



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

LETÍCIA DE SOUZA RAMOS

EFEITO GASTROPROTETOR DAS PARTES AÉREAS DO EXTRATO
AQUOSO DA *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze EM CAMUNDONGOS

SÃO CRISTOVÃO

2024

LETÍCIA DE SOUZA RAMOS

**EFEITO GASTROPROTETOR DAS PARTES AÉREAS DO EXTRATO
AQUOSO DA *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze EM CAMUNDONGOS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Enilton A. Camargo

SÃO CRISTOVÃO

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

R175e Ramos, Leticia de Souza
Efeito gastroprotetor das partes aéreas do extrato aquoso da
Mesosphaerum pectinatum (L.) Kuntze em camundongos / Leticia
de Souza Ramos ; orientador Enilton A. Camargo. – São
Cristóvão, SE, 2024.
79 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências Fisiológicas) –
Universidade Federal de Sergipe, 2024.

1. Mucosa gástrica. 2. Úlceras. 3. Plantas medicinais. I.
Camargo, Enilton A., orient. II. Título.

CDU 616.33-002:615.322

LETÍCIA DE SOUZA RAMOS

**EFEITO GASTROPROTETOR DAS PARTES AÉREAS EXTRATO AQUOSO
DA *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze EM CAMUNDONGOS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Enilton A. Camargo

Orientador: Prof^o Dr^o Enilton A. Camargo
Universidade Federal de Sergipe

1^a Examinadora: Prof^a Dr^a Patrícia Rodrigues Marques de Souza
Universidade Federal de Sergipe

2^a Examinadora: Prof^a Dr^o Janylle Nunes de Souza Ferro
Universidade Federal de Alagoas

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a Deus, por ter sido meu alicerce ao longo dessa caminhada; aos meus pais, que tenho como exemplo de dedicação; a minha irmã, pelo incentivo diário e por estar comigo sempre. E aos meus avós, por todo cuidado e proteção. Eu amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Na vida precisamos de pessoas para tornar a caminhada mais leve e acredito que nada acontece por acaso, existe um tempo certo para que as coisas aconteçam e sem a permissão de Deus, nada disso estaria acontecendo. Não poderia deixar de expressar minha gratidão a todos àqueles que fazem parte da minha vida e ajudaram diretamente, e indiretamente.

Agradeço primeiramente a Deus por ser tão presente em minha vida, por ter sido meu alicerce e cuidar tão bem de mim. “Porque Dele, por Ele, e para Ele, são todas as coisas! A Ele seja a glória eternamente!” Romanos 11:36.

Aos meus pais, Ancelmo e Diana, por todo apoio, dedicação e cuidado. Pai, muito obrigada por tudo que já fez e continua fazendo, o senhor é o meu grande exemplo de determinação e generosidade. Mãe, obrigada por toda preocupação, por não medir esforços para me fazer feliz e por estar comigo em todos os momentos. Sou muito grata pela vida de vocês, por tudo que abdicaram em prol da minha educação e por vibrarem a cada conquista.

À minha irmã, Larissa, por toda atenção, cuidado, cumplicidade e por vibrar a cada conquista. Agradeço imensamente por toda paciência que teve comigo em momentos estressantes e por ter me apoiado.

À minha família, em especial meus avós maternos, Maria de Fátima (em memória) e Francisco por terem cuidado tão bem de mim desde a infância. Vovó, sinto tanta a sua falta, mas sei que onde quer que esteja sente orgulho do ser humano e profissional que me tornei. Aos meus primos, em especial Gabriel e Daniel, por vibrarem a cada conquista e por sempre me estimularem apesar da distância.

Aos amigos que sempre estiveram ao meu lado e sempre torceram por mim, Eduarda Karolyne, Sinval Neto, Luiz Felipe, Kauanny Câmara, Vinícius Ramos, Natasha, Layza, André e Lívia. Grata pela vida de vocês e pela nossa amizade.

Ao meu orientador, Prof^o Dr^o Enilton Camargo, por ter me recebido de braços aberto desde o primeiro momento e ter acreditado em meu potencial.

Por todo conhecimento compartilhado e todo puxão de orelha da forma mais carinhosa que já vi. Admiro-o muito como pessoa e como profissional. Obrigada por trazer leveza nessa trajetória tão árdua, o senhor é um exemplo de dedicação e amor a pesquisa.

Ao prof^o Dr^o Marcelo Cavalcante e Saulo, pelo auxílio e ajuda na preparação do extrato.

Aos membros da banca examinadora de qualificação, prof^a Dr^a Patrícia Souza, prof^o Dr^o Auderlan Mendonça e prof^a Dr^a Jéssica Dantas, pelas avaliações e sugestões emitidas.

Aos meus amigos do LAFAPI, por toda ajuda nos experimentos e análises, como também por cada experiência. Em especial, Aline, Rodrigo, Erica e Adenilson, por cada conselho, ombro amigo e palavra de incentivo.

Ao meu professor e amigo, prof^o Dr^o Alan Oliveira, por toda ajuda desde o início até os dias atuais, pelo incentivo, amizade e conselhos. Te admiro muito e sei o quanto se orgulha por cada etapa alcançada. Você é muito especial para mim e sou grata por tudo.

A minha amiga, Laíza Bianco, saiba que nunca terei palavras o suficiente para expressar minha gratidão por tudo que fez durante esses dois anos para me ajudar. Obrigada pela paciência e todo suporte nos experimentos, por muitas das vezes me ver chorar e incentivar a correr atrás pois tudo daria certo. E deu.

Agradeço a Universidade Federal de Sergipe por ter me acolhido e pela oportunidade de realizar o mestrado.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas e toda sua equipe por toda ajuda.

À CAPES pela concessão da bolsa.

Aos animais que foram essenciais para realização desse projeto e que de certa forma doaram suas vidas.

Por fim, sinto-me eternamente grata por todo conhecimento adquirido e por todos àqueles que fizeram parte dessa jornada.

EPÍGRAFE

“Sejam fortes e corajosos. Não tenham medo nem fiquem apavorados por causa deles, pois o Senhor, o seu Deus, vai com vocês; nunca os deixará, nunca os abandonará.”

(Deuteronômio 31:6)

RESUMO

EFEITO GASTROPROTETOR DAS PARTES AÉREAS DO EXTRATO AQUOSO DA *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze EM CAMUNDONGOS. Letícia de Souza Ramos. Aracaju, 2023.

A úlcera gástrica é caracterizada por lesões na mucosa gástrica. Para seu tratamento utilizam-se fármacos que não são totalmente eficazes e seu uso prolongado pode causar sérias reações adversas. As plantas representam uma alternativa eficaz para o tratamento de várias doenças e a *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze, que é muito conhecida no nordeste brasileiro como "canudinho" ou "sambacaitá", é utilizada popularmente na forma de chás, para dor, cicatrização de feridas, inflamação e problemas gástrico. Assim, o presente trabalho teve como objetivo investigar a ação gastroprotetora do extrato aquoso da *M. pectinatum* (EAMP) em camundongos e os possíveis mecanismos envolvidos na gastroproteção. Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Animal da UFS nº (4058270622), foram utilizados camundongos Swiss machos, o modelo de úlcera induzida por etanol acidificado (etanol a 60%/HCl a 0,3 mol/L) foi utilizado para avaliar o efeito gastroprotetor do EAMP (25, 50 e 100 mg/kg, v.o.), como também avaliar a atividade de mieloperoxidase e concentrações de fator de necrose tumoral (TNF)- α , e interleucinas (IL)-1 β e 6 no tecido gástrico. Ainda, investigou-se a participação de compostos sulfidrílicos não proteicos (NP-SH), óxido nítrico (NO) e canais para K⁺ sensíveis ao ATP (K_{ATP}). O pré-tratamento com EAMP (25, 50 e 100 mg/kg) reduziu significativamente a área de lesão gástrica induzida pelo etanol acidificado, como também reduziu a atividade da mieloperoxidase no tecido gástrico. Além disso, a indução com etanol acidificado não alterou a concentração de TNF- α e IL-1 β , mas aumentou a concentração de IL-6 (p<0,001) em relação ao tecido não ulcerado. O pré-tratamento com EAMP (50 mg/kg) diminuiu a concentração desta citocina no tecido gástrico (p<0,001). O pré-tratamento com o bloqueador dos NP-SH (N-etilmaleimida, 10 mg/kg, i.p.) inibiu a resposta gastroprotetora causada pelo EAMP (50 mg/kg; p<0,001), mas isso não ocorreu mediante os pré-tratamentos com um bloqueador de K_{ATP} (glibenclamida, 10 mg/kg, i.p.) e um inibidor das óxido nítrico sintases (L-NAME, 70 mg/kg). Estes resultados fornecem evidências de que o EAMP exerce ação gastroprotetora em camundongos por diminuir a resposta inflamatória e com a participação de NP-SH. Experimentos adicionais deverão contribuir para o melhor entendimento das ações deste extrato.

Palavras-chave: Mucosa gástrica; úlcera; plantas medicinais; *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze;

ABSTRACT

Gastroprotective effect of the aerial parts of the aqueous extract of *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze in mice. Leticia de Souza Ramos. Aracaju, 2023.

Gastric ulcer is characterized by lesions in the gastric mucosa. The drugs used for its treatment are not entirely effective and their prolonged use can cause serious adverse reactions. Plants represent an effective alternative for the treatment of various diseases, and *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze, which is well known in the Brazilian Northeast as "canudinho" or "sambacaitá," is popularly used in the form of teas for pain relief, wound healing, inflammation, and gastric problems. Thus, the present study aimed to investigate the gastroprotective action of the aqueous extract of *M. pectinatum* (EAMP) in mice and the possible mechanisms involved in gastroprotection. After approval from the UFS Animal Research Ethics Committee (No. 4058270622), male Swiss mice were submitted to the model of ethanol-induced ulcer (ethanol at 60%/HCl at 0.3 mol/L) to assess the gastroprotective effect of EAMP (25, 50, and 100 mg/kg, orally), as well as to evaluate the activity of myeloperoxidase and concentrations of tumor necrosis factor (TNF)- α , and interleukins (IL)-1 β and 6 in gastric tissue. Additionally, the involvement of non-protein sulfhydryl compounds (NP-SH), nitric oxide (NO), and ATP-sensitive K⁺ channels (KATP) was investigated. Pretreatment with EAMP (25, 50, and 100 mg/kg) significantly reduced the area of gastric lesions induced by acidified ethanol, as well as reducing the activity of myeloperoxidase in gastric tissue. Furthermore, the induction with acidified ethanol did not alter the concentration of TNF- α and IL-1 β but increased the concentration of IL-6 ($p < 0.001$) compared to non-ulcerated tissue. Pretreatment with EAMP (50 mg/kg) decreased the concentration of IL-6 in gastric tissue ($p < 0.001$). Pretreatment with the NP-SH blocker (N-ethylmaleimide, 10 mg/kg, i.p.) inhibited the gastroprotective response caused by EAMP (50 mg/kg; $p < 0.001$), but this did not occur with pretreatments with a KATP blocker (glibenclamide, 10 mg/kg, i.p.) and an inhibitor of nitric oxide synthases (L-NAME, 70 mg/kg). These results prove that EAMP exerts gastroprotective action in mice by reducing inflammatory response and involving NP-SH. Additional experiments should contribute to a better understanding of the actions of this extract.

Keywords: Gastric mucosa; ulcer; medicinal plants; *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze.

RESUMO VOLTADO PARA SOCIEDADE

EFEITO GASTROPROTETOR DO EXTRATO AQUOSO DA *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze EM CAMUNDONGOS. Leticia de Souza Ramos. Aracaju, 2023.

Canudinho ou sambacaitá é uma planta conhecida em Sergipe e em outros estados do Nordeste. Seu nome científico é *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze e a população usa o chá dessa planta para tratar inflamação, dor e problemas de estômago. Como muita gente sofre com problemas de estômago, porque tem úlceras ou refluxo, consideramos importante testar em animais de laboratório (camundongos) se o canudinho pode proteger o estômago contra lesão causada por álcool. Vale lembrar que o uso de álcool está relacionado a problemas de estômago. Usamos o extrato aquoso das partes aéreas do canudinho, ou seja, tudo da planta menos a raiz. O extrato aquoso foi usado por ser, em laboratório, muito parecido com o chá que as pessoas utilizam. Primeiro, alguns camundongos receberam o extrato aquoso do canudinho e outros receberam um tratamento com água. Depois de 1 hora todos receberam uma dose de álcool (etanol) acidificado. Depois de mais 1 hora e de anestésiar e eutanasiar corretamente os animais, seu estômago foi retirado para observar o tamanho das lesões. Assim, essas lesões e a inflamação no estômago foram medidas. Todos os experimentos seguiram as leis sobre o uso de animais na pesquisa e foram aprovados antes de seu início pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da UFS. Os experimentos mostraram que o tratamento com o extrato protegeu o estômago dos camundongos da lesão pelo álcool e ainda reduziu os sinais de inflamação. Na sequência procuramos entender como o extrato melhorava o estômago dos camundongos. Descobrimos que a ação protetora do extrato tem a ver com o aumento de substâncias do próprio organismo que protegem o estômago (conhecidas como compostos sulfidrílicos). Estas substâncias normalmente ajudam o estômago a se proteger de fatores que causam as lesões. Vai ser preciso mais testes para entender completamente o efeito do extrato aquoso do canudinho, mas esses resultados já nos mostram que ele pode ter efeito protetor no estômago.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatório não esteroidais
AMP_c	Adenosina monofosfato cíclico
CEPA	Comitê de Ética em Pesquisa Animal
COX	Ciclo-oxigenase
EAMP	Extrato aquoso da <i>M. pectinatum</i>
EROs	Espécie reativa de oxigênio
ECL	Células tipo enterocromafins
EP3	Receptores para prostaglandinas
GMP_c	Guanosina monofosfato cíclico
GPX	Sistema nervoso entérico
GRP	Peptídeo liberador de gastrina
HCl	Ácido clorídrico
H₂S	Sulfeto de hidrogênio
IBPs	Inibidores de bomba de prótons
i.p.	Intraperitoneal
KATP	Canais de potássio sensíveis ao ATP
L-NAME	N-nitro-L-arginina metil éster
NEM	N-etilmaleimida
NP-SH	Compostos sulfidrílicos não proteicos
NO	Óxido nítrico
PAG	DL-Propargilglicina
PG	Prostaglandina
SNE	Sistema nervoso entérico
SOD	Superóxido dismutase
v.o.	Via oral

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estômago humano.....	17
Figura 2: Representação histológica do estômago.....	18
Figura 3: Componentes celulares que controlam a secreção de ácido gástrico	20
Figura 4: <i>Mesosphaerum pectinatum</i> (L) Kuntze. Fonte: Google imagens.....	27
Figura 5: Linha do tempo contendo as etapas envolvidas nos experimentos de úlcera induzida por etanol. EAMP: extrato aquoso da <i>Mesosphaerum pectinatum</i>	32
Figura 6: Linha do tempo demonstrativa das etapas envolvidas nos experimentos para avaliação de mecanismos de ação para o extrato aquoso de <i>M. pectinatum</i> (EAMP) em úlcera induzida por etanol acidificado.....	34
Figura 6: O pré-tratamento com o extrato aquoso da <i>M. pectinatum</i> (EAMP) diminui a lesão gástrica induzida por etanol acidificado.....	35
Figura 7: Imagens representativas das mucosas gástricas obtidas nos experimentos conduzidos em modelo de lesão gástrica induzida por etanol acidificado.....	36
Figura 8: O pré-tratamento com o extrato aquoso da <i>M. pectinatum</i> (EAMP) diminuiu a atividade de MPO no tecido gástrico de animais que receberam etanol acidificado.....	37
Figura 9: O pré-tratamento com o extrato aquoso da <i>M. pectinatum</i> (EAMP) não altera as concentrações do fator de necrose tumoral (TNF)- α no tecido gástrico de animais que receberam etanol acidificado.....	38
Figura 10: O pré-tratamento com o extrato aquoso da <i>M. pectinatum</i> (EAMP) não altera as concentrações de interleucina (IL)-1 β no tecido gástrico de animais que	

receberam etanol
acidificado..... 39

Figura 11: O pré-tratamento com o extrato aquoso da *M. pectinatum* (EAMP) diminui as concentrações de interleucina (IL)-6 no tecido gástrico de animais que

receberam etanol
acidificado..... 40

Figura 12: Participação dos grupamentos sulfidrílicos não proteicos no efeito gastroprotetor do extrato aquoso da *M. pectinatum* (EAMP)..... 41

Figura 13: A inibição das sintases de óxido nítrico não altera o efeito gastroprotetor do extrato aquoso da *M. pectinatum* (EAMP)..... 42

Figura 15: Envolvimento dos canais para potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}) no efeito gastroprotetor do extrato aquoso da *M. pectinatum* (EAMP)..... 43

Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1. ETIOLOGIA DA ÚLCERA GÁSTRICA.....	15
2.2. O ESTÔMAGO E A FISILOGIA DA SECREÇÃO GÁSTRICA	17
2.3. FATORES PROTETORES DA MUCOSA GÁSTRICA	22
2.4. CITOCINAS RELACIONADAS A RESPOSTA INFLAMATÓRIA NO ESTÔMAGO.....	24
2.5. FARMACOTERAPIA NA ÚLCERA GÁSTRICA	26
2.6. <i>M. pectinatum</i> (L.) Kuntze: USOS POPULARES A AÇÕES FARMACOLÓGICAS	27
3. OBJETIVOS	29
3.1. Objetivo geral.....	29
3.2. Objetivos Específicos	29
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	29
4.1. Planta (coleta e identificação)	29
4.2. Preparação do extrato aquoso	30
4.3. Animais	30
4.4. Avaliação do Efeito Gastroprotetor da <i>M. pectinatum</i> no modelo de úlcera aguda induzida por etanol acidificado	30
4.5. Avaliação da atividade da mieloperoxidase.....	31
4.6. Dosagem de citocinas	32
4.7. Investigação de mecanismos de gastroproteção do EAMP em úlceras gástricas induzidas por etanol acidificado.....	32
4.7.1. Avaliação do envolvimento dos grupamentos NP-SH no efeito gastroprotetor do EAMP	32
4.7.2. Avaliação da participação do óxido nítrico no efeito gastroprotetor do EAMP	33

4.7.3. Avaliação da participação dos canais para potássio dependentes de ATP (K_{ATP}) no efeito gastroprotetor do EAMP	33
4.8. Análise estatística	34
5. RESULTADOS	34
5.1. Efeito gastroprotetor do EAMP em úlceras gástricas induzidas por etanol acidificado em camundongo	34
5.2. Efeito do pré-tratamento com EAMP na atividade da mieloperoxidase na mucosa gástrica	36
5.3. Efeito do EAMP na produção de citocinas no tecido gástrico	37
5.4. Envolvimento dos grupamentos sulfidrílicos não proteicos no efeito protetor do EAMP em úlcera induzida por etanol acidificado	40
5.5. Efeito da inibição da formação de óxido nítrico (NO) na gastroproteção causada pelo EAMP em úlcera induzida por etanol acidificado	42
5.6. Efeito do bloqueio dos K_{ATP} na ação gastroprotetora do EAMP em úlcera induzida por etanol acidificado	43
6. DISCUSSÃO	44
7. CONCLUSÃO	49
8. REFERÊNCIAS	50

1. INTRODUÇÃO

A úlcera gástrica é considerada uma doença gastrointestinal que afeta mais de 10% da população mundial. É caracterizada por lesões na mucosa gástrica e pode levar a complicações deletérias ao organismo e até a morte (Lanas; Chan, 2017). A fisiopatologia da úlcera gástrica ainda não foi totalmente elucidada, porém é amplamente aceita a teoria de que o desequilíbrio entre fatores protetores da mucosa gástrica (muco, bicarbonato, prostaglandinas, óxido nítrico e compostos sulfidrílicos, glutathione e as enzimas antioxidantes) e os fatores agressores endógenos (grande quantidade de ácido e pepsina) ou exógenos (álcool, cafeína, tabaco, infecção por *Helicobacter pylori*, ingestão de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)), para desenvolver a úlcera gástrica (Charitos *et al.*, 2022; Dutta *et al.*, 2021; Xiao *et al.*, 2021).

A estratégia terapêutica para a úlcera gástrica é baseada no alívio da dor, redução da acidez estomacal e no fortalecimento da barreira da mucosa gástrica (Lombardo, 2021). Fármacos inibidores da secreção ácida, como a cimetidina (antagonista dos receptores H₂) e omeprazol (inibidor da bomba de prótons) são amplamente usados, porém esses fármacos não são totalmente eficazes e seu uso prolongado pode causar sérias reações adversas; por exemplo o uso prolongado do omeprazol pode levar a deficiência da vitamina B12 e risco aumentado de câncer gástrico (Kamada *et al.*, 2021; Whitman; O'neil, 2018).

Os produtos naturais representam uma alternativa eficaz para os tratamentos de várias doenças e se destacam pelo papel importante que vem desempenhando ao longo dos anos na descoberta de novas drogas (Aleide *et al.*, 2021; Tan *et al.*, 2023).

Dentre os diversos produtos naturais destaca-se a *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze, uma erva da família Lamiaceae, muito conhecida no nordeste brasileiro como "canudinho" ou popularmente chamada de "sambacaitá". É uma planta de pequeno porte e caule macio ou maleável com folhas aromáticas (Pedroso; Andrade; Pires, 2021). Sua utilização na medicina

popular acontece em inúmeras situações, como: problemas gástricos, rinfaringite, congestão nasal, doenças de pele e febre (Lima *et al.*, 2019). É nativa de terras selvagens ou cultivada próximo a residências nos estados de Sergipe e Alagoas. Em Sergipe, além do que foi citado, é utilizada na dor, cicatrização de feridas e inflamação (Lima *et al.*, 2019; Melo *et al.*, 2021).

As atividades biológicas descritas na literatura para a *M. pectinatum* (L.) Kuntze incluem atividades anti-inflamatória, sendo usada em forma de chá (Reyes-Proañó *et al.*, 2022), antinociceptiva (Arrigoni-Blank *et al.*, 2008; Bispo *et al.*, 2001; Lisboa *et al.*, 2006; Paixão *et al.*, 2013), antidematogênica (Silva; Oliveira; Souza, 2021), antimicrobiana (Fragoso-Serrano; Gibbons; Pereda-Miranda, 2005; Silva; Oliveira; Souza, 2021), inseticida e leishmanicida (Falcão *et al.*, 2013; Lima *et al.*, 2019).

No Brasil não há dados nacionais exatos sobre a prevalência das úlceras pépticas, mas a partir do DATASUS, foi possível coletar dados sobre o número de internações por úlcera gástrica e duodenal. No Brasil, entre janeiro de 2021 e janeiro de 2023 foram contabilizados 33.865 casos e em Sergipe foram contabilizados 178 casos de internação. Ressalta-se que os casos de internação estão muito aquém da prevalência pois só os casos mais graves demandam internações. Estes dados corroboram a alta prevalência de doenças gástricas, normalmente associadas ao estilo de vida e ao uso de medicamentos (BRASIL, 2024).

O uso popular do chá, também é referido a tratamento de problemas gástricos (Lombardo, 2021), apesar de não haver na literatura publicações científicas delineando claramente estes efeitos em modelos pré-clínicos. Ao nosso conhecimento, a única referência a esta propriedade está presente no estudo de *screening* inicial de Jesus (2016), o qual mostrou que doses altas de (300 ou 500 mg/kg) de um extrato aquoso de *M. pectinatum* reduziram a lesão gástrica em ratos. Entretanto, este estudo não avaliou os mecanismos envolvidos nesta resposta.

Da mesma forma que várias plantas medicinais foram estudadas e apresentaram efeitos gastroprotetores, por mecanismos que envolvem a inibição da secreção ácida, o aumento da formação de mediadores gastroprotetores e a redução de citocinas pró-inflamatórias (Keny; Kale, 2022; Shipa *et al.*, 2022),

neste estudo propõe-se que a *M. pectinatum* é uma planta com potencial gastroprotetor e para avaliar foi escolhido o extrato aquoso da planta, baseado na utilização na forma de chá pela população (Santana, 2019). Assim a hipótese deste estudo é de que o extrato aquoso da *M. pectinatum* causa efeitos gastroproterores em modelos pré-clínicos em camundongos por modular mecanismos envolvendo fatores protetores para a mucosa gástrica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. ETIOLOGIA DA ÚLCERA GÁSTRICA

A úlcera gástrica é caracterizada pelo o aparecimento de lesões na mucosa gástrica, quando danificada ocasiona sangramento e perfuração, agravando a doença (Lanas; Chan, 2017; Sun *et al.*, 2014). Sua fisiopatologia está associada ao desequilíbrio entre fatores protetores, como antioxidantes endógenos, muco e prostaglandinas, e de fatores agressores, como uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), estresse, *Helicobacter pylori*, abuso de álcool, tabagismo, assim como aumento da secreção de ácido gástrico e formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) (Faciulli *et al.*, 2021; Kavitt *et al.*, 2019).

Dados epidemiológicos apontam que a úlcera gástrica atinge até 10% da população global, possuindo uma incidência anual de 0,1%-0,3%, ao longo da vida atingindo 5%-10% de prevalência (Kuna *et al.*, 2019). O uso exagerado e prolongado de AINEs tornam essa incidência cada vez mais crescente; outro fator é a idade, onde a população idosa com a polifarmácia e múltiplas comorbidades são responsáveis por alto índice de complicações, como úlcera perforativa, com incidência de 1,5%-3% em pacientes portadores de úlcera gástrica e índices de morbidade e mortalidade de 35% e 5%-16% (Malfertheiner; Schulz, 2020; Negm *et al.*, 2022; Saleh *et al.*, 2021; Weledji, 2020; Zhao *et al.*, 2022).

Tanto a infecção por *H. pylori*, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são considerados agentes causadores mais importantes de úlceras

gástricas, mas a bactéria *H. pylori* é responsável por 60 a 80% dos casos de úlcera gástricas, sendo mais proeminente (Campos *et al.*, 2023). A *H. pylori* é uma bactéria microaerofílica, em forma de S, gram negativa e móvel que pode ser colonizada no estômago humano (Keikha; Ali-Hassanzadeh; Karbalaei, 2020). Essa bactéria provoca lesões na mucosa, devido a sua capacidade de interagir com as células epiteliais, destruindo-a e levando a uma produção de radicais livres que danificam o DNA das células epiteliais, enquanto a produção e proliferação de citocinas inflamatórias induzem apoptose (Algood, 2020; Alzahrani *et al.*, 2014).

A utilização dos AINEs ocasiona a inibição da COX-1 no trato gastrointestinal levando a redução da secreção de prostaglandinas e seus efeitos citoprotetores na mucosa gástrica, aumentando a suscetibilidade às lesões na mucosa gástrica. A inibição da COX-2 também pode desempenhar um papel na lesão da mucosa, devido nas células epiteliais do estômago, induzir a formação de prostaglandinas que contribuem para a cicatrização destas lesões, como as prostaglandinas, dentre elas a PGE₂ com atividade predominante, agem estimulando a secreção de fluidos e cloretos pela mucosa impedindo a invasão de bactérias na circulação sistêmica (Drini, 2017; Kummer; Coelho, 2002).

Além desses fatores, o estresse emocional e os aspectos psicológicos são constantemente apresentados como colaboradores importantes no início e no curso da patologia (Alp; Court; Grant, 1970; Levenstein *et al.*, 2015). A ansiedade e o estresse inibem a produção de células e glândulas responsáveis pela síntese e secreção do muco protetor, comprovando que grandes variações emocionais interferem na funcionalidade do trato gastrointestinal (Andrade *et al.*, 2021).

O etanol é outro importante agente causador de lesão necrótica no tecido gástrico, com inflamação na infiltração celular e reduz a secreção de bicarbonato, muco gástrico e óxido nítrico (Onyemelukwe *et al.*, 2023). Além disso, o etanol reduz o fluxo sanguíneo gástrico e induz o estresse oxidativo, aumentando a produção de malondialdeído e reduzindo a produção de glutathione (El-Maraghy; Rizk; Shahin, 2015). A forma de indução utilizada em muitos estudos é com administração oral de etanol acidificado, que conseqüentemente, induz o estresse oxidativo intracelular na mucosa gástrica, além de interromper o muco

gástrico, o que leva à perturbação da mucosa epitelial superficial, necrose celular e úlcera gástrica (Tonchaiyaphum *et al.*, 2021). Com isso, causa dano gástrico hemorrágico agudo atribuído ao aumento da infiltração neutrofílica, sinal de reação inflamatória (Byeon *et al.*, 2018). Assim, estas características estão associadas a mudança dos fenômenos fisiológicos de controle da secreção gástrica.

2.2. O ESTÔMAGO E A FISIOLÓGIA DA SECREÇÃO GÁSTRICA

O estômago é uma estrutura versátil que exerce diversas funções, que incluem digestão de alimentos, atuação do sistema imunológico e regulação hormonal relacionada a homeostase metabólica (Arin *et al.*, 2017). A produção de ácido desempenha um papel significativo na contribuição do estômago para o processo digestivo (Kim; Shivdasani, 2016).

O estômago é dividido em duas regiões anatômicas que são diversas em termos de desenvolvimento e funcionalidade na organização de suas glândulas (Kim; Shivdasani, 2016). Composto por duas áreas funcionais: a área oxíntica (fundo e corpo), onde reside a maioria das células parietais, responsáveis pela produção e secreção de ácido clorídrico. Já as células mucosas do colo das glândulas gástricas são responsáveis por secretar muco protetor e as células superficiais secretam bicarbonato (Arin *et al.*, 2017). A cárdia está situada na junção gastroesofágica e está localizada entre o esôfago e o estômago. O corpo e o fundo armazenam e acomodam os alimentos e a água, como também acomoda glândulas secretoras que liberam enzimas digestivas e ácido clorídrico. O antro é composto por epitélio colunar simples secretor de fluido alcalino, células G secretoras de gastrina e células D produtoras de somatostatina. O piloro é localizado na junção gastroduodena, impedindo o refluxo de alimento e água (Matsukura *et al.*, 1997; Soybel, 2005) (Figura 1).

O estômago é constituído por quatro camadas ou túnicas, sendo elas, a serosa, muscular, submucosa e mucosa, cada uma contribuindo para as funções digestivas que este órgão exerce (Pinheiro *et al.*, 2014)(Figura 2).

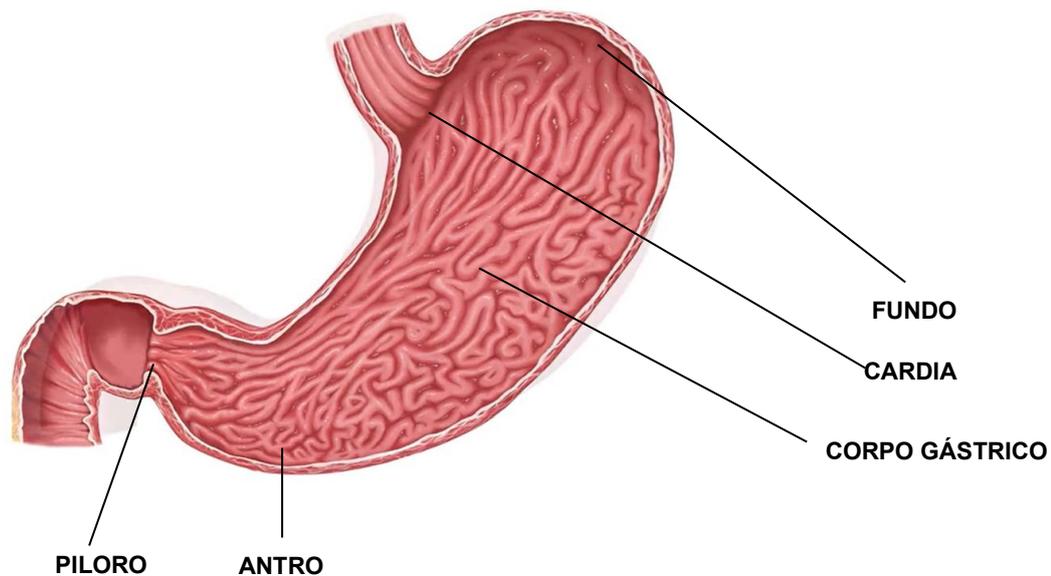


Figura 1: Imagem ilustrativa do estômago humano. Estômago humano dividido em porções (fundo, corpo gástrico, cardia, piloro e antro). A área oxíntica é uma das áreas funcionais onde situam-se o fundo e o corpo, residindo a maioria das células parietais. Já nas células mucosas do colo vão secretar muco protetor e as células superficiais que secretam bicarbonato. A cárdia se localizada entre o esôfago e o estômago. O corpo e o fundo armazenam, acomodam os alimentos e a água, como também glândulas secretoras liberando enzimas digestivas e ácido clorídrico. O antro é composto por epitélio colunar simples secretor de fluído alcalino, células G secretoras de gastrina e células D produtoras de somatostatina. Já o piloro é localizado na junção gastroduodenal, impedindo o refluxo de alimento e água (Fonte: www.kenhub.com adaptado).

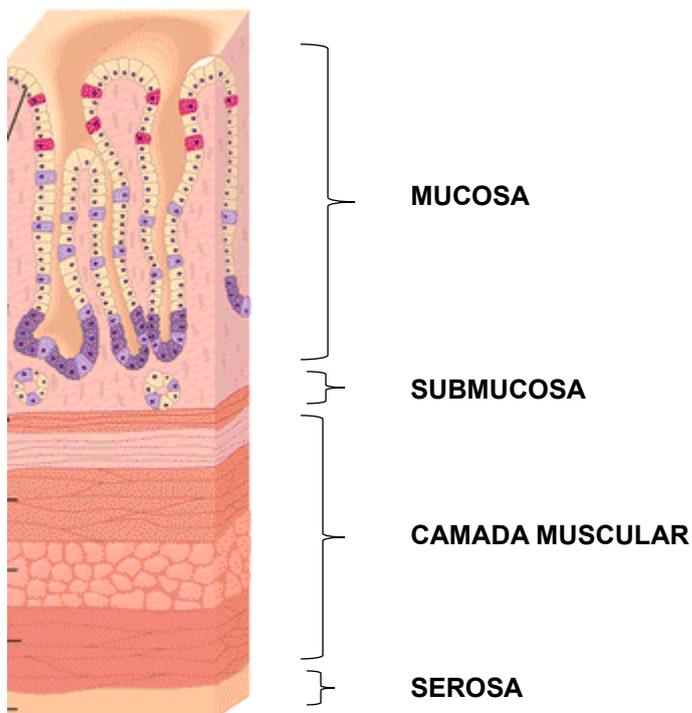


Figura 2: Representação histológica do estômago. O estômago é constituído por quatro camadas ou túnicas, sendo compostas pela serosa, muscular, submucosa e mucosa (Adaptado de SILVERTHORN, 2017).

A função digestiva do estômago consiste em regular e sustentar a secreção ácida para esterilizar os alimentos ingeridos, com uma rigorosa regulação para não exceder os fatores de proteção. O suco gástrico é composto por ácido clorídrico, água, enzimas digestivas, muco, eletrólitos e fator intrínseco, possuindo papel importante na fisiologia do estômago na quebra de proteínas e no ácido gástrico (Aprigio; Vasconcelos, 2022). A produção de ácido gástrico é um processo que engloba as vias neuronais, hormonais e endócrinas. Todas essas vias têm um alvo comum: a célula parietal (responsável pelo funcionamento da secreção ácida) (Sung *et al.*, 2018). O ácido clorídrico (HCl) é secretado pelas células parietais pelo estímulo da gastrina, a qual transforma o pepsinogênio em pepsina formando assim o suco gástrico (Martinsen; Fossmark; Waldum, 2019; Sung *et al.*, 2018; Wu, 2019). Para manter uma faixa segura de secreção ácida, o sistema neuroendócrino extrínseco e intrínseco do estômago equilibra as influências entre as vias estimulatórias e inibitórias integradas na mucosa gástrica (Engevik; Kaji; Goldenring, 2020).

Diariamente, o estômago produz aproximadamente 2,5 litros de suco gástrico. Essa produção é essencial para facilitar a digestão das proteínas, absorver nutrientes e eliminar agentes prejudiciais. A bomba H⁺/K⁺ ATPase está localizada na célula parietal, é responsável por manter a acidez do estômago pela liberação de íons H⁺ para a luz gástrica (Silva *et al.*, 2002).

O suco gástrico é a mistura da secreção parietal (ácido e fator intrínseco), das secreções não-parietais (muco, bicarbonato, Na⁺, K⁺ e pepsinogênio), como também três mediadores químicos endógenos, acetilcolina, gastrina e histamina, vão agir estimulando a secreção do ácido clorídrico (Kato *et al.*, 1997).

Vários tipos de células regulam a secreção de ácido gástrico (Figura 3), como as células tipo enterocromafins (ECL), via endócrina, regula a secreção ácida pela produção de histamina; as células X secretam grelina, ativando células parietais através de vias parácrinas e neurais; as células G secretam gastrina, e liga-se diretamente às células parietais ou estimulam a secreção ácida mediada pela liberação de histamina das células ECL (Duan; Rico; Merchant, 2022). A via eferente vagal, por sua vez, mediada pelo sistema nervoso entérico (SNE) e estimula as células G através do peptídeo liberador de gastrina (GRP) e acetilcolina (ACh), bem como as células ECL através do peptídeo ativador da adenilato ciclase hipofisário (PACAP) (Engevik; Kaji; Goldenring, 2020). O sinal colinérgico também inibe a liberação de somatostatina das células D, acelerando a secreção ácida, além disso, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), que é liberado dos terminais aferentes vagais ativa as células X para aumentar a via secretora de ácido (Engevik; Kaji; Goldenring, 2020; Malfertheiner; Schulz, 2020). A somatostatina inibe diretamente a secreção de ácido gástrico das células parietais, bem como indiretamente através da sua ação nas células ECL e nas células G, e a histamina suprime a atividade das células ECL como um sistema de feedback negativo. Por fim, a apelina, produzida pelas células parietais, exerce efeitos inibitórios ou estimuladores nas células ECL (Duan; Rico; Merchant, 2022; Malfertheiner; Schulz, 2020) (Figura 3).

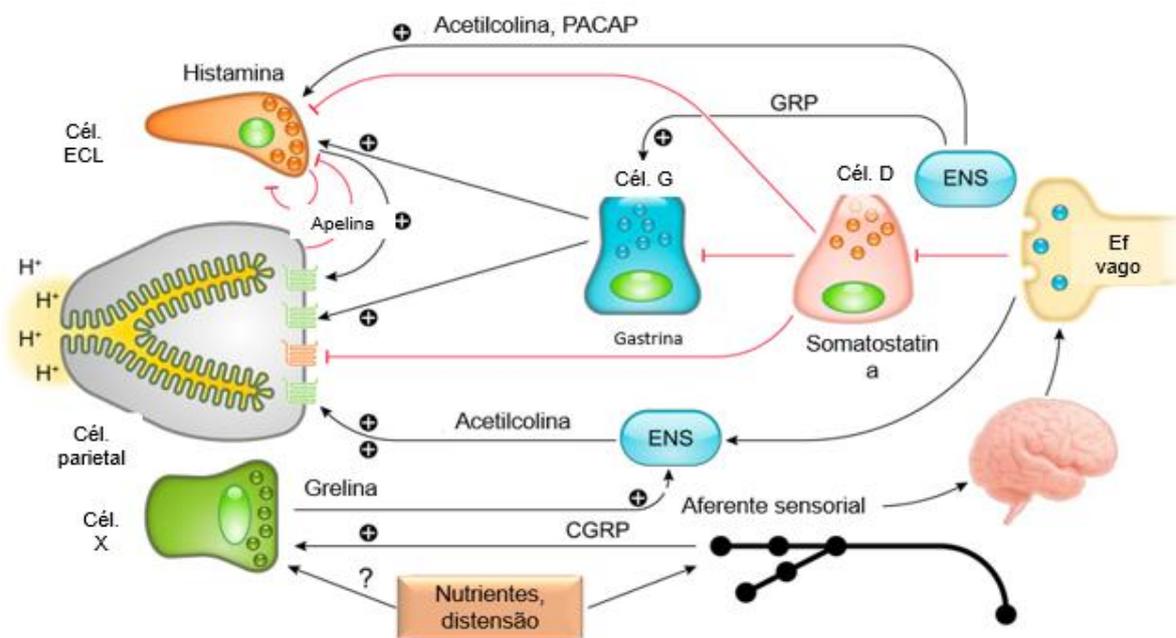


Figura 3: Componentes celulares que controlam a secreção de ácido gástrico. Para o controle da secreção gástrica é necessária participação de algumas células, como as células enterocromafins (ECL) através da histamina e célula X que secreta grelina e ativam as células parietais através das vias parácrinas e neurais; já gastrina é secretada pelas células G e liga-se diretamente às células parietais ou estimula a secreção ácida mediada pela liberação de histamina das células ECL; a via eferente vagal é mediada pelo sistema nervoso entérico (SNE) e estimula as células G através do peptídeo liberador de gastrina (GRP) e acetilcolina (ACh) e estimula as células ECL através do peptídeo ativador da adenilato ciclase hipofisário (PACAP); o sinal colinérgico também pode inibir a liberação de somatostatina das células D, acelerando a secreção ácida; o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) liberado dos terminais aferentes vagais ativa as células X para aumentar a via secretora de ácido, a somatostatina inibe diretamente a secreção de ácido gástrico das células parietais, assim como indiretamente através da sua ação nas células ECL e nas células G; a histamina suprime a atividade das células ECL como um sistema de feedback negativo e a apelina, produzida pelas células parietais, exerce efeitos inibitórios ou estimuladores nas células ECL (Engevik; Kaji; Goldenring, 2020).

A gastrina é um hormônio produzido pelas células G do antro gástrico que age estimulando a secreção de ácido gástrico, a proliferação, migração, diferenciação e sobrevivência das células epiteliais gástricas (Engevik; Kaji; Goldenring, 2020). Age ativando os receptores de gastrina (CCK2) nas células ECL na mucosa oxíntica secretando histamina, que estimula as células parietais adjacentes a secretar ácido, sendo o indutor mais potente da secreção do ácido. A secreção ácida é mediada pela bomba de prótons via receptores histamínicos

H₂ e muscarínicos M₃ nas células parietais (Engevik; Kaji; Goldenring, 2020; Zeng *et al.*, 2020).

A bomba de próton é conhecida como H⁺/K⁺-ATPase nas células parietais e é responsável por manter a acidez do estômago pela liberação de íons H⁺ para a luz gástrica (Nascimento *et al.*, 2019). A regulação das células parietais garante a secreção adequada do HCl. A enzima H⁺/K⁺-ATPase regula a troca de íons de H⁺ citoplasmático por canais de potássio extracelular, com isso o íon cloreto é secretado através dos canais ativados por monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), tem gastos energéticos elevados, diante disso essas células tem uma maior capacidade mitocondrial em comparação a qualquer célula do corpo (Engevik; Kaji; Goldenring, 2020; Yao; Smolka, 2019).

A secreção do ácido gástrico divide-se em 3 fases. A fase cefálica, onde a secreção do ácido gástrico acontece pela excitação vagal e consequente liberação de acetilcolina, sendo estimulada pelo pensamento, visão, cheiro ou sabor (Engevik; Kaji; Goldenring, 2020). A segunda fase, ou fase gástrica, é mediada por uma distensão gástrica, enquanto o alimento entra no lúmen gástrico, a distensão antral causa a liberação da gastrina e distensão do fundo gástrico aumentando os efeitos da gastrina e histamina. Durante essa fase ocorre a maior parte da liberação de ácido gástrico (Lima *et al.*, 2016). Por fim, na fase intestinal, fase de inibição da secreção do ácido gástrico, e ocorre quando o alimento entra no intestino delgado e o duodeno executa função inibitória através do envio de sinais para o estômago modulado pelo sistema nervoso entérico (Lima *et al.*, 2016; Wapnir e Teichberg, 2002).

2.3. FATORES PROTETORES DA MUCOSA GÁSTRICA

A mucosa gástrica possui mecanismos importantes para se proteger da agressão sofrida pelo ácido clorídrico e enzimas gástricas, assim como de fatores externos, a exemplo, de medicamentos (Campos *et al.*, 2023). As formas para prevenção de danos ao revestimento gástrico, são o muco e o bicarbonato, conhecidos como barreira física e química. As células da camada mucosa

epitelial, do tipo colunar simples, tem função digestiva, e protetora, se estendendo até a lâmina própria onde formam colunas de células secretoras, chamadas glândulas gástricas (Campos *et al.*, 2023; Lu *et al.*, 2021).

Os responsáveis pela integridade e função da barreira da mucosa gástrica são as células epiteliais. Muitos mecanismos de defesa contra o ambiente gástrico são desenvolvidos na mucosa gástrica, como barreira mucobicarbonato-fosfolípide, camada mucosa, microcirculação mucosa, renovação de células epiteliais, prostaglandinas endógenas e fator de crescimento epidérmico (Lu *et al.*, 2021). Estudos recentes demonstraram que peptídeos como orexina-A, leptina, colecistocinina, grelina, apelina, além de fatores de regulação do apetite, desempenham papel protetor da mucosa gástrica contra efeitos nocivos, regulando esses mecanismos (Birsen; İzgüt-Uysal, 2022).

As prostaglandinas protegem a mucosa gástrica, promovendo a secreção de muco e bicarbonato, mantendo o fluxo sanguíneo e limitando a secreção ácida (Sánchez-Mendoza *et al.*, 2020). Atuando como potentes vasodilatadoras, as prostaglandinas têm a capacidade de aumentar o fluxo sanguíneo, dando maior resistência no desenvolvimento de lesões (Lima *et al.*, 2021). Os receptores ativados pela PGE₂ são subdivididos em 4 subtipos acoplados a proteína G: EP1, EP2, EP3 e EP4 (Norel *et al.*, 2020).

Considerado um dos mais importantes mediadores intracelulares e que também desempenha importante função na proteção da mucosa gástrica, o óxido nítrico está envolvido na regulação do fluxo sanguíneo da mucosa, secreção, barreira de defesa e redução da infiltração de leucócitos (Kitay; Link; Geibel, 2017; Liang *et al.*, 2021). Além de exercer efeito inibitório na adesão de neutrófilos ao endotélio vascular, age na infiltração de neutrófilos no tecido gástrico (Magierowski *et al.*, 2015).

Assim como o NO está envolvido em várias atividades fisiológicas, o sulfeto de hidrogênio (H₂S) é um neurotransmissor gasoso que induz efeitos vasodilatadores, neuromoduladores e anti-inflamatórios (Andrés *et al.*, 2023; Magierowski *et al.*, 2015). A síntese enzimática de H₂S envolve duas enzimas dependentes de piridoxal-5'-fosfato localizadas no citosol: cistationina β-sintase (CBS) e cistationina γ-liase (CSE), enzimas expressas na mucosa gástrica, sendo também considerada produto de processos digestivos (Andrés *et al.*,

2023; Chen *et al.*, 2014). Vários estudos demonstraram que o H₂S possui propriedades anti-inflamatórias, resultando na inibição da adesão endotelial de leucócitos, na modulação da expressão de marcadores inflamatórios, na biossíntese de prostaglandinas e na interação com fatores de transcrição, como o fator nuclear potenciador da cadeia leve kappa de células B ativadas (NF-κB) e fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2 (Nrf-2) (Glowacka; Brzozowski; Magierowski, 2020).

Os grupamentos sulfidrilas são compostos que participam da proteção da mucosa gástrica, isso acontece por meio da formação de pontes dissulfeto entre as células do epitélio da mucosa, que vão atuar fortalecendo a barreira muco-bicarbonato e mantendo a integridade do epitélio. A ação citoprotetora é resultado do seu efeito antioxidante, que atua na diminuição dos radicais livres (Ouyang *et al.*, 2018).

Por fim, há o sistema antioxidante com função de neutralizar aos radicais livres protegendo a mucosa gástrica dos efeitos deletérios (Pereira *et al.*, 2021), como as enzimas antioxidantes, grupamentos sulfidrílicos, superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) e glutathione S-transferase (GST) (Sies; Jones, 2020).

2.4. CITOCINAS RELACIONADAS A RESPOSTA INFLAMATÓRIA NO ESTÔMAGO

Além dos mecanismos de gastroproteção, a resposta inflamatória também influencia a proteção da mucosa gástrica. De forma geral ela é causada por estímulos nocivos associados a patógenos ou lesão tecidual, com a finalidade de reparar e restaurar tecido danificado, ou seja, é uma resposta protetora do corpo (Soares *et al.*, 2023). Sinais, como vermelhidão, inchaço, calor, dor e perda da função tecidual, são consequência das alterações imunológicas, bioquímicas e fisiológicas que provocam a liberação de mediadores químicos pró-inflamatórios no local lesionado, aumentando assim o fluxo sanguíneo (Chen *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2002).

Os mediadores inflamatórios são componentes gerais do processo inflamatório, dos quais as quimiocinas e citocinas tem importância devidos a suas múltiplas funções. Estas substâncias são sintetizadas localmente pelas células no local da inflamação ou produzidas pelo fígado para circular no plasma sanguíneo como precursores inativos, a maioria dos quais são ativados pelo contato com receptores específicos no local da inflamação (Tu; Li, 2023).

A necrose tecidual na úlcera gástrica é causada por lesão vascular e microvascular, atraindo leucócitos e macrófagos, que fagocitam o tecido necrótico e liberam citocinas pró-inflamatórias (Tarnawski; Ahluwalia, 2021). As citocinas constituem um conjunto de proteínas que possuem um papel fundamental nos processos inflamatórios e nas lesões gástricas, como as citocinas pró-inflamatórias, a exemplo da interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 6 (IL-6) (Barbosa Rezende, 2023; Luo *et al.*, 2018). Vários estudos relacionam o estresse e alterações no padrão imunológico com essas citocinas, ativando, por sua vez, fibroblastos locais, células endoteliais e células epiteliais (Rodrigues *et al.*, 2021).

O TNF- α e a IL-1 β estão intimamente associados à fase aguda da inflamação e à gravidade da úlcera gástrica. O TNF- α induz a resposta imune para gerar metabólitos citotóxicos, suprimir a microcirculação gástrica e retardar a sua recuperação (Luo *et al.*, 2018). Conhecida como um dos principais membros da família das citocinas exercendo função importante na regulação da resposta de hospedeiros no combate a infecções, amplificando e coordenando sinais pró-inflamatórios pela expressão de moléculas efetoras, podendo provocar a expressão de quimiocinas e moléculas fundamentais para o recrutamento de neutrófilos ao tecido danificado (Fanoni *et al.*, 2019).

Já a IL-1 β é uma molécula pró-inflamatória multifacetada e está envolvida na iniciação e amplificação das respostas inflamatórias (Rech *et al.*, 2020) assim como na modulação da função secretora das células epiteliais gástricas, atuando como potente inibidor da secreção ácida gástrica (Kim; Shivdasani, 2016). Essa interleucina está intimamente associada ao desenvolvimento de doenças, especialmente doenças gastroduodenais (Ren *et al.*, 2019).

A IL-6 é uma citocina multifuncional, considerada um regulador primário da inflamação aguda e crônica, bem como um estimulador de células T e B

(Kang *et al.*, 2020), neutrófilos, macrófagos e linfócitos na região da inflamação produzindo vários produtos nocivos, radicais e enzimas lisossomais responsáveis por danos nos tecidos na úlcera gástrica (Aziz *et al.*, 2019).

2.5. FARMACOTERAPIA NA ÚLCERA GÁSTRICA

Apesar dos complexos mecanismos envolvendo as alterações fisiológicas e inflamatórias presentes na úlcera gástrica, foram desenvolvidos medicamentos para o tratamento desta condição. A terapia farmacológica mais utilizada no tratamento das úlceras gástricas tem como objetivo principal a diminuição da secreção gástrica (Vera Carrasco, 2023). Os medicamentos mais utilizados incluem inibidores da bomba de prótons e antagonistas de receptores de histamina-2 (Chiari-Andréo e Ventura, 2023).

Os inibidores de bomba de prótons (IBPs), como pantoprazol, esomeprazol ou omeprazol. São amplamente utilizados na clínica para o tratamento de úlcera gástrica. Atuam inibindo a enzima gástrica H⁺/K⁺-ATPase (bomba de prótons) resultando na inibição da secreção ácida (KAMADA *et al.*, 2021). O uso prolongado dos IBPs pode levar ao efeito *rebound*, ou seja, causa ressurgimento de sintomas que ou estavam ausentes ou estavam controlados durante o uso (ARAÚJO *et al.*, 2021), podendo acontecer com todas as drogas supressoras da acidez gástrica, causando hipersecreção ácida após a interrupção do uso, como também hipergastrinemia causada por um *feedback* negativo entre o pH intragástrico e a célula G antral, provocando prejuízos ao metabolismo ósseo com aumento do risco de fraturas, deficiências nutricionais, infecções, doença renal e demência (ARAÚJO *et al.*, 2021; SALGADO *et al.*, 2019).

Outra alternativa são os antagonistas dos receptores H₂, fármacos antagonistas competitivos no receptor H₂ das células parietais do estômago, ou seja, agir reduzindo a produção de ácido clorídrico, inibindo a sua produção de ácido gástrico (Whitman; O'neil, 2018). Os efeitos adversos desses fármacos são

diarreia, constipação intestinal, náuseas, vômitos, flatulência (Whitman; O'neil, 2018; Zaterka *et al.*, 2019).

Mais recentemente foi aprovado para o tratamento de úlcera gástrica, a vonoprazan, que atua pelo bloqueio ácido competitivo de potássio (P-CABs), age inibindo a bomba de prótons e aumentando o pH intragástrico de forma rápida e potente, o mantendo em maior grau do que os IBPs, isso tem sido associado a taxas mais altas de erradicação de *H. pylori* (Chey *et al.*, 2022). Estes fármacos têm como principais vantagens serem estáveis a pH baixo e não precisam de revestimento entérico, ao contrário dos IBPs. Além disso, tem rápido início de ação, rápida elevação do pH gástrico e atingem níveis próximos do efeito máximo a partir da primeira dose, tornando sua efetividade superior quando comparada com os IBP's (Lima *et al.*, 2023).

Apesar da importância clínica dos IBPs e dos antagonistas H₂, os principais fármacos em uso atualmente, a terapia não é completamente eficaz e seu uso de forma prolongada pode trazer efeitos indesejados, por exemplo o uso prolongado do omeprazol pode levar a uma deficiência da vitamina B12 e risco de câncer gástrico (Kamada *et al.*, 2021; Whitman; O'neil, 2018), além de não promover cura, cicatrização definida das úlceras gástricas (Chinzon *et al.*, 2022; Medeiros; Raiol; Felisberto, 2023). Estas questões não são bem resolvidas com fármacos mais novos, como a vonoprazana, por não ter muitos estudos relacionados (Lima *et al.*, 2023). Diante disso, a busca por novas alternativas farmacológicas de tratamento para a úlcera gástrica é relevante para garantir um tratamento mais adequado, diminuindo suas reações adversas.

2.6. *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze: USOS POPULARES A AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Consideradas fonte importante de compostos químicos com atividade farmacológica, as plantas medicinais são utilizadas desde as civilizações antigas, e atualmente já existe conhecimento prévio sobre algumas plantas

auxiliarem no tratamento de doenças ou até mesmo a cura (Ferreira *et al.*, 2019). No Brasil, é bastante tradicional o uso de plantas medicinais e tem se tornado, a cada dia, mais comum devido à disseminação da moda naturalista e ao alto custo dos produtos farmacêuticos industrializados e a sua importância econômica (Silva; Oliveira; Souza, 2021; Silva *et al.*, 2002).



Figura 4: Imagens ilustrativas da *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze. Erva da família Lamiaceae, é uma planta herbácea encontrada em campos agrícolas, jardins públicos e áreas residenciais, popularmente conhecida no mundo como “hortelã-de-pente”, e no Nordeste brasileiro conhecida como “sambacaitá” ou “canudinho”. Suas folhas, cascas e inflorescências, no estado de Sergipe, são utilizadas principalmente para o tratamento de infecções bacterianas, inflamações e dores, mas seu uso também está relacionado ao tratamento de problemas gástricos. Fonte: Google imagens.

A *Hyptis pectinata* (L.) Poit, é uma erva da família Lamiaceae, atualmente chamada de *Mesosphaerum pectinatum* (L.) Kuntze, é uma planta herbácea encontrada em campos agrícolas, jardins públicos e áreas residenciais (Reyes-Proañó *et al.*, 2022), popularmente conhecida no mundo como “hortelã-de-pente”, e no Nordeste brasileiro conhecida como “sambacaitá” ou “canudinho” (Santana, 2019). No estado de Sergipe, suas folhas, cascas e inflorescências são utilizadas principalmente para o tratamento de infecções bacterianas,

inflamações e dores (Santana *et al.*, 2023), mas seu uso também está relacionado ao tratamento de problemas gástricos (Lima *et al.*, 2019).

Representa uma das plantas mais vendidas nos mercados livres dos estados de Alagoas e Sergipe, amplamente consumida pela medicina popular na forma de chá (infusão ou decocção) (Melo *et al.*, 2021). Ao longo do tempo, tem havido extensos estudos sobre as espécies do gênero da *Mesosphaerum* em relação aos seus aspectos etnobotânicos, farmacológicos e químicos, devido à diversidade de componentes bioativos encontrados em seus óleos essenciais e extratos (Caldas *et al.*, 2014). Esses compostos, como compostos fenólicos, têm apresentado atividades biológicas já relatadas na literatura, tais como ação anti-inflamatória, inseticida, antimicrobiana, antineoplásica, antinociceptiva, cicatrizante, antiulcerogênica, dentre outras (Melo *et al.*, 2021; Suzery, Cahyono, Amalina, 2020).

Alguns estudos avaliaram efeitos do óleo essencial preparado a partir da *M. pectinatum* demonstraram ação larvicida contra *Aedes aegypti* (Silva *et al.*, 2008) e efeito inibitório em *Streptococcus mutans* isolada da saliva de pacientes (Nascimento *et al.*, 2008).

Para este óleo essencial, também foi observado o efeito antinociceptivo. Em um primeiro estudo, esta ação foi verificada em doses a partir de 100 mg/kg em modelos de nocicepção induzida por ácido acético ou placa quente (Arrigoni-Blank *et al.*, 2008). Em outro estudo foi demonstrado que o óleo essencial reduziu as contorções abdominais induzidas por ácido acético e formalina, bem como a reação dos animais a placa quente. Esta nocicepção térmica foi atenuada pela inibição de receptores opioides, receptores muscarínicos e bloqueio das sintases do óxido nítrico e ainda neste estudo demonstrou que o óleo essencial reduziu a inflamação induzida por carragenina no modelo de bolsa de ar (Raymundo *et al.*, 2011).

Para a avaliação da citotoxicidade em células de câncer de mama, Santana *et al.*, 2020, exibiram atividade antiproliferativa em seu estudo onde três compostos isolados da hyptis foram testados contra linhagens celulares de tumor de mama.

Para o extrato aquoso da *M. pectinatum* também são descritos diversos efeitos. De acordo com Bispo *et al.*, 2001, foi observado efeito antinociceptivo na

faixa de doses entre 200 e 400 mg/kg (por via oral) utilizando modelos como a administração de ácido acético e formalina ou exposição a placa quente, bem como antiedematogênico na dose de 600 mg/kg (via oral) em modelo de inflamação na pata de ratos induzido por carragenina.

A atividade antinociceptiva orofacial também foi observada em camundongos pré-tratados por via oral com extrato aquoso das folhas da *M. pectinatum* nas doses de 100, 200 e 400 mg/kg em modelos de indução de nocicepção orofacial pela administração de formalina, glutamato e capsaicina (Paixão *et al.*, 2013).

Outro estudo avaliou o efeito proliferativo do extrato aquoso da *M. pectinatum* na regeneração hepática e verificou que este extrato provoca hepatoproteção (Melo *et al.*, 2006), como também afeta a respiração mitocondrial hepática por diminuir a fosforilação oxidativa (Melo *et al.*, 2005).

Por fim, há pouco conhecimento sobre a ação gastroprotetora da *M. Pectinatum* e apesar de vários estudos mostrarem os efeitos da *M. pectinatum* em parâmetros nociceptivos, pouco se sabe sobre seus efeitos na gastroproteção. No entanto um estudo etnobotânico realizado nas comunidades Areias, Canjinha, Junco e Rio das Pedras do município de Areia Branca/SE, mostrou que a *M. pectinatum* foi uma das plantas mais citadas pelos membros das comunidades sendo o uso na forma de chá. Foi realizado um *screening* inicial em que foi verificado que o extrato aquoso da *M. pectinatum* reduziu a área de lesão gástrica nas doses de 300 e 500 mg/kg provocada pela administração de etanol em ratos (Jesus, 2016)

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar o efeito gastroprotetor do extrato aquoso da *M. pectinatum* (L.) Kuntze (EAMP) em camundongos e os possíveis mecanismos envolvidos na gastroproteção.

3.2. Objetivos Específicos

- Avaliar o possível efeito gastroprotetor do EAMP em úlceras gástricas induzidas por etanol acidificado.
- Avaliar a ação do EAMP sobre parâmetros inflamatórios em úlceras gástricas induzidas por etanol acidificado.
- Avaliar envolvimento de grupos sulfidrílicos não proteícos, óxido nítrico e K_{ATP} na provável gastroproteção causada pelo EAMP em úlceras gástricas induzidas por etanol acidificado.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Planta (coleta e identificação)

As partes aéreas de *M. pectinatum* (Lamiaceae) foram coletadas em fevereiro de 2022 no município de Itabaininha, Sergipe, Brasil (11°20'01.4"S, 37°45'06.7"W). A planta foi encaminhada ao Herbário da Universidade Federal de Sergipe, Brasil, para o depósito de excicata com o número de registro 43141.

O acesso ao patrimônio genético foi registrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado sob o número AEB9243.

4.2. Preparação do extrato aquoso

Folhas secas e trituradas de *M. pectinatum* foram submetidas a extração por infusão em água destilada à 100°C na proporção de 125 g de folhas para 2,5 L de água. A solução obtida foi mantida em repouso e resfriada em temperatura ambiente (25°C) por 15 minutos. Em seguida, filtrada em papel de filtro e

liofilizada, sendo armazenada a 20°C para posterior utilização, com rendimento de 16,2g de extrato.

4.3. Animais

Foram utilizados camundongos machos da linhagem Swiss (28- 32 g), provenientes do Biotério Central da UFS. Eles foram alojados em caixas plásticas (dimensões de 30 x 19 x 13 cm) contendo 5 camundongos cada, em ambiente com temperatura controlada (21-23°C) e mantidos com água e ração *ad libitum* e ciclo claro/escuro de 12 h/12 h.

Os protocolos experimentais foram realizados de acordo com os princípios éticos de experimentação animal e foram aprovados pelo Comitê de Ética em pesquisa Animal da UFS sob o protocolo CEPA nº 4058270622 (Anexo I). Para realização dos experimentos, os animais foram distribuídos aleatoriamente nos grupos experimentais. O avaliador estava encoberto sobre a identidade dos grupos experimentais.

4.4. Avaliação do efeito gastroprotetor da *M. pectinatum* no modelo de úlcera aguda induzida por etanol acidificado

Para avaliação da atividade gastroprotetora da *M. pectinatum* foi utilizado o método descrito previamente por Mizui; Doteuchi (1983) e adequado as condições do laboratório (Biano *et al.*, 2022). Após 12 horas de jejum alimentar, os animais (n=8) foram submetidos a administração pela via oral (gavagem) de controle (solução salina), veículo (Tween 80 a 0,2% em água, 10 mL/kg, v.o.), ranitidina (fármaco padrão, 50 mg/kg, v.o.) ou *M. pectinatum* nas doses de 25, 50 ou 100 mg/kg (v.o.). Após 60 minutos, os camundongos receberam, por via oral (gavagem), água ou solução de etanol a 60% contendo HCl a 0,3 M (10 mL/kg). Transcorrido o período de indução da lesão gástrica (60 minutos), os animais foram submetidos à eutanásia por deslocamento cervical (sob anestesia por via inalatória), tendo seus estômagos retirados e abertos pela grande curvatura.

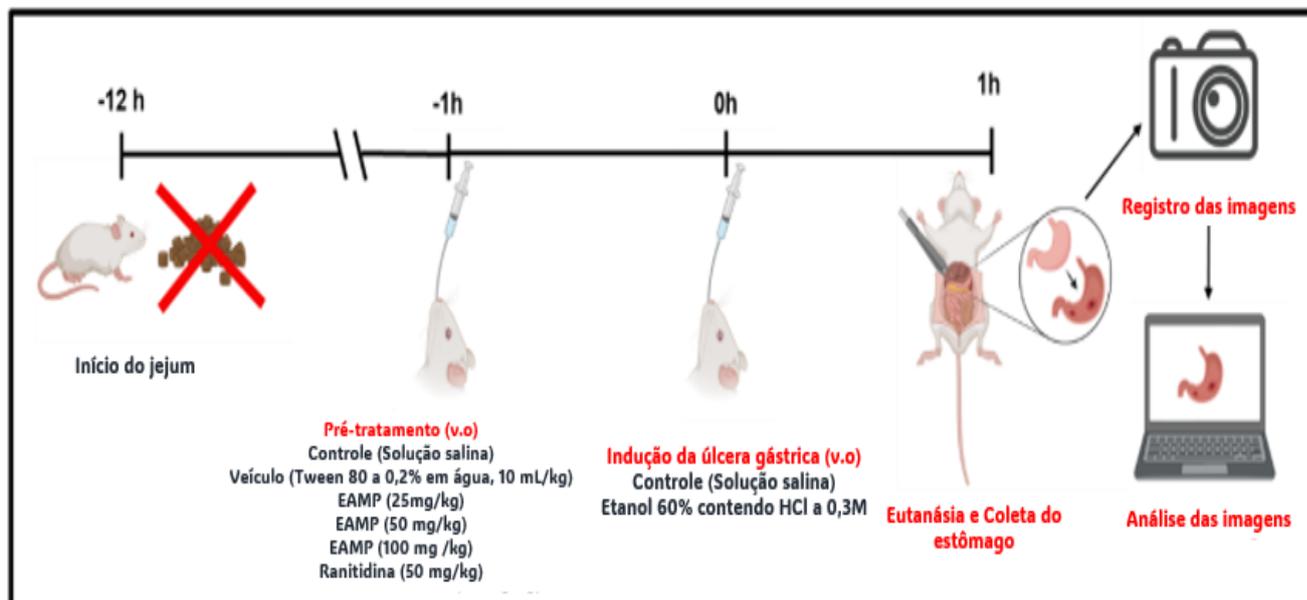


Figura 5: Linha do tempo contendo as etapas envolvidas nos experimentos de úlcera induzida por etanol. EAMP: extrato aquoso da *Mesosphaerum pectinatum*. Fonte: próprio autor.

As imagens dos estômagos foram registradas com câmera de celular a uma distância fixa de 15 cm e analisadas utilizando o software de análise de imagens EARP (desenvolvido pelo Dr. Eros Comunello, Universidade Vale do Itajaí, SC, Brasil), com marcação manual das áreas de lesão. A determinação das dimensões da área com lesão e da área total do estômago foi calculada pelo software ImageJ, versão Fiji e os resultados foram expressos como área relativa de lesão ulcerativa (Robert *et al.*, 1979).

$$\text{Área relativa de lesão} = \left(\frac{\text{Área total de lesão}}{\text{Área total do estômago}} \right) \times 100$$

4.5. Avaliação da atividade de mieloperoxidase

A avaliação da atividade da MPO, por meio de amostras estomacais, correspondentes aos animais dos grupos salina, veículo, extrato (25, 50 e 100 mg/kg) e ranitidina, foi determinada pela técnica descrita por Bradley *et al.*, (1982). Este experimento foi realizado utilizando 50 a 100 mg de estômago por animal, de cada grupo experimental. A MPO é uma enzima encontrada predominantemente em grânulos azurófilos de leucócitos polimorfonucleares e

tem sido utilizada como um índice quantitativo para avaliar a inflamação em vários tecidos. Para tanto, as amostras foram suspensas em tampão hexadeciltrimetilamônio (pH 6,0; 50mg de tecido por mL de tampão) e posteriormente moídas em homogeneizador de tecidos. Os níveis teciduais de atividade de MPO foram determinados usando a técnica descrita por *Bradley et al.*, (1982), usando 0,0005% de peróxido de hidrogênio como substrato para MPO. Uma unidade de MPO foi definida como a quantidade capaz de converter 1 μ mol de peróxido de hidrogênio em água em 1 minuto a 25°C. No teste, à medida que o peróxido de hidrogênio é degradado, é produzido o ânion superóxido, responsável por converter a o-dianisidina em um composto marrom. A variação da densidade óptica da mistura das amostras com a solução de o-dianisidina em função do tempo de reação foi medida por espectrofotômetro a 450 nm. Os resultados foram expressos em unidades MPO/mg de tecido.

4.6. Dosagem de citocinas

As concentrações de TNF- α , IL-6 e IL-1 β foram determinadas em homogenato tecido usando kits comerciais imunoenzimáticos (ELISA) segundo as instruções do fabricante (R&D Systems, Minneapolis, E.U.A.).

A quantificação das citocinas IL1- β , TNF alfa e IL-6 (Invitrogen™) foi realizada nos estômagos, utilizando os kits para ensaio imunoenzimático sanduíche (ELISA), de acordo com o protocolo do fabricante.

Brevemente, 100 mg/2mL o tecido foi homogeneizado em tampão de extração de citocina (Tris, NaCl, EDTA, Triton X 100, PMSF) e coquetel inibidor de protease (1:1000 v/v; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) e 50 μ L do sobrenadante foi adicionado à placa de alta ligação, com o anticorpo de captura previamente aderido e a placa bloqueada para ligações inespecíficas. Posteriormente, as amostras foram incubadas por 2 horas, lavadas, e o anticorpo de detecção adicionado à placa. Após lavagens, o conjugado foi adicionado e, por fim, foi acrescentado o substrato para revelação da cor. As absorbâncias foram medidas em espectrofotômetro de acordo com o comprimento de onda

para cada citocina. Os resultados foram calculados de acordo com a curva padrão e expressos em pg/mg de proteína.

A concentração de citocinas totais dos homogenatos foi quantificada pelo método de Bradford (1976), utilizando o reagente de Bradford (Sigma-Aldrich®, St. Louis, E.U.A). Dessa forma, uma curva de calibração foi realizada, a partir das concentrações de 100, 200, 400, 600, 800 e 1000 µg/mL de albumina sérica bovina (BSA). As concentrações nos sobrenadantes foram expressas em mg/mL e utilizadas para a normalização das proteínas totais (1 mg/mL) e cálculo da concentração de citocinas.

4.7. Investigação de mecanismos de gastroproteção do EAMP em úlceras gástricas induzidas por etanol acidificado

Para investigar possíveis mecanismos envolvidos na gastroproteção causada pelo EAMP foi escolhida a dose de extrato que produziu efeito gastroprotetor. Foram utilizadas diferentes substâncias com a finalidade de bloquear mecanismos relevantes para a gastroproteção, como N-etilmaleimida (NEM), um agente que promove a alquilação e inativação dos NP-SH; N-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), um inibidor inespecífico das sintases de óxido nítrico; glibenclamida, um bloqueador dos KATP. A administração das substâncias foi avaliada de acordo com área relativa de lesão na mucosa gástrica.

4.8. Avaliação do envolvimento dos grupamentos NP-SH no efeito gastroprotetor do EAMP

Neste experimento foi utilizado o pré-tratamento com N-etilmaleimida (NEM), um agente que promove a alquilação e inativação dos NP-SH de acordo com o método descrito por Sánchez-Mendoza *et al.*, 2018. Os camundongos (n=6/grupo) em jejum alimentar de 12 horas, receberam a administração pela via

i.p de veículo (solução salina a 0,9%) ou NEM (10 mg/kg). Após 60 minutos, foi administrado pela via oral, o controle (solução salina), o veículo (Tween 80 a 0,2% em água, 10 mL/kg) ou EAMP (50 mg/kg) e após 60 minutos foi realizada a indução de úlceras gástricas por etanol acidificado.

Após isso, as imagens dos estômagos foram registradas com câmera de celular a uma distância fixa de 15 cm e analisadas utilizando o software de análise de imagens EARP (desenvolvido pelo Dr. Eros Comunello, Universidade Vale do Itajaí, SC, Brasil), com marcação manual das áreas de lesão. A determinação das dimensões da área com lesão e da área total do estômago foi calculada pelo software ImageJ, versão Fiji e os resultados foram expressos como área relativa de lesão ulcerativa (Robert *et al.*, 1979).

$$\text{Área relativa de lesão} = \left(\frac{\text{Área total de lesão}}{\text{Área total do estômago}} \right) \times 100$$

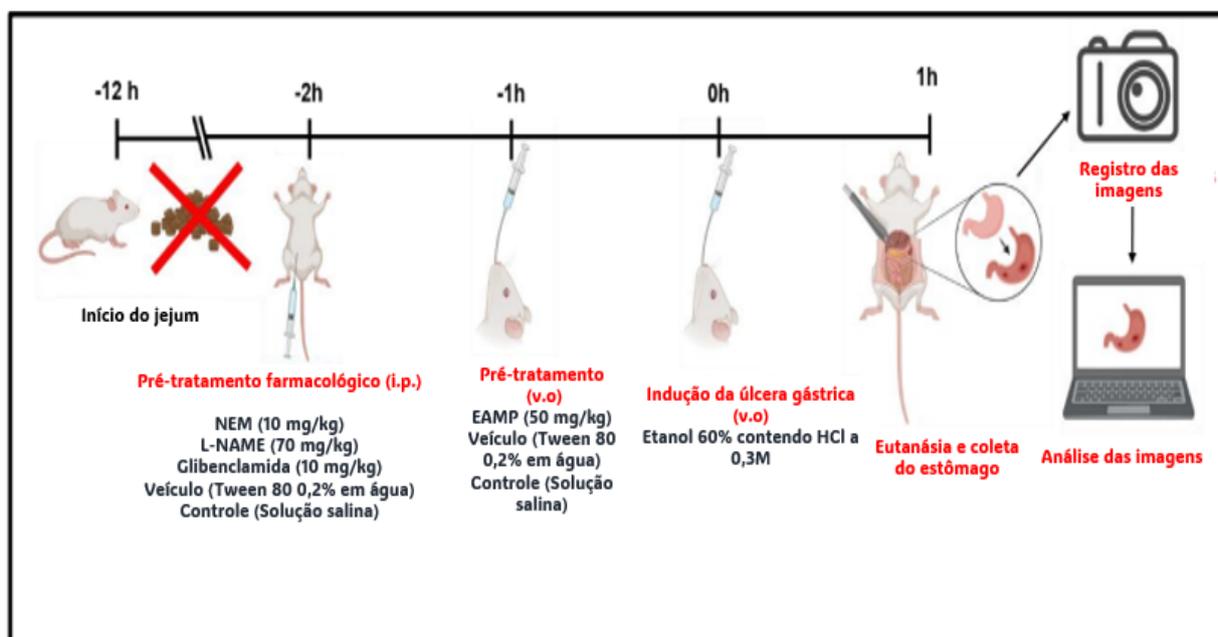


Figura 6: Linha do tempo demonstrativa das etapas envolvidas nos experimentos para avaliação de mecanismos de ação para o extrato aquoso de *M. pectinatum* (EAMP) em úlcera induzida por etanol acidificado. Glibenclamida: um bloqueador de canais para K + sensíveis ao ATP; L-NAME: N-nitro-L-arginina metil éster, inibidor inespecífico das sintases de óxido nítrico; NEM: N-etilmaleimida, inativador de grupos sulfidrílicos não proteicos. Fonte: próprio autor.

4.9. Avaliação da participação do óxido nítrico no efeito gastroprotetor do EAMP

Este experimento foi realizado segundo método descrito por Balogun, Damazo e De Oliveira Martins (2015) e Batista *et al.*, 2015. Foi utilizada o N-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), um inibidor inespecífico das sintases de óxido nítrico. Os camundongos (n=6/grupo), em jejum alimentar de 12 horas, foram submetidos a administração pela via intraperitoneal, o controle (água destilada), veículo (Tween 80 a 0,2% em solução de NaCl a 0,9%) ou L-NAME (70 mg/kg). Após 60 minutos foi administrado pela via oral, o controle (água destilada), o veículo (Tween 80 a 0,2% em água, 10 mL/kg) ou EAMP (50 mg/kg) e depois de mais 60 minutos foi realizada a indução de úlceras gástricas por etanol acidificado. Após isso, as imagens dos estômagos foram registradas com câmera de celular e analisadas utilizando o software de análise de imagens EARP, utilizando marcação manual das áreas de lesão. A determinação das dimensões da área com lesão e da área total do estômago foi calculada pelo software ImageJ, versão Fiji e os resultados foram expressos como área relativa de lesão ulcerativa.

4.10. Avaliação da participação dos canais para potássio dependentes de ATP (K_{ATP}) no efeito gastroprotetor do EAMP

Neste experimento foi usado o pré-tratamento com glibenclamida, um bloqueador dos K_{ATP} , segundo método descrito por Silva *et al.*, (2009). Os camundongos (n=6/grupo), em jejum alimentar de 12 horas, foram submetidos a administração pela via intraperitoneal, o controle (água destilada), veículo (Tween 80 a 0,2% em solução de NaCl a 0,9%) ou glibenclamida (10 mg/kg). Após 60 minutos, foi administrado pela via oral, o controle (água destilada), o veículo (Tween 80 a 0,2% em água, 10 mL/kg) ou EAMP (50 mg/kg) e depois de

mais 60 minutos foi realizada a indução de úlceras gástricas por etanol acidificado. Após isso, as imagens dos estômagos foram registradas com câmera de celular e analisadas utilizando o software de análise de imagens EARP, utilizando marcação manual das áreas de lesão. A determinação das dimensões da área com lesão e da área total do estômago foi calculada pelo software ImageJ, versão Fiji e os resultados foram expressos como área relativa de lesão ulcerativa.

4.11. Análise estatística

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão da média (D.P.). A normalidade dos dados foi avaliada utilizando-se o teste de Shapiro-Wilk. Como não houve impedimentos para a aplicação de testes paramétricos, foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey. Para todas as análises foram considerados valores significativos quando $p < 0,05$. O programa GraphPad Prism 9.0 foi utilizado para realização dos testes estatísticos.

5. RESULTADOS

5.1. Efeito gastroprotetor do EAMP em úlceras gástricas induzidas por etanol acidificado em camundongos

Nos animais que receberam a administração do etanol acidificado foi observada maior a área relativa de lesão do estômago comparado ao grupo que recebeu gavagem de água destilada ($p < 0,0001$, Fig. 4). O pré-tratamento com EAMP (v.o.) protegeu a mucosa gástrica dos efeitos deletérios do etanol acidificado, pois nos animais tratados com as doses de 25, 50 e 100 mg/kg de EAMP, foi observada área de lesão significativamente menor em comparação

aos animais do grupo veículo (Fig. 5). O pré-tratamento com ranitidina, na dose de 50 mg/kg, também reduziu a área relativa a úlcera, quando comparado ao grupo veículo ($p < 0,0001$).

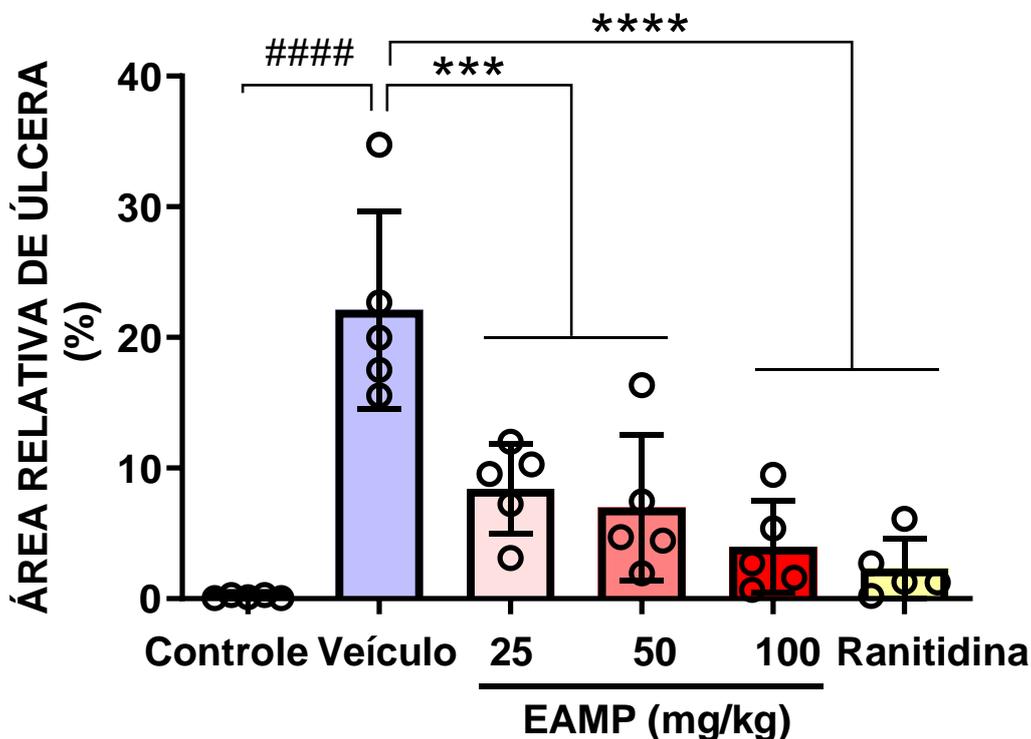


Figura 7: Efeito do pré-tratamento do EAMP no modelo de lesão gástrica induzida por etanol. Os animais foram tratados (v.o) com veículo (Tween 80 a 0,2% em água), EAMP (25, 50 ou 100 mg/kg) ou ranitidina (50 mg/kg), 60 min antes da administração do etanol acidificado. O grupo controle recebeu água. Média \pm DP (n=5). ANOVA de uma via ($F(5,24) = 15,63$, $p < 0,0001$) seguido do pós-teste de Tukey (#### $p < 0,001$ *** $p < 0,001$ ou **** $p < 0,0001$ vs. para as comparações indicadas).

Imagens representativas desses efeitos estão mostradas na Figura 5. Pode-se observar que as áreas com lesão (áreas avermelhadas) são maiores no grupo veículo que recebeu etanol acidificado, tanto em relação ao controle que recebeu salina ao invés de etanol acidificado, quanto aos grupos tratados com EAMP ou ranitidina.

A partir destes resultados, a dose de 50 mg/kg foi escolhida para os estudos posteriores.

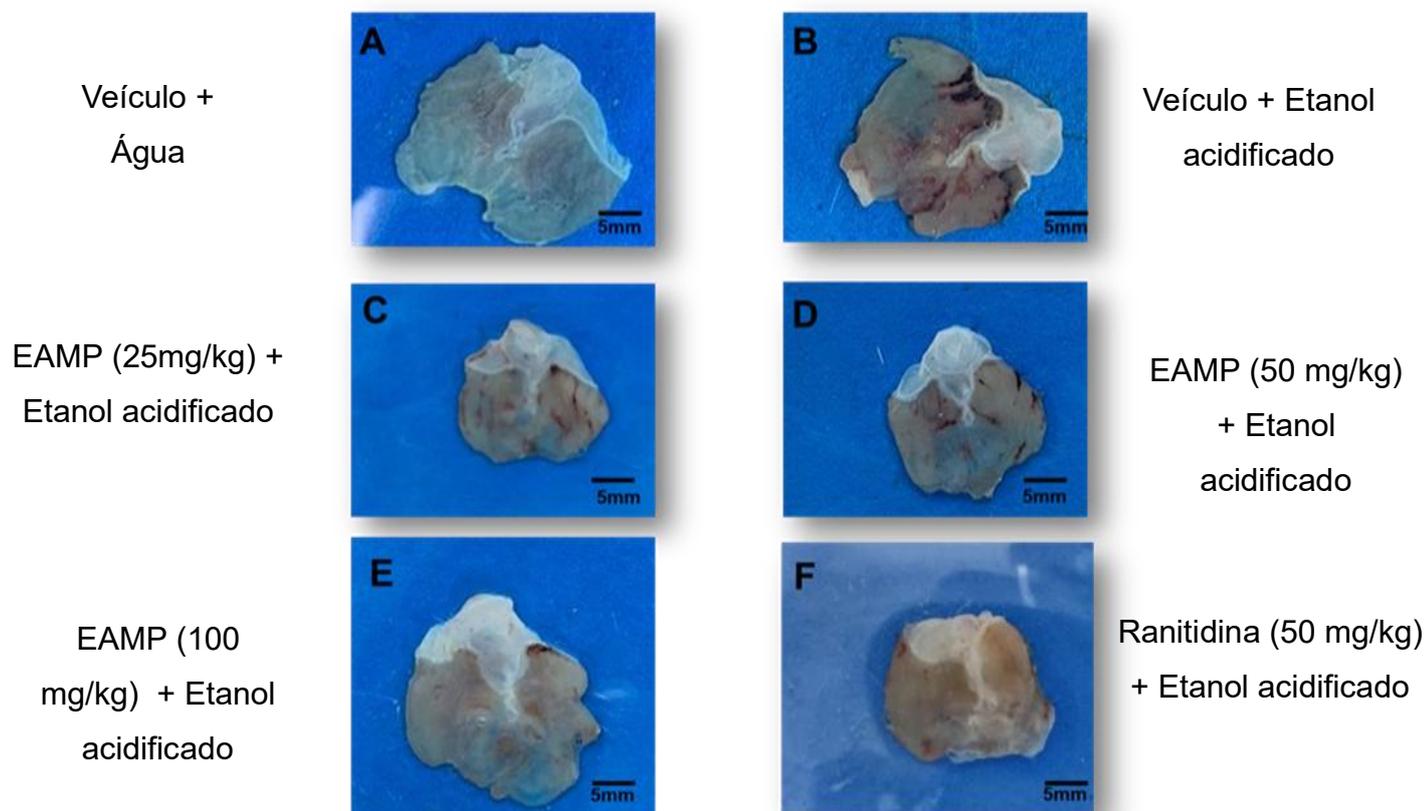


Figura 8: Imagens representativas das mucosas gástricas obtidas nos experimentos conduzidos em modelo de lesão gástrica induzida por etanol acidificado. Os animais foram tratados com veículo (tween 80 a 0,2% em água), EAMP (25, 50 ou 100 mg/kg) ou ranitidina (50 mg/kg), 60 min antes da administração do etanol acidificado ou água (10 mL/kg). O grupo Veículo + água está representado no painel A. Os grupos B – F receberam etanol acidificado, sendo que os animais receberam pré-tratamento com veículo (painel B), EAMP 25 mg/kg (painel C), EAMP 50 mg/kg (painel D), EAMP 100 mg/kg (painel E) ou ranitidina 50 mg/kg (painel F). As imagens foram obtidas após 1 h da indução.

5.2. Efeito do pré-tratamento com EAMP na atividade mieloperoxidase no tecido gástrico

A atividade de MPO foi aumentada no tecido gástrico de animais submetidos a indução da úlcera gástrica ($p < 0,0001$; Fig 6). Nos animais pré-tratados com o EAMP nas doses de 25, 50 e 100 mg/kg a atividade de MPO foi reduzida ($p < 0,0001$), quando comparado ao grupo veículo (Fig. 6). O pré-tratamento com ranitidina (50 mg/kg) também resultou em menores valores de atividade desta enzima ($p < 0,001$).

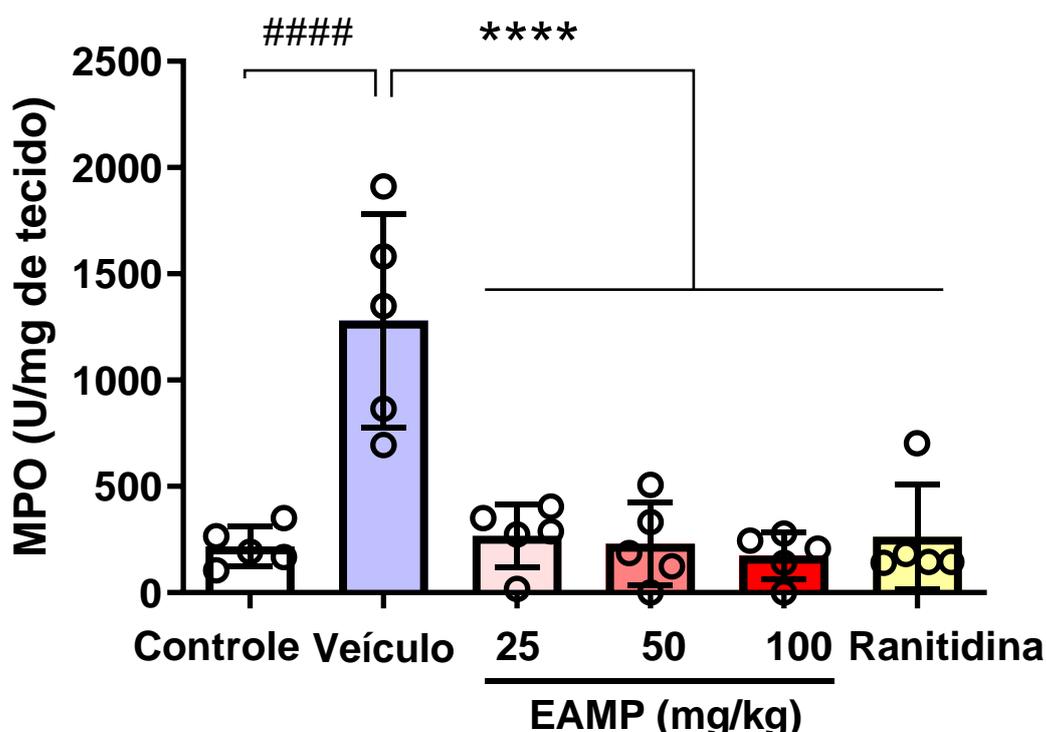


Figura 9: O pré-tratamento com o extrato aquoso da *M. pectinatum* (EAMP) diminuiu a atividade de MPO no tecido gástrico de animais que receberam etanol acidificado. Os animais foram tratados com veículo (tween 80 a 0,2% em água, EAMP (25, 50 ou 100 mg/kg) ou ranitidina (Ran, 50 mg/kg), 60 min antes da administração do etanol acidificado. O grupo controle recebeu água. A formação de MPO foi mensurada após 60 min da indução. Média ± DP (n=5). ANOVA de uma via $F(5,24) = 14,05$, $p < 0,0001$) seguido do pós-teste de Tukey (#### $p < 0,0001$ ou **** $p < 0,0001$ para as comparações indicadas).

5.3. Efeito do EAMP na produção de citocinas no tecido gástrico

Não houve diferenças entre os grupos quanto a concentração de TNF- α e IL-1 β , tanto nos animais induzidos com etanol acidificado e tratados com o veículo, quanto nos animais pré-tratados com EAMP (50 mg/kg) ou ranitidina (50 mg/kg) em comparação ao grupo controle (Fig. 10 e 11, respectivamente).

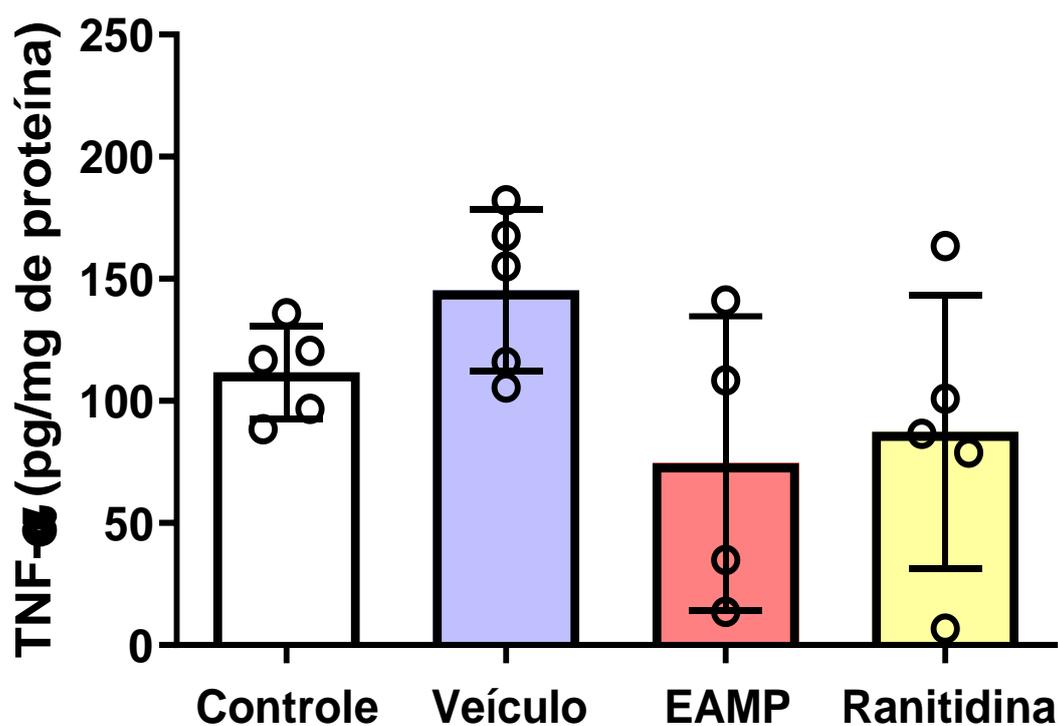


Figura 10: O pré-tratamento com o extrato aquoso da *M. pectinatum* (EAMP) não altera as concentrações do fator de necrose tumoral (TNF)- α no tecido gástrico de animais que receberam etanol acidificado. Os animais foram tratados com veículo (salina, EAMP (50 mg/kg) ou ranitidina (50 mg/kg), 60 min antes da administração do etanol acidificado ou salina. A concentração de TNF- α foi mensurada após 60 min da indução. Média \pm DP (n=4-5). ANOVA de uma via $F(3, 15) = 2,317, p=0,1170$.

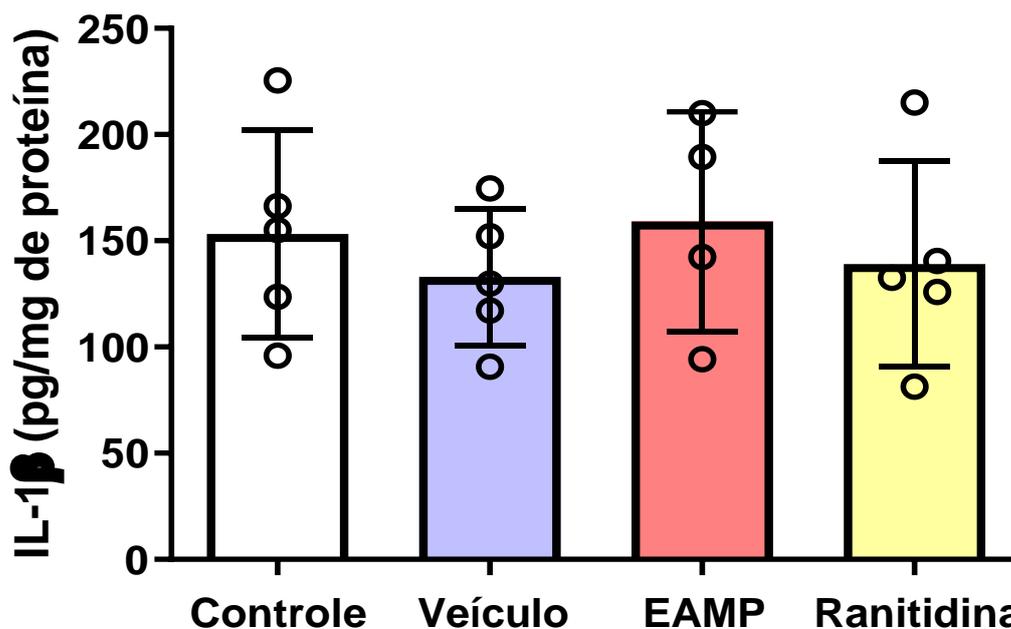


Figura 11: O pré-tratamento com o extrato aquoso da *M. pectinatum* (EAMP) não altera as concentrações de interleucina (IL)-1 β no tecido gástrico de animais que receberam etanol acidificado. Os animais foram tratados com veículo (salina), EAMP (50 mg/kg) ou ranitidina (50 mg/kg), 60 min antes da administração do etanol acidificado ou salina. A concentração de IL-1 β foi mensurada após 60 min da indução. Média \pm DP (n=4-5). ANOVA de uma via F (3, 15) = 3,267, p=0,8061).

Em contrapartida, foi encontrada diferença significativa entre os grupos para as concentrações teciduais de IL-6 (p=0,0004). Maiores valores da concentração desta citocina foram encontrados no tecido gástrico dos animais induzidos a lesão com etanol acidificado (p<0,001) em comparação ao grupo controle. Além disso, nos animais pré-tratados com o EAMP (50 mg/kg) foram observados menores concentrações de IL-6 (p<0,001), mas não houve alteração nos animais que receberam tratamento com ranitidina em relação ao grupo veículo (Fig. 12).

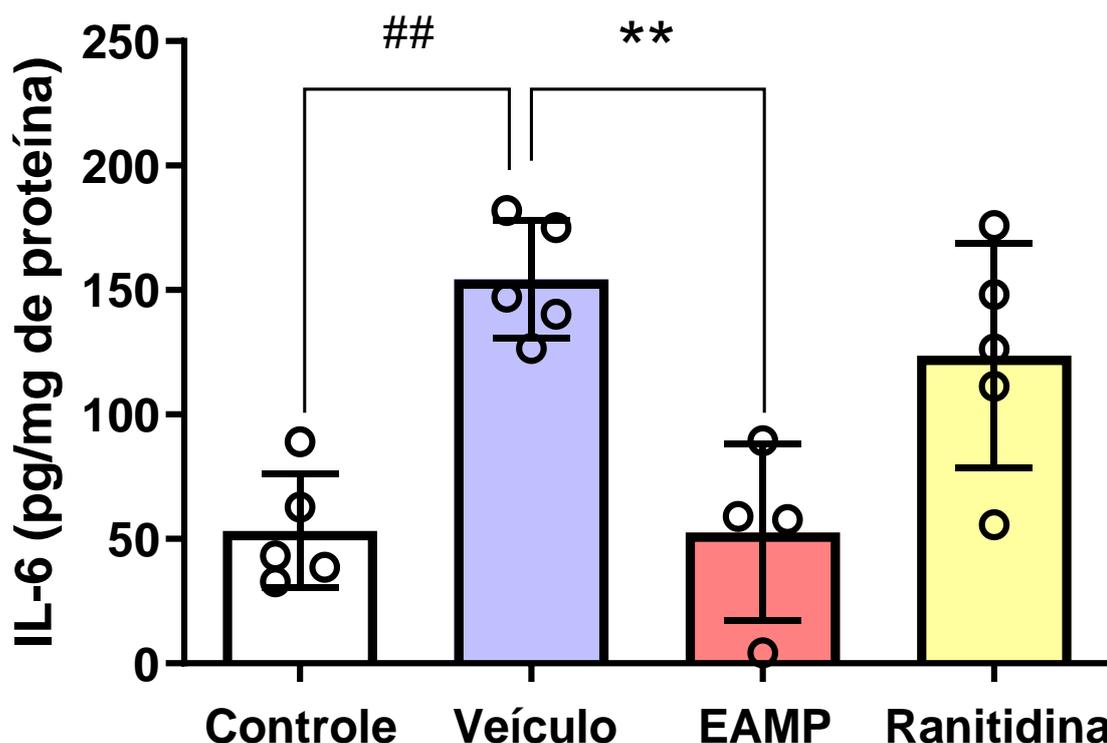


Figura 12: O pré-tratamento com o extrato aquoso da *M. pectinatum* (EAMP) diminui as concentrações de interleucina (IL)-6 no tecido gástrico de animais que receberam etanol acidificado. Os animais foram tratados com veículo (salina, EAMP (50 mg/kg) ou ranitidina (50 mg/kg), 60 min antes da administração do etanol acidificado ou salina. A concentração de IL-6 foi mensurada após 60 min da indução. Média \pm DP (n=4-5). ANOVA de uma via $F(3,15) = 11,51$, $p=0,0004$) seguido do pós-teste de Tukey (## $p<0,0011$ e ** $p<0,0017$ para as comparações indicadas).

5.4. Envolvimento dos grupamentos sulfidrílicos não proteicos no efeito protetor do EAMP em úlcera induzida por etanol acidificado

O pré-tratamento com NEM (10 mg/kg) foi realizado para avaliar o envolvimento dos grupamentos sulfidrílicos não proteicos no efeito gastroprotetor do EAMP. Na Figura 13 observa-se o efeito protetor do EAMP em reduzir a área relativa de lesão em comparação aos animais do grupo veículo ($p<0,0001$). Além disso, a área relativa de lesão observada nos animais pré-tratados com o NEM e que receberam o EAMP foi significativamente maior que os animais que receberam o veículo utilizado para o NEM e posteriormente o

extrato, mostrando que o efeito gastroprotetor do EAMP foi revertido ($p < 0,0001$) pelo pré-tratamento dos animais com o NEM (Figura 13). Como controle experimental, os animais que receberam o pré-tratamento com NEM e posteriormente o veículo do extrato apresentaram área relativa de lesão da úlcera semelhante ao grupo que recebeu somente os veículos.

A

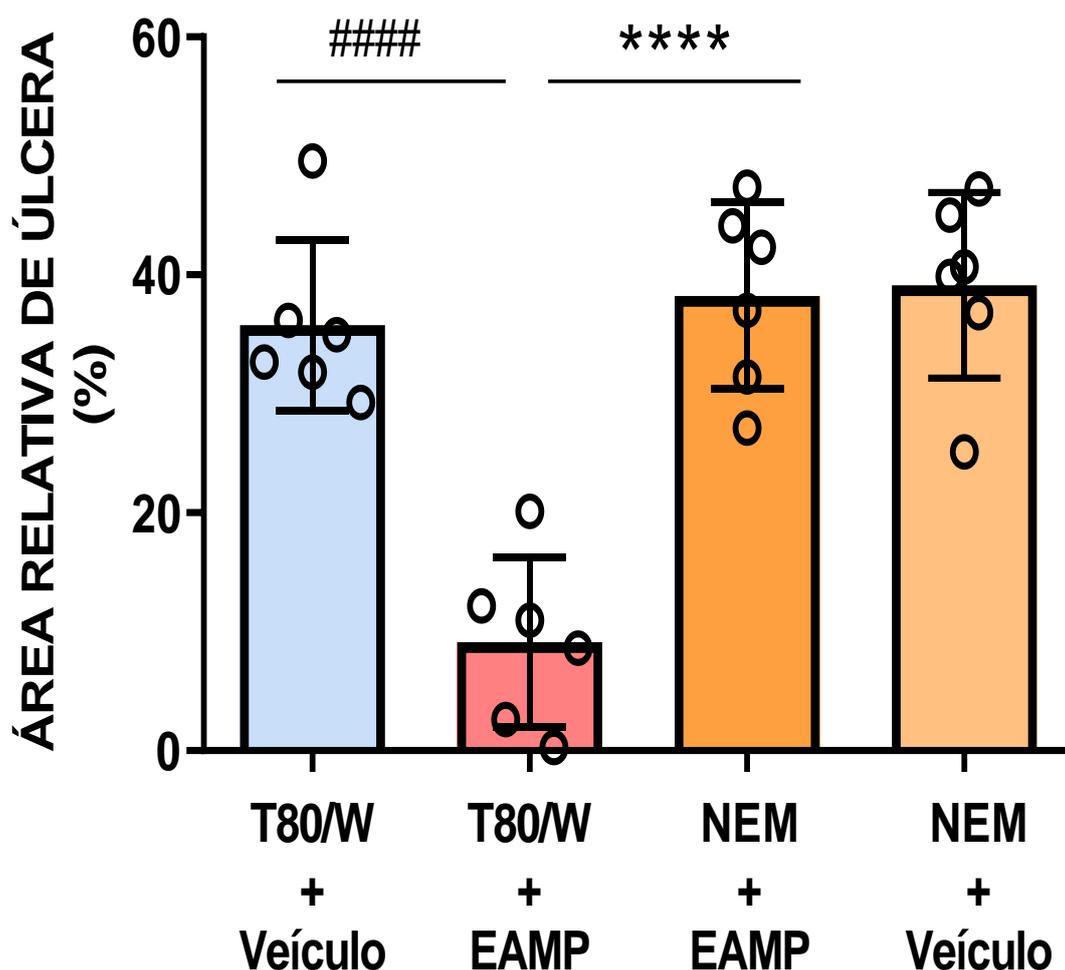


Figura 13: Participação dos grupamentos sulfidrílicos não proteicos no efeito gastroprotetor do extrato aquoso da *M. pectinatum* (EAMP). Os animais foram pré-tratados com veículo (salina) ou N-etilmaleimida (NEM, 10 mg/kg), após 60 min receberam veículo (tween 80, 0,2% em água; T80/W) ou EAMP (50 mg/kg) e após mais 60 min foram submetidos a indução da lesão da mucosa gástrica. A área de lesão relativa de úlcera foi determinada após 60 min da indução. Média \pm DP ($n=6$); ANOVA de uma via $F(3, 20) = 21,99$, $p < 0,0001$), seguido do pós-teste de Tukey (#### $p < 0,0001$ ou **** $p < 0,0001$ para as comparações indicadas).

5.5. Efeito da inibição da formação de óxido nítrico (NO) na gastroproteção causada pelo EAMP em úlcera induzida por etanol acidificado

Para avaliar a contribuição do NO sobre o efeito protetor do EAMP, grupos de animais foram pré-tratados com inibidor das enzimas que o sintetizam (L-NAME).

O tratamento prévio com L-NAME não afetou a atividade gastroprotetora do EAMP (50 mg/kg), pois a área relativa de úlcera foi semelhante quando os animais foram pré-tratados com L-NAME e o extrato e quando receberam o veículo do L-NAME e o extrato ($p=0,1656$, Fig. 14). Nos animais pré-tratados com L-NAME e veículo foi observada o aumento da área relativa de úlcera em relação ao grupo veículo ($p>0,05$, Fig. 14).

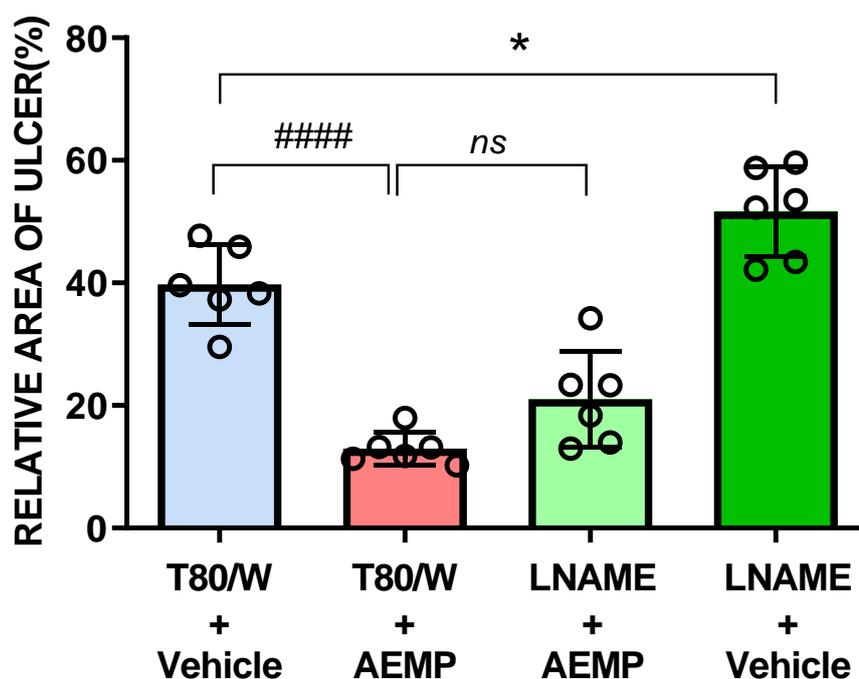


Figura 14: A inibição das sintases de óxido nítrico não altera o efeito gastroprotetor do extrato aquoso da *M. pectinatum* (EAMP). Os animais foram pré-tratados com veículo (Tween 80 a 0,2% + salina) ou L-NAME (70 mg/kg), após 60 min foram submetidos ao tratamento com veículo (tween 80, 0,2% em água; T80/W) ou EAMP (50 mg/kg) e após mais 60 min foram submetidos a indução da lesão da mucosa gástrica. A área de lesão relativa de úlcera foi

determinada após 60 min da indução. Média \pm DP (n=6); ANOVA de uma via $F(3, 20) = 44,5$, $p < 0,0001$), seguido do pós-teste de Tukey (#### $p < 0,0001$ ou * $p < 0,0001$ para as comparações indicadas, ns = não significativo).

5.6. Efeito do bloqueio dos K_{ATP} na ação gastroprotetora do EAMP em úlcera induzida por etanol acidificado

Como parte da avaliação de possíveis mecanismos envolvidos no efeito protetor do EAMP, o envolvimento dos K_{ATP} foi avaliado pela administração da glibenclamida (i.p.; 10 mg/kg), fármaco bloqueador desses canais.

A figura 15 mostra que o efeito gastroprotetor do EAMP não foi revertido pelo pré-tratamento dos animais com glibenclamida ($p = 0,997$). Porém, a administração apenas de glibenclamida, não alterou a área relativa das lesões gástricas ($p = 0,0756$) em comparação ao grupo veículo.

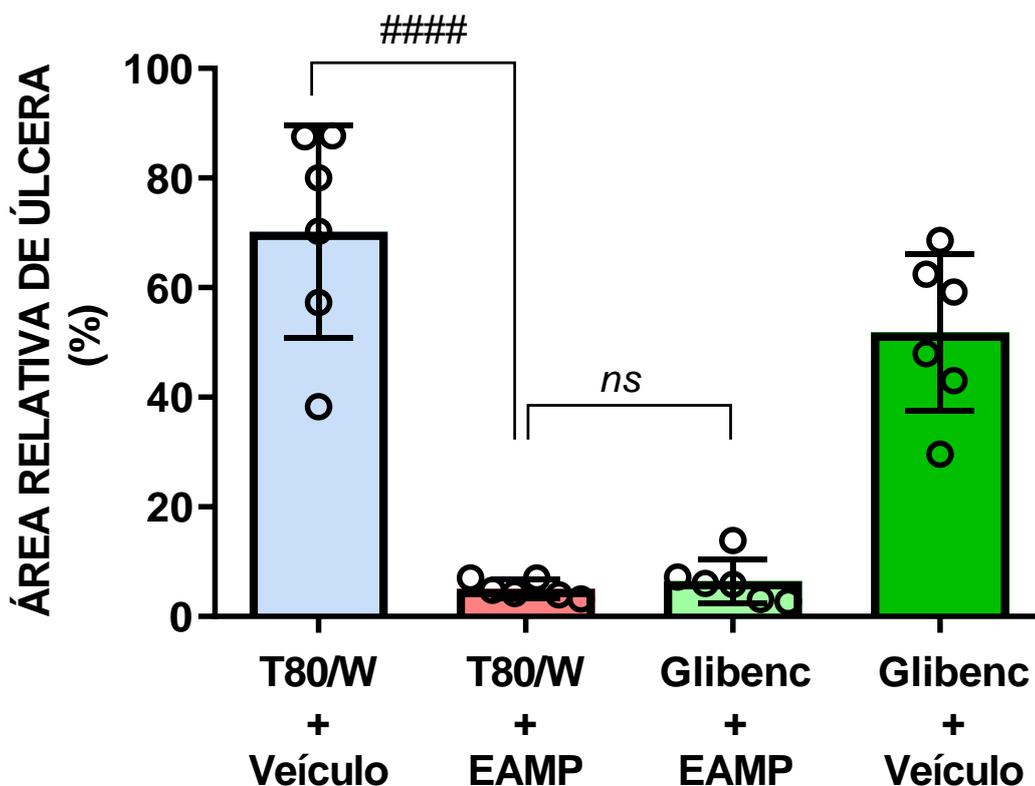


Figura 15: Envolvimento dos canais para potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}) no efeito gastroprotetor do extrato aquoso da *M. pectinatum* (EAMP). Os animais foram pré-tratados com veículo (Tween 80 a 0,2% + salina) ou glibenclamida (10 mg/kg), após 60 min receberam

veículo (tween 80, 0,2% em água, T80/W) ou EAMP (50 mg/kg) e após mais 60 min foram submetidos a indução da lesão da mucosa gástrica. A área de lesão relativa de úlcera foi determinada após 60 min da indução. Média \pm DP (n=6); ANOVA de uma via $F(3, 20) = 42,71$, $p < 0,0001$), seguido do pós-teste de Tukey (#### $p < 0,0001$ para a comparação indicada), ns= não significativo.

6. DISCUSSÃO

Nesse estudo foram demonstrados resultados do efeito gastroprotetor do EAMP na úlcera gástrica em camundongos. A úlcera gástrica pode ocorrer devido ao desequilíbrio entre os fatores agressores e a manutenção da integridade da mucosa por meio de mecanismos de defesa endógenos (Brandão *et al.*, 2019). O tratamento da úlcera gástrica está focado em um conjunto de fármacos com o objetivo de inibir a secreção ácida, além de ser o principal fator agressor, esses fármacos apresentam diversas reações adversas e eficácia limitada (Kamada *et al.*, 2021), mostrando a necessidade de novas alternativas como aquelas baseadas em produtos naturais.

Ao longo do tempo, foram desenvolvidos vários estudos sobre as espécies do gênero *Hyptis*, atualmente chamada de *Mesosphaerum*, em relação aos seus aspectos etnofarmacológicos, farmacológicos e químicos, devido à diversidade de componentes bioativos encontrados em seus óleos essenciais e extratos, que culminaram na descrição de ações anti-inflamatória, e cicatrizantes, dentre outras (Caldas *et al.*, 2014; Do Nascimento *et al.*, 2020; Melo *et al.*, 2021; Quintans-Júnior *et al.*, 2018; Raymundo *et al.*, 2011). Considerando essas informações e a necessidade de novas substâncias para tratamento da úlcera gástrica, a *M. pectinatum* foi abordada no presente estudo e apresentou-se como uma alternativa eficaz no sentido de obter novas preparações atuando na manutenção da integridade da mucosa gástrica. Essa premissa está baseada no uso popular desta planta para tratar problemas no estômago (Lima *et al.*, 2019).

Para avaliar o efeito gastroprotetor do EAMP, foi utilizado o etanol como um agente indutor da úlcera gástrica. A ingestão de álcool é uma das principais causas do surgimento de úlcera gástrica (Ciciliato *et al.*, 2022). Ao entrar em

contato com a mucosa gástrica, o álcool acarreta infiltração de neutrófilos na camada submucosa, o que estimula a produção de radicais livres e provoca uma reação inflamatória (Onyemelukwe *et al.*, 2023). Esses eventos resultam em ambiente de estresse oxidativo, responsável por causar danos vasculares e a necrose das células gástricas (Ciciliato *et al.*, 2022). O modelo de indução de úlcera por etanol acidificado acontece pelo contato direto da substância na mucosa gástrica, causando comprometimento na integridade da mucosa, ocasionando as lesões pela redução da ação protetora da camada de muco (Sales *et al.*, 2019). No presente estudo, as ulcerações foram observadas após a administração do etanol acidificado aos camundongos, ao longo de toda mucosa gástrica, perda de células mucosas, infiltrado inflamatório, hiperemia e edema. Diferentemente na mucosa gástrica dos grupos tratados com o extrato aquoso da *M. pectinatum* nas doses de 25, 50 e 100 mg/kg que apresentaram menor área de lesão e alterações histológicas.

É possível sugerir que a presença de compostos fenólicos, como o ácido rosmarínico, que são metabólitos secundários presentes na *M. pectinatum* (Do Nascimento *et al.*, 2020; Falcão *et al.*, 2016), pode ser responsável pela ação gastroprotetora deste extrato. Corroborando esta possibilidade, o estudo de Nascimento e colaboradores (2020) demonstrou o efeito protetor do ácido rosmarínico na mucosa gástrica de ratos submetidos ao modelo de lesão por etanol acidificado, reduzindo a área de lesão a partir de doses de 50 mg/kg. Entretanto, no presente estudo faz-se necessário caracterizar o extrato (caracterização em andamento) para verificar a presença de ácido rosmarínico e dar suporte a essa hipótese.

A literatura mostra que no modelo de úlcera gástrica aguda induzida por etanol ocorrem índices lesivos hemorrágicos e presença de edema, acompanhados de quantidades elevadas de MPO, IL-1 β , IL-6 e TNF- α , causando modificações do tecido estomacal (Gunduzoz *et al.*, 2020; Moawad *et al.*, 2019).

A enzima (MPO) é expressa principalmente em neutrófilos e desempenha papel nas respostas imunológicas inatas e nos processos inflamatórios (Gunduzoz *et al.*, 2020; Hsu *et al.*, 2005). Esta enzima está presente nos grânulos dos neutrófilos, contribuindo para a injúria tecidual observada na

inflamação. A MPO é responsável por formar o ácido hipoclorídrico, por sua vez, apresenta ação tóxica sendo lesivo para as células do tecido (Jesus *et al.*, 2022). No presente estudo foi possível observar que a atividade da MPO reduziu quando os animais foram submetidos ao tratamento com o EAMP, sugerindo que possa ter ocorrido inibição na migração de neutrófilos para o tecido, o que contribuiu para menor lesão da mucosa.

A presença de neutrófilos no tecido gástrico pode se correlacionar com a produção de citocinas pró-inflamatórias. Por esta razão, foram avaliadas as concentrações de TNF- α , IL-1 β e IL-6 neste tecido. Um estudo prévio demonstrou concentrações aumentadas de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6 no tecido gástrico após a administração de etanol (Moawad *et al.*, 2019). O TNF- α desempenha papel importante desencadeando reação inflamatória aguda acompanhada de infiltração de neutrófilos na mucosa gástrica. Atua suprimindo a microcirculação gástrica, proliferação celular e a angiogênese na margem da úlcera, retardando a cicatrização da úlcera (Izhar *et al.*, 2021). A IL-1 β age como inibidora de secreção ácida gástrica, desempenhando papel importante na iniciação e amplificação da resposta inflamatória (Sjomina *et al.*, 2018). Níveis elevados de IL-6 ativam neutrófilos e macrófagos no sítio inflamatório desencadeando estresse oxidativo e enzimas lisossomais responsáveis por lesões da mucosa gástrica (Lemos *et al.*, 2020). Apesar, das evidências da literatura, não foi possível observar no presente estudo aumento de TNF- α e IL-1 β após a indução da lesão gástrica. Contudo, foi encontrada maior concentração de IL-6 na mucosa gástrica pela indução com etanol acidificado e o quando os animais foram submetidos ao tratamento com EAMP foi detectada menor quantidade de IL-6 no tecido gástrico. Outros estudos também encontraram aumento de IL-6 no tecido gástrico de camundongos submetidos a modelo de lesão por etanol e sua modulação por tratamentos com produtos naturais (Cho *et al.*, 2023; Selim *et al.*, 2023). O exato papel da IL-6 na mucosa gástrica não é completamente claro na literatura. Alguns estudos associam a IL-6 com a tumorigênese gástrica via sinalização por PI3K/Akt e produção de metaloproteinase-9, que contribui para a metástase tumoral (Wang *et al.*, 2018) ou pela via de sinalização da STAT3 (Yao *et al.*, 2014). Entretanto, um estudo da literatura relata que as concentrações de IL-6 foram encontradas

aumentados quando material biológico oriundo de biópsias do antro de pacientes com úlcera gástrica foi incubado por 24h (Tomita *et al.*, 2009). Estudos mais antigos sugerem que a IL-6 atua reduzindo a expressão de proteínas de fase aguda conhecidas com peptídeos trefoil (TFF1, TFF2 e TFF3) que por sua vez exercem efeito protetor na mucosa gástrica. A sinalização via IL-6, e redução dos TFF poderia contribuir para a lesão da mucosa e a carcinogênese gástrica (Dossinger *et al.*, 2002; Giraud *et al.*, 2007).

Além dos fatores inflamatórios investigados, foram avaliados alguns mecanismos que pudessem estar envolvidos na gastroproteção causada pelo EAMP. Buscou-se avaliar os mecanismos utilizando estratégias farmacológicas voltados para a inibição dos NP-SH endógenos, síntese do NO, assim como para o bloqueio dos KATP, todos fatores importantes na fisiologia da mucosa gástrica.

Os NP-SH endógenos contribuem para a preservação da integridade da barreira mucosa gástrica, ao estabelecer ligações dissulfeto entre as suas unidades constituintes. Dessa forma, na presença de NP-SH ocorre a diminuição da solubilidade do muco, conferindo-lhe uma maior estabilidade (Boeing *et al.*, 2020; Caldas *et al.*, 2014). No presente estudo, buscou-se confirmar se o efeito gastroprotetor do EAMP poderia ter participação dos NP-SH utilizando o pré-tratamento com NEM. Observou-se que o efeito gastroprotetor do EAMP foi revertido quando os animais foram submetidos ao pré-tratamento com NEM (agente que promove a inativação dos grupamentos sulfidrílicos), o que sugere que o efeito gastroprotetor do EAMP envolve a participação de grupos sulfidrílica. É interessante mencionar que em um estudo prévio utilizando o mesmo modelo de indução de úlcera foi demonstrado que o efeito gastroprotetor do ácido rosmarínico, metabólito secundário normalmente presente na *M. pectinatum*, também foi relacionado ao aumento dos NP-SH (Nascimento *et al.*, 2020)

Outro mecanismo avaliado foi o NO, que atua na manutenção da integridade da mucosa, porque regula o fluxo sanguíneo para o epitélio e relaxa a musculatura lisa, como também age na regulação do fluxo sanguíneo da mucosa devido ao seu efeito vasodilatador (Isik *et al.*, 2022). O L-NAME tem estrutura química semelhante a L-arginina (precursora do NO) e é utilizado como ferramenta farmacológica para a inibição competitiva das síntese do óxido nítrico (Abu-Raia *et al.*, 2021). Na vigência do pré-tratamento com L-NAME, o

efeito gastroprotetor do EAMP não foi alterado, ou seja, o NO não parece estar envolvido na gastroproteção promovido pelo EAMP. Interessantemente, o tratamento com o L-NAME, de forma isolada, causou maior área de lesão nos animais, demonstrando que a inibição do NO pelo L-NAME neste modelo tende a agravar a lesão (Vale, 2020). No estudo de Do Nascimento et al., 2020, com o mesmo modelo de indução de úlcera, demonstrou-se que a ação gastroprotetora do ácido rosmarínico não foi alterada pela inibição da formação do NO.

O NO ativa a guanilato ciclase solúvel e aumenta os níveis de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), que por sua vez, ativa os K_{ATP} . Esta é a chamada via NO/cGMP/ K_{ATP} , que desempenha papel na proteção das células parietais do estômago contra o efeito tóxico do etanol. A glibenclamida é um potente antagonista dos canais K_{ATP} e foi utilizada para bloquear os canais de K_{ATP} (Kwon; Kim, 2021). O presente estudo demonstrou que com o bloqueio dos K_{ATP} através da glibenclamida, o EAMP continuou promovendo a gastroproteção, conseqüentemente reduzindo a área de lesão. Isto significa que os K_{ATP} não participam da gastroproteção produzida pelo EAMP. Esta afirmação é complementar àquela de que a inibição do NO também não afeta o efeito do EAMP. Apesar disso, avaliar a participação dos K_{ATP} era relevante, uma vez que outras substâncias endógenas poderiam ativá-los como o monóxido de carbono, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, peptídeos opioides, dentre outros (Deng *et al.*, 2021).

Até o presente momento, em termos mecânicos é possível afirmar que o efeito do EAMP envolve NP-SH, mas não o NO e os K_{ATP} . Outros mecanismos podem ser avaliados futuramente como os receptores alfa-2 adrenérgicos e as prostaglandinas, dentre outros, bem como pode ser avaliada se o EAMP afeta a produção de muco.

Este estudo demonstrado claramente o efeito gastroprotetor do EAMP e parte dos seus mecanismos, porém é importante complementar o estudo com a caracterização do extrato, a medida de parâmetros histológicos na mucosa gástrica e outros mecanismos de atuação do EAMP na gastroproteção, análises que encontram-se em andamento.

7. CONCLUSÃO

Nesse estudo, foi demonstrada a atividade gastroprotetora do EAMP em modelo de úlceras agudas, com a demonstração da redução de parâmetros inflamatórios e do envolvimento de grupos sulfidrílicos, mas não de NO e de K_{ATP} .

Os dados desse trabalho constituem uma importante evidência inicial favorável ao uso futuro do EAMP para o tratamento da úlcera gástrica.

8. REFERÊNCIAS

- ABU-RAIA, N. et al. Effect of L-arginine and Carvedilol on Peptic Ulcer and Hypertension in Rats. **Benha Medical Journal**, v. 0, n. 0, p. 0–0, 13 dez. 2021.
- ALEIDE ET AL. **Nutrients | Free Full-Text | Gastroprotective Effects of Spirulina platensis, Golden Kiwifruit Flesh, and Golden Kiwifruit Peel Extracts Individually or in Combination against Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rats**. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/13/10/3499>>. Acesso em: 24 dez. 2023.
- ALGOOD, H. M. S. T Cell Cytokines Impact Epithelial Cell Responses during Helicobacter pylori Infection. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 204, n. 6, p. 1421–1428, 15 mar. 2020.
- ALP, M. H.; COURT, J. H.; GRANT, A. K. Personality pattern and emotional stress in the genesis of gastric ulcer. **Gut**, v. 11, n. 9, p. 773–777, set. 1970.
- ALZHRANI, S. et al. Effect of Helicobacter pylori on gastric epithelial cells. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 36, p. 12767–12780, 28 set. 2014.
- ANDRADE ET AL. **Distúrbios psíquicos e doença ulcerosa péptica: uma revisão sistemática com metanálise**. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/51673>>. Acesso em: 25 dez. 2023.
- ANDRÉS, C. M. C. et al. Chemistry of Hydrogen Sulfide—Pathological and Physiological Functions in Mammalian Cells. **Cells**, v. 12, n. 23, p. 2684, jan. 2023.
- APRIGIO, N. S. M.; VASCONCELOS, T. C. L. DE. Plantas medicinais no tratamento de gastrite. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. e355111537518–e355111537518, 20 nov. 2022.
- ARAÚJO ET AL. Inibidores de Bomba de Prótons: vantagens e desvantagens do uso prolongado | Revista Eletrônica Acervo Científico. 24 ago. 2021.
- ARIN, R. M. et al. Adenosine: Direct and Indirect Actions on Gastric Acid Secretion. **Frontiers in Physiology**, v. 8, p. 737, 2017.
- ARRIGONI-BLANK, M. F. et al. Antinociceptive activity of the volatile oils of Hyptis pectinata L. Poit. (Lamiaceae) genotypes. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, v. 15, n. 5, p. 334–339, maio 2008.

AZIZ, R. S. et al. 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 = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 110, p. 554–560, fev. 2019.

BALOGUN, S. O.; DAMAZO, A. S.; DE OLIVEIRA MARTINS, D. T. Helicteres sacarolha A. St.- Hil. et al.: gastroprotective and possible mechanism of actions in experimental animals. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 166, p. 176–184, 26 maio 2015.

BARBOSA REZENDE, R. Relação entre os metabólitos secundários da *Campomanesia lineatifolia* Ruiz & Pavón e as suas potenciais atividades anti-inflamatória e gastroprotetora. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 12, n. 1, p. 3–15, 11 jul. 2023.

BATISTA, L. M. et al. Ulcer healing and mechanism(s) of action involved in the gastroprotective activity of fractions obtained from *Syngonanthus arthrotrichus* and *Syngonanthus bisulcatus*. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 15, p. 391, 29 out. 2015.

BIANO, L. S. et al. Gastroprotective action of the ethanol extract of *Leonurus sibiricus* L. (Lamiaceae) in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 284, p. 114792, 10 fev. 2022.

BIRSEN, İ.; İZGÜT-UYŞAL, V. N. Protective effects of apelin on gastric mucosa. **Tissue and Cell**, v. 78, p. 101885, 1 out. 2022.

BISPO, M. D. et al. Antinociceptive and antiedematogenic effects of the aqueous extract of *Hyptis pectinata* leaves in experimental animals. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 76, n. 1, p. 81–86, jun. 2001.

BOEING, T. et al. Gastroprotective effect of the alkaloid boldine: Involvement of non-protein sulfhydryl groups, prostanoids and reduction on oxidative stress. **Chemico-Biological Interactions**, v. 327, p. 109166, 25 ago. 2020.

BRADLEY, P. P. et al. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 78, n. 3, p. 206–209, mar. 1982.

BRANDÃO, L. B. et al. Aspectos atuais no tratamento da Doença Ulcerosa Péptica. **Revista de Saúde**, v. 10, n. 1Sup, p. 03–07, 12 abr. 2019.

BRASIL. **TabNet Win32 3.2: Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil.** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nibr.def>>. Acesso em: 2 abr. 2024.

BYEON, S. et al. Protective Effects of Dioscorea batatas Flesh and Peel Extracts against Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Mice. **Nutrients**, v. 10, n. 11, nov. 2018.

CALDAS, G. F. R. et al. Gastroprotective and Ulcer Healing Effects of Essential Oil of Hyptis martiusii Benth. (Lamiaceae). **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, p. e84400, 15 jan. 2014.

CAMPOS ET AL. **ÚLCERA GÁSTRICA CAUSADA POR ESTRESSE: UMA REVISÃO DOS ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E EVIDÊNCIAS DAS PRINCIPAIS VIAS DE AÇÃO – ISSN 1678-0817 Qualis B2.** , [s.d.]. Disponível em: <<https://revistaff.com.br/ulcera-gastrica-causada-por-estresse-uma-revisao-dos-aspectos-fisiopatologicos-e-evidencias-das-principais-vias-de-acao/>>.

Acesso em: 27 dez. 2023

CAMPOS, M. S. et al. Sarcoma indiferenciado por provável infiltrado de Helicobacter spp. na região antro pilórica: Relato de caso. **Pubvet**, v. 17, n. 08, p. e1435–e1435, 8 ago. 2023.

CHARITOS ET AL. **Gastroenterology Insights | Free Full-Text | 40 Years of Helicobacter pylori: A Revolution in Biomedical Thought.** Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2036-7422/12/2/11>>. Acesso em: 24 dez. 2023.

CHEN, L. et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**, v. 9, n. 6, p. 7204–7218, 14 dez. 2017.

CHEN, X. et al. Correlation between the cystathionine-r-lyase (CES) and the severity of peptic ulcer disease. **African Health Sciences**, v. 14, n. 1, p. 189–194, 11 mar. 2014.

CHEY, W. D. et al. Vonoprazan Triple and Dual Therapy for Helicobacter pylori Infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial. **Gastroenterology**, v. 163, n. 3, p. 608–619, set. 2022.

CHIARI-ANDRÉO E VENTURA. Homeopatia para o controle da hiperacidez gástrica: revisão sistemática da literatura | Revista Brasileira Multidisciplinar. 28 mar. 2023.

- CHINZON, D. et al. SAFETY OF LONG-TERM PROTON PUMP INHIBITORS: FACTS AND MYTHS. **Arquivos De Gastroenterologia**, v. 59, n. 2, p. 219–225, 2022.
- CHO, H.-S. et al. Gintonin Alleviates HCl/Ethanol- and Indomethacin-Induced Gastric Ulcers in Mice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 23, p. 16721, jan. 2023.
- CICILIATO, M. P. et al. Anti-Inflammatory Effect of Vanillin Protects the Stomach against Ulcer Formation. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 4, p. 755, 30 mar. 2022.
- DENG, Z. et al. Pathophysiological role of ion channels and transporters in gastrointestinal mucosal diseases. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 78, n. 24, p. 8109–8125, 1 dez. 2021.
- DO NASCIMENTO, R. F. et al. Rosmarinic acid prevents gastric ulcers via sulfhydryl groups reinforcement, antioxidant and immunomodulatory effects. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 393, n. 12, p. 2265–2278, 1 dez. 2020.
- DOSSINGER, V. et al. Down-regulation of TFF Expression in Gastrointestinal Cell Lines by Cytokines and Nuclear Factors. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 12, n. 4, p. 197–206, 20 set. 2002.
- DRINI, M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Australian Prescriber**, v. 40, n. 3, p. 91–93, jun. 2017.
- DUAN, S.; RICO, K.; MERCHANT, J. L. Gastrin: From Physiology to Gastrointestinal Malignancies. **Function (Oxford, England)**, v. 3, n. 1, p. zqab062, 2022.
- DUTTA, A. et al. Gastric ischaemia: a rare cause of gastric ulcers. **BMJ Case Reports CP**, v. 14, n. 8, p. e243463, 1 ago. 2021.
- EL-MARAGHY, S. A.; RIZK, S. M.; SHAHIN, N. N. Gastroprotective effect of crocin in ethanol-induced gastric injury in rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 229, p. 26–35, 5 mar. 2015.
- ENGEVIK, A. C.; KAJI, I.; GOLDENRING, J. R. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. **Physiological Reviews**, v. 100, n. 2, p. 573–602, 1 abr. 2020.
- FACIULLI ET AL. PREVALÊNCIA DE HELICOBACTER PYLORI EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ÚLCERA PÉPTICA | RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218. 28 set. 2021.

FALCAO, R. A. et al. Antileishmanial Phenylpropanoids from the Leaves of *Hyptis pectinata* (L.) Poit. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p. e460613, 28 jul. 2013.

FALCÃO, R. E. A. et al. Evaluation of the orofacial antinociceptive profile of the ethyl acetate fraction and its major constituent, rosmarinic acid, from the leaves of *Hyptis pectinata* on rodents. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, p. 203–208, abr. 2016.

FANONI, D. et al. Evidence for a role of autoinflammation in early-phase psoriasis. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 198, n. 3, p. 283–291, dez. 2019.

FERREIRA, E. T. et al. **A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro / The use of medicinal and phytotherapy plants: an integrational review on the nurses' performance.** 27 fev. 2019. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/A-utiliza%C3%A7%C3%A3o-de-plantas-medicinais-e-fitoter%C3%A1picos%3A-Ferreira-Santos/8eae7a2f641dfa45d99b5ee1a5488825f78885f>>. Acesso em: 27 dez. 2023

FRAGOSO-SERRANO, M.; GIBBONS, S.; PEREDA-MIRANDA, R. Anti-staphylococcal and cytotoxic compounds from *Hyptis pectinata*. **Planta Medica**, v. 71, n. 3, p. 278–280, mar. 2005.

GIRAUD ET AL. **Differentiation of the Gastric Mucosa IV. Role of trefoil peptides and IL-6 cytokine family signaling in gastric homeostasis | American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.** Disponível em: <<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00382.2006>>. Acesso em: 28 dez. 2023.

GŁOWACKA, U.; BRZozowski, T.; MAGIEROWSKI, M. Synergisms, Discrepancies and Interactions between Hydrogen Sulfide and Carbon Monoxide in the Gastrointestinal and Digestive System Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. **Biomolecules**, v. 10, n. 3, p. 445, 13 mar. 2020.

GUNDUZOZ, M. et al. Evaluation of helicobacter pylori eradication therapy with serum myeloperoxidase levels. **Medicine Science | International Medical Journal**, v. 9, n. 1, p. 39, 2020.

HSU, P.-I. et al. Association of the myeloperoxidase -468G→A polymorphism with gastric inflammation and duodenal ulcer risk. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 11, n. 18, p. 2796–2801, 14 maio 2005.

ISIK, M. et al. Effects of the probiotic, Lactobacillus rhamnosus GG, on ulcer pathogenesis, HSP70 stress protein and nitric oxide levels in stress induced ulcer. **Biotechnic & Histochemistry: Official Publication of the Biological Stain Commission**, v. 97, n. 6, p. 449–460, ago. 2022.

IZHAR, H. et al. Phyllanthus reticulatus Prevents Ethanol-Induced Gastric Ulcer via Downregulation of IL-8 and TNF- α Levels. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM**, v. 2021, p. 1734752, 2021.

JESUS, A. M. L. DE. Prospecção farmacológica etnodirigida de plantas medicinais com efeito gastroprotetor em comunidades rurais do município de Areia Branca/SE. 16 fev. 2016.

JESUS, R. P. DE et al. Inibidores de Mieloperoxidase como Candidatos a Fármacos Anti-Inflamatórios. **Revista Virtual de Química**, v. 14, n. 4, 25 ago. 2022.

KAMADA, T. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. **Journal of Gastroenterology**, v. 56, n. 4, p. 303–322, abr. 2021.

KANG, S. et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. **Journal of Experimental Medicine**, v. 217, n. 5, p. e20190347, 8 abr. 2020.

KATO, S. et al. Mechanism of gastric hyperemic response during acid secretion in rats: relation to nitric oxide, prostaglandins, and sensory neurons. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 25 Suppl 1, p. S48-55, 1997.

KAVITT, R. T. et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. **The American Journal of Medicine**, v. 132, n. 4, p. 447–456, abr. 2019.

KEIKHA, M.; ALI-HASSANZADEH, M.; KARBALAEI, M. Association of Helicobacter pylori vacA genotypes and peptic ulcer in Iranian population: a systematic review and meta-analysis. **BMC gastroenterology**, v. 20, n. 1, p. 266, 14 ago. 2020.

- KENY, E. S.; KALE, P. P. Plants with potential anti-ulcerogenic activity and possible mechanism of actions based on their phyto-constitutional profile. **Journal of Complementary & Integrative Medicine**, 14 fev. 2022.
- KIM, T.-H.; SHIVDASANI, R. A. Stomach development, stem cells and disease. **Development (Cambridge, England)**, v. 143, n. 4, p. 554–565, 15 fev. 2016.
- KITAY, A. M.; LINK, A.; GEIBEL, J. P. Activation of Secretagogue Independent Gastric Acid Secretion via Endothelial Nitric Oxide Synthase Stimulation in Rats. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 44, n. 4, p. 1606–1615, 6 dez. 2017.
- KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, p. 498–512, jul. 2002.
- KUNA, L. et al. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 2, p. 179, 3 fev. 2019.
- KWON, S. C.; KIM, J. H. Gastroprotective effects of irsogladine maleate on ethanol/hydrochloric acid induced gastric ulcers in mice. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 36, n. 1, p. 67–75, jan. 2021.
- LANAS, A.; CHAN, F. K. L. Peptic ulcer disease. **Lancet (London, England)**, v. 390, n. 10094, p. 613–624, 5 ago. 2017.
- LEMOS, J. R. et al. Genes de virulência e polimorfismos gênicos ligados à suscetibilidade à infecção por *Helicobacter pylori*. **Saúde em Revista**, v. 20, n. 52, p. 119–130, 17 dez. 2020.
- LEVENSTEIN, S. et al. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association**, v. 13, n. 3, p. 498- 506.e1, mar. 2015.
- LIANG, T.-Y. et al. The role of nitric oxide in peptic ulcer: a narrative review. **Medical Gas Research**, v. 11, n. 1, p. 42, mar. 2021.
- LIMA, A. G. C. et al. PCABS como substitutos de IBPS. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 15650–15660, 25 jul. 2023.
- LIMA, K. et al. Influence of the in vitro gastrointestinal digestion on the antioxidant activity of *Artemisia gorgonum* Webb and *Hyptis pectinata* (L.) Poit. infusions from

Cape Verde. **Food Research International (Ottawa, Ont.)**, v. 115, p. 150–159, jan. 2019.

LIMA, V. et al. Fisiologia das Secreções Salivares e Gastrintestinais. Em: [s.l.: s.n.]. p. 479–522.

LIMA, Y. V. et al. Polissacarídeos naturais como abordagem terapêutica experimental no trato gastrointestinal: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e524101523239–e524101523239, 2 dez. 2021.

LISBOA, A. C. C. D. et al. Antinociceptive effect of Hyptis pectinata leaves extracts. **Fitoterapia**, v. 77, n. 6, p. 439–442, set. 2006.

LOMBARDO, M. FITOTERÁPICOS NA ATENÇÃO BÁSICA DE PROBLEMAS GASTROINTESTINAIS. **Revista Ciência e Saúde On-line**, v. 6, n. 1, 18 mar. 2021.

LU, S.-Y. et al. Autophagy in Gastric Mucosa: The Dual Role and Potential Therapeutic Target. **BioMed Research International**, v. 2021, p. 1–8, 11 jun. 2021.

LUO, C. et al. Protective effect of coptisine free base on indomethacin-induced gastric ulcers in rats: Characterization of potential molecular mechanisms. **Life Sciences**, v. 193, p. 47–56, 15 jan. 2018.

MAGIEROWSKI, M. et al. Gaseous Mediators Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide in the Mechanism of Gastrointestinal Integrity, Protection and Ulcer Healing. **Molecules**, v. 20, n. 5, p. 9099–9123, maio 2015.

MALFERTHEINER, P.; SCHULZ, C. Peptic Ulcer: Chapter Closed? **Digestive Diseases (Basel, Switzerland)**, p. 1–5, 6 jan. 2020.

MARTINSEN, T. C.; FOSSMARK, R.; WALDUM, H. L. The Phylogeny and Biological Function of Gastric Juice-Microbiological Consequences of Removing Gastric Acid. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 23, p. 6031, 29 nov. 2019.

MATSUKURA ET AL. **Anatomy, Histology, Ultrastructure, Stomach, Rat | SpringerLink**. Disponível em: <https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-96910-2_49>. Acesso em: 25 dez. 2023.

- MEDEIROS, A. L. D. C.; RAIOL, S. C.; FELISBERTO, D. V. D. Farmacocinética, efeitos colaterais e eficácia dos IBPS: Uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 8, p. e10912842973, 21 ago. 2023.
- MELO, E. et al. PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DA HYPTIS PECTINATA NA CICATRIZAÇÃO CUTÂNEA EM ANIMAL / TECHNOLOGICAL PROSPECTION OF THE HYPTIS PECTINATA IN SKIN HEALING IN ANIMALS. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, p. 7324–7340, 1 jan. 2021.
- MELO, G. B. et al. Effect of the aqueous extract of Hyptis pectinata on liver mitochondrial respiration. **Phytomedicine**, v. 12, n. 5, p. 359–362, 16 maio 2005.
- MELO, G. B. et al. Proliferative effect of the aqueous extract of Hyptis pectinata on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, p. 33–36, 2006.
- MIZUI, T.; DOTEUCHI, M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. **Japanese Journal of Pharmacology**, v. 33, n. 5, p. 939–945, out. 1983.
- MOAWAD, H. et al. Gastroprotective effect of cilostazol against ethanol- and pylorus ligation–induced gastric lesions in rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 392, n. 12, p. 1605–1616, 1 dez. 2019.
- NASCIMENTO, G. B. et al. Estudos sobre a gastrite e os inibidores da bomba de prótons. **Referências em Saúde do Centro Universitário Estácio de Goiás**, v. 2, n. 01, p. 84–91, 10 maio 2019.
- NASCIMENTO, P. et al. Hyptis pectinata essential oil: chemical composition and anti-Streptococcus mutans activity. **Oral Diseases**, v. 14, n. 6, p. 485–489, 2008.
- NEGM, S. et al. Combined endoscopic and radiologic intervention for management of acute perforated peptic ulcer: a randomized controlled trial. **World journal of emergency surgery: WJES**, v. 17, n. 1, p. 24, 24 maio 2022.
- NOREL, X. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CIX. Differences and Similarities between Human and Rodent Prostaglandin E2 Receptors (EP1–4) and Prostacyclin Receptor (IP): Specific Roles in Pathophysiologic Conditions. **Pharmacological Reviews**, v. 72, n. 4, p. 910–968, 1 out. 2020.
- ONYEMELUKWE, A. O. et al. Protective Effect of Mormodica balsamina Leaf Extract on the Gastric Morphology of Experimental Rats Against Ethanol Induced

Gastric Ulcers. **International Journal of Morphology**, v. 41, n. 5, p. 1382–1386, out. 2023.

OUYANG, Y. et al. Modulation of thiol-dependent redox system by metal ions via thioredoxin and glutaredoxin systems. **Metalomics: Integrated Biometal Science**, v. 10, n. 2, p. 218–228, 21 fev. 2018.

PAIXÃO, M. S. et al. Hyptis pectinata: Redox Protection and Orofacial Antinociception. **Phytotherapy Research**, v. 27, n. 9, p. 1328–1333, 2013.

PEDROSO, R. D. S.; ANDRADE, G.; PIRES, R. H. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 31, n. 2, p. e310218, 2021.

PEREIRA, J. C. et al. Espécies medicinais do Brasil com potencial anti-inflamatório ou antioxidante: Uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e10310716196–e10310716196, 15 jun. 2021.

PINHEIRO, A. C. O. et al. **Aspectos morfológicos macro e microscópicos do estômago de tamanduá-mirim (*Tamandua tetradactyla*)**. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, p. 1089–1096, ago. 2014.

QUINTANS-JÚNIOR, L. J. et al. Nanoemulsion Thermoreversible Pluronic F127-Based Hydrogel Containing Hyptis pectinata (Lamiaceae) Leaf Essential Oil Produced a Lasting Anti-hyperalgesic Effect in Chronic Noninflammatory Widespread Pain in Mice. **Molecular Neurobiology**, v. 55, n. 2, p. 1665–1675, 1 fev. 2018.

RAYMUNDO, L. J. R. P. et al. Characterisation of the anti-inflammatory and antinociceptive activities of the Hyptis pectinata (L.) Poit essential oil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, n. 3, p. 725–732, 12 abr. 2011.

RECH, T. F. et al. Analysis of the Influence of Interleukin-1 β Gene Polymorphism on Gastric Inflammatory Response and Precancerous Lesions Development in Patients with Functional Dyspepsia. **Immunological Investigations**, v. 49, n. 5, p. 585–596, jul. 2020.

REN, H.-Y. et al. Association between IL-1B gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection: A meta-analysis. **Microbial Pathogenesis**, v. 137, p. 103769, dez. 2019.

REYES-PROAÑO, E. et al. Genome Characterization and Pathogenicity of Two New Hyptis pectinata Viruses Transmitted by Distinct Insect Vectors. **Phytopathology**, v. 112, n. 11, p. 2440–2448, nov. 2022.

ROBERT, A. et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. **Gastroenterology**, v. 77, n. 3, p. 433–443, set. 1979.

RODRIGUES, I. F. A. et al. Associação entre eventos estressores e citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias em pessoas idosas longevas. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 24, p. e200350, 26 jul. 2021.

SALEH, M. et al. Therapeutic approach of adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory peptic ulcer. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 12, n. 1, p. 515, 26 set. 2021.

SALES, P. F. et al. Antiulcerogenic activity of the ethanolic extract of Licania macrophylla Benth. **Mundo saúde (Impr.)**, p. [814-833], 2019.

SALGADO, A. L. et al. Uso indiscriminado de inibidores da bomba de prótons em receituários de medicamentos de uso contínuo. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 6, p. 5883–5897, 2019.

SÁNCHEZ-MENDOZA, M. E. et al. Gastroprotective effect of calealactone B: Lack of involvement of prostaglandins, nitric oxide and sulfhydryls. **Drug Development Research**, v. 79, n. 1, p. 11–15, fev. 2018.

SÁNCHEZ-MENDOZA, M. E. et al. Gastroprotective Effect of Juanislamin on Ethanol-Induced Gastric Lesions in Rats: Role of Prostaglandins, Nitric Oxide and Sulfhydryl Groups in the Mechanism of Action. **Molecules**, v. 25, n. 9, p. 2246, jan. 2020.

SANTANA, F. R. et al. Evaluation of the cytotoxicity on breast cancer cell of extracts and compounds isolated from Hyptis pectinata (L.) poit. **Natural Product Research**, v. 34, n. 1, p. 102–109, 2 jan. 2020.

SANTANA, F. R. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of a pectinolide-enriched fraction from Mesosphaerum pectinatum (L.) Kuntze. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 302, n. Pt B, p. 115916, 10 fev. 2023.

SANTANA, F. R. AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTINOCICEPTIVO E ANTI-INFLAMATÓRIO DO PECTINOLÍDEO “E” ISOLADO DAS. [s.d.].

SELIM, H. M. et al. Fucoidan mitigates gastric ulcer injury through managing inflammation, oxidative stress, and NLRP3-mediated pyroptosis. **International Immunopharmacology**, v. 120, p. 110335, 1 jul. 2023.

SHIPPA, S. J. et al. An insight into the anti-ulcerogenic potentials of medicinal herbs and their bioactive metabolites. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 293, p. 115245, 15 jul. 2022.

SIES, H.; JONES, D. P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. **Nature Reviews. Molecular Cell Biology**, v. 21, n. 7, p. 363–383, jul. 2020.

SILVA, H. F. DA; OLIVEIRA, S. A. DOS S.; SOUZA, P. G. V. D. DE. Avaliação da atividade antimicrobiana da planta *hyptis pectinata*: Uma revisão da literatura sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e42310717066–e42310717066, 17 jun. 2021.

SILVA, M. I. G. et al. Gastroprotective activity of isopulegol on experimentally induced gastric lesions in mice: investigation of possible mechanisms of action. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 380, n. 3, p. 233–245, set. 2009.

SILVA, R. L. et al. Effect of the aqueous extract of *Hyptis pectinata* on hepatocyte proliferation after partial hepatectomy. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 17, p. 101–105, 2002.

SILVA, W. J. et al. Effects of essential oils on *Aedes aegypti* larvae: Alternatives to environmentally safe insecticides. **Bioresource Technology**, v. 99, n. 8, p. 3251–3255, 1 maio 2008.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**. [s.l.] Artmed Editora, 2017.

SJOMINA, O. et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**, v. 23 Suppl 1, p. e12514, set. 2018.

SOYBEL, D. I. Anatomy and physiology of the stomach. **The Surgical Clinics of North America**, v. 85, n. 5, p. 875–894, v, out. 2005.

SUN, Z. et al. Intestinal trefoil factor activates the PI3K/Akt signaling pathway to protect gastric mucosal epithelium from damage. **International Journal of Oncology**, v. 45, n. 3, p. 1123–1132, set. 2014.

SUNG, J. et al. Associations among Gastric Juice pH, Atrophic Gastritis, Intestinal Metaplasia and Helicobacter pylori Infection. **Gut and Liver**, v. 12, n. 2, p. 158–164, mar. 2018.

SUZERY, CAHYONO E AMALINA. Antiproliferative and apoptosis effect of hyptolide from Hyptis pectinata (L.) Poit on human breast cancer cells. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 10, n. 2, p. 1–6, 5 fev. 2020.

TAN, B. et al. Gastroprotective effects of Pikad Tri-phol-sa-mut-than herbal remedy on multiple gastric ulcer models in rats. **Heliyon**, v. 9, n. 8, 1 ago. 2023.

TARNAWSKI, A. S.; AHLUWALIA, A. The Critical Role of Growth Factors in Gastric Ulcer Healing: The Cellular and Molecular Mechanisms and Potential Clinical Implications. **Cells**, v. 10, n. 8, p. 1964, 2 ago. 2021.

TOMITA ET AL. **Potential Role for Matrix Metallo- proteinase-3 in Gastric Ulcer Healing | Digestion | Karger Publishers**. Disponível em: <<https://karger.com/dig/article-abstract/79/1/23/106098/Potential-Role-for-Matrix-Metallo-proteinase-3-in?redirectedFrom=fulltext>>. Acesso em: 28 dez. 2023.

TONCHAIYAPHUM, P. et al. Gastroprotective Activities of Ethanol Extract of Black Rice Bran (Oryza sativa L.) in Rats. **Molecules**, v. 26, n. 13, jul. 2021.

TU, H.; LI, Y.-L. Inflammation balance in skeletal muscle damage and repair. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1133355, 2023.

VALE, L. DE C. **Efeito gastroprotetor da Riparina III em camundongos submetidos ao modelo agudo de lesão gástrica induzida por etanol e possíveis mecanismos envolvidos**. 6 fev. 2020. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Efeito-gastroprotetor-da-Riparina-III-em-submetidos-Vale/d50fc0c57a3663b0c30beddd9ede817ee1dc9a8a>>. Acesso em: 30 dez. 2023

VERA CARRASCO, O. Manejo y tratamiento de la ulcera peptica. **Rev. méd. (La Paz)**, p. 104–112, 2023.

WANG ET AL. **PIAS1 inhibited the metastasis of gastric cancer cell by epithelial-mesenchymal transition regulation within the inflammatory microenvironment**. Disponível em: <<https://www.spandidos-publications.com/ol/15/3/3828>>. Acesso em: 28 dez. 2023.

- WAPNIR E TEICHBERG. **Regulation mechanisms of intestinal secretion: implications in nutrient absorption - PubMed**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11988401/>>. Acesso em: 25 dez. 2023.
- WELEDJI, E. P. An Overview of Gastroduodenal Perforation. **Frontiers in Surgery**, v. 7, p. 573901, 2020.
- WHITMAN, Z.; O'NEIL, D. H. R. Gastric disorders: modifications of gastric content, antacids and drugs influencing gastric secretions and motility. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 19, n. 1, p. 25–29, 1 jan. 2018.
- WU, C.-Y. Initiatives for a Healthy Stomach. **Current Treatment Options in Gastroenterology**, v. 17, n. 4, p. 628–635, dez. 2019.
- XIAO, D. et al. Glycopeptidomics Analysis of a Cell Line Model Revealing Pathogenesis and Potential Marker Molecules for the Early Diagnosis of Gastric MALT Lymphoma. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, 2021.
- YAO ET AL. **Signal transducer and activator of transcription 3 signaling upregulates fascin via nuclear factor- κ B in gastric cancer: Implications in cell invasion and migration**. Disponível em: <<https://www.spandidos-publications.com/ol/7/3/902>>. Acesso em: 28 dez. 2023.
- YAO, X.; SMOLKA, A. J. Gastric Parietal Cell Physiology and Helicobacter pylori-Induced Disease. **Gastroenterology**, v. 156, n. 8, p. 2158–2173, jun. 2019.
- ZATERKA, S. et al. HISTORICAL PERSPECTIVE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE CLINICAL TREATMENT. **Arquivos De Gastroenterologia**, v. 56, n. 2, p. 202–208, 13 ago. 2019.
- ZENG, Q. et al. Gastrin, Cholecystokinin, Signaling, and Biological Activities in Cellular Processes. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 112, 2020.
- ZHAO, P.-Y. et al. Application Status and Prospects of Artificial Intelligence in Peptic Ulcers. **Frontiers in Surgery**, v. 9, p. 894775, 2022.

ANEXO A- Infográfico contendo os principais resultados para a sociedade, formulado de maneira didática para melhor compreensão.



Título do trabalho:



**EFEITO GASTROPROTETOR DAS PARTES
AÉREAS DO EXTRATO AQUOSO DA
Mesosphaerum pectinatum (L.) Kuntze EM
CAMUNDONGOS**

Discente: Letícia de Souza Ramos
Orientador: Prof. Dr. Enilton Camargo

<http://www.ufs.br/procfis>

INTRODUÇÃO

Úlcera Gastrica



É considerada uma doença gastrointestinal, caracterizada por lesões na mucosa gástrica



Afeta mais de 10% da população mundial

Tratamento com os fármacos pode causar sérias reações adversas

Os produtos naturais representam uma alternativa eficaz para tratar várias doenças

<http://www.ufs.br/procfis>

INTRODUÇÃO

Mesosphaerum pectinatum (L.) Kuntze

Sambacaitá ou Canudinho



Planta usada pela população no tratamento de inflamação, dor e até problemas no estômago

O extrato aquoso foi preparado para se assemelhar ao uso do chá

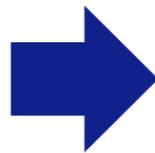
<http://www.ufs.br/procfis>

METODOLOGIA X RESULTADOS

O extrato aquoso do sambacaitá foi administrado antes da indução pelo etanol



**PRÉ-TRATAMENTO
POR VIA ORAL**



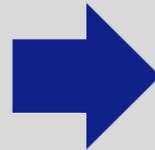
- ↓ Área de lesão
- ↓ Neutrófilo
- ↓ IL-6

Esse tratamento protegeu o estômago dos camundongos contra a lesão pelo álcool e reduziu a inflamação.

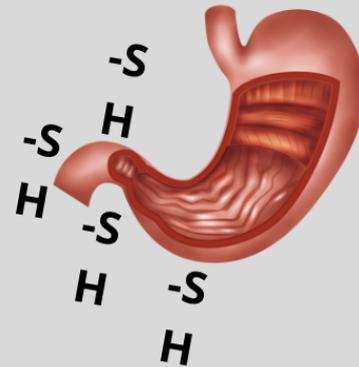
METODOLOGIA X RESULTADOS

Descobrimos que a ação protetora do extrato foi causada por aumentar **compostos sulfidrílicos (-SH)**. Estas substâncias normalmente protegem o estômago de fatores que causam lesões.

EXTRATO AQUOSO
DO SAMBACAITÁ



-SH: Compostos sulfidrílicos



<http://www.ufs.br/procfis>



PROCFIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS



CONCLUSÃO

O extrato aquoso do sambacaitá tem efeito protetor no estômago de camundongos, por reduzir a inflamação e aumentar os grupos sulfidrílicos.

Esta é uma importante evidência favorável ao uso futuro do sambacaitá para o tratamento da úlcera gástrica, porém mais estudos precisam ser realizados.

<http://www.ufs.br/procfis>



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "INVESTIGAÇÃO DA AÇÃO GASTROPROTETORA DO EXTRATO AQUOSO DA *M. pectinatum* (L.) Kuntze (Lamiaceae) EM CAMUNDONGOS ", protocolada sob o CEUA nº 4058270622 (ID 000596), sob a responsabilidade de **Enilton Aparecido Camargo e equipe; Leticia de Souza Ramos** - 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 **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Sergipe (CEUA/UFS) na reunião de 17/10/2022.

We certify that the proposal "INVESTIGATION OF THE GASTROPROTECTIVE ACTION OF THE AQUEOUS EXTRACT OF *M. pectinatum* (L.) Kuntze (Lamiaceae) IN MICE", utilizing 234 Heterogenics mice (234 males), protocol number CEUA 4058270622 (ID 000596), under the responsibility of **Enilton Aparecido Camargo and team; Leticia de Souza Ramos** - 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 Sergipe (CEUA/UFS) in the meeting of 10/17/2022.

Finalidade da Proposta: [Pesquisa \(Acadêmica\)](#)

Vigência da Proposta: de [10/2022](#) a [08/2025](#) Área: [Farmacologia](#)

Origem: [Biotério da Universidade Federal de Sergipe](#)

Espécie: [Camundongos heterogênicos](#)

sexo: [Machos](#)

idade: [6 a 8 semanas](#)

N: [234](#)

Linhagem: [Swiss](#)

Peso: [25 a 35 g](#)

Local do experimento: Laboratório de Farmacologia do Processo Inflamatório

São Cristóvão, 29 de outubro de 2024

Prof. Dr. Josemar Sena Batista
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Anderson Carlos Marçal
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Sergipe