0001$) a área ulcerada em 92,21% ($3,383 \pm 1,670 \text{ cm}^2$); 64,12% ($15,58 \pm 4,908 \text{ cm}^2$); 96,63% ($1,463 \pm 1,668 \text{ cm}^2$) respectivamente, quando comparados ao grupo controle com uma área total de $43,42 \pm 12,28 \text{ cm}^2$.

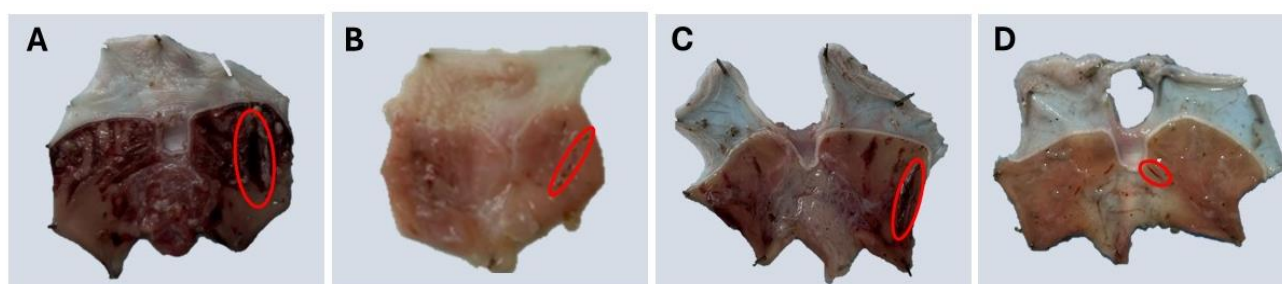
A figura 9 apresenta imagens macroscópicas representativas do tecido gástrico dos animais. O estômago que representa o controle negativo observa-se lesões hemorrágicas com aspecto estriado por toda a região da mucosa gástrica. Nos estômagos que representam os grupos pré-tratados com EO, nas duas doses, ou com sucralfato podemos visualizar que ocorreu redução da área lesionada.

Figura 8 - Efeito citoprotetor do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) em lesões gástricas induzidas por etano absoluto em ratos.



Os resultados estão representados como média $\pm$ DP de seis animais/grupo. ANOVA “one way”, seguido pelo pós-teste de Tukey. **** $p < 0,0001$ em relação ao controle negativo. * $p < 0,05$ em relação aos grupos tratados com EO.

Figura 9 - Efeito do EO na mucosa gástrica de ratos Wistar pré-tratados oralmente (A) água destilada 0,5 mL/100g; (B) sucralfato 500 mg/kg; (C) EO 2,5 µL/g; (D) EO 10 µL/g em modelo lesão gástrica induzidas por etano absoluto em ratos.



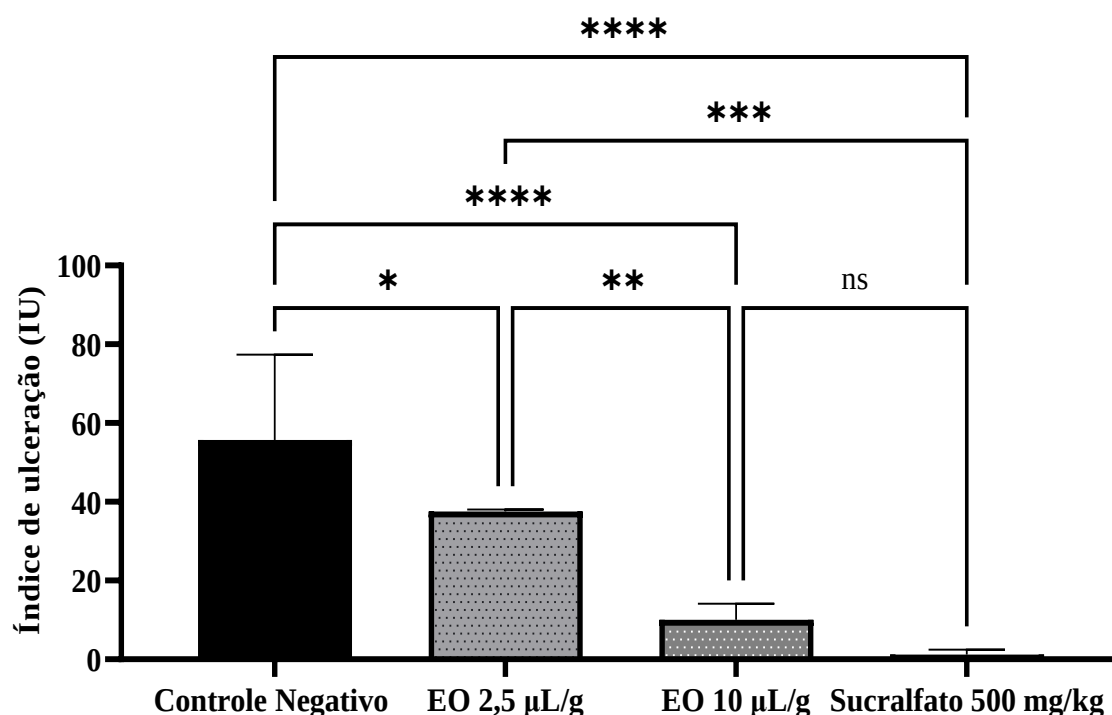
Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2.2 Efeito do EO sobre úlceras gástricas induzidas por indometacina

O EO promoveu redução do dano causado pela indometacina a mucosa gástrica, conforme pode ser visualizado na (Figura 10). Os animais administrados oralmente com sucralfato (500

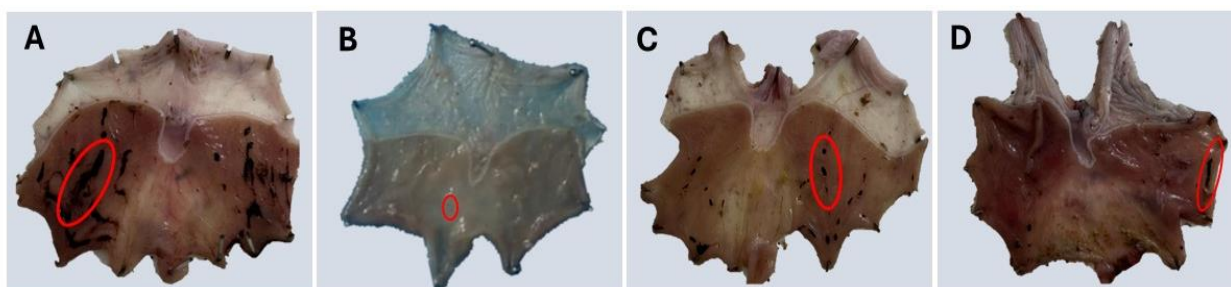
mg/kg) e o tratamento com EO nas doses de (2,5 µL/g e 10 µL/g) demonstraram uma redução significativa (**** $p < 0,0001$) da área ulcerada em 97,9% ($1,167 \pm 1,329 \text{ cm}^2$), 32,64% ($37,50 \pm 0,547 \text{ cm}^2$), 82,04% ($10,00 \pm 4,147 \text{ cm}^2$) respectivamente, quando comparados ao grupo controle negativo com uma área de ($55,67 \pm 21,72 \text{ cm}^2$). Sendo esses, resultados ilustrados na (Figura 11).

Figura 10 - Efeito citoprotetor do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) sobre lesões gástricas induzidas por indometacina em ratos.



Os resultados estão representados como média $\pm$ DP de seis animais/grupo. ANOVA “one way”, seguido pelo pós-teste de Tukey. **** $p < 0,0001$; * $p < 0,05$ em relação ao controle negativo. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ em relação aos grupos tratados.

Figura 11 - Efeito do EO na mucosa gástrica de ratos Wistar pré-tratados oralmente (A) água destilada 0,5mL/kg; (B) sucralfato 500 mg/kg; (C) EO 2,5 µL/g; (D) EO 10 µL/g em modelo de lesão gástrica induzida por indometacina em ratos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.3 Efeito do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) sobre a acidez gástrica

A administração do omeprazol (20 mg/kg) reduziu significativamente a acidez total ($0,03667 \pm 0,001862$, * $p < 0,05$) em relação ao grupo controle negativo ($0,1458 \pm 0,01170$) no modelo de ligadura de piloro. Todavia, não houve diferença estatisticamente significativa no tratamento com EO na dose de 10 $\mu\text{L/g}$ quando comparado ao grupo controle negativo, o que sugere que, nas condições estudadas, a gastroproteção não deve estar relacionada aos mecanismos antissecretórios. O efeito do EO sobre a acidez gástrica pode ser visualizado na (Tabela 1).

Tabela 1 - Efeito do extrato do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) sobre acidez gástrica de ratos submetidos ao modelo de ligação pilórica e tratados com omeprazol.

Tratamento	Dose	pH	Acidez total (mmol/mL/4h)
CN	Veículo- água	$0,9931 \pm 0,1342$	$0,1458 \pm 0,01170$
Omeprazol	20 mg/kg	$1,163 \pm 0,1927^*$	$0,03667 \pm 0,001862^*$
OE	10 $\mu\text{L/g}$	$0,6864 \pm 0,1872$	$0,1800 \pm 0,04537$

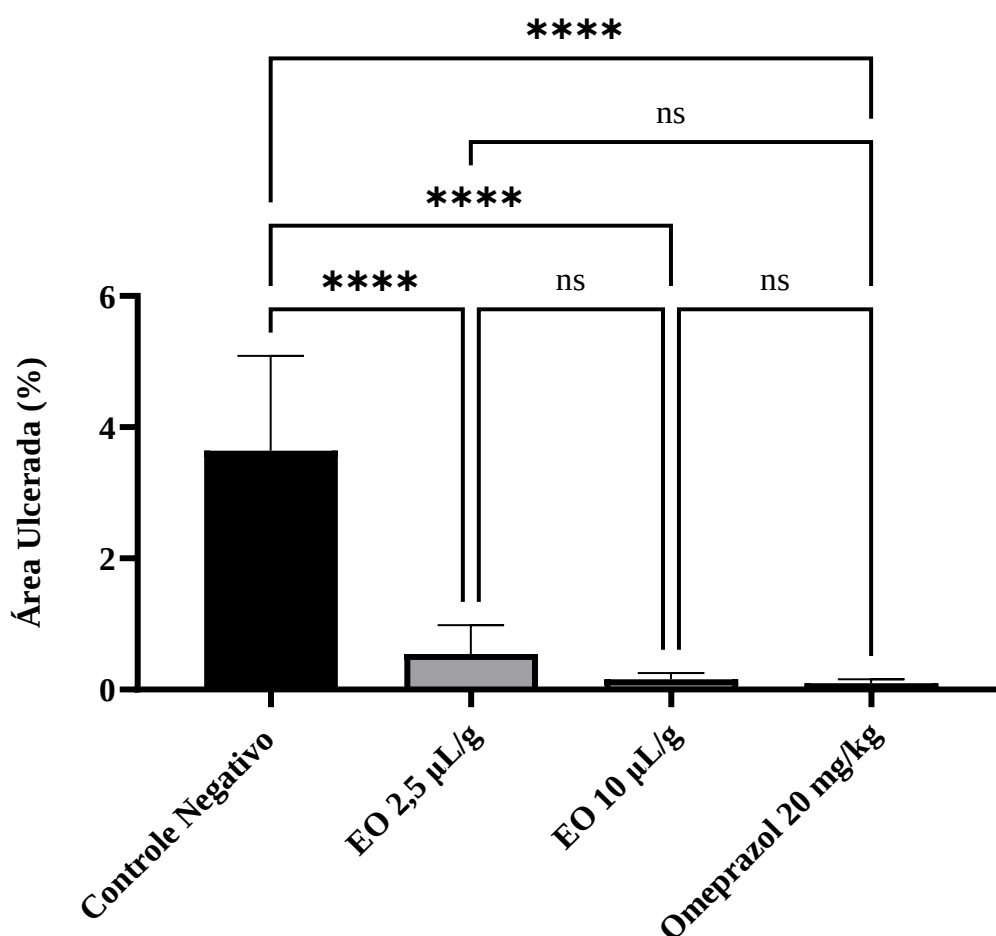
Os resultados estão representados como média $\pm$ DP de seis animais/grupo. ANOVA “one way”, seguido pelo pós- teste Dunnett. * $p < 0,05$ em relação ao controle negativo.

4.4 Avaliação da atividade cicatrizante do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO)

4.4.1 Efeito do EO sobre úlceras gástricas induzidas por ácido acético 10%

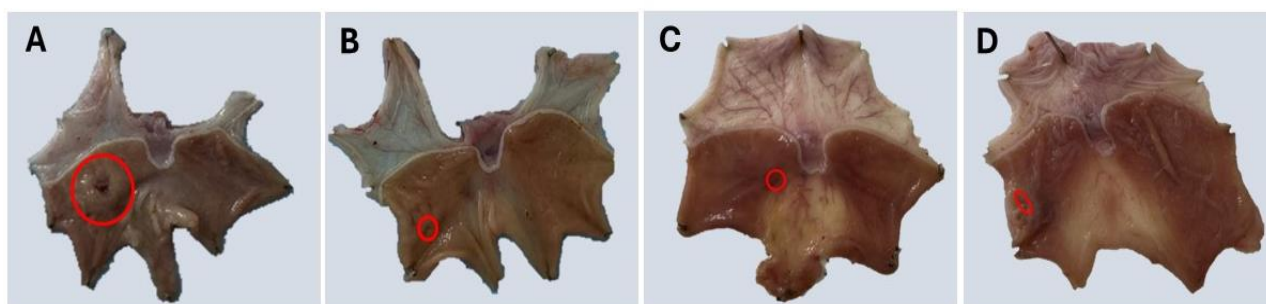
Os resultados demonstram que no modelo de indução por ácido acético a administração oral do omeprazol (20mg/kg) e o tratamento com EO (2,5 $\mu\text{L/g}$ e 10 $\mu\text{L/g}$) reduziram significativamente (**** $p < 0,0001$) a área ulcerada em 97,39% ($0,095 \pm 0,062 \text{ cm}^2$), 85,19% ($0,540 \pm 0,443 \text{ cm}^2$), 95,69% ($0,157 \pm 0,094 \text{ cm}^2$) respectivamente, quando comparados ao grupo controle negativo ($3,645 \pm 1,441 \text{ cm}^2$). No entanto, não houve uma diferença significativa entre os grupos tratados oralmente com EO nas doses de 2,5 $\mu\text{L/g}$ e 10 $\mu\text{L/g}$, conforme podemos visualizar na (Figura 12). O efeito do EO sobre a lesão gástrica induzida por ácido acético pode ser visualizado na (Figura 13), que apresenta imagens representativas dos tecidos gástricos de animais submetidos ao protocolo.

Figura 12 - Efeito do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) em lesões gástricas induzidas por ácido acético em ratos, após oito dias de tratamento.



Os resultados estão representados como média $\pm$ DP de 10 animais/grupo. ANOVA “one way”, seguido pelo pós- teste Tukey. **** $p < 0,0001$ em relação ao controle negativo.

Figura 13 - Efeito do tratamento com EO na mucosa gástrica de ratos Wistar pré-tratados oralmente (A) água destilada 0,5mL/kg; (B) Omeprazol 20mg/kg; (C) EO 2,5 µL/g; (D) EO 10 µL/g em modelo de lesão gástrica induzida por ácido acético.



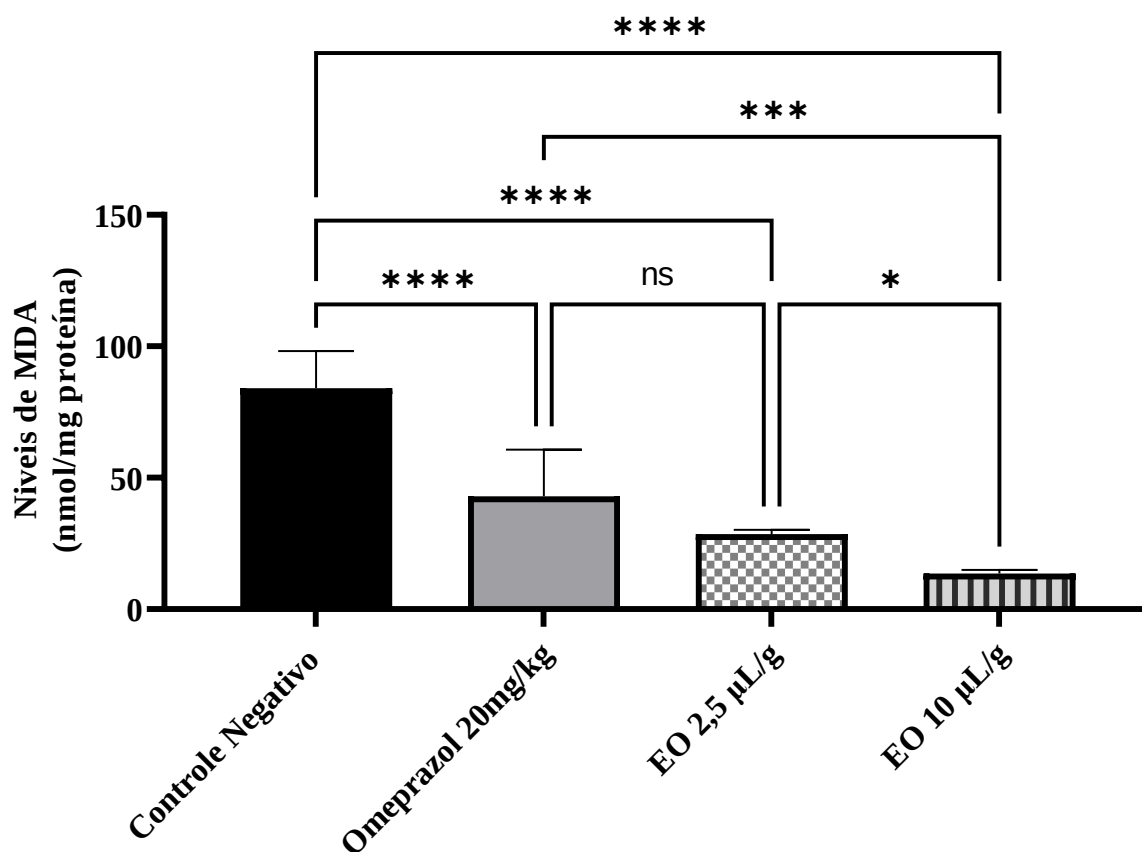
Fonte: Elaborado pelo autor.

4.5 Efeito do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) sobre marcadores do estresse oxidativo na mucosa gástrica

4.5.1 Peroxidação lipídica pelo método TBARS

Os animais pertencentes ao grupo controle negativo apresentam níveis de malondialdeído (MDA) significativamente maior ($84,11 \pm 14,10$ nmol/mg de proteína) do que os níveis apresentados por animais do grupo controle positivo ($42,98 \pm 17,68$ nmol/mg de proteína; $p < 0,0001$), conforme podemos visualizar na (Figura 14). Os animais tratados com EO nas doses de (2,5 e 10 $\mu\text{L/g}$) apresentaram redução significativa dos níveis de MDA, onde os valores encontrados foram de ($28,52 \pm 1,71$ e $13,58 \pm 1,39$ nmol/mg de proteína) respectivamente. Houve uma diferença significativa entre os grupos tratados com EO (2,5 e 10 $\mu\text{L/g}$ * $p < 0,05$).

Figura 14 - Efeito do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) sobre os níveis de malonaldeído (MDA) em ratos Wistar submetidos ao protocolo de lesão gástrica induzidas por ácido acético.

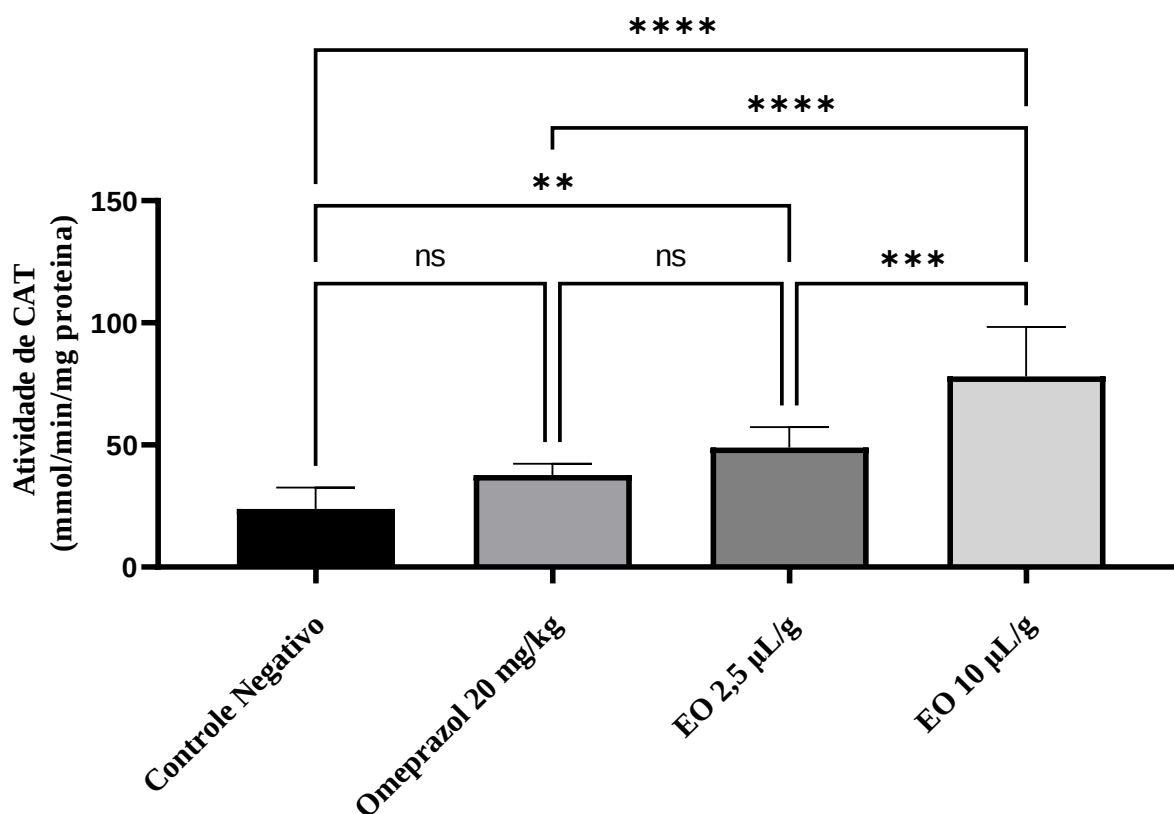


Os animais receberam o tratamento 24h após o procedimento cirúrgico durante oito dias, por via oral, controle negativo (água 0,5ml/kg), controle positivo (Omeprazol 20mg/kg), grupos tratados com EO (2,5 e 10 $\mu\text{L/g}$). Os níveis de MDA foram determinados segundo Ohkawa *et al.* (1979). Os resultados estão representados como média $\pm$ DP de 10 animais/grupo. ANOVA “one way”, seguido pelo pós- teste Tukey. **** $p < 0,0001$ em relação ao controle negativo. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ em relação aos grupos tratados.

4.5.2 Atividade da catalase (CAT)

A avaliação da atividade da enzima catalase demonstrou que o grupo controle negativo reduziu a atividade da enzima ($23,80 \pm 8,80$ mmol/min/mg de proteína) em comparação com os resultados obtidos na mucosa gástrica do grupo controle positivo ($37,74 \pm 4,60$ mmol/min/mg de proteína). Os animais tratados com EO nas doses de 2,5 e 10 $\mu\text{L/g}$ apresentaram a atividade enzimática da catalase significativamente aumentada. Os valores encontrados foram de ($48,93 \pm 8,35$ e $78,05 \pm 28,29$ mmol/min/mg de proteína), respectivamente, quando comparados com o grupo controle negativo ($23,80 \pm 8,80$ mmol/min/mg de proteína; **** $p < 0,0001$). Apresentando diferença significativa entre os grupos tratados com EO (2,5 $\mu\text{L/g}$ e 10 $\mu\text{L/g}$, ** $p < 0,01$).

Figura 15 - Efeito do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) sobre atividade da catalase (CAT) em ratos Wistar submetidos ao protocolo de lesão gástrica induzida por ácido acético.

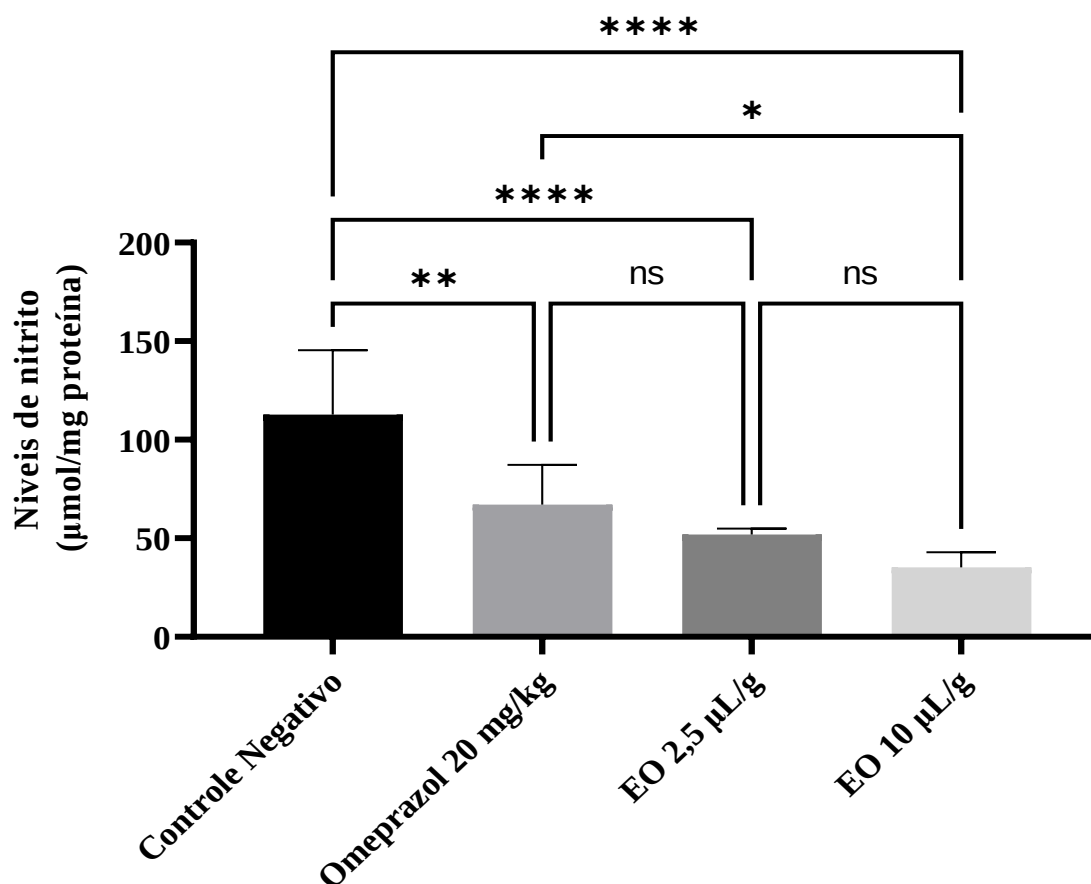


Os animais receberam o tratamento 24h após o procedimento cirúrgico durante oito dias, por via oral, controle negativo (água 0,5ml/kg), controle positivo (Omeprazol 20mg/kg), grupos tratados com EO (2,5 e 10 $\mu\text{L/g}$). Os níveis de CAT foram determinados segundo Johansson & Borg (1988); Wheeler *et al.* (1990). Os resultados estão representados como média $\pm$ DP de 10 animais/grupo. ANOVA “one way”, seguido pelo pós- teste Tukey. ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$ em relação ao controle negativo. *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ em relação aos grupos tratados.

4.5.3 Determinação dos níveis de nitrito

Os níveis de nitrito foram significativamente maiores no grupo controle negativo ($112,7 \pm 32,72$ $\mu\text{mol/mg}$ de proteína) quando comparado com grupo controle positivo ($67,08 \pm 20,15$ $\mu\text{mol/mg}$ de proteína; * $p < 0,05$), enquanto os níveis do tratamento com EO nas doses de 2,5 $\mu\text{L/g}$ e 10 $\mu\text{L/g}$ foram reduzidos para $51,87 \pm 3,01$ e $35,31 \pm 7,65$ $\mu\text{mol/mg}$ de proteína, respectivamente, quando comparado com a mucosa gástrica dos animais do grupo controle negativo ($112,7 \pm 32,72$ $\mu\text{mol/mg}$ de proteína; **** $p < 0,0001$). Não houve uma diferença estatística significativa entre os grupos tratados com EO nas doses de 2,5 $\mu\text{L/g}$ e 10 $\mu\text{L/g}$. Conforme podemos visualizar na (Figura 16).

Figura 16 - Efeito do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) sobre os níveis de nitrito em ratos Wistar submetidos ao protocolo de lesão gástrica induzida por ácido acético.

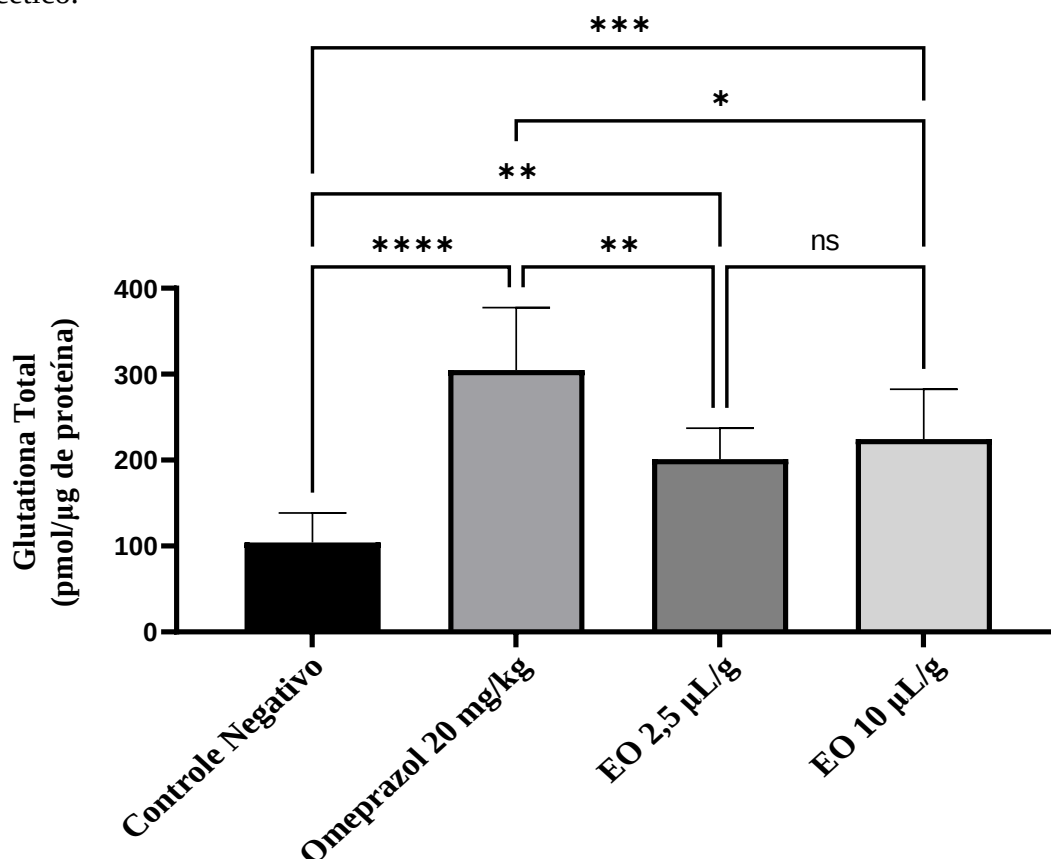


Os animais receberam o tratamento 24h após o procedimento cirúrgico durante oito dias, por via oral, controle negativo (água 0,5ml/kg), controle positivo (Omeprazol 20mg/kg), grupos tratados com EO (2,5 e 10 $\mu\text{L/g}$). Os níveis de nitrito foram determinados segundo Guevara *et al.* (1998). Os resultados estão representados como média $\pm$ DP de 10 animais/grupo. ANOVA “one way”, seguido pelo pós- teste Tukey. **** $p < 0,000$; ** $p < 0,01$ em relação ao controle negativo. * $p < 0,05$ em relação ao controle positivo.

4.5.4 Níveis de glutathiona total (GSH total)

Os resultados apresentados evidenciam uma aumento dos níveis glutathiona total no grupo controle positivo ($304,8 \pm 72,58$ pmol/ μ g de proteína) em relação ao grupo controle negativo ($104,3 \pm 34,26$ pmol/ μ g de proteína; **** $p < 0,0001$), enquanto observou-se que o tratamento com EO nas doses de 2,5 μ L/g ($201,3 \pm 35,96$ pmol/ μ g de proteína) e 10 μ L/g ($224,4 \pm 58,16$ pmol/ μ g de proteína) apresentaram níveis de GSH significativamente aumentados quando comparado ao grupo controle negativo ($104,3 \pm 34,26$ pmol/ μ g de proteína; ** $p < 0,01$; **** $p < 0,001$). Não havendo diferença significativa entre os grupos tratados com EO nas doses de (2,5 μ L/g e 10 μ L/g). Conforme pode ser observado na (Figura 17).

Figura 17 - Efeito do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) sobre os níveis de glutathiona total (GSH) em ratos Wistar submetidos ao protocolo de lesão gástrica induzida por ácido acético.

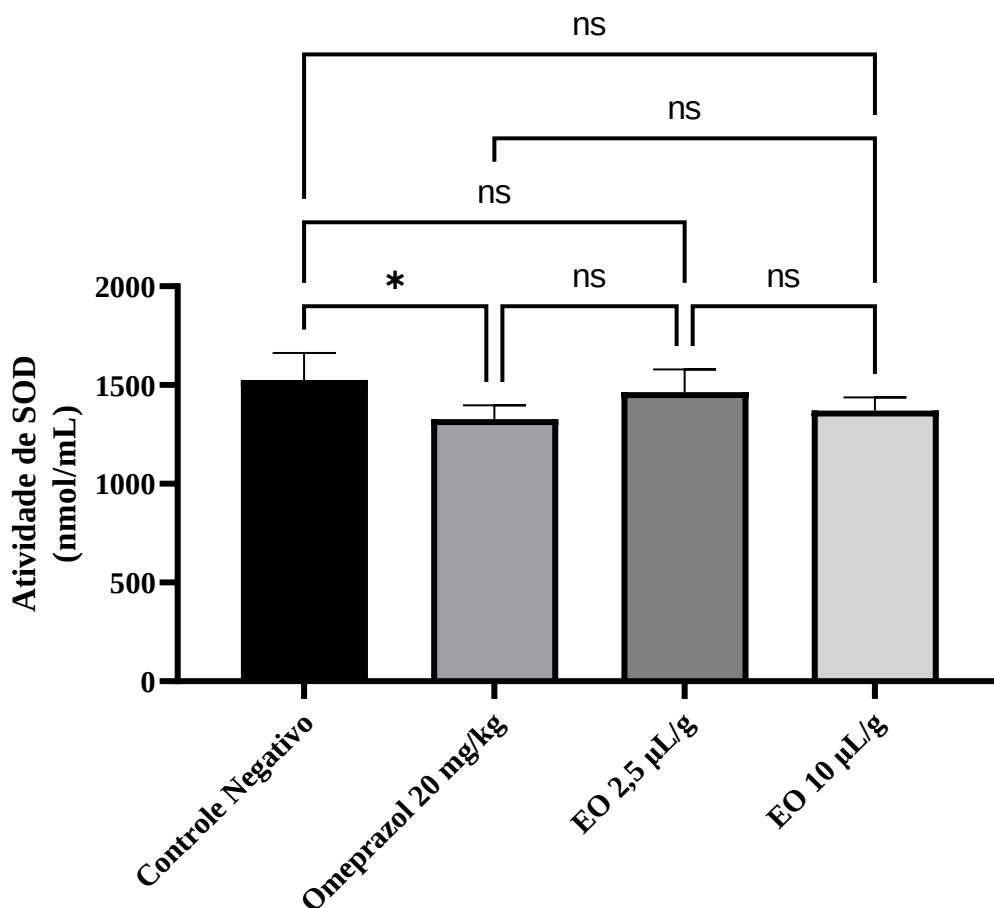


Os animais receberam o tratamento 24h após o procedimento cirúrgico durante oito dias, por via oral, controle negativo (água 0,5ml/kg), controle positivo (Omeprazol 20mg/kg), grupos tratados com EO (2,5 e 10 μ L/g). Os níveis de GSH total foram determinados segundo Tietze (1969); Foyer; Shigeoka (2011). Os resultados estão representados como média $\pm$ DP de 10 animais/grupo. ANOVA “one way”, seguido pelo pós- teste Tukey. **** $p < 0,0001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ em relação ao controle negativo. ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ em relação aos grupos tratados.

4.5.5 Atividade da superóxido dismutase (SOD)

A enzima superóxido dismutase (SOD) teve seus níveis aumentados nos animais do grupo controle negativo ($1525 \pm 137,2$ nmol/mL) apresentando resultado semelhante quando comparado ao grupo controle positivo ($1327 \pm 71,52$ nmol/mL). O tratamento com EO nas doses de (2,5 μ L/g e 10 μ L/g) não foi capaz de reduzir a atividade enzimática de SOD de forma significativa ($1464 \pm 114,9$ e $1371 \pm 65,66$ nmol/mL). Não havendo, diferença significativa entre os grupos tratados (Figura 18).

Figura 18 - Efeito do extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) sobre a atividade da superóxido dismutase (SOD) em ratos Wistar submetidos ao protocolo de lesão gástrica induzida por ácido acético.



Os animais receberam o tratamento 24h após o procedimento cirúrgico durante oito dias, por via oral, controle negativo (água 0,5ml/kg), grupos tratados com EO (2,5 e 10 μ L/g) e controle positivo (Omeprazol 20mg/kg). A atividade de SOD foram determinadas segundo McCord & Fridowich (1969) adaptado. Os resultados estão representados como média $\pm$ DP de 10 animais/grupo. ANOVA “one way”, seguido pelo pós- teste Tukey. * $p < 0,05$ em relação ao controle negativo.

5. DISCUSSÃO

Nosso estudo mostrou que o extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) promoveu potencial efeito cicatrizante *in vitro* através da migração celular. Proporcionou gastroproteção contra úlceras gástricas induzidas por etanol absoluto e indometacina. Também foi demonstrado que EO possui atividade cicatrizante *in vivo* ao aumentar a cicatrização em modelo de úlcera gástrica induzida por ácido acético.

Atualmente, os fármacos utilizados no tratamento de úlceras gástricas geram efeitos adversos significativos. O uso de inibidores de bomba de prótons (IBPs), são relacionados à redução da secreção ácida, associado ao aumento do risco de osteopenia, osteoporose e fraturas ósseas (THOMSON *et al.*, 2010; IMHANN *et al.*, 2016). Dessa forma, torna-se evidente a necessidade de pesquisas que visem buscar moléculas cada vez mais específicas para o tratamento das ulcerações gástricas, visto que os medicamentos disponíveis atualmente na prática clínica não são capazes de promover totalmente a cura da doença, apresentando alto índice de recidiva, uma variedade de efeitos adversos e colaterais, interações medicamentosas e alto custo (BOEING *et al.*, 2016).

Dentro de uma vertente de práticas complementares para o tratamento da úlcera gástrica o uso de preparações derivadas de plantas tem grande potencialidade (BI; MAN; MAN, 2014). No Brasil, os fitoterápicos são bem aceitos pela população e, além do menor custo, geralmente estão associados a menor ocorrência de reações adversas. A prática também demonstra que estes são associados a menores taxas de recorrência das doenças gástricas, apresentando resultados promissores no seu tratamento (BI; MAN; MAN, 2014). Os extratos que recebem destaque neste contexto, e particularmente os que apresentam compostos antioxidantes, têm recebido cada vez mais atenção dos pesquisadores (BEIRANVAND, 2022).

Frente a isso, o extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) apresenta muitos benefícios à saúde, sendo os mais proeminentes as atividades antioxidantes, anti-inflamatórias (ARANHA *et al.*, 2020; MARCHADO *et al.*, 2019). Várias classes de compostos estão presentes no açaí como fonte desses efeitos, como antocianinas, compostos polifenólicos e flavonoides (YAMAGUCHI *et al.*, 2015). Os compostos fenólicos presentes no suco clarificado de açaí são principalmente as antocianinas. Entre os principais flavonoides presentes no açaí clarificado foram (por 100 mL) cianidina-3-O-rutinosídeo (45 mg), homoorientina (25 mg), taxifolina desoxihexose (31 mg), orientina (38 mg) e cianidina-3-O-glicosídeo (18 mg). A análise das amostras revelou 1662,15 mg equivalentes de ácido gálico/l de compostos fenólicos, incluindo (761 mg) equivalentes de cianeto/l de antocianinas. Todos os macronutrientes

(lipídios, fibras e proteínas) são eliminados no processo de clarificação, evitando possível interferência desses compostos nos resultados (ARRIFANO *et al.*, 2018).

Inicialmente foi promovida a análise *in vitro* visando determinar os efeitos do EO sobre a migração celular de células do tipo epiteliais (Vero) no modelo de cicatrização *in vitro* (LIANG *et al.*, 2007). A atividade “cicatrizante” *in vitro* foi avaliada pela taxa de migração de células após efetuado o arranhão. A concentração de 1 µg/mL do EO nas 48 hs promoveu um aumento significativo da taxa de migração das células. Esses resultados corroboram com estudo que mostrou efeito cicatrizante do extrato aquoso de açaí (ABWE) na migração de células de fibroblastos humanos normais. Os resultados mostraram que os grupos tratados com ABWE tiveram migração celular mais ativa para a área arranhada do que aqueles sem tratamento com ABWE (KANG; CHOI, 2017). O ácido gálico também presente no EO apresenta efeito na cicatrização de feridas ativando a migração celular em queratinócitos humanos (YANG *et al.*, 2016).

No espectro de avaliação da atividade antiúlcera *in vivo*, inicialmente a atividade gastroprotetora do EO foi avaliada nos modelos de úlcera gástrica induzida por etanol e por indometacina. Protocolos de triagem pré-clínica são frequentemente utilizados para investigar o efeito gastroprotetor de novas substâncias e moléculas por incluir diversos mecanismos ulcerogênicos, apresentar boa reprodutibilidade e por ser um dos principais agentes indutores de úlcera no homem (KARAMPOUR *et al.*, 2019).

O etanol é o principal, e mais utilizado agente indutor de úlceras gástricas em modelos animais, causando necrose das células e lesão vascular com consequente ulceração do tecido (BEIRANVAND, 2022). A administração aguda do etanol altera a permeabilidade celular e depleta o muco gástrico, deixando as células da mucosa gástrica mais vulneráveis aos radicais livres produzidos, incluindo aqueles que são resultantes do próprio metabolismo do etanol no organismo (ZHOU *et al.*, 2020). As lesões formadas pelo etanol envolvem o aumento de vários fatores agressores da mucosa gástrica tais como, um aumento da secreção ácida gástrica, aumento da permeabilidade vascular, aumento da presença de mediadores pró-inflamatórios e um aumento na produção de espécies reativas do oxigênio no sítio da lesão. A lesão promovida pelo etanol se caracteriza também pela perda de fatores protetores importantes presentes no estômago, como antioxidantes, prostaglandinas e o muco gástrico (AMIRSHAHROKHI; KHALILI, 2015; BOLTIN; NIV, 2014).

Neste estudo, observou-se que os animais tratados oralmente com etanol absoluto apresentaram lesões necrozantes na mucosa gástrica, com perda de células epiteliais e presença de edema. Enquanto, os animais pré-tratados oralmente com EO, apresentam redução

significativa da área ulcerada, indicado pelo etanol. Doses a partir de 2,5 µL/g do EO foram suficientes para reduzir a lesão gástrica causada pelo etanol absoluto. Esses resultados corroboram com o encontrado na literatura, onde Cury *et al* (2020) afirmam que extratos seco de açaí (DAE), também em modelo de úlcera induzida por etanol, nas doses de 30 a 100 mg/kg foi capaz de promover uma redução na área ulcerada da mucosa gástrica. Compostos fenólicos como antocianinas e flavonóides como cianidina-3-O-glicosídeo, encontrado no açaí, pode diminuir a inflamação e facilitar a manutenção do equilíbrio oxidativo na mucosa gástrica. Além disso, o presente estudo buscou avaliar a gastroproteção do EO no modelo de indução por indometacina, um anti-inflamatório não esteroide (AINE). O ácido gálico, também presente no EO, revelou resultados promissores contra a úlcera gástrica induzida pelo etanol quando aplicado isoladamente (SOUZA-MONTEIRO *et al.*, 2015; ZHOU *et al.*, 2020). Mostrando redução ou ausência de edema e infiltração de leucócitos na camada da submucosa (ABDELWAHAB, 2013). A descrição de outros estudos com a utilização de extratos de açaí sugere a capacidade do açaí como agente de regulação e inibição inflamatória, pois, propriedades desses compostos são antiflogísticas e reduzem lesões teciduais (KANG *et al.*, 2011; JENSEN *et al.*, 2008; MACHADO *et al.*, 2019). Outro composto também presente no EO, cianidina-3-O-glicosídeo apresentou efeito gastroprotetor reduzindo os danos gástricos induzidos pelo etanol (LI *et al.*, 2008).

A gastroproteção também foi avaliada no modelo de lesão gástrica induzida por indometacina. A indometacina tem um alto potencial para induzir lesões gástricas em modelos animais experimentais, uma vez que é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) altera a síntese de prostaglandinas, reduz os fatores gastroprotetores da mucosa e consequentemente induz a ulceração do tecido (GOMAA; EL-MOTTALEB; AAMER, 2018; TARNAWSKI *et al.*, 2013). A COX-1 é a enzima responsável pela produção de prostaglandinas que atuam fisiologicamente na regulação de fatores protetores da mucosa gástrica. As prostaglandinas, principalmente as prostaglandinas E2 (PGE2), atuam estimulando a secreção de muco e bicarbonato, regulando o fluxo sanguíneo, regulando a mobilidade gástrica e limitando a secreção ácida de forma direta ou indireta via receptores de histamina. Além disso, a PGE2 estimula a proliferação de células da mucosa gástrica e promove a renovação e reparo do epitélio da mucosa (JUNIOR *et al.*, 2015). Atualmente o uso de AINES em excesso é a segunda causa mais comum de úlceras gástricas em humanos, atrás apenas da infecção por *Helicobacter pylori* (SANTANA *et al.*, 2015).

O tratamento com EO na dose de 10 µL/g promoveu a redução da lesão gástrica induzida pela indometacina de forma semelhante a redução que ocorre com o pré-tratamento com

sucralfato que é uma agente gastroprotetor padrão. O efeito gastroprotetor dos produtos naturais pode estar relacionado à manutenção do equilíbrio dos fatores protetores da mucosa, tais como: produção de NO e/ou compostos sulfidrílicos, estimulação do sistema antioxidante, produção de muco e bicarbonato, prostaglandinas ou regeneração de células epiteliais do estômago (ATEUFACK *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2019; KUNA *et al.*, 2019). A função protetora do EO pode estar relacionada a atividade antioxidante e/ou anti-inflamatória do mesmo. Frente a sua composição de fitoquímicos rico em flavonóides como a cianidina-3-O-rutinosídeo, cianidina-3-O-glicosídeo, orientina e outros compostos fenólicos, como antocianinas e proantocianidinas (DIAS *et al.*, 2012, 2013; GORDON *et al.*, 2012). Há uma grande quantidade de evidências que apoiam o efeito via capacidade antioxidante de vários compostos (por exemplo, polifenóis, flavonóides, antocianinas) que estão presente no açaí (TEIXEIRA-COSTA *et al.*, 2023; BRUNSCHWIG *et al.*, 2017; ARANHA *et al.*, 2020).

Um estudo revelou que a ação citoprotetora do ácido gálico, também presente no EO, se dá pela interação com a camada aderente de muco gástrico sendo mediada através da estimulação da secreção de muco e bicarbonato (SANDRELLI *et al.*, 2018). Nos últimos anos, flavonoides, já foram indicados como detentores de atividade citoprotetora por diversos mecanismos, como aumento do fluxo sanguíneo da mucosa, estimulação da síntese de muco e dos níveis de prostaglandinas (RUIZ-CRUZ *et al.*, 2017). Em uma revisão de literatura, sinalizam que flavonoides, como a orientina presente no EO, são capazes de capturar radicais livres que estão à procura de alvos celulares para corrigirem o seu desemparelhamento de elétrons, interferindo diretamente no processo de estresse oxidativo (LOBO & VELASQUE, 2016). Desse modo, os flavonóides têm sido os compostos naturais mais estudados com potencial para atividade antiúlcera (GADEKAR *et al.*, 2010). A atividade gastroprotetora da proantocianidina B-2 que faz parte da fitoquímica do EO foi revelada contra lesões gástricas induzidas por estresse em camundongos (LEWIS; HANDSON, 1991). Outros estudos também, relataram que o açaí tem excelente efeito supressor na geração de ROS (KANG *et al.*, 2010). Pode suprimir a ativação da ciclooxigenase-2 (COX-2) e do TNF- γ *in vitro* (FRAGOSO *et al.*, 2012). Estes resultados corroboram com o presente estudo, demonstrando que açaí é eficaz no controle dos eventos oxidativos e do processo inflamatório no processo de indução destas lesões gástricas.

Adicionalmente a influência do tratamento na acidez total gástrica foi avaliada pelo modelo de ligadura de piloro, que permite que a secreção gástrica seja acumulada no estômago, facilitando, desta forma, a análise do conteúdo estomacal e a determinação da acidez total (SHAY *et al.*, 1945). A regulação da secreção ácida ocorre por meio da estimulação da bomba

de prótons. Dessa forma, compostos que possam inibir diretamente essa bomba, também são bastante utilizados para controlar úlceras gástricas (YOUS *et al.*, 2018). Agentes que possam inibir a produção de ácido gástrico e/ou aumentar as secreções de muco, são consideradas potentes gastroprotetores contra úlceras induzidas pela ligação do piloro (CHOUDHARY; BODAKHE; GUPTA, 2013). O omeprazol, por exemplo, atua como um agente anti-úlceras inibindo a bomba de prótons, mostrando atividade antissecretora e de aumento do pH gástrico (BOUWKNEGT *et al.*, 2014). Resultados encontrados no presente estudo mostraram que o EO não foi capaz de reduzir a secreção ácida ou diminuir a acidez estomacal em ratos submetidos ao protocolo de ligadura do piloro. Dessa forma, pode-se sugerir que os mecanismos de gastroproteção promovida pelo EO não devem estar relacionados aos mecanismos antissecretórios locais, mediante as condições avaliadas. Sendo importante avaliar outros mecanismos.

O efeito cicatrizante *in vivo* foi avaliado em modelo de úlcera gástrica induzida por ácido acético (OKABE & AMAGASE, 2005; MELLO *et al.*, 2008). Nem todas as substâncias que apresentam efeito gastroprotetor necessariamente também irão apresentar efeito cicatrizante gástrico em úlceras já instaladas (SILVA, 2019). Além disso, o processo de cicatrização é um processo bem mais complexo do que o de fortalecimento da mucosa gástrica para evitar os danos causados pela indometacina ou pelo etanol. A lesão por ácido acético também envolve as camadas mais profundas do estômago, o que dificulta ainda mais esse processo de cicatrização do tecido (DA LUZ *et al.*, 2021).

Nesse modelo de indução, o ácido acético induz uma lesão ao causar dano vascular e necrose isquêmica, com consequente destruição da barreira protetora gástrica, liberação de citocinas pro-inflamatórias, formação de espécies reativas de oxigênio e apoptose celular (OKABE; AMAGASE, 2005). A lesão gástrica induzida por ácido acético pode envolver alterações em vários fatores, incluindo secreção de prostaglandinas, liberação de óxido nítrico, fatores de crescimento, conteúdo de citocinas, mudanças no padrão de adesão do muco e alterações na microcirculação (SILVA, 2019).

O tratamento dos animais com EO, com doses repetidas, reduziu significativamente a área lesionada induzida pelo ácido acético em comparação ao controle negativo. O EO mostrou possuir atividade regenerativa/ cicatrizante da mucosa gástrica. Especialmente, foi relatado que os antioxidantes são eficazes na cicatrização de feridas porque podem induzir a regeneração da pele, protegendo células ou organismos contra danos (SEN *et al.*, 2002). O ácido gálico presente no EO promove a cicatrização de feridas (YANG *et al.*, 2016). Além disso, alguns autores relatam que as proantocianidinas ou taninos condensados presentes no EO e em outros extratos

vegetais podem formar uma barreira física na mucosa gástrica ao se ligar a proteínas do muco e, dessa forma, poderiam tanto evitar a evolução das úlceras, quanto facilitar a sua cicatrização (DA SILVA *et al.*, 2010; VASCONCELOS *et al.*, 2010; HUPKENS *et al.*, 1995; ROOT-BERNSTEIN, 1982).

Os resultados expressos pelo EO sugerem um alto potencial na cicatrização das lesões gástricas pré-existentes, pois se assemelham aos resultados encontrados em grupos tratados com omeprazol, fármaco de primeira escolha no tratamento de doenças gástricas (ALONSO *et al.*, 2015). O omeprazol está entre os dez medicamentos mais prescritos nos Estados Unidos, sendo utilizado tanto na prevenção como no tratamento de úlceras já existentes (AHMED; CLARKE, 2022). Dessa maneira, compostos com características antioxidantes e antiinflamatórias são úteis tanto na proteção da mucosa gástrica como também por auxiliarem nos mecanismos de cicatrização dos tecidos, já que ajudam a neutralizar o dano oxidativo existente na região (KARAKOYUN *et al.*, 2009; MEI *et al.*, 2013). Estes resultados são importantes pois a ação do EO foi comprovada não apenas durante a gastroproteção, mas também na cura sobre a lesão pré-existente, mostrando mais uma vez que se trata de alternativa promissora no que diz respeito ao tratamento de úlceras gástricas.

A aplicação de ácido acético na mucosa gástrica induz o aparecimento da lesão, em parte, devido ao aumento do estresse oxidativo na região. Devido ocorre um grave aumento da concentração de espécies reativas do oxigênio (EROs) que estimula a peroxidação lipídica das membranas celulares, causando a destruição dos tecidos. A alta exposição as EROs também impedem o organismo de reparar os danos na região. Por isso o aumento excessivo de radicais livres favorece o aparecimento de lesões crônicas, já que as úlceras formadas não conseguem se curar adequadamente (BARKA *et al.*, 2017; MEI *et al.*, 2013).

Visando caracterizar o provável efeito antioxidante do EO frente aos danos gástricos, avaliou-se marcadores do estresse oxidativo como o malonaldeído (MDA), níveis de nitrito, níveis de glutathione total (GSH), atividade da enzima catalase (CAT) e atividade superóxido dismutase (SOD) em amostras de tecido gástrico a partir de modelo de úlcera gástrica induzida por ácido acético, já que o estresse oxidativo é considerado fator da fisiopatologia das úlceras induzidas por ácido acético. Úlceras agudas são menos complexas se compararmos a lesão induzida por ácido acético e isso também vale para os mecanismos de defesa relacionados (SILVA, 2019). No entanto, uma vez que os danos já estão presentes e o estresse oxidativo já está evidente, essas enzimas também são úteis para restabelecer níveis normais de EROs, facilitando a cicatrização do tecido (ATALAY *et al.*, 2016). A peroxidação lipídica leva à perda da integridade, fluidez e o aumento da permeabilidade das biomembranas, com a liberação de

nutrientes e substâncias tóxicas no espaço extracelular, ruptura e morte. Além de gerar produtos potencialmente tóxicos, com propriedades mutagênicas e cancerígenas (PISOSCHI; POP, 2015). O malonaldeído é um dos marcadores mais comum do estresse oxidativo e tem sido reconhecido como um importante indicador de peroxidação lipídica em estados patológicos. Por meio desse marcador é possível avaliar os danos em estruturas lipídicas (HWA *et al.*, 2019).

No presente trabalho, os animais submetidos a indução de úlcera gástrica por ácido acético tiveram os níveis de MDA mais que duplicados em relação aos animais que foram submetidos ao tratamento com EO. Esses altos níveis de MDA podem ser associados a altos níveis de estresse oxidativo no tecido (BEN ALI *et al.*, 2015). Portanto, a administração do EO impediu a lipoperoxidação induzida pelo ácido acético e tal fato é acompanhado por uma redução nos níveis de MDA, mostrando que ocorreu diminuição do estresse oxidativo causado durante o processo ulcerôgenico e que isso certamente está relacionado a um melhor e mais rápido processo de cicatrização da mucosa gástrica. Estas descobertas reforçam o uso prospectivo do açai como método para amplificar os mecanismos de defesa contra o estresse oxidativo através de antioxidantes dietéticos.

Foi avaliado o nível de nitrito em mucosas gástricas submetidas ao tratamento com EO frente à úlcera gástrica induzida por ácido acético. Observou-se neste estudo, uma redução dos níveis de nitrito no tecido gástrico dos animais tratados com EO quando comparado aos controles negativos. Estes resultados demonstram que o EO pode atuar diretamente no processo de reparo tecidual na mucosa gástrica. Quando o nitrato-nitrito-NO apresenta-se em baixas concentrações demonstra ação antioxidante, protegendo as células dos efeitos deletérios do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) resultando na prevenção ou inibição da peroxidação lipídica. No entanto, seu excesso está relacionado a inflamações na mucosa gástrica caracterizados pela perda da barreira de muco e o aumento da permeabilidade epitelial, e com isso os níveis de produção do NO através de sua isoforma e o estado redox das células epiteliais determinam o efeito do NO sobre a permeabilidade da mucosa (FARREL; BLAKE, 1996). A presença de nitrato/nitrito também reduz a expressão de P-selectina e da molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1), responsáveis pela interação entre neutrófilo e célula endotelial e infiltração neutrofílica para o tecido. Estas células, por sua vez, quando ativadas, produzem radicais livres, enzimas oxidantes e moléculas pró inflamatórias (TAKEUCHI *et al.*, 1998).

Na lesão gástrica induzida por ácido acético, além da redução nos níveis de MDA e nitrito também podemos observar aumento na atividade de CAT nos grupos tratados com EO em relação ao controle negativo. As enzimas como CAT, GSH e SOD atuam na proteção da mucosa gástrica contra danos oxidativos. No entanto, uma vez que os danos já estão presentes e o

estresse oxidativo já está evidente, essas enzimas também são úteis para restabelecer níveis normais de EROs, facilitando a cicatrização do tecido (ATALAY *et al.*, 2016). A inativação de H_2O_2 é realizada, em sua grande maioria, pelas enzimas catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GSH-Px) (DEVASAGAYAM *et al.*, 2004; LOBO *et al.*, 2010). A CAT é uma enzima tetramérica encontrada no citoplasma e em peroxissomos de células eucariontes. Sua deficiência ou mutação está relacionada com diversas patologias como susceptibilidade ao câncer, diabetes mellitus e aterosclerose (GÓTH; RASS; PÁY, 2004).

Houve um aumento dos níveis de GSH total, aumento da atividade da enzima CAT e atividade de SOD (não estatisticamente significativo) em animais tratados com EO em comparação aos animais do grupo controle negativo. É comum que o processo inflamatório ocasione à depleção das enzimas antioxidantes durante o modelo de úlcera crônica (DA LUZ *et al.*, 2019; FORMIGA *et al.*, 2021). O tratamento com EO foi capaz de preservar/aumentar este sistema antioxidante em comparação a ratos não tratados.

A glutathione atua como cofator para enzimas na eliminação das EROs, serve como um reservatório para a cisteína, participa das reações de desintoxicação de xenobióticos e metabolismo de diversos compostos celulares. A ação mais importante da glutathione ocorre nas mitocôndrias, sendo extremamente relevante em órgãos expostos a toxinas, como pulmão, rins, fígado e trato gastrointestinal (LIANG *et al.*, 2018). A enzima SOD está envolvida na primeira etapa de redução do dano oxidativo, já que converte o radical superóxido em peróxido de hidrogênio. Quando os níveis de SOD estão reduzidos normalmente se observa danos teciduais, já que ocorre uma diminuição de sua capacidade de eliminação destes radicais (QIU *et al.*, 2020). Esse aumento na atividade de SOD após a exposição da mucosa gástrica ao ácido acético, pode refletir uma exigência do tecido em aumentar a atividade das enzimas antioxidantes como uma tentativa de combater a geração de EROS, principalmente do ânion superóxido (DA SILVA *et al.*, 2019). Com base nos resultados da avaliação da atividade da CAT, SOD e os níveis de MDA, níveis de nitrito e níveis de GSH total observa-se mais uma vez, o potencial antioxidante do EO, além de prevenir o estresse oxidativo da mucosa gástrica provocado pela indução de ácido acético, pode ser associado a um processo de cicatrização mais eficiente da mucosa gástrica. Esses efeitos podem ser atribuídos à composição química do EO, que é rico em flavonóides como a cianidina-3-O-rutinosídeo, cianidina-3-O-glicosídeo, orientina e outros compostos fenólicos, como antocianinas e proantocianidinas (GORDON *et al.*, 2012; DIAS *et al.*, 2013). É interessante que os estudos recentes têm demonstrado que a maior absorção de antocianinas ocorre no estômago apenas 30 minutos após o consumo (FERNANDES *et al.*, 2014). Compostos fenólicos como antocianinas e flavonóides como

cianidina-3-O-glicosídeo, encontrado no açaí, pode diminuir a inflamação e facilitar a manutenção do equilíbrio oxidativo na mucosa gástrica, através da capacidade eliminadora de radicais através do aumento dos níveis de glutathione (GSH), níveis normalizados de superóxido dismutase (SOD), aumento da atividade da catalase (CAT) (CURY *et al.*, 2020).

O estudo de Costa *et al.* (2021) avaliaram os biomarcadores do estresse oxidativo células endoteliais microvasculares humanas (HMEC-1). A análise do extrato hidroetanólico de açaí revelou a presença de quantidades consideráveis de antocianinas, principalmente cianidina-3-O-rutinosídeo, e vários flavonóides com implicações promissoras para a saúde. HMEC-1 tratado com extrato hidroetanólico de açaí demonstrou diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), atividade antioxidante regulada positivamente da catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD) e aumento da atividade antiangiogênica sem citotoxicidade.

O açaí apresenta propriedades antioxidante e anti-inflamatória, com a presença de compostos bioativos como antocianinas, flavonoides e fenólicos (YAMAGUCHI *et al.*, 2015). Como os extratos de plantas geralmente são ricos em componentes antioxidantes, a utilização de antioxidantes vegetais no tratamento de úlceras gástricas está a cada dia mais presente na literatura (BEIRANVAND, 2022). Ademais, não se descarta a possibilidade de atuação direta dos polifenóis sobre o sequestro de radicais livres, inibindo diversas vias de oxidação de macromoléculas. Os polifenóis também estão relacionados à regulação da expressão de genes, e mais recentemente têm sido associados à modulação do epigenoma de mamíferos (PARK, FRISO, CHOI, 2012; RUSSO *et al.*, 2017). Além disso, alguns flavonóides também interferem no processo inflamatório e aumentam o conteúdo de muco na mucosa gástrica, resultando em efeitos citoprotetores (SHAKER *et al.*, 2010; AMARAL *et al.*, 2013).

Diante dos resultados alcançados neste estudo, o extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) mostrou-se muito promissor durante a citoproteção e cicatrização gástrica. O que permite sugerir, a possibilidade de futuramente recomendar este nutracêutico como uma alternativa promissora para o tratamento de distúrbios gástricos pela população, e que esta pesquisa possa incentivar ainda mais a busca de seu potencial.

6. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados, o extrato padronizado de *Euterpe oleracea* Mart. (EO) apresentou efeito cicatrizante tanto nos estudos *in vitro* quanto *in vivo*. Apresentou efeito citoprotetor que provavelmente não deve estar relacionado a uma capacidade moduladora da secreção gástrica, mas possivelmente relacionada a redução do estresse oxidativo e seus efeitos cicatrizantes. A função citoprotetora e cicatrizante gástrica do EO pode estar relacionado a atividade antioxidante e/ou anti-inflamatória do mesmo. Através da composição de fitoquímicos rico em flavonóides como a cianidina-3-O-rutinosídeo, cianidina-3-O-glicosídeo, orientina e outros compostos fenólicos, como antocianinas e proantocianidinas. Os resultados obtidos neste trabalho ressaltam ainda mais o potencial de *Euterpe oleracea* Mart. na busca por tratamentos alternativos eficazes, seguros e economicamente mais viáveis para a população.

7. REFERÊNCIAS

- ABDELWAHAB, Siddig Ibrahim. Protective mechanism of gallic acid and its novel derivative against ethanol-induced gastric ulcerogenesis: Involvement of immunomodulation markers, Hsp70 and Bcl-2-associated X protein. **International Immunopharmacology**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 296–305, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.04.005>.
- ADINORTEY, Michael Buenor; ANSAH, Charles; GALYUON, Isaac; NYARKO, Alexander. *In Vivo* Models Used for Evaluation of Potential Antigastroduodenal Ulcer Agents. **Ulcers**, [S. l.], v. 2013, n. 796405, p. 1–12, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/796405>.
- AHMAD, Anis Adilah; KASIM, Khairul Farihan; MA'RADZI, Akmal Hadi; GOPINATH, Subash C. B. Peptic ulcer: Current prospects of diagnostic and nanobiotechnological trends on pathogenicity. **Process Biochemistry**, [S. l.], v. 85, n. 1359-5113, p. 51–59, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.06.024>.
- AHMED, Abdelwahab.; CLARKE, Jonh. **O. Proton Pump Inhibitors (PPI)**. Treasure Island: StatPearls Publishing LLC., 2022.
- ALMEIDA MAGALHÃES, Thalita Sévia Soares; DE OLIVEIRA MACEDO, Pollyana Cristina; CONVERTI, Attilio; NEVES DE LIMA, Ádley Antonini. The Use of *Euterpe oleracea* Mart. As a New Perspective for Disease Treatment and Prevention. **Biomolecules**, [S. l.], v. 10, n. 6, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10060813>.
- ALKIM, Huseyin; KOKSAL, Ali Riza; BOGA, Salih; SEN, Ilker; ALKIM, Canan. Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori*. **American Journal of Therapeutics**, [S. l.], v. 24, n. 6, p. e751–e757, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000389>.
- ALI, Ben; FATMA Guesmi; ABDEL HALIM HARRATH; SALEH ALWASEL; AMOR HEDFI; NCIB, Sana; LANDOULSI, Ahmed; BADR ALDAHMAH; MOSSADOK BEN-ATTIA. Investigation of Antiulcer and Antioxidant Activity of *Juniperus phoenicea* L. (1753) Essential Oil in an Experimental Rat Model. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, [S. l.], v. 38, n. 11, p. 1738–1746, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00412>.
- ALONSO, Natalia; ZAPPIA, Carlos D.; CABRERA, Maia; DAVIO, Carlos A.; SHAYO, Carina; MONCZOR, Federico; FERNÁNDEZ, Natalia C. Physiological implications of biased signaling at histamine H2 receptors. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 6, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00045>.
- AMIRSHAHROKHI, Keyvan; KHALILI, Ali-Reza. The effect of thalidomide on ethanol-induced gastric mucosal damage in mice: Involvement of inflammatory cytokines and nitric oxide. **Chemico-Biological Interactions**, [S. l.], v. 225, n. 25478868, p. 63–69, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.11.019>.
- ARRIFANO, Gabriela P. F.; LICHTENSTEIN, Mathieu P.; SOUZA-MONTEIRO, José Rogério; FARINA, Marcelo; ROGEZ, Hervé; CARVALHO, José Carlos Tavares; SUÑOL, Cristina; CRESPO-LÓPEZ, Maria Elena. Clarified Açáí (*Euterpe oleracea*) Juice as an Anticonvulsant Agent: *In Vitro* Mechanistic Study of GABAergic Targets. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S. l.], v. 2018, n. 2678089, p. e2678089, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/2678089>.

AMARAL, Guilherme Pires *et al.* Protective action of ethanolic extract of *Rosmarinus officinalis* L. in gastric ulcer prevention induced by ethanol in rats. **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 55, n. 23279841, p. 48–55, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.12.038>.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução-RE nº 3.259, de 26 de agosto de 2020. Disponível em: < www.anvisa.gov.br/legis > Acessado em: 31 de janeiro 2023.

ARAUJO, Nayara Macêdo Peixoto *et al.* Functional and nutritional properties of selected Amazon fruits: A review. **Food Research International**, [S. l.], v. 147, n. 34399498, p. 110520, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110520>.

ARANHA, Luciana Nicolau; *et al.* Effects of a hypoenergetic diet associated with açai (*Euterpe oleracea* Mart.) pulp consumption on antioxidant status, oxidative stress and inflammatory biomarkers in overweight, dyslipidemic individuals. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, [S. l.], v. 39, n. 5, p. 1464–1469, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.06.008>.

ARIN, Rosa M.; GOROSTIDI, Adriana; NAVARRO-IMAZ, Hiart; RUEDA, Yuri; FRESNEDO, Olatz; OCHOA, Begoña. Adenosine: Direct and Indirect Actions on Gastric Acid Secretion. **Frontiers in Physiology**, [S. l.], v. 8, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00737>.

ATCHISON, James W.; HERNDON, Christopher M.; RUSIE, Erica. NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. **Journal of managed care pharmacy: JMCP**, [S. l.], v. 19, n. 9 Suppl A, p. S3-19, 2013.

ATEUFACK, Gilbert; DOMGNIM MOKAM, Elisabeth Carol; MBIANTCHA, Marius; DONGMO FEUDJIO, Rostand Breuil; DAVID, Nana; KAMANYI, Albert. Gastroprotective and ulcer healing effects of piptadeniastrum Africanum on experimentally induced gastric ulcers in rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 15, n. 1, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0713-5>.

ATALAY, F. *et al.* N -acetyl cysteine has both gastro-protective and anti-inflammatory effects in experimental rat models: its gastro-protective effect is related to its *in vivo* and *in vitro* antioxidant properties. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 117, n. 2, p. 308–319, fev. 2016.

AZIZ, Rao Salman; SIDDIQUA, Arfah; SHAHZAD, Muhammad; SHABBIR, Arham; NASEEM, Nadia. Oxyresveratrol ameliorates ethanol-induced gastric ulcer via downregulation of IL-6, TNF- α , NF- κ B, and COX-2 levels, and upregulation of TFF-2 levels. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 110, n. 30530291, p. 554–560, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.002>.

BADR, Amira M.; EL- ORABI, Naglaa F.; ALI, Rehab A. The implication of the crosstalk of Nrf2 with NOXs, and HMGB1 in ethanol-induced gastric ulcer: Potential protective effect is afforded by Raspberry Ketone. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 14, n. 8, p. e0220548, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220548>. Ac

BARCHI, Alberto *et al.* A non-invasive method for the diagnosis of upper GI diseases. **Acta bio-medica: Atenei Parmensis**, [S. l.], v. 89, n. 8-S, p. 40–43, 2018. DOI: <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7917>.

BARKA ZAINEB BEN; MOUNIRA TLILI; ALIMI, Hichem; HANENE BEN MILED; KHÉMAIS BEN RHOUMA; MOHSEN SAKLY; RIADH KSOURI; YVES JACQUES SCHNEIDER; OLFA TEBOURBI. Protective effects of edible *Rhus tripartita* (Ucria) stem extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats. **Journal of functional foods**, [S. l.], v. 30, p. 260–269, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.01.021>.

BEIRANVAND, Mohammad. A review of the most common in vivo models of stomach ulcers and natural and synthetic anti-ulcer compounds: A comparative systematic study. **Phytomedicine Plus**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 100264, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2022.100264>.

BEIRANVAND, Mohammad; SEIFOLLAH BAHRAMIKIA. Ameliorating and protective effects mesalazine on ethanol-induced gastric ulcers in experimental rats. **Eur J Pharmacol.**, [S. l.], v. 888, n. 32956646, p. 173573–173573, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173573>.

BENVENUTTI RÉGIS CARLOS *et al.* Gastroprotective activity of hydroalcoholic extract of the leaves of *Urera baccifera* in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 250, n. 31836518, p. 112473–112473, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112473>.

BETESH, Andrea L.; SANTA ANA, Carol A.; COLE, Jason A.; FORDTRAN, John S. Is achlorhydria a cause of iron deficiency anemia? **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 102, n. 1, p. 9–19, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.097394>.

BHATTACHARYYA, Asima; CHATTOPADHYAY, Ranajoy; MITRA, Sankar; CROWE, Sheila E. Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. **Physiological Reviews**, [S. l.], v. 94, n. 2, p. 329–354, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2012>.

BI, Wei-Ping; MAN, Hui-Bin; MAN, Mao-Qiang. Efficacy and safety of herbal medicines in treating gastric ulcer: A review. **World Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 20, n. 45, p. 17020, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.17020>.

BIGONIYA, Papiya; SINGH, Kailash. Ulcer protective potential of standardized hesperidin, a citrus flavonoid isolated from *Citrus sinensis*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S. l.], v. 24, n. 3, p. 330–340, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.07.011>.

BEN ALI, M. J. *et al.* Investigation of antiulcer and antioxidant activity of *Juniperus phoenicea* L. (1753) Essential oil in an experimental rat model. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v. 38, n. 11, p. 1738–1746, 2015.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6ª ed. Volume 1. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259143/Volume+I+Pronto.pdf/4ff0dfe8-8a1d46b9-84f7-7fa9673e1ee1>.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Biodiversidade Brasileira, 2023. Disponível em: <https://antigo.mma.gov.br/biodiversidade.html>.

BITZIOU, Eleni; PATEL, Bhavik Anil. Simultaneous detection of gastric acid and histamine release to unravel the regulation of acid secretion from the guinea pig stomach. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, [S. l.], v. 303, n. 3, p. G396–G403, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00548.2011>.

BINDU, Samik; MAZUMDER, Somnath; BANDYOPADHYAY, Uday. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical Pharmacology**, [S. l.], v. 180, n. 1, p. 114147, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.

BJARNASON, Ingvar; SCARPIGNATO, Carmelo; HOLMGREN, Erik; OLSZEWSKI, Michael; RAINSFORD, Kim D.; LANAS, Angel. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 154, n. 3, p. 500–514, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.049>.

BONAMIN, Flávia *et al.* Can a *Strychnos* species be used as antiulcer agent? Ulcer healing action from alkaloid fraction of *Strychnos pseudoquina* St. Hil. (Loganiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 138, n. 1, p. 47–52, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.08.020>.

BOUWKNEGT, M.; VAN PELT, W.; KUBBINGA, M. E.; WEDA, M.; HAVELAAR, A. H. Potential association between the recent increase in campylobacteriosis incidence in the Netherlands and proton-pump inhibitor use – an ecological study. **Eurosurveillance**, [S. l.], v. 19, n. 32, 2014. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.32.20873>.

BRITO, Samara A. *et al.* Evaluation of gastroprotective and ulcer healing activities of yellow mombin juice from *Spondias mombin* L. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 13, n. 11, p. e0201561, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201561>.

BRUNE; PATRIGNANI, Paola. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Journal of Pain Research**, [S. l.], v. 8, n. 25759598, p. 105, 2015. DOI: <https://doi.org/10.2147/jpr.s75160>.

BYRNE, Benjamin E.; BASSETT, Michael; ROGERS, Chris A.; ANDERSON, Iain D.; BECKINGHAM, Ian; BLAZEY, Jane M. Short-term outcomes after emergency surgery for complicated peptic ulcer disease from the UK National Emergency Laparotomy Audit: a cohort study. **BMJ Open**, [S. l.], v. 8, n. 8, p. e023721, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023721>.

BICHARA CMG & Rogez H. Açai (*Euterpe oleracea* Martius). In: Yahia EM (ed.) Postharvest Biology and Technology of Tropical and Subtropical Fruits. Woodhead Publishing, Cambridge. Pp. 1-27e., 2011. DOI: <https://doi.org/10.1533/9780857092762.1>.

BOEING, Thaise; DA SILVA, Luisa Mota; SOMENSI, Lincon Bordignon; CURY, Benhur Judah; MICHELS COSTA, Ana Paula; PETREANU, Marcel; NIERO, Rivaldo; DE ANDRADE, Sérgio Faloni. Antiulcer mechanisms of *Vernonia condensata* Baker: A medicinal plant used in the treatment of gastritis and gastric ulcer. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 184, n. 26956376, p. 196–207, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.02.049>.

BOLTIN, Doron; NIV, Yaron. Pharmacological and alimentary alteration of the gastric barrier. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, [S. l.], v. 28, n. 6, p. 981–994, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.09.001>.

BROWNING, Kirsteen N.; TRAVAGLI, R. Alberto. Central Nervous System Control of Gastrointestinal Motility and Secretion and Modulation of Gastrointestinal Functions. **Comprehensive Physiology**, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 1339–1368, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c130055>.

BRUNSCHWIG, Christel; LEBA, Louis-Jérôme; SAOUT, Mona; MARTIAL, Karine; BEREAU, Didier; ROBINSON, Jean-Charles. Chemical Composition and Antioxidant Activity of *Euterpe oleracea* Roots and Leaflets. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 61, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18010061>.

BUSSMANN, Rainer W.; PANIAGUA ZAMBRANA, Narel Y. Facing global markets – usage changes in Western Amazonian plants: the example of *Euterpe precatoria* Mart. and *E. oleracea* Mart. **Acta Societatis Botanicorum Poloniae**, [S. l.], v. 81, n. 4, p. 257–261, 2012. DOI: <https://doi.org/10.5586/asbp.2012.032>.

BRUNTON, L. L. Bases Farmacológicas Da Terapeutica De Goodman E Gilman. Artmed, ed. 13a, 2018.

CARLINI, Elisaldo A.; DUARTE-ALMEIDA, Joaquim M.; RODRIGUES, Eliana; TABACH, Ricardo. Antiulcer effect of the pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodruon urundeuva* Allemão, Anacardiaceae (aroeira-do-sertão). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 140–146, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0102-695x2010000200001>.

CARVALHO, Ana C. B.; BALBINO, Evelin E.; MACIEL, Artur; PERFEITO, João P. S. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S. l.], v. 18, n. 2, p. 314–319, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0102-695x2008000200028>.

COELHO, Luiz Gonzaga Vaz *et al.* IVTH BRAZILIAN CONSENSUS CONFERENCE ON HELICOBACTER PYLORI INFECTION. **Arquivos de Gastroenterologia**, [S. l.], v. 55, n. 2, p. 97–121, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-20>.

COSTA, Mayra Garcia Maia; OOKI, Gabriela Namur; VIEIRA, Antônio Diogo Silva; BEDANI, Raquel; SAAD, Susana Marta Isay. Synbiotic Amazonian palm berry (açai, *Euterpe oleracea* Mart.) ice cream improved *Lactobacillus rhamnosus* GG survival to simulated gastrointestinal stress. **Food & Function**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 731–740, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6fo00778c>.

COSTA, Raquel; AZEVEDO, Daniela; BARATA, Pedro; SOARES, Raquel; GUIDO, Luís F.; CARVALHO, Daniel O. Antiangiogenic and Antioxidant *In Vitro* Properties of Hydroethanolic Extract from açai (*Euterpe oleracea*) Dietary Powder Supplement. **Molecules**, [S. l.], v. 26, n. 7, p. 2011, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26072011>.

CURY, Benhur Judah; BOEING, Thaise; SOMENSI, Lincon Bordignon; MARIANO, Luisa Nathália Bolda; DE ANDRADE, Sergio Faloni; BREVIGLIERI, Eduardo; KLEIN-JUNIOR, Luiz Carlos; DE SOUZA, Priscila; DA SILVA, Luisa Mota. Açai berries (*Euterpe oleracea* Mart.) dried extract improves ethanol-induced ulcer in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [S. l.], v. 72, n. 9, p. 1239–1244, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jphp.13290>.

CHOUDHARY, Manoj Kumar; BODAKHE, Surendra H.; GUPTA, Sanjay Kumar. Assessment of the Antiulcer Potential of *Moringa oleifera* Root-Bark Extract in Rats. **Journal of Acupuncture and Meridian Studies**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 214–220, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jams.2013.07.003>.

CZINN, Steven J.; BLANCHARD, Samra Sarigol. Developmental Anatomy and Physiology

of the Stomach. **Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease**, [S. l.], p. 262-268.e1, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-0774-8.10025-9>.

DA LUZ, Bruna Barbosa; EMÍLIA, Ana; MASTERSON, Daniele; JORGE LUIZ DALLAZEN; CIPRIANI, Thales R.; LAURO; FERNANDA, Maria. Chemical composition, antioxidant and gastrointestinal properties of *Sedum dendroideum* Moc & Sessé ex DC leaves tea infusion. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 231, n. 30445105, p. 141–151, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.019>.

DA LUZ, Bruna Barbosa; MARIA-FERREIRA, Daniele; DALLAZEN, Jorge Luiz; DE OLIVEIRA, Ana Flávia; QUEIROZ TELLES, José Ederaldo; BELTRAME, Olair Carlos; CIPRIANI, Thales Ricardo; DE PAULA WERNER, Maria Fernanda. Effectiveness of the polyphenols-rich *Sedum dendroideum* infusion on gastric ulcer healing in rats: Roles of protective endogenous factors and antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 278, n. 34062247, p. 114260, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114260>.

DA SILVA, Alexandre de Souza *et al.* Açai (*Euterpe oleracea* Mart) seed extract protects against maternal vascular dysfunction, hypertension, and fetal growth restriction in experimental preeclampsia. **Hypertension in Pregnancy**, [S. l.], v. 39, n. 2, p. 211–219, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1754850>.

DA SILVA, Bruno José Martins; JOSÉ ROGÉRIO SOUZA-MONTEIRO; HERVÉ ROGEZ; MARIA ELENA CRESPO-LOPEZ; LUIZ, José; SILVA, Edilene O. Selective effects of *Euterpe oleracea* (açai) on *Leishmania (Leishmania) amazonensis* and *Leishmania infantum*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 97, p. 1613–1621, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.089>.

DA SILVA, Maria Silene; CRISTINA, Ana; FELIPE MEIRA DE-FARIA; ÂNDERSON LUIZ-FERREIRA; APARECIDO, Marcelo; WAGNER VILEGAS; CLÁUDIA HELENA PELLIZZON; REGINA, Alba. Abarema cochliacarpus: Gastroprotective and ulcer-healing activities. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 132, n. 1, p. 134–142, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.08.001>.

DA SILVA, Luísa Mota *et al.* Hesperidin, a citrus flavanone glycoside, accelerates the gastric healing process of acetic acid-induced ulcer in rats. **Chemico-Biological Interactions**, [S. l.], v. 308, n. 31095933, p. 45–50, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.05.011>.

DA COSTA, Cristiane Aguiar *et al.* Effect of *Euterpe oleracea* Mart. Seeds Extract on Chronic Ischemic Renal Injury in Renovascular Hypertensive Rats. **28650699**, [S. l.], v. 20, n. 10, p. 1002–1010, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0011>.

DESCOTES, Jacques. From clinical to human toxicology: linking animal research and risk assessment in man. **Toxicology Letters**, [S. l.], v. 140-141, n. 12676445, p. 3–10, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(02\)00490-3](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(02)00490-3).

DEVASAGAYAM, Tp Devasagayam; JC, Tilak; KK, Boloor; KS, Sane; SS, Ghaskadbi; RD, Lele. **Free Radicals and Antioxidants in Human Health: Current Status and Future Prospects**. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15909857/>.

DE MORAES ARNOSO, Bernardo Junqueira *et al.* Açai seed extract (ASE) rich in proanthocyanidins improves cardiovascular remodeling by increasing antioxidant response in

obese high-fat diet-fed mice. **Chem Biol Interact.**, [S. l.], v. 351, n. 34715092, p. 109721–109721, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109721>.

DE LIMA, Lucas Pinheiro; DE PAULA BARBOSA, Antony. A review of the lipolytic effects and the reduction of abdominal fat from bioactive compounds and moro orange extracts. **Heliyon**, [S. l.], v. 7, n. 8, p. e07695, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07695>.

DE ALMEIDA, Cynthia Layse Ferreira *et al.* *Spondias purpurea*L. (Anacardiaceae): Antioxidant and Antiulcer Activities of the Leaf Hexane Extract. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [S. l.], v. 2017, n. 29213351, p. 1–14, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/6593073>.

DIAS, A. L. S.; ROZET, E.; CHATAIGNÉ, G.; OLIVEIRA, A. C.; RABELO, C. A. S.; HUBERT, Ph.; ROGEZ, H.; QUETIN-LECLERCQ, J. A rapid validated UHPLC–PDA method for anthocyanins quantification from *Euterpe oleracea* fruits. **Journal of Chromatography B**, [S. l.], v. 907, p. 108–116, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.09.015>.

DIAS, Aécio L. S.; ROZET, Eric; LARONDELLE, Yvan; HUBERT, Philippe; ROGEZ, Hervé; QUETIN-LECLERCQ, Joëlle. Development and validation of an UHPLC-LTQ-Orbitrap MS method for non-anthocyanin flavonoids quantification in *Euterpe oleracea* juice. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, [S. l.], v. 405, n. 28, p. 9235–9249, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7325-z>.

DUMIC, Igor; NORDIN, Terri; JECMENICA, Mladen; STOJKOVIC LALOSEVIC, Milica; MILOSAVLJEVIC, Tomica; MILOVANOVIC, Tamara. Gastrointestinal Tract Disorders in Older Age. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, [S. l.], v. 2019, n. 30792972, p. 1–19, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/6757524>.

DIACONU, S.; PREDESCU, A.; MOLDOVEANU, A.; POP, C. S.; FIERBINȚEANU-BRATICEVICI, C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. **Journal of Medicine and Life**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 112–117, 2017.

DUTRA, Rafael C.; CAMPOS, Maria M.; SANTOS, Adair R. S.; CALIXTO, João B. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological research**, Netherlands, v. 112, p. 4–29, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.021>.

DJAHANGUIRI, B. The production of acute gastric ulceration by indomethacin in the rat. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 265–267, 1969.

ECKL, Peter M.; BRESGEN, Nikolaus. Genotoxicity of lipid oxidation compounds. **Free Radical Biology and Medicine**, [S. l.], v. 111, n. 28167130, p. 244–252, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.002>.

FARRELL, A. J.; BLAKE, D. R. Nitric oxide. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 55, n. 1, p. 7–20, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.55.1.7>.

FERNANDES, Marcelo S. *et al.* Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) reduces the inflammatory response triggered in vitro by the antipsychotic drug olanzapine in RAW 264.7 macrophage

cells [pdf]. **Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria**, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 149–163, 2021. DOI: <https://doi.org/10.17306/j.afs.2021.0857>.

FERNANDES, Iva; FARIA, Ana; CALHAU, Conceição; DE FREITAS, Victor; MATEUS, Nuno. Bioavailability of anthocyanins and derivatives. **Journal of Functional Foods**, [S. l.], v. 7, p. 54–66, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.05.010>.

FERNANDES, Yuri Costa Farago; BONATTO, Gabriel da Rocha; BONATTO, Mauro Willeman. Recurrence rate of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer five years or more after successful eradication. **Arquivos de Gastroenterologia**, [S. l.], v. 53, n. 3, p. 152–155, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0004-28032016000300006>.

FERNÁNDEZ FREIRE, P.; LABRADOR, V.; PÉREZ MARTÍN J.M.; HAZEN, M.J. Citotoxic effects in mammalian Vero cells exposed to pentachlorophenol. **Toxicology**, v.210, n.1, p.37-44, may 2005.

FIGUEIREDO, Amanda Menezes *et al.* Açai supplementation (*Euterpe oleracea* Mart.) attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction in rats through different mechanistic pathways. **PloS One**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. e0264854, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264854>.

FRAGOSO, M. F. *et al.* nhibition of mouse urinary bladder carcinogenesis by açai fruit (*Euterpe oleracea* Martius) intake.” **Plant foods for human nutrition** v. 67, p. 235-241, sep. 2012.

FORMIGA, Rodrigo de Oliveira *et al.* Effect of p-cymene and rosmarinic acid on gastric ulcer healing – Involvement of multiple endogenous curative mechanisms. **Phytomedicine**, [S. l.], v. 86, p. 153497, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153497>.

FOURMY, Daniel; GIGOUX, Véronique; REUBI, Jean Claude. Gastrin in Gastrointestinal Diseases. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 141, n. 3, p. 814-818.e3, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.006>.

FOYER, Christine H.; SHIGEOKA, Shigeru. Understanding Oxidative Stress and Antioxidant Functions to Enhance Photosynthesis. **Plant Physiology**, [S. l.], v. 155, n. 1, p. 93–100, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1104/pp.110.166181>.

GALVÃO AGUIAR, W. R. *et al.* Gastroprotective and anti-inflammatory activities integrated to chemical composition of *Myracrodruon urundeuva* Allemão - A conservationist proposal for the species. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 222, n. 29689352, p. 177–189, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.04.024>.

GASCHLER, Michael M.; STOCKWELL, Brent R. Lipid peroxidation in cell death. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [S. l.], v. 482, n. 3, p. 419–425, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>.

GHILICHOLO, Ida; GERRIETS, Valerie. **Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)**. 2022.

GADEKAR, R.; SINGOUR, P. K.; CHAURASIYA, P. K.; PAWAR, R. S.; PATIL, U. K. A potential of some medicinal plants as an antiúlcera gents. **Pharmacognosy Reviews**, [S. l.], v. 4, n. 8, p. 136–146, 2010. DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70906>.

GUEVARA, Ibeth *et al.* Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. **Clinica Chimica Acta**, [S. l.], v. 274, n. 2, p. 177–188, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(98\)00060-6](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(98)00060-6).

GOMAA, Asmaa M. S.; ABD EL-MOTTALEB, Nashwa A.; AAMER, Hazem A. Antioxidant and anti-inflammatory activities of alpha lipoic acid protect against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 101, n. 29486337, p. 188–194, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.070>.

GOMM, Willy; VON HOLT, Klaus; THOMÉ, Friederike; BROICH, Karl; MAIER, Wolfgang; FINK, Anne; DOBLHAMMER, Gabriele; HAENISCH, Britta. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia. **JAMA Neurology**, [S. l.], v. 73, n. 4, p. 410, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4791>.

GORDON, André *et al.* Chemical characterization and evaluation of antioxidant properties of Açaí fruits (*Euterpe oleraceae* Mart.) during ripening. **Food Chemistry**, [S. l.], v. 133, n. 2, p. 256–263, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.11.150>.

GRAHAM, David Y.; LU, Hong; DORE, Maria Pina. Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI. **Helicobacter**, [S. l.], v. 24, n. 1, p. e12554, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/hel.12554>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6905108/>.

GÓTH, László; RASS, Péter; PÁY, Anikó. Catalase enzyme mutations and their association with diseases. **Molecular Diagnosis**, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 141–149, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf03260057>.

HE, Qijin *et al.* Rebamipide attenuates alcohol-induced gastric epithelial cell injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress and activating autophagy-related proteins. **European Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 922, n. 35288192, p. 174891–174891, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174891>.

HEMMATI, Ali A.; AGHEL, Nasrin; RASHIDI, Iran; GHOLAMPUR-AGHDAMI, Ali. Topical grape (*Vitis vinifera*) seed extract promotes repair of full thickness wound in rabbit. **International Wound Journal**, [S. l.], v. 8, n. 5, p. 514–520, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481x.2011.00833.x>.

HSU, M.; SAFADI, A. O.; LUI, F. Physiology, Stomach. StatPearls [Internet], 2020.

HUPKENS, P.; BOXMA, H.; DOKTER, J. Tannic acid as a topical agent in burns: historical considerations and implications for new developments. **Burns**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 57–61, 1995. DOI: [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(95\)90784-w](https://doi.org/10.1016/0305-4179(95)90784-w).

HWA SUNG SONG; JI EUN KIM; JI EUN SUNG; HYUN AH LEE; WOO BIN YUN; YOUNG HEE LEE; SONG, HyunKeun; HWANG, DaeYoun. Anti-ulcer effect of Gallarhois extract with anti-oxidant activity in an ICR model of ethanol/hydrochloride acid-induced gastric injury. **Journal of traditional and complementary medicine**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 372–382, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.07.001>.

IMHANN, Floris *et al.* Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. **Gut**, [S. l.], v. 65, n. 5, p. 740–748, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310376>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4853569/>.

JANKO, Christina; FILIPOVIC, Milos R.; MUÑOZ, Luis; SCHORN, Christine; GEORG SCHETT; IVANOVIĆ-BURMAZOVIĆ, Ivana; HERRMANN, Martin. Redox Modulation of HMGB1-Related Signaling. **Antioxidants & Redox Signaling**, [S. l.], v. 20, n. 7, p. 1075–1085, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5179>.

JENSEN, Gitte S.; WU, Xianli; PATTERSON, Kelly M.; BARNES, Janelle; CARTER, Steve G.; SCHERWITZ, Larry; BEAMAN, Robert; ENDRES, John R.; SCHAUSS, Alexander G. *In vitro* and *in vivo* antioxidant and anti-inflammatory capacities of an antioxidant-rich fruit and berry juice blend. Results of a pilot and randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [S. l.], v. 56, n. 18, p. 8326–8333, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf8016157>.

JEONG, Ju-Mi; CHOI, Cheol-Hee; KANG, Su-Kyeong; LEE, In-Hwa; LEE, Ji-Yoon; JUNG, Hyuk. Antioxidant and Chemosensitizing Effects of Flavonoids with Hydroxy and/or Methoxy Groups and Structure-Activity Relationship. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. 537, 2007. DOI: <https://doi.org/10.18433/j3kw2z>.

JIA, Yaoyao et al. A dietary anthocyanin cyanidin-3-O-glucoside binds to PPARs to regulate glucose metabolism and insulin sensitivity in mice. **Communications Biology**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 1–10, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01231-6>.

JIN, Chunsheng et al. Structural Diversity of Human Gastric Mucin Glycans. **Molecular & Cellular Proteomics**, [S. l.], v. 16, n. 5, p. 743–758, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1074/mcp.m117.067983>.

JOHANSSON, Lars H.; BORG, L. A. Hakan. A spectrophotometric method for determination of catalase activity in small tissue samples. **Analytical Biochemistry**, [S. l.], v. 174, n. 1, p. 331–336, 1988. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(88\)90554-4](https://doi.org/10.1016/0003-2697(88)90554-4).

KANG, Mi Hyun; CHOI, Seunghye; KIM, Bae-Hwan. Skin Wound Healing Effects and Action Mechanism of Acai Berry Water Extracts. **Toxicological Research**, [S. l.], v. 33, n. 2, p. 149–156, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5487/TR.2017.33.2.149>.

KANG, Jie; XIE, Chenghui; LI, Zhimin; NAGARAJAN, Shanmugam; SCHAUSS, Alexander G.; WU, Tong; WU, Xianli. Flavonoids from acai (*Euterpe oleracea* Mart.) pulp and their antioxidant and anti-inflammatory activities. **Food Chemistry**, [S. l.], v. 128, n. 1, p. 152–157, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.03.011>.

KARAKOYUN, Berna; YÜKSEL, Meral; ERCAN, Feriha; ERZİK, Can; YEĞEN, Berrak Ç. Alpha-Lipoic Acid Improves Acetic Acid-Induced Gastric Ulcer Healing in Rats. **Inflammation**, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 37–46, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-008-9100-4>.

KARAMPOUR, Neda Sistani; ARZI, Ardeshir; REZAIE, Anahita; PASHMFOROOSH, Marzieh; KORDI, Fatemeh. Gastroprotective Effect of Zingerone on Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Rats. **Medicina**, [S. l.], v. 55, n. 3, p. 64, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina55030064>.

KOUNTOURAS JANNIS et al. Impact of reactive oxygen species generation on *Helicobacter pylori*-related extragastric diseases: a hypothesis. **Free Radical Research**, [S. l.], v. 51, n. 1, p. 73–79, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1271122>.

KAVITT, Robert T.; LIPOWSKA, Anna M.; ANYANE-YEBOA, Adjoa; GRALNEK, Ian M. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. **The American Journal of Medicine**, [S. l.], v. 132, n. 4, p. 447–456, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.009>.

KAYALI, Stefano; MARCO, Manfredi; FEDERICA, Gaiani; LAURA, Bianchi; BARBARA, Bizzarri; GIOACCHINO, Leandro; FRANCESCO, Di Mario; GIAN, Luigi de'Angelis. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. **Acta Bio Medica: Atenei Parmensis**, [S. l.], v. 89, n. Suppl 8, p. 72–76, 2018. DOI: <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7947>.

KIM, Sangwon F. The Nitric Oxide-Mediated Regulation of Prostaglandin Signaling in Medicine. **Vitamins and hormones**, [S. l.], v. 25189389, n. 25189389, p. 211–245, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800254-4.00009-x>.

KUNA, Lucija; JAKAB, Jelena; SMOLIC, Robert; RAGUZ-LUCIC, Nikola; VCEV, Aleksandar; SMOLIC, Martina. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. **Journal of Clinical Medicine**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 179, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8020179>.

KWIECIEN, S.; JASNOS, K.; MAGIEROWSKI, M.; SLIWOWSKI, Z.; PAJDO, R.; BRZOSOWSKI, B.; MACH, T.; WOJCIK, D.; BRZOSOWSKI, T. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress - induced gastric injury. **Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society**, [S. l.], v. 65, n. 5, p. 613–622, 2014.

LANAS, Angel. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective. **American Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 111, n. 8, p. 1085–1086, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.166>.

LANAS, Angel; CHAN, Francis K. L. Peptic Ulcer Disease. **The Lancet**, [S. l.], v. 390, n. 10094, p. 613–624, 2017. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32404-7).

LAURINDO, Lucas Fornari; BARBALHO, Sandra Maria; ARAÚJO, Adriano Cressoni; GUIGUER, Elen Landgraf; MONDAL, Arijit; BACHTEL, Gabrielle; BISHAYEE, Anupam. Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) in Health and Disease: A Critical Review. **Nutrients**, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 989, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15040989>.

LEWIS, Dave; HANSON, Paul R. 4 Anti-Ulcer Drugs of Plant Origin. **Progress in Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 28, p. 201–231, 1991. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0079-6468\(08\)70365-5](https://doi.org/10.1016/s0079-6468(08)70365-5).

LI, Min; LUO, Zheng; YU, Sisi; TANG, Zhenyu. Proton pump inhibitor use and risk of dementia. **Medicine**, [S. l.], v. 98, n. 7, p. e14422, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000014422>.

LI, Qinchen *et al.* Kaempferol protects ethanol-induced gastric ulcers in mice via pro-inflammatory cytokines and NO. **Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)**. [S. l.], v. 50, n. 3, p. 246–253, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy002>.

LI, Chun-Ying; XU, Hong-De; ZHAO, Bing-Tian; CHANG, Hyo-Ihl; RHEE, Hae-Ik. Gastroprotective effect of cyanidin 3-glucoside on ethanol-induced gastric lesions in rats.

Alcohol, [S. l.], v. 42, n. 8, p. 683–687, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2008.08.009>.

LIANG, Chun-Chi; PARK, Ann Y.; GUAN, Jun-Lin. In vitro scratch assay: a convenient and inexpensive method for analysis of cell migration *in vitro*. **Nature Protocols**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 329–333, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.30>.

LIU, Ming; ZOLLBRECHT, Christa; PELELI, Maria; LUNDBERG, Jon O.; WEITZBERG, Eddie; MATTIAS CARLSTRÖM. Nitrite-mediated renal vasodilatation is increased during ischemic conditions via cGMP-independent signaling. **Free Radical Biology and Medicine**, [S. l.], v. 84, n. 25841777, p. 154–160, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.025>.

LÍVERO, Francislaine Aparecida dos Reis et al. Hydroethanolic extract of *Baccharis trimera* promotes gastroprotection and healing of acute and chronic gastric ulcers induced by ethanol and acetic acid. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, [S. l.], v. 389, n. 9, p. 985–998, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-016-1262-2>.

LV, Xinmiao; ZHAO, Siyu; NING, Zhangchi; ZENG, Honglian; SHU, Yisong; TAO, Ou; XIAO, Cheng; LU, Cheng; LIU, Yuanyan. Citrus fruits as a treasure trove of active natural metabolites that potentially provide benefits for human health. **Chemistry Central Journal**, [S. l.], v. 9, n. 1, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13065-015-0145-9>.

LOBO, V.; PATIL, A.; PHATAK, A.; CHANDRA, N. Free radicals, Antioxidants and Functional foods: Impact on Human Health. **Pharmacognosy Reviews**, [S. l.], v. 4, n. 8, p. 118–126, 2010. DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>.

LOBO, Ana Carolina Martini; Revisão de literatura sobre os efeitos terapêuticos do açaí e sua importância na alimentação. **Biosaúde**, [S. l.], v. 18, n. 2, p. 97–106, 2016.

MA, Linsha; HU, Liang; FENG, Xiaoyu; WANG, Songlin. Nitrate and Nitrite in Health and Disease. **Aging and disease**, [S. l.], v. 9, n. 5, p. 938, 2018. DOI: <https://doi.org/10.14336/AD.2017.1207>.

MAGIEROWSKI, Marcin; MAGIEROWSKA, Katarzyna; KWIECIEN, Slawomir; BRZOZOWSKI, Tomasz. Gaseous Mediators Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide in the Mechanism of Gastrointestinal Integrity, Protection and Ulcer Healing. **Molecules**, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 9099–9123, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules20059099>.

MALFERTHEINER, P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. **Gut**, England, v. 66, n. 1, p. 6–30, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.

MALFERTHEINER, Peter; SCHULZ, Christian. Peptic Ulcer: Chapter Closed? **Digestive Diseases**, [S. l.], v. 38, n. Suppl. 2, p. 112–116, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1159/000505367>.

MAENG JIN HEE; LEE, Eunhye; DON HAENG LEE; YANG, Su-Geun. Rabbit gastric ulcer models: comparison and evaluation of acetic acid-induced ulcer and mucosectomy-induced ulcer. **Laboratory Animal Research**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 96–96, 2013. DOI: <https://doi.org/10.5625/lar.2013.29.2.96>.

MACHADO, Alencar Kolinski et al. Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) has anti-inflammatory

potential through NLRP3-inflammasome modulation. **Journal of Functional Foods**, [S. l.], v. 56, p. 364–371, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.03.034>.

MCDONALD, S.; MACFARLANE, N. The mouth, stomach and intestines. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine**, [S. l.], v. 19, n. 3, p. 128–132, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2018.01.003>.

MEI, Xue-Ting; XU, Dong-Hui; XU, Si-Ka; ZHENG, Yan-Ping; XU, Shi-Bo. Zinc(II)–curcumin accelerates the healing of acetic acid-induced chronic gastric ulcers in rats by decreasing oxidative stress and downregulation of matrix metalloproteinase-9. **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 60, n. 23933360, p. 448–454, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.075>.

MEIRELLES, Gabriela de Carvalho; BIANCHI, Sara Elis; SIQUEIRA, Ionara Rodrigues; BASSANI, Valquíria Linck. Phytochemistry and Pharmaceutical Technology Studies on *Monteverdia ilicifolia* (*Maytenus ilicifolia*): a Traditionally Used Medicinal Plant. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43450-022-00311-4>.

MEGHA, R.; FAROOQ, U.; LOPEZ, P. P. Stress-Induced Gastritis. StatPearls [Internet], 2020.

MELLO, Vanessa J.; GOMES, Marco Túlio R.; LEMOS, Fernanda O.; DELFINO, Jose L.; ANDRADE, Silvia P.; LOPES, Miriam T. P.; SALAS, Carlos E. The gastric ulcer protective and healing role of cysteine proteinases from *Carica candamarcensis*. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 237–244, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.06.004>.

MIRANDA MARIZA ABREU; LEMOS, Marivane; KAMILA ALVES COWART; RODENBURG, Douglas L.; MCCHESENEY, James D.; RADWAN, Mohamed M.; CARDOSO, Jacometti; JAIRO KENUPP BASTOS. Gastroprotective activity of the hydroethanolic extract and isolated compounds from the leaves of *Solanum cernuum* Vell. **J Ethnopharmacol**, [S. l.], v. 172, n. 26144696, p. 421–429, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.06.047>.

MOSMANN, Tim. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, [S. l.], v. 65, n. 1-2, p. 55–63, 1983. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4).

MOUSA, Amria M.; EL-SAMMAD, Nermin M.; HASSAN, Sherien K.; MADBOLI, Abd El Nasser A.; HASHIM, Amani N.; MOUSTAFA, Eman S.; BAKRY, Sherien M.; ELSAYED, Elsayed A. Antiulcerogenic effect of *Cuphea ignea* extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 19, n. 1, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2760-9>.

NEWMAN, David J.; CRAGG, Gordon M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, [S. l.], v. 83, n. 3, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>.

OHKAWA, Hiroshi; OHISHI, Nobuko; YAGI, Kunio. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, [S. l.], v. 95, n. 2, p. 351–358, 1979. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3).

OKABE, Susumu; AMAGASE, Kikuko. An Overview of Acetic Acid Ulcer Models—The

History and State of the Art of Peptic Ulcer Research—. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, [S. l.], v. 28, n. 8, p. 1321–1341, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.28.1321>.

OLIVEIRA, Aryane Ribeiro *et al.* Structural and physicochemical properties of freeze-dried açai pulp (*Euterpe oleracea* Mart.). **Food Science and Technology**, [S. l.], v. 40, n. 2, p. 282–289, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/fst.34818>.

OMS. World Health Organization 2018: Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

OPPITZ, Sheila Jacques; GARCIA, Michele Vargas; BRUNO, Rúbia Soares; ZEMOLIN, Cleide Monteiro; BAPTISTA, Bruna Olegário; TURRA, Bárbara Osmarin; BARBISAN, Fernanda; CRUZ, Ivana Beatrice Mânica Da; SILVEIRA, Aron Ferreira Da. Suplementação com açai (*Euterpe Oleracea* Martius) para o tratamento do zumbido crônico: efeitos na percepção, níveis de ansiedade e biomarcadores de metabolismo oxidativo. **CoDAS**, [S. l.], v. 34, n. 4, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20212021076>.

PANDYA, Himani Bhardwaj. Prevalence of Specific *Helicobacter Pylori* CagA, VacA, IceA, UreC Genotypes and its Clinical Relevance in the Patients with Acid-Peptic Diseases. **JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH**, [S. l.], v. 8, n. 28969123, 2017. DOI: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/27812.10457>.

PARK, Jung Uoon; KANG, Ji Hoon; RAHMAN, Md Aziz Abdur; HUSSAIN, Ahtesham; CHO, Jin Sook; LEE, Young Ik. Gastroprotective Effects of Plants Extracts on Gastric Mucosal Injury in Experimental Sprague-Dawley Rats. **BioMed Research International**, [S. l.], v. 2019, n. 30906783, p. 1–11, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/8759708>.

PARK, Lara K.; FRISO, Simonetta; CHOI, Sang-Woon. Nutritional influences on epigenetics and age-related disease. **Proceedings of the Nutrition Society**, [S. l.], v. 71, n. 1, p. 75–83, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0029665111003302>.

PATEL, R. H.; MOHIUDDIN, S. S. Biochemistry, Histamine. StatPearls [Internet], 2020.

PETRUK, Ganna; ILLIANO, Anna; DEL GIUDICE, Rita; RAIOLA, Assunta; AMORESANO, Angela; RIGANO, Maria Manuela; PICCOLI, Renata; MONTI, Daria Maria. Malvidin and cyanidin derivatives from açai fruit (*Euterpe oleracea* Mart.) counteract UV-A-induced oxidative stress in immortalized fibroblasts. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [S. l.], v. 172, n. 28527426, p. 42–51, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.05.013>.

PÉREZ MARTÍN, J. M.; FERNÁNDEZ FREIRE, P.; LABRADOR, V.; HAZEN, M. J. Carbamazepine induces mitotic arrest in mammalian Vero cells. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, [S. l.], v. 637, n. 1-2, p. 124–133, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2007.07.014>.

PISOSCHI, Aurelia Magdalena; POP, Aneta. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 97, p. 55–74, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>.

PONTES, Caroline Bottino *et al.* Increased acute blood flow induced by the aqueous extract of *Euterpe oleracea* Mart. fruit pulp in rats *in vivo* is not related to the direct activation of

endothelial cells. **J Ethnopharmacol**., [S. l.], v. 271, n. 33539952, p. 113885–113885, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113885>.

POLO, C. M.; MORAES, T. M.; PELLIZZON, C. H.; MARQUES, M. O.; ROCHA, L. R. M.; HIRUMA-LIMA, C. A. Gastric Ulcers in Middle-Aged Rats: The Healing Effect of Essential Oil from *Citrus aurantium*L. (Rutaceae). **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 2012, n. 23243451, p. 1–8, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/509451>.

QIU, Lifeng; YAO, Lingya; FANG, Yanfei; WANG, Lan; XUE, Meng; LIN, Zhenghua; CHEN, Shujie; SI, Jianmin. Effect of Cuttlebone on Healing of Indomethacin-Induced Acute Gastric Mucosal Lesions in Rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 2020, n. 3082835, p. 1–8, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/9592608>.

RAJENDRAN, Peramaiyan; NANDAKUMAR, Natarajan; RENGARAJAN, Thamaraiselvan; PALANISWAMI, Rajendran; GNANADHAS, Edwinoliver Nesamony; LAKSHMINARASAIHAH, Uppalapati; GOPAS, Jacob; NISHIGAKI, Ikuo. Antioxidants and human diseases. **Clinica Chimica Acta**, [S. l.], v. 436, p. 332–347, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.06.004>.

RABELO, A. Frutos nativos da Amazônia comercializados nas feiras de Manaus-AM. Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, ed. INPA, 390 p., 2012.

RIOS, Ricardo Vasconcelos *et al.* Mechanisms involved in the gastroprotective activity of esculin on acute gastric lesions in mice. **Chemico-Biological Interactions**, [S. l.], v. 188, n. 1, p. 246–254, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.07.020>.

RUIZ-CRUZ, Saul; CHAPARRO-HERNÁNDEZ, Saraí; HERNÁNDEZ-RUIZ, Karen L.; CIRA-CHÁVEZ, Luis A.; ESTRADA-ALVARADO, María I.; GASSOS ORTEGA, Laura E.; ORNELAS-PAZ, José de Jesús; MATA, Marco A. Lopez. Flavonoids: Important Biocompounds in Food. **Flavonoids - From Biosynthesis to Human Health**, [S. l.], 2017. DOI: <https://doi.org/10.5772/67864>.

ROBERT, A.; NEZAMIS, J. E.; LANCASTER, C.; HANCHAR, A. J. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 77, n. 3, p. 433–443, 1979.

ROOT-BERNSTEIN, RobertScott. TANNIC ACID, SEMIPERMEABLE MEMBRANES, AND BURN TREATMENT. **The Lancet**, [S. l.], v. 320, n. 8308, p. 1168, 1982. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)92832-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)92832-x).

RUPASINGHE, H. P. Vasantha; SEKHON-LOODU, Satvir; MANTSO, Theodora; PANAYIOTIDIS, Mihalis I. Phytochemicals in regulating fatty acid β -oxidation: Potential underlying mechanisms and their involvement in obesity and weight loss. **Pharmacology & Therapeutics**, [S. l.], v. 165, n. 27288729, p. 153–163, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.06.005>.

RUSSO GIAN LUIGI; VASTOLO, Viviana; CICCARELLI, Marco; ALBANO, Luigi; PAOLO EMIDIO MACCHIA; UNGARO, Paola. Dietary polyphenols and chromatin remodeling. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [S. l.], v. 57, n. 12, p. 2589–2599, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1062353>.

SAID, Hyder; KAJI, Izumi; KAUNITZ, Jonathan D. Gastroduodenal mucosal defense mechanisms. **Current Opinion in Gastroenterology**, [S. l.], v. 31, n. 6, p. 486–491, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000211>.

SANTANA, Ana Paula M. *et al.* The nitric oxide donor cis-[Ru(bpy)₂(SO₃)NO](PF₆) increases gastric mucosa protection in mice – Involvement of the soluble guanylate cyclase/KATP pathway. **Nitric Oxide**, [S. l.], v. 45, n. 25681154, p. 35–42, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2015.02.002>.

SARRI, Gino L.; GRIGG, Sam E.; YEOMANS, Neville D. *Helicobacter pylori* and low-dose aspirin ulcer risk: A meta-analysis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, [S. l.], v. 34, n. 3, p. 517–525, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.14539>.

SALAŁA, Maciej; MOSIŃSKA, Paula. Pharmacological Treatment of Peptic Ulcer Disease. **Introduction to Gastrointestinal Diseases Vol. 2**, [S. l.], v. 2, n. 1375, p. 39–51, 2017. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-59885-7_5.

SAM, C.; BORDONI, B. Physiology, Acetylcholine. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.

SANTOS, Flávia Almeida; RAO, Vietla Satyanarayana. Fármacos para o Controle da Acidez Gástrica e Protetores da Mucosa. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**, [S. l.], n. 79086999, p. 645–670, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5151/9788580391893-23>.

SANTOS, F. A., RAO, V. S. Fármacos para o Controle da Acidez Gástrica e Protetores da Mucosa, **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**, p. 645 -670, 2016.

SHAKER, E.; MAHMOUD, H.; MNAA, S. Anti-inflammatory and anti-ulcer activity of the extract from *Alhagi maurorum* (camelthorn). **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 48, n. 10, p. 2785–2790, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.07.007>.

SHAY, H. *et al.* A Simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. **Gastroenterology**, v. 5, p. 43-61, 1945.

SHAKER, E.; MAHMOUD, H.; MNAA, S. Anti-inflammatory and anti-ulcer activity of the extract from *Alhagi maurorum* (camelthorn). **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 48, n. 10, p. 2785–2790, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.07.007>.

SCHUBERT, Mitchell L. Gastric secretion. **Current Opinion in Gastroenterology**, [S. l.], v. 26, n. 6, p. 598–603, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1097/mog.0b013e32833f2010>.

SCHUBERT, Mitchell L. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. **Current opinion in gastroenterology**, United States, v. 33, n. 6, p. 430–438, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000392>.

SCIDA, Serena; RUSSO, Michele; MIRAGLIA, Chiara; LEANDRO, Gioacchino; FRANZONI, Lorella; MESCHI, Tiziana; DE' ANGELIS, Gian Luigi; DI MARIO, Francesco. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and GERD. **Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis**, [S. l.], v. 89, n. 8-S, p. 40–43, 2018. DOI: <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7918>.

SELMİ, Slimen; RTIBI, Kais; GRAMI, Dhekra; SEBAI, Hichem; MARZOUKI, Lamjed. Protective effects of orange (*Citrus sinensis* L.) peel aqueous extract and hesperidin on

oxidative stress and peptic ulcer induced by alcohol in rat. **Lipids in Health and Disease**, [S. l.], v. 16, n. 1, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0546-y>.

SENSOY, Ilkay. A review on the food digestion in the digestive tract and the used *in vitro* models. **Current Research in Food Science**, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 308–319, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2021.04.004>.

SEN, CHANDAN K.; KHANNA, SAVITA; GORDILLO, GAYLE; BAGCHI, DEBASIS; BAGCHI, MANASHI; ROY, SASHWATI. Oxygen, Oxidants, and Antioxidants in Wound Healing. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S. l.], v. 957, n. 1, p. 239–249, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02920.x>.

SHIN, Jai Moo; KIM, Nayoung. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 25–35, 2013. DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.25>.

SHEH, Alexander; FOX, James G. The role of the gastrointestinal microbiome in *Helicobacter pylori* pathogenesis. **Gut Microbes**, [S. l.], v. 4, n. 6, p. 505–531, 2013. DOI: <https://doi.org/10.4161/gmic.26205>.

SIMÕES, Sandra; LOPES, Rui; CAMPOS, Maria Celeste Dias; MARRUZ, Maria João; DA CRUZ, Maria Eugénia Meirinhos; CORVO, Luísa. Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. **Animal Models and Experimental Medicine**, [S. l.], v. 2, n. 31392305, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/ame2.12060>.

SIES, Helmut; JONES, Dean P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, [S. l.], v. 21, n. 32231263, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>.

SIERRA, Desiree; WOOD, Mary; KOLLI, Sneha; FELIPEZ, Lina Maria. Pediatric Gastritis, Gastropathy, and Peptic Ulcer Disease. **Pediatrics in Review**, [S. l.], v. 39, n. 11, p. 542–549, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0234>.

SIES, Helmut. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox Biology**, [S. l.], v. 4, p. 180–183, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>.

SILVA, Dayane Moreira. Effect of allantoin on experimentally induced gastric ulcers: Pathways of gastroprotection. **European Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 821, n. 29277718, p. 68–78, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.12.052>.

SILVA, Marcilene P.; CUNHA, Vania Maria B.; SOUSA, Sérgio Henrique B.; MENEZES, Eduardo G. Ortiz; BEZERRA, Priscila do Nascimento; FARIAS NETO, João T. De; FILHO, Geraldo N. R.; ARAÚJO, Marilena E.; CARVALHO JR., Raul N. De. Supercritical CO₂ extraction of lyophilized Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) pulp oil from three municipalities in the state of Pará, Brazil. **Journal of CO₂ Utilization**, [S. l.], v. 31, p. 226–234, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcou.2019.03.019>.

SYAM, Ari Fahrial; SADIKIN, Mohammad; WANANDI, Septelia Inawati; RANI, Abdul Aziz. Molecular mechanism on healing process of peptic ulcer. **Acta Medica Indonesiana**, [S. l.], v. 41, n. 2, p. 95–98, 2009.

SINGH, Devendra Pratap; BORSE, Swapnil P.; NIVSARKAR, Manish. Co-administration of

quercetin with pantoprazole sodium prevents NSAID-induced severe gastroenteropathic damage efficiently: Evidence from a preclinical study in rats. **Experimental and Toxicologic Pathology**, [S. l.], v. 69, n. 1, p. 17–26, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2016.10.004>.

SOUZA, Luan Kelves M. *et al.* Diminazene aceturate, an angiotensin-converting enzyme II activator, prevents gastric mucosal damage in mice: Role of the angiotensin-(1–7)/Mas receptor axis. **Biochemical Pharmacology**, [S. l.], v. 112, n. 27241079, p. 50–59, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.05.010>.

SOUZA-MONTEIRO, José Rogerio *et al.* Anticonvulsant properties of *Euterpe oleracea* in mice. **Neurochemistry International**, [S. l.], v. 90, n. 26142570, p. 20–27, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.06.014>.

SUDO, Roberto T.; NETO, Miguel L.; MONTEIRO, Carlos E. S.; AMARAL, Rachel V.; RESENDE, Ângela C.; SOUZA, Pergentino J. C.; ZAPATA-SUDO, Gisele; MOURA, Roberto S. Antinociceptive effects of hydroalcoholic extract from *Euterpe oleracea* Mart. (Açaí) in a rodent model of acute and neuropathic pain. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 15, n. 1, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0724-2>.

SQUIRE, John M.; GUERREIRO, Miguel J.; SIDEBOTHAM, Ramon L.; REIS, Celso A.; WISEMAN, Julian; LUTHER, Pradeep K. Quantitative MUC5AC and MUC6 mucin estimations in gastric mucus by a least-squares minimization method. **Analytical biochemistry (Print)**, [S. l.], v. 439, n. 2, p. 204–211, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2013.04.013>.

SVERDÉN, Emma; BRUSSELAERS, Nele; WAHLIN, Karl; LAGERGREN, Jesper. Time latencies of *Helicobacter pylori* eradication after peptic ulcer and risk of recurrent ulcer, ulcer adverse events, and gastric cancer: a population-based cohort study. **Gastrointestinal Endoscopy**, [S. l.], v. 88, n. 2, p. 242-250.e1, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.11.035>.

TAKEUCHI, K. Gastric cytoprotection by prostaglandin E₂ and prostacyclin: relationship to EP1 and IP receptors. **Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society**, [S. l.], v. 65, n. 1, p. 3–14, 2014.

TAKEUCHI, Koji; TETSUYA YASUHIRO; ASADA, Yoko; YASUNARI SUGAWA. Role of Nitric Oxide in Pathogenesis of Aspirin-Induced Gastric Mucosal Damage in Rats. **Digestion**, [S. l.], v. 59, n. 4, p. 298–307, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1159/000007506>.

TAKEUCHI, Koji; AMAGASE, Kikuko. Roles of Cyclooxygenase, Prostaglandin E₂ and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract. **Current Pharmaceutical Design**, [S. l.], v. 24, n. 18, p. 2002–2011, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612824666180629111227>.

TARNAWSKI, Andrzej S.; AHLUWALIA, Amrita. The Critical Role of Growth Factors in Gastric Ulcer Healing: The Cellular and Molecular Mechanisms and Potential Clinical Implications. **Cells**, [S. l.], v. 10, n. 8, p. 1964, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10081964>.

TIETZE, Frank. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: Applications to mammalian blood and other tissues. **Analytical Biochemistry**, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 502–522, 1969. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(69\)90064-5](https://doi.org/10.1016/0003-2697(69)90064-5).

TEIXEIRA-COSTA BARBARA ELISABETH; WILLIAN HERMOGENES FERREIRA; GOYCOOLEA, Francisco M.; MURRAY, Brent S.; ANDRADE, Cristina T. Improved Antioxidant and Mechanical Properties of Food Packaging Films Based on Chitosan/Deep Eutectic Solvent, Containing Açaí-Filled Microcapsules. **Molecules**, [S. l.], v. 28, n. 3, p. 1507–1507, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28031507>.

TULASSAY, Zsolt; HERSZÉNYI, László. RETRACTED: Gastric mucosal defense and cytoprotection. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, [S. l.], v. 24, n. 2, p. 99–108, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.02.006>.

THOMSON, Alan BR. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. **World Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 16, n. 19, p. 2323, 2010. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i19.2323>.

VAEZI, Michael F.; YANG, Yu-Xiao; HOWDEN, Colin W. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 153, n. 1, p. 35–48, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.047>.

VASCONCELOS, P. C. P.; ANDREO, M. A.; VILEGAS, W.; HIRUMA-LIMA, C. A.; PELLIZZON, C. H. Effect of Mouriri pusa tannins and flavonoids on prevention and treatment against experimental gastric ulcer. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 131, n. 1, p. 146–153, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.06.017>.

VICTÓRIO, Cristiane Pimentel *et al.* Effects of Supplemental UV-A on the Development, Anatomy and Metabolite Production of *Phyllanthus tenellus* Cultured *In Vitro*. **Photochemistry and Photobiology**, [S. l.], v. 87, n. 3, p. 685–689, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2011.00905.x>.

WALLACE, John L. Nitric oxide in the gastrointestinal tract: opportunities for drug development. **British Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 176, n. 2, p. 147–154, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.14527>.

WALDUM, Helge L.; REHFELD, Jens F. Gastric cancer and gastrin: on the interaction of *Helicobacter pylori* gastritis and acid inhibitory induced hypergastrinemia. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 54, n. 9, p. 1118–1123, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1663446>.

WHEELER, Conrad R.; SALZMAN, Jhaine A.; ELSAYED, Nabil M.; OMAJE, Stanley T.; KORTE, Don W. Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase activity. **Analytical Biochemistry**, [S. l.], v. 184, n. 2, p. 193–199, 1990. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(90\)90668-y](https://doi.org/10.1016/0003-2697(90)90668-y).

WOOLF, A.; REHMAN, R. B.; ROSE, R. Gastric Ulcer. StatPearls ed. Treasure Island: Publishing; 2022.

YAMAGUCHI, Klenicy Kazumy de Lima *et al.* Amazon acai: Chemistry and biological activities: A review. **Food Chemistry**, [S. l.], v. 179, n. 25722148, p. 137–151, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.01.055>.

YANDRAPU, Harathi; SAROSIEK, Jerzy. Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. **Current Gastroenterology Reports**, [S. l.], v. 17, n. 6, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0452-2>.

YANG, Dong Joo et al. Gallic Acid Promotes Wound Healing in Normal and Hyperglucidic Conditions. **Molecules**, v. 21, n. 7, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21070899>.

YEGEN, Berrak C. Lifestyle and Peptic Ulcer Disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, n. 18, p. 2034–2040, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612824666180510092303>.

YOUS F.; D. ATMANI-KILANI; N. DEBBACHE-BENAIIDA; N. CHERAFT; S. SEBAIHI; N. SAIDENE; M. BENLOUKIL; D. ATMANI. Anti-ulcerogenic and proton pump (H⁺, K⁺ ATPase) inhibitory activity of *Clematis flammula* L. extract. **South African Journal of Botany**, [S. l.], v. 119, p. 390–399, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.09.036>.

YU, M.; TANG, Y.; GUO, M.; ZHANG, Q.; SAIF, Y.M. Characterization of a small round virus associated with the poult enteritis and mortality syndrome. *Avian Diseases*, v.44, n.3, p.600-610, jul-sept. 2000.

ZHOU, Dan; YANG, Qian; TIAN, Tian; CHANG, Ying; LI, Yao; DUAN, Linrui; LI, Hua; WANG, Siwang. Gastroprotective effect of gallic acid against ethanol-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the Nrf2/HO-1 signaling and anti-apoptosis role. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 126, n. 32179202, p. 110075–110075, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110075>.

ZHANG, Chen; GAO, Fei; GAN, Shuai; HE, Yanan; CHEN, Zhejie; LIU, Xiaowei; FU, Chaomei; QU, Yan; ZHANG, Jinming. Chemical characterization and gastroprotective effect of an isolated polysaccharide fraction from *Bletilla striata* against ethanol-induced acute gastric ulcer. **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 131, n. 31158404, p. 110539, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.05.047>.

8. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO/ACEITE DE ARTIGO CIENTÍFICO

15/04/2024, 18:00

E-mail de Universidade Federal do Pará - Food Science & Nutrition - Decision on Manuscript ID FSN3-2023-09-2020.R1 [e...



KEYLA RODRIGUES DE SOUZA <keyla.souza@icb.ufpa.br>

Food Science & Nutrition - Decision on Manuscript ID FSN3-2023-09-2020.R1

[email ref: DL-RW-1-a]

1 mensagem

WOA Admin <onbehalf@manuscriptcentral.com>

30 de março de 2024 às 18:54

Responder a: foodsci@wiley.com

Para: vini.cfhm@gmail.com, yago.goncalves.pereira@ics.ufpa.br, allane.paz@ics.ufpa.br, keyla.souza@icb.ufpa.br, marciaf@ufpa.br, patrick.monteiro@icb.ufpa.br, avsantos@ufpa.br, hamoy@ufpa.br, mgfmedeiros@ufpi.edu.br, iolandasouzadocarmo@outlook.com, maedu.24@hotmail.com, limaneto5@gmail.com, vanessajoia@ufpa.br

30-Mar-2024

Dear Dr. de Mello:

I am delighted to inform you that your manuscript # FSN3-2023-09-2020.R1 entitled "Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Lippia origanoides* Kunth in diabetic rats" has been found to be worthy of publication in Food Science & Nutrition.

Please note, however, that final acceptance of your manuscript is contingent on submission of a clean, production-ready manuscript, along with tables in the proper format and figures with the correct resolution for publication.

Your most recently uploaded manuscript files are currently being examined; if adjustments are required we will contact you shortly with more details and guidance on how to upload your files.

Once you receive our format instructions, please upload your production-ready files WITHIN 5 BUSINESS DAYS.

Your article cannot be published until the publisher has received the appropriate signed license agreement. Once your article has been received by Wiley for production the corresponding author will receive an email from Wiley's Author Services system which will ask them to log in and will present them with the appropriate license for completion.

Payment of the Open Access Article Publication Fee:

All articles published in Food Science & Nutrition are fully open access: immediately and freely available to read, download and share. Food Science & Nutrition charges a publication fee to cover the publication costs. The corresponding author for this manuscript should have already received a quote with the estimated article publication fee; please let me know if this has not been received. Once your accepted paper is passed to production, the corresponding author will soon receive an e-mail inviting registration with or log in to the Wiley-Blackwell Author Services site (<http://authorservices.wiley.com/bauthor>), where the publication fee can be paid by credit card or an invoice or proforma can be requested. Payment of the publication charge must be received before the article will be published online.

If your paper contains Supporting Information:

Materials submitted as Supporting Information are authorized for publication alongside the online version of the accepted paper. No further Supporting Information can be submitted after acceptance. It is the responsibility of the authors to supply any necessary permissions to the editorial office.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of Food Science & Nutrition, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Dr. Y. Martin Lo
Editor in Chief, Food Science & Nutrition
martin@biointellipro.com

Associate Editor Comments to Author:

Associate Editor
Comments to the Author:
(There are no comments.)

P.S. – You can help your research get the attention it deserves! Wiley Editing Services offers professional video abstract and infographic creation to help you promote your research at www.wileyauthors.com/eeo/promotion. And,

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=d54627386d&view=pt&search=all&permthid=thread-f:1794989830924163904&simpl=msg-f:1794989830924...> 1/2

Food Science & Nutrition

Preview

From: foodsci@wiley.com

To: vanessajoia@ufpa.br

CC:

Subject: Manuscript Accepted - Updates Approved FSN3-2023-09-2020.R1 [email ref: ENR-AW-1-e]

Body: 02-Apr-2024

Dear Dr. de Mello:

Manuscript id: FSN3-2023-09-2020.R1

The final files that you submitted have been checked and have been found to be suitable for publication.

Your manuscript is now officially accepted for publication in Food Science & Nutrition, and your files will be forwarded to the publisher shortly.

Sincerely,
Food Science & Nutrition Editorial Office

Date Sent: n/a

 Close Window

9. MATERIAL SUPLEMENAR

Tabela de avaliação de úlceras gástricas, pontuação para Índice de Ulceração (IU)

GRUPO	COR (MUCOSA)	PREGAS (MUCOSA)	PRESENÇA DE PETÉQUIA			PRESENÇA DE EDEMA			PRESENÇA DE HEMORRAGIA			PERDA DE MUCO			MEDIDA DA ÚLCERA		Nº DE ÚLCERAS	ÍNDICE DE ULCERAÇÃO
			L 1	M 2	I 3	L 1	M 2	I 3	L 1	M 2	I 3	L 1	M 2	I 3	>1mm	<1mm*		
	H=1 D= 1	S/perda= 0 C/perda=1																

H = Mucosa Hiperêmica

D = Mucosa Descolorida

I = Intensa, M = Média e L = Leve

* As úlceras maiores que 1mm são quantificadas e suas dimensões são somadas no Índice de Ulceração (IU), já as que apresentam valor menor ou igual a 1mm recebem o valor de 1, somado ao IU.

APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)



UFPA
Universidade Federal do Pará

**Comissão de Ética no
Uso de Animais**

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada " AVALIAR O EFEITO CITOPROTETOR E CICATRIZANTE GÁSTRICO DO EXTRATO PADRONIZADO DE EUTERPE OLERACEA. ", protocolada sob o CEUA nº 6583271022 (ID 002187), sob a responsabilidade de **Vanessa Joia de Mello e equipe; keyla Rodrigues de Souza** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprova**da pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Pará (CEUA/UFPA) na reunião de 30/03/2023.

We certify that the proposal "TO EVALUATE THE CYTOPROTECTIVE AND GASTRIC HEALING EFFECT OF THE STANDARDIZED EXTRACT OF EUTERPE OLERACEA. ", utilizing 195 Heterogenics rats (195 males), protocol number CEUA 6583271022 (ID 002187), under the responsibility of **Vanessa Joia de Mello and team; keyla Rodrigues de Souza** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Para (CEUA/UFPA) in the meeting of 03/30/2023.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **04/2023** a **04/2024** Área: **Farmacologia**

Origem: **Biotério da SACPA - Instituto Evandro Chagas**

Espécie: **Ratos heterogênicos**

sexo: **Machos**

idade: **60 a 120 dias**

N: **195**

Linhagem: **wistar**

Peso: **180 a 200 g**

Local do experimento: Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais (ICB-UFPA) Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Federal do Pará (LAC-UFPA)

Belém, 10 de abril de 2024

Prof. Dra. Barbarella de Matos Macchi
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Pará

Prof. Dr. James Tony Lee
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Pará



UFPA
Universidade Federal do Pará

Comissão de Ética no
Uso de Animais

Belém, 03 de agosto de 2023

CEUA N [6583271022](#)

(ID 001437)

Ilmo(a). Sr(a).
Responsável: Vanessa Joia De Mello
Área: Farmacologia

Título da proposta: " AVALIAR O EFEITO CITOPROTETOR E CICATRIZANTE GÁSTRICO DO EXTRATO PADRONIZADO DE EUTERPE OLERACEA. ".

CERTIFICADO (Emenda versão de 03/agosto/2023)

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Pará, no cumprimento das suas atribuições, analisou e **APROVOU** a Emenda (versão de 03/agosto/2023) da proposta acima referenciada.

Resumo apresentado pelo pesquisador: "O projeto inicialmente solicitou machos e fêmeas. Solicito a mudança para um sexo único, totalizando apenas animais Fêmeas (180-210 g -8 semanas aproximadamente 60 dias).".

Comentário da CEUA: *Favorável, tendo em vista que não haverá alteração no número de animais ou outras alterações que impliquem em sofrimentos adicionais.*

Profa. Dra. Barbarella de Matos Macchi
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Pará

Prof. Dr. James Tony Lee
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Pará