



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

GIDEOVANIA DE JESUS SANTOS

**EFEITO GASTROPROTETOR DE ISOFLAVONAS EM MODELOS
EXPERIMENTAIS DE ÚLCERA GÁSTRICA**

SÃO CRISTOVÃO

2026

GIDEOVANIA DE JESUS SANTOS

**EFEITO GASTROPROTETOR DE ISOFLAVONAS EM MODELOS
EXPERIMENTAIS DE ÚLCERA GÁSTRICA**

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

Orientador: Prof. Dr. Enilton A. Camargo

Coorientadora: Profa. Dra. Jéssica Maria
Dantas Araújo Aragão

SÃO CRISTOVÃO

2026

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

S237e Santos, Gideovania de Jesus
Efeito gastroprotetor de isoflavonas em modelos experimentais de úlcera gástrica / Gideovania de Jesus Santos ; orientador Enilton A. Camargo. – São Cristóvão, SE, 2026.
105 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal de Sergipe, 2026.

1. Mucosa gástrica. 2. Úlcera péptica. 3. Fitoestrogênios. 4. Inflamação. 5. Estresse oxidativo. I. Camargo, Enilton A., orient. II. Título.

CDU 616.33-002:615.322

GIDEOVANIA DE JESUS SANTOS

**EFEITO GASTROPROTETOR DE ISOFLAVONAS EM MODELOS
EXPERIMENTAIS DE ÚLCERA GÁSTRICA**

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

Orientador: Prof. Dr. Enilton A. Camargo

Coorientadora: Profa. Dra. Jéssica Maria
Dantas Araújo Aragão

Orientador: Prof. Dr. Enilton Aparecido Camargo

Universidade Federal de Sergipe

Coorientadora: Profa. Dra. Jéssica Maria Dantas Araújo Aragão

Universidade Federal de Sergipe

1ª Examinadora: Profa. Dra. Rita de Cássia Meneses Oliveira

Universidade Federal do Piauí

2º Examinador: Prof. Dr. Alan Bruno Silva Vasconcelos

Universidade Federal de Sergipe

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a Maria Cristo e a toda Espiritualidade do bem, por hoje eu ser um ser humano melhor; A Benjamin, por ser meu exemplo em amplos aspectos; a minha mãe, a quem tanto amo; a Felipe por estar sempre ao meu lado; aos meus irmãos e sobrinhos (as), a tia e tia mocita, pelo apoio de sempre. E a minha avó Flora Maria. Eu amo vocês

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a Maria Cristo, face maternal de Deus, por tantas bênçãos e graças em minha vida, a Eugênia-Aspásia, Matheus Anacleto e a toda Espiritualidade do Bem. Em especial agradeço a Benjamin Texeira de Aguiar, amigo e orientador espiritual por ser canal dos Cristo de Deus para a Terra.

Um especial agradecimento a meu orientador, prof. Dr. Professor Enilton A. Carmago por ter me acolhido em seu laboratório sem nem me conhecer, por ter me dado oportunidade de fazer parte da família LAFAPI. Aprendi e aprendo muito através do seu exemplo, não só como um profissional extremamente competente, mas como ser humano. Agradeço sua dedicação para que consigamos alcançar nossos objetivos e nos tornarmos pessoas e profissionais melhores.

Tenho muito a agradecer a Prof. Dra. Jéssica, uma querida amiga e hoje minha coorientadora. Acho que fica mais fácil falar de você e Ana no mesmo parágrafo porque desde nosso primeiro encontro vocês estavam juntas trabalhando e pararam naquele fatídico dia para ajudar uma completa estranha que chegou no laboratório para pedir informação e que depois foi chorar nos bancos dos corredores rsrs. Vocês não sabem, mas talvez, se eu não tivesse entrado no laboratório aquele dia e tivesse recebido os conselhos que vocês me deram, eu poderia ter desistido. Desde o início quando o professor Enilton me convidou a ter uma experiência no laboratório que eu grudei na cola de vocês e não soltei mais, dos NAGs da vida até hoje. Minha mais profunda gratidão a vocês duas, seres humanos maravilhosos que Deus colocou em meus caminhos, amo vocês.

Aos membros da banca examinadora de defesa, Profa. Dra. Rita de Cássia Meneses Oliveira e Prof. Dr. Alan Bruno Silva Vasconcelos pelas avaliações e sugestões emitidas.

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

Às agências de fomento CAPES, CNPq e FAPITEC pelo auxílio financeiro, necessário para a confecção deste trabalho. Agradeço a Universidade Federal de Sergipe que me acolheu e possibilitou que tudo isso fosse possível, em especial aos programas de auxílio, pois sem o programa residência universitária eu não teria conseguido, meu obrigada a Lula e Dilma pelo Enem, SISU e a todos os programas de assistência.

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

Agradeço a meu companheiro Felipe que está a meu lado desde a graduação, sem você eu não teria chegado até aqui. Obrigada por seu apoio, companheirismo e amor, por não ter me deixado desistir e por ter acreditado em mim, mesmo quando eu duvidava da minha capacidade. Te amo, meine liebe.

Agradeço a minha mãe, te amo mãe, por ter sempre me incentivado a estudar, não só a mim, mas a todos os meus irmãos (ãs), por ser o que eu precisava quando eu mesma não sabia. A senhora é meu exemplo de força e coragem, muito obrigada por ser minha mãe e por ter me ensinado a ser uma pessoa de princípios. Não posso deixar de agradecer aqui também a minhas outras duas mães, Maria (tia) e Maria da conceição (tia mocita), amo muito vocês, obrigada por sempre me ajudarem quando minha outra mãe não podia me ajudar e por todo o carinho que vocês me dão.

Agradeço a minha família, nas pessoas dos meus irmãos (ãs), sejam eles de sangue ou do coração: Fábila, Fátima, Gideval, Lucas, Márcio, Marcelo, Mauricéia, Tony, Felipe, Lázaro, João (jãozinho). Aos meus sobrinhos (as), Maisa, Girlaine, Caio, Diogo, Lazaro, Marcela e Gustavo (esteja em paz onde estiver). As minhas cunhadas Claudivânia e nena, aos meus cunhados Júnior e Manoel. Agradeço a madrinha Elaide, sem ela talvez eu não tivesse vindo para UFS, obrigada por todo suporte e apoio emocional. Agradeço a madrinha Cristina, a padrinho Zé, tio batista, tia dadinha, a minha vó Flora Maria, meu avô Jovino, a minha vó Conceição (Que vocês estejam em paz onde estiverem), vocês foram muito importantes na minha caminhada até aqui, amo todos vocês.

Agradeço a todos os companheiros (as) de laboratórios que sempre estão dispostos a ajudar quando necessário e que fazem os dias serem um pouco mais leves. Thaisa, Marciel, Taila, Rayane, Letícia, Carlos, Laiza, Rodrigo, Davi, Alex, Vitor, Gaby, Camila que já não está mais no laboratório, mas que eu pude conhecer quando eu cheguei e me ajudou e ajuda em vários momentos até hoje. Em especial agradeço a Daniel que vem me ajudando e suportado (rs) desde o TCC sendo acordado nas madrugadas para responder dúvidas, a Stefany que se tornou uma amiga querida e que tem me aguentado sozinha agora que Ana está no Canadá me dando suporte sempre que possível. Meu muito obrigada.

Agradeço a Rosa Helena Rocha Chagas e a Claudio Dinart Déda Chagas por terem me acolhido em sua casa quando eu não tinha onde morar em Aracaju enquanto esperava o resultado do edital do programa de residência universitária. Durante aqueles três meses de incerteza, sem saber se conseguiria a residência ou não, vocês me forneceram um porto

seguro. Obrigada por sempre, até os dias atuais, me incentivarem a estudar e me motivarem a construir um futuro melhor através da educação, meus sinceros agradecimentos. Obrigada por tudo que você fizeram e fazem por mim e minha família, que Deus lhes pague em dobro.

Agradeço aos amigos (as) e irmãos (ãs) em ideal da Sociedade Maria Cristo, que de maneira direta para alguns e indireta para outros me ajudaram nesse processo.

Agradeço a Wesla, que vem se tornando uma amiga especial e que ajudou a não endoidar nessa reta final me levando para fazer trilha na serra de Itabaina-SE e me incentivando a praticar atividade física.

Por fim, sinto-me infinitamente grata por todo o conhecimento adquirido na caminhada até aqui. Todos os momentos vivenciados, sejam eles: alegres ou tristes, fáceis ou difíceis, moldaram quem eu sou hoje. Entrei de uma forma e saiu de outra, com mais conhecimento, vivências, superações. Ansiosa para escrever as cenas dos próximos capítulos até que não restem mais páginas para serem escritas e um novo livro seja iniciado.

EPÍGRAFE

“A felicidade não é um direito seu: é
seu dever ser feliz.”

(Benjamin Teixeira de Aguiar
pelo Espírito Eugênia-Aspásia)

RESUMO

EFEITO GASTROPROTETOR DE ISOFLAVONAS EM MODELOS EXPERIMENTAIS DE ÚLCERA GÁSTRICA. Gideovania de Jesus Santos. São Cristóvão, 2026.

Introdução: As úlceras pépticas afetam uma parcela significativa da população mundial. O tratamento farmacológico é realizado principalmente com inibidores da bomba de prótons e antagonistas H₂, que podem causar reações adversas relevantes. São necessárias novas abordagens terapêuticas, dados os efeitos adversos que a terapêutica atual traz aos pacientes, além do elevado número de reincidências da doença. Diante disso, os produtos naturais se destacam como fontes de novas moléculas. Dentre estes produtos, alguns estudos destacam o potencial impacto das isoflavonas em modelos experimentais de lesões gástricas. **Objetivos:** Avaliar a evidência científica sobre o potencial terapêutico das isoflavonas em modelos pré-clínicos de úlcera gástrica e o efeito gastroprotetor da daidzeína em modelo agudo de úlcera gástrica. **Métodos:** A revisão sistemática abrangeu estudos obtidos por meio de buscas na Web of Science, na ScienceDirect, no Scopus e no MEDLINE/PubMed, que investigaram os efeitos das isoflavonas, testadas isoladamente, em modelos de úlcera gástrica ou duodenal em animais. O risco de viés foi avaliado com a ferramenta da plataforma SYRCLE. Para o estudo experimental, foram utilizados camundongos machos da linhagem Swiss (25-35 g). A lesão gástrica foi induzida por etanol acidificado (etanol a 60%/HCl a 0,3 M) em animais pré-tratados com Daidzeína (10, 30 e 100 mg/kg, v.o.), veículo (salina + Tween 80 a 2%), ou droga padrão (ranitidina 100 mg/kg, v.o.), 60 minutos antes da indução. O grupo controle (sem úlcera) recebeu água no lugar do etanol acidificado. Após 60 min, foi mensurado o percentual de área relativa de lesão ulcerativa (corrigida pela área total do estômago). **Resultados:** Foram incluídos 13 estudos, dentre os 3005 identificados com roedores, em modelos de úlcera induzida por etanol, ácido acético, indometacina ou estresse, nos quais as isoflavonas foram testadas isoladamente. Os resultados indicaram benefícios importantes associados à administração de isoflavonas, especialmente como pré-tratamento. A maioria dos estudos demonstrou os efeitos da genisteína e da formononetina, mas também foram encontrados estudos com a daidzeína, osajina, pormiferina e puerarina. Esses estudos associaram os efeitos gastroprotetores dessas isoflavonas principalmente à sua capacidade de reduzir o dano oxidativo e regular positivamente a atividade de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase e catalase, e as concentrações de glutathione reduzida. Outra característica comum observada nos estudos foi a redução da concentração de citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNF- α e IL-1 β , e da atividade da mieloperoxidase. No estudo experimental, observou-se que o etanol acidificado causou a lesão ulcerativa ($p < 0,01$ vs grupo que recebeu água) e que o pré-tratamento com ranitidina, mas não com as doses de daidzeína, preveniu a indução das úlceras ($p < 0,01$). **Conclusão:** A partir da revisão, foi possível concluir que os estudos fornecem evidências de que as isoflavonas desempenham papel protetor contra danos à mucosa gástrica causados por diversos agentes agressores, por produzirem respostas anti-inflamatórias e antioxidantes. A literatura apoia a hipótese de que a daidzeína tem efeito gastroprotetor, todavia, seus efeitos foram investigados apenas em doses muito elevadas. Portanto não há relatos sobre a ação da mesma em doses menores, o que não diminui o potencial da classe de isoflavonas como gastroprotetoras.

Palavras-chave: úlcera péptica, mucosa gástrica, fitoestrógenos, inflamação, estresse oxidativo.

ABSTRACT

GASTROPROTECTIVE EFFECT OF ISOFLAVONES IN EXPERIMENTAL MODELS OF GASTRIC ULCER. Gideovania de Jesus Santos. São Cristóvão, 2026.

Introduction: Peptic ulcers affect a significant portion of the world's population. Pharmacological treatment is mainly carried out with proton pump inhibitors and H₂ antagonists, which can cause significant adverse reactions. New therapeutic approaches are needed, given the adverse effects that current therapy brings to patients, in addition to the high number of disease recurrences. In this context, natural products stand out as sources of new molecules. Among these products, some studies highlight the potential impact of isoflavones in experimental models of gastric lesions. **Objectives:** To evaluate the scientific evidence on the therapeutic potential of isoflavones in preclinical models of gastric ulcer and the gastroprotective effect of daidzein in an acute model of gastric ulcer. **Methods:** The systematic review encompassed studies obtained through searches in Web of Science, ScienceDirect, Scopus, and MEDLINE/PubMed, which investigated the effects of isoflavones, tested in isolation, in models of gastric or duodenal ulcer in animals. The risk of bias was assessed using the SYRCLE platform tool. For the experimental study, male Swiss mice (25-35 g) were used. Gastric lesions were induced by acidified ethanol (60% ethanol/0.3 M HCl) in animals pre-treated with Daidzein (10, 30, and 100 mg/kg, p.o.), vehicle (saline + 2% Tween 80), or standard drug (ranitidine 100 mg/kg, p.o.) 60 minutes before induction. The control group (without ulcers) received water instead of acidified ethanol. After 60 min, the percentage of relative ulcerative lesion area (corrected for total stomach area) was measured. **Results:** Thirteen studies were included out of the 3005 identified with rodents, in models of ulcers induced by ethanol, acetic acid, indomethacin, or stress, in which isoflavones were tested in isolation. The results indicated important benefits associated with the administration of isoflavones, especially as a pretreatment. Most studies demonstrated the effects of genistein and formononetin, but studies with daidzein, osajine, pormiferin, and puerarin were also found. These studies associated the gastroprotective effects of these isoflavones mainly with their ability to reduce oxidative damage and positively regulate the activity of antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase and catalase, and reduced glutathione concentrations. Another common characteristic observed in the studies was the reduction in the concentration of pro-inflammatory cytokines, mainly TNF- α and IL-1 β , and myeloperoxidase activity. In the experimental study, it was observed that acidified ethanol caused ulcerative lesions ($p < 0.01$ vs. the group that received water) and that pretreatment with ranitidine, but not with daidzein doses, prevented the induction of ulcers ($p < 0.01$). **Conclusion:** From the review, it was possible to conclude that the studies provide evidence that isoflavones play a protective role against damage to the gastric mucosa caused by various aggressive agents, by producing anti-inflammatory and antioxidant responses. The literature supports the hypothesis that daidzein has a gastroprotective effect; however, its effects have only been investigated at very high doses. Therefore, there are no reports on its action at lower doses, which does not diminish the potential of the isoflavone class as gastroprotective agents.

Keywords: peptic ulcer, gastric mucosa, phytoestrogens, inflammation, oxidative stress.

RESUMO VOLTADO PARA SOCIEDADE

EFEITO GASTROPROTETOR DE ISOFLAVONAS EM MODELOS EXPERIMENTAIS DE ÚLCERA GÁSTRICA. Gideovania de Jesus Santos. São Cristóvão, 2026.

As úlceras gástricas são feridas que aparecem no estômago ou no começo do intestino, e causam sofrimento a muitas pessoas ao redor do mundo. As causas mais comuns são o uso de medicamentos anti-inflamatórios, o consumo de álcool e a infecção pela bactéria *H. pylori*. Os remédios usados hoje em dia ajudam a tratar, mas podem causar vários problemas, como diarreia, enjoo, vômitos e, em situações mais graves, até sangramentos ou mais feridas no estômago. Por isso, há um interesse crescente em descobrir novos tratamentos, e os produtos naturais vêm ganhando espaço nessa busca. Entre esses produtos, um grupo que chama à atenção é o das isoflavonas, substâncias antioxidantes presentes principalmente em plantas como a soja. Alguns estudos já sugerem que as isoflavonas podem ajudar a proteger o estômago desses agentes agressores. Tendo isso em mente fizemos um trabalho de revisar os estudos científicos publicados, para entender o que já se sabe sobre o efeito protetor das isoflavonas no estômago. Após isso identificamos uma isoflavona com potencial de tratar úlcera, então testamos em animais a isoflavona chamada daidzeína. No estudo de revisão que conduzimos, foram analisados mais de 3.005 estudos feitos com animais, mas apenas 13 se encaixavam no que era necessário para a pesquisa. Todos foram feitos com roedores e usavam diferentes formas de causar úlceras nos animais de experimentação. Os resultados dos estudos mostraram que várias isoflavonas, como genisteína, formononetina, osajina, pormiferina e puerarina, tiveram efeitos positivos na proteção do estômago. Essa proteção se deu principalmente porque elas diminuíram os danos causados por radicais livres e reduziram a inflamação no estômago. Em resumo, os estudos já publicados mostraram que as isoflavonas têm potencial para proteger o estômago de vários tipos de lesão. Na segunda parte do trabalho, testamos a daidzeína em camundongos com úlcera gástrica. Os animais receberam doses diferentes da daidzeína antes de terem a úlcera induzida. Um grupo de animais recebeu a ranitidina, um medicamento já conhecido no tratamento de úlceras. Como resultado, foi demonstrado que a ranitidina funcionou conforme esperado, reduzindo as úlceras no estômago dos animais. No entanto, a daidzeína não causou efeito protetor, independentemente da dose utilizada. Em conclusão, diversos estudos indicaram que várias isoflavonas podem proteger o estômago e apesar de a daidzeína ter características parecidas com outras isoflavonas, nas condições que testamos, ela não confirmou o efeito protetor do estômago.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh: Acetilcolina

AINEs: Anti-inflamatórios não-esteroidais

AMPc: Adenosina monofosfato cíclico

CAT: Catalase

CBS: Cistationina β -sintetase

COX-1: Ciclooxygenase-1

COX-2: Ciclooxygenase-2

CSE: Cistationina γ -liase

DAG: Diacilglicerol

DMAE: Doença da mucosa associada ao estresse

DSS: Dextran sulfato de sódio

ECL: Enterocromoafins

EP1: Receptor acoplado à proteína G tipo 1

EP2: Receptor acoplado à proteína G tipo 2

EP3: Receptor acoplado à proteína G tipo 3

EP4: Receptor acoplado à proteína G tipo 4

EROs: Espécies reativas de oxigênio

Fe: Ferro

GPx: Glutathione peroxidase

GSH: Glutathione reduzida

GST: Glutathione S-transferase

H⁺/K⁺ATPase: Canal de hidrogênio/potássio dependente de ATP

HHA: Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

IBPs: Inibidores da bomba de prótons

IL10: Interleucina 10

IL1B: Interleucina 1B

IL1RN: Antagonista do receptor da interleucina-1

IL-6: Interleucina 6

M3: Receptor muscarínico tipo 3

MPO: Mieloperoxidase

MPST: 3-Mercaptopiruvato enxofre transferase

MUc5AC: Glicoproteína de mucina

NF- κ B: Fator Nuclear kappa B

NO: Óxido nítrico, do inglês *nitric oxide*

Nrf-2: Fator nuclear Eritroide 2

PGE₂: Prostaglandina E₂

PGs: Prostaglandinas

SH: Grupamentos sulfidrílicos

SOD: Superóxido dismutase

SYRCLE: Systematic Review Center for Laboratory Animal Experimentation

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral alfa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação ilustrativa da anatômica e histológica do estômago humano...	4
Figura 2. Principais mecanismos fisiopatológicos da doença ulcerosa péptica. Error! Bookmark not defined.	
Figura 3. Fisiopatologia das úlceras pépticas causadas por <i>H. pylori</i> e AINEs.....	12
Figura 4. Estrutura química básica que compõe os flavonoides.	18
Figura 5. Classificação química dos fitoestrogênios e sua semelhança estrutural com os estrogênios (17- β -estradiol).....	18
Figura 6. Fluxograma da busca nas bases de dados.....	26
Figura 7. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	27
Figura 8. Estrutura química das isoflavonas apresentadas.....	29
Figura 9. Efeitos histopatológicos das isoflavonas no processo de formação de úlceras pépticas.....	35
Figura 10. Efeitos das isoflavonas na vascularização, estresse oxidativo, inflamação, apoptose e potenciais vias de sinalização envolvidas no processo fisiopatológico da úlcera gástrica.....	42
Figura 11. Delineamento experimental do modelo de indução de úlcera gástrica induzida por etanol acidificado.....	46
Figura 12. Painel representativo do método de avaliação da área da total do estômago e área de lesão para obtenção dos valores necessários para a realização do cálculo da área relativa de lesão.....	47
Figura 13. Efeitos do pré-tratamento com daidzeína em modelo de lesão gástrica induzida por etanol.....	48
Figura 14. Imagens representativas das mucosas gástricas nos experimentos conduzidos em modelos de lesão gástrica induzida por etanol acidificado.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estratégias de busca	23
Tabela 2: Critérios de análise do risco de viés	24
Tabela 3: Características dos estudos incluídos	30

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 Fisiologia da secreção gástrica e os mecanismos de proteção da mucosa.....	3
2.2 Fisiopatologia da úlcera péptica e citocinas envolvidas na resposta inflamatória gástrica.....	9
2.3 Terapia farmacológica na úlcera gástrica.....	15
2.4 Flavonoides e suas propriedades gastroprotetoras	17
3. OBJETIVOS.....	21
3.1 Objetivo geral.....	21
3.2 Objetivos específicos	21
4. CAPÍTULO 1	22
4.1 Considerações iniciais.....	22
4.2 Métodos.....	22
4.2.1 Protocolo	22
4.2.2 Estratégia de busca	22
4.2.3 Seleção de estudos elegíveis.....	23
4.2.4 Extração e análise de dados	23
4.2.5 Risco de viés.....	24
4.3 Resultados e discussão	25
4.3.1 Resultados da busca.....	25
4.3.2 Risco de viés e qualidade dos estudos incluídos	26
4.3.3 Características dos estudos	27
4.3.4 As isoflavonas reduziram os aspectos macroscópicos e histológicos das úlceras gástricas e afetaram a secreção gástrica.	35
4.3.5 As isoflavonas modulam o estresse oxidativo na mucosa gástrica	36
4.3.6 As isoflavonas prejudicam a resposta inflamatória na mucosa gástrica. 37	
4.3.7 Outros mecanismos nos efeitos protetores das isoflavonas.....	39
4.4 Considerações finais	43
4.5 Forças e limitações.....	43
4.6 Pesquisas futuras	43
5. CAPÍTULO 2	44

5.1 Considerações iniciais.....	44
5.2 Material e Métodos	44
5.2.1 Reagentes	44
5.2.2 Animais	44
5.2.3 Avaliação da daidzeína no modelo de úlcera aguda induzida por etanol acidificado	45
5.2.5 Análise estatística.....	47
5.3 Resultados.....	48
5.3.1 O pré-tratamento com daidzeína não alterou a indução de úlceras gástricas por etanol acidificado em camundongos.....	48
5.4 Discussão.....	49
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
7. CONCLUSÕES.....	54
REFERÊNCIAS	55
ANEXO A: Infográfico contendo os principais resultados para a sociedade, formulado de maneira didática para melhor compreensão.....	69
ANEXO B: Registro do protocolo da revisão sistemática potencial efeitos das isoflavonas na úlcera gástrica.....	78
ANEXO C: Ferramenta SYRCLE para análise do risco de viés.	84
ANEXO D: Ferramenta do Risco de viés.	86
ANEXO E: Certificado da Comissão de Ética no Uso de Animais	87

1. INTRODUÇÃO

A doença ulcerosa péptica envolve as úlceras no estômago, no duodeno, no esôfago ou no divertículo de Meckel. Essas lesões são causadas pela ação do ácido gástrico sobre a mucosa gastroduodenal, levando à sua ruptura e atingindo a submucosa. Aproximadamente 5 a 10% da população mundial sofre com essas lesões (Lanas; Chan, 2017). Os sintomas mais comuns incluem dor epigástrica, náusea, vômito e perda de peso, podendo ocorrer complicações como sangramento, perfuração ou obstrução gástrica (Narayanan; Reddy; Marsicano, 2018; Wang et al., 2020).

De modo geral, essas úlceras são causadas por um desequilíbrio entre fatores agressivos (secreção gástrica, pepsina) e fatores protetores (muco, bicarbonato – HCO_3^-), desencadeado por fatores exógenos como tabagismo, consumo de álcool, estresse, uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou infecção por *Helicobacter pylori* (Dunlap; Patterson, 2019; García-Rayado; Navarro; Lanas, 2018; Norel et al., 2020).

O tratamento das úlceras pépticas varia conforme a causa e a gravidade das lesões, mas geralmente inclui o uso de inibidores da bomba de prótons (IBPs), (como o omeprazol) ou antagonistas dos receptores H_2 (como a ranitidina) (Kamada et al., 2021; Whitman; O'Neil, 2018). Mais recentemente, a vonoprazana, um inibidor competitivo do sítio de ligação do potássio na bomba de prótons, foi aprovada (Kamada et al., 2021; Lanas; Chan, 2017; Murakami et al., 2016). Esses tratamentos podem causar reações adversas como diarreia, náusea, enxaqueca, prurido, entre outros, além da possibilidade de recorrência da úlcera (Kamada et al., 2021; Whitman; O'Neil, 2018). Estudos apontam para as complicações advindas do uso prolongado desses fármacos (Araújo et al., 2021; Islam et al., 2024; Salgado et al., 2019), dentre as quais, aumento do risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hipertensão e insuficiência cardíaca (Machado Cláudio et al., 2024).

Dessa forma, torna-se essencial buscar novas opções farmacológicas que ofereçam tratamentos que tragam um melhor custo benefício ao paciente. Nesse contexto, há uma ampla gama de substâncias de origem vegetal com potencial terapêutico contra úlceras pépticas, incluindo as isoflavonas (Ardalani; Hadipanah; Sahebkar, 2020; Fossmark; Martinsen; Waldum, 2019; Harsha et al., 2017).

As isoflavonas, um subgrupo dos flavonoides, possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, citoprotetoras e cicatrizantes descritas na literatura (De Lira Mota et al., 2009; Harsha et al., 2017; Zhang et al., 2020). Tais propriedades as tornam

potencialmente relevantes para a proteção do tecido gástrico e para a prevenção ou o tratamento de úlceras pépticas.

As isoflavonas são caracterizados por uma cadeia aril-C3-aril do tipo difenil-1,2-propano, cuja estrutura química se assemelha à do estrogênio, sendo, portanto, considerados fitoestrógenos (Zuanazzi; Montanha, 2007). Essa classe de compostos naturais exibe diversos efeitos protetores relatados na literatura científica em modelos experimentais de úlcera gástrica. Dentre elas destacam-se a genisteína reduzindo a inflamação e a apoptose gástrica (Siriviriyakul et al., 2020), e a formononetina inibindo a inflamação e estimulando a angiogênese na mucosa gástrica (Yi et al., 2022). No entanto, nenhum estudo recente reuniu os achados sobre os efeitos dessas isoflavonas e os possíveis mecanismos de ação descritos na literatura.

A daidzeína, uma isoflavona como a genisteína e a formononetina tem sido estudada em diversos tipos de doenças pelos seus potenciais terapêuticos, como ação antioxidante, anti-inflamatória, nociceptiva, além de promover neuroproteção (Askaripour et al., 2022; Cao et al., 2006; Liu; Yang; Simon, 2004; Yu et al., 2020). A daidzeína e a genisteína são os principais tipos de isoflavonas e ocorrem naturalmente juntas em leguminosas, especialmente na soja, além de possuírem peso molecular e estrutura química semelhante (Askaripour et al., 2022; Ungar; Osundahunsi; Shimoni, 2003) o que pode ser mais um indicativo do potencial efeito gastroprotetor da daidzeína, assim como já evidenciado na genisteína (Abdel-Raheem; Bamagous; Omran, 2016; Hassan et al., 2023; Vivatvakin et al., 2017).

Assim, o presente estudo teve como objetivo conduzir uma revisão sistemática para avaliar os efeitos gastroprotetores e os mecanismos de ação das isoflavonas em modelos experimentais de úlcera gástrica em roedores, bem como investigar, por meio de um modelo experimental, o potencial terapêutico da isoflavona daidzeína na proteção da mucosa gástrica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Fisiologia da secreção gástrica e os mecanismos de proteção da mucosa

O estômago atua de forma primordial na digestão mecânica e química, preparando os alimentos para a absorção intestinal e servindo como barreira contra patógenos. Além disso, a produção de ácido gástrico é essencial para essas funções digestivas e protetoras (Arin et al., 2017; Oriá; Brito, 2016; Hunt et al., 2015). Estruturalmente, o órgão é composto pelas túnicas serosa, muscular, submucosa e mucosa, organizando-se nas regiões anatômicas da cárdia, corpo, antro e piloro (Aires: Margarida, 2018; Engevik; Kaji; Goldenring, 2020; Silverthorn, 2016).

No corpo gástrico são encontrados diversos tipos celulares, mas as células parietais (ou oxínticas) são as responsáveis por secretar o ácido clorídrico (HCl) e fator intrínseco (essencial para a absorção de vitamina B12). Além dessas, a mucosa contém células mucosas superficiais (produtoras de muco), células principais (secretoras de pepsina/pepsinogênio) e células endócrinas, semelhantes as células enterocromafins (produtoras de histamina) (Engevik; Kaji; Goldenring, 2020; Yao; Smolka, 2019). A região do antro do estômago, próximo ao duodeno, é caracterizada pela ausência de células parietais e pela presença de células G e D, que secretam, respectivamente, gastrina e somatostatina, enquanto o epitélio superficial de todo o órgão é responsável pela secreção de bicarbonato (HCO_3^-) (Boron, 2016; Silverthorn, 2016). Por fim, a cárdia e o piloro delimitam as junções com o esôfago e o duodeno com o piloro, ambas as regiões atuam, dentre outras funções, como uma barreira que previne o refluxo (Arin et al., 2017; Engevik; Kaji; Goldenring, 2020; Sachs et al., 2007) (Figura 1).

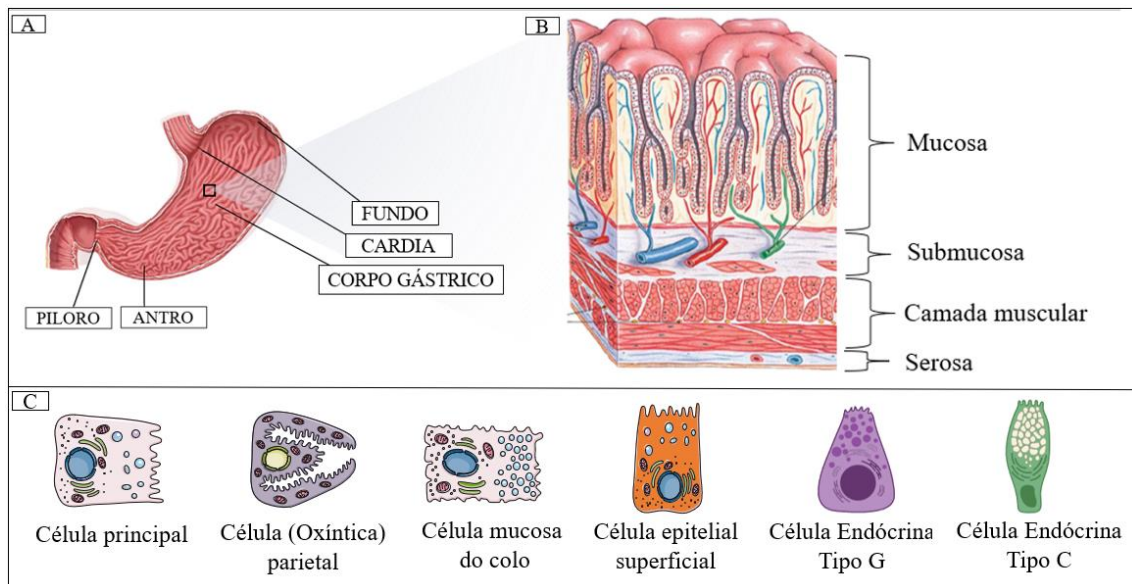


Figura 1. Representação ilustrativa da anatomia e histologia do estômago humano.

A. O estômago humano é dividido nas seguintes porções: fundo, corpo, cárdia, antro e piloro. A área oxíntica, que engloba o fundo e o corpo, contém a maior parte das células parietais. As células mucosas do colo produzem muco protetor, enquanto as células superficiais secretam HCO_3^- . A cárdia localiza-se entre o esôfago e o estômago. O corpo e o fundo atuam no armazenamento e na acomodação de alimentos e líquidos, além de abrigarem glândulas que secretam enzimas digestivas e ácido clorídrico. O antro apresenta epitélio colunar simples, responsável pela secreção de fluido alcalino, e contém células G, produtoras de gastrina, e células D secretoras de somatostatina. O piloro situa-se na junção gastroduodenal, evitando o refluxo do conteúdo alimentar. **B.** O estômago é formado por quatro camadas ou túnicas: mucosa, submucosa, muscular e serosa. **C.** Ilustração dos tipos celulares presentes na mucosa do estômago. (Adaptado de Silverthorn, 2017 e do site Smart servier medical art).

O processo digestivo estomacal inicia-se com a liberação do suco gástrico, uma solução composta por ácido clorídrico (HCl), água, eletrólitos, fator intrínseco e enzimas como pepsina e lipase (Engevik; Kaji; Goldenring, 2020; Martinsen; Fossmark; Waldum, 2019; Yao; Smolka, 2019). Essa composição é essencial para a quebra de proteínas, absorção de nutrientes (cálcio, ferro e vitamina B12) e controle da proliferação bacteriana (Engevik; Kaji; Goldenring, 2020; Yao; Smolka, 2019). O suco gástrico total, que pode atingir cerca de 2,5 litros diários em adultos saudáveis, resulta da mistura da secreção parietal com secreções não parietais, incluindo muco, HCO_3^- , sódio e potássio (Aprigio; Vasconcelos, 2022; Engevik; Kaji; Goldenring, 2020; Yao; Smolka, 2019).

Para manter a homeostase e evitar danos à mucosa, a secreção gástrica é rigorosamente regulada por um equilíbrio entre fatores estimuladores e inibitórios (Martinsen; Fossmark; Waldum, 2019). A produção de HCl pelas células parietais ocorre em resposta à integração sinérgica de mediadores neuronais, hormonais e endócrinos,

destacando-se a acetilcolina, a gastrina e a histamina (Engevik; Kaji; Goldenring, 2020; Silverthorn, 2017; Waldum; Sørдал; Mjones, 2019). Todo esse controle é coordenado pelo sistema neuroendócrino, tanto extrínseco quanto intrínseco ao órgão, garantindo que a acidez permaneça dentro de limites seguros (Engevik; Kaji; Goldenring, 2020; Yao; Smolka, 2019).

As células parietais possuem bombas de prótons (H^+/K^+ ATPase) que liberam íons hidrogênio para a luz gástrica, mantendo a acidez estomacal (Sachs et al., 2007; Yamamoto et al., 2019). A morfologia dessas células apresenta características intimamente relacionadas à sua função. Em estado de repouso, elas encontram-se com inúmeras vesículas tubulares; quando o processo de secreção ácida é estimulado, ocorrem alterações morfológicas que promovem a fusão das vesículas para que um sistema de canaliculos secretores com as bombas de prótons seja formado na membrana apical (Baratta et al., 2020; Martinsen; Fossmark; Waldum, 2019).

A saída desses íons H^+ ocorre juntamente com a entrada para o meio intracelular, de íons potássio (K^+) extracelular, atuando contra um gradiente de concentração. O íon cloreto (Cl^-) por sua vez, é secretado por canais ativados por adenosina monofosfato cíclico (AMPC). Devido à elevada demanda energética necessária ao funcionamento da bomba de prótons, as células parietais apresentam uma capacidade mitocondrial superior à de qualquer outra célula do organismo humano (Arin et al., 2017; Waldum; Sørдал; Mjones, 2019; Yao; Smolka, 2019).

Podemos dividir a secreção gástrica em três fases. Na fase cefálica, as células parietais que se localizam no fundo do estômago recebem estimulação de diversos fatores neuronais que são controlados pelo nervo vago, via plexo submusoco e mioentérico e pelos neurônios extrínsecos aferentes e eferentes (Arin et al., 2017; Takeuchi et al., 2016).

A secreção ácida gástrica é regulada por uma rede integrada de componentes neurais (ACh), parácrinos (histamina, somatostatina) e endócrinos (gastrina), que promovem a comunicação entre neurônios e células especializadas, como as células ECL, G e D (Golovynska et al., 2018; Baratta et al., 2020). Estímulos sensoriais ou mentais ativam neurônios parassimpáticos que liberam ACh, a qual interage com receptores muscarínicos (M_3) nas células parietais. Esse processo mobiliza o cálcio intracelular via ativação de fosfolipases C e inositol trifosfato, ativando quinases que regulam a sensibilidade celular para a secreção gástrica (Golovynska et al., 2018; Radu et al., 2017; Lima et al., 2016; Arin et al., 2017; Sachs et al., 2007). Adicionalmente, secretagogos podem estimular a produção de ácido através da via do AMPC e ativação da proteína quinase A, culminando

no estágio final conduzido pela H^+/K^+ ATPase (Arin et al., 2017; Baratta et al., 2020; Kato et al., 1997).

A fase gástrica inicia-se quando os nutrientes entram em contato com o lúmen gástrico. À medida que o lúmen gástrico é preenchido de alimento, ocorre a distensão antral levando à liberação endócrina de gastrina, cuja ação estimula a secreção de ácido gástrico, além de promover a proliferação, migração, diferenciação e sobrevivência das células epiteliais gástricas. Em seguida, a gastrina ativa os receptores de colecistocinina 2 presentes nas células ECL, levando à secreção de histamina, que, por sua vez, induz a produção de ácido gástrico via receptor H_2 presente nas células parietais (Duan; Rico; Merchant, 2021; Malfertheiner; Schulz, 2020; Waldum; Sørdal; Mjones, 2019). Durante essa fase verifica-se a maior parte da liberação de ácido gástrico (Lima et al., 2016).

Por último, dá-se início à fase intestinal, na qual a secreção do ácido gástrico será inibida. Essa etapa inicia-se quando o alimento alcança o intestino delgado, momento em que o duodeno exerce uma função inibitória ao enviar sinais ao estômago, modulados pelo sistema nervoso entérico (Arin et al., 2017; Hunt et al., 2015; Radu et al., 2017).

A inibição da produção de HCl ocorre de forma direta e indireta. A somatostatina inibe diretamente a atividade da célula parietal por meio da redução dos níveis intracelulares de AMPc e, de forma indireta, pela supressão da liberação de gastrina e histamina. A prostaglandina E_2 (PGE_2) também exerce efeito inibitório sobre a secreção de ácido gástrico, ao reduzir o AMPc intracelular nas células parietais, além de estimular a liberação de somatostatina (Han et al., 2016; Oriá; Brito, 2016; Takeuchi et al., 2016).

A barreira da mucosa gástrica constitui um sistema complexo de defesa que integra mecanismos físicos, químicos e biológicos atuando em conjunto para promover a proteção do estômago contra agentes nocivos advindos da alimentação, o ácido gástrico e a ação excessiva da pepsina (Lu et al., 2021). Podemos dividir essa barreira em três níveis: pré-epiteliais, epiteliais e pós-epiteliais (Tarnawski; Ahluwalia; Jones, 2014).

A primeira linha de defesa (pré-epitelial) é formada por uma camada composta de HCO_3^- , muco em forma de gel e fosfolipídios com propriedades surfactantes (Sgambato et al., 2016). O componente epitelial é a segunda linha de defesa, é formado por uma camada contínua de células epiteliais superficiais, conectadas por junções estreitas, que constitui a “barreira epitelial”. Essas células produzem e secretam, além do HCO_3^- , muco e fosfolipídios, peptídeos trefoil, prostaglandinas (PGs) e proteínas de choque térmico (Tarnawski; Ahluwalia; Jones, 2014). O fluxo sanguíneo constitui o componente pós-epitelial, que através de microvasos da mucosa revestidos pelas células endoteliais que

formam a “barreira” endotelial. A eficiência dessa proteção, por sua vez, depende da produção de uma série de mediadores como PGs, neuropeptídeos e NO (Sgambato et al., 2016).

Como anteriormente mencionado, as células epiteliais da mucosa gástrica secretam muco e pequenas quantidades de HCO_3^- . A principal função dessa secreção, juntamente com sua retenção na camada de gel mucoso, é neutralizar o ácido e a pepsina, formando uma barreira protetora entre o epitélio e o lúmen gástrico (Paone; Cani, 2020). Os íons HCO_3^- criam um gradiente de pH que se estende da superfície luminal, altamente ácida, até a superfície epitelial, neutra, do estômago e do duodeno, constituindo a barreira mucotampão. Essa estrutura protetora é reforçada pela presença de fosfolípídios altamente hidrofóbicos (Hagen, 2021; Yandrapu; Sarosiek, 2015).

Os hormônios gastrointestinais, como a gastrina e a secretina exercem o controle sobre a secreção de muco e a liberação de PGs e agentes colinérgicos (Sgambato et al., 2016; Takeuchi et al., 2016). As PGs protegem a mucosa gástrica ao estimular a secreção de muco e de HCO_3^- , preservando o fluxo sanguíneo local e inibindo a secreção excessiva de ácido (Sánchez-Mendoza et al., 2024). Estudos indicam que a vasodilatação induzida pelas PGs resulta em aumento do fluxo sanguíneo, o que eleva a resistência tecidual à formação de lesões (Lima et al., 2021). A sinalização da PGE2 ocorre através da ativação de quatro classes de receptores de membrana, conhecidos como EP1, EP2, EP3 e EP4, todos pertencentes à família dos receptores acoplados à proteína G (Norel et al., 2020). Entre os quatro receptores EP, EP3 e EP4 apresentam maior afinidade pela PGE₂, enquanto EP1 e EP2 exibem afinidade menor. O receptor EP1 está acoplado à proteína Gq, promovendo o aumento da liberação intracelular de Ca^{2+} . Os receptores EP2 e EP4 associam-se à proteína Gs, resultando na elevação dos níveis de AMPc. Já o receptor EP3 configura-se como o subtipo mais complexo, por apresentar múltiplas isoformas. De modo predominante, acopla-se à proteína Gi, levando à redução de AMPc, embora algumas variantes também possam associar-se às proteínas Gq ou Gs, dependendo do tecido (Hata; Breyer, 2004; Sugimoto; Narumiya, 2007).

Além de sua reconhecida função como mediador intracelular, o NO exerce um papel gastroprotetor ao modular processos-chave, como a perfusão sanguínea da mucosa, a secreção gástrica e a integridade da barreira epitelial, e ao simultaneamente suprimir a infiltração de leucócitos (Galura et al., 2019; Liang et al., 2021; Tarnawski; Ahluwalia; Jones, 2014). Seus mecanismos incluem a inibição da adesão de neutrófilos ao endotélio vascular, o que previne a migração para o tecido gástrico (Nishida; Ohta; Ishiguro, 1998).

Assim, a PGE₂ e o NO atuam em sinergismo para promover a secreção de muco e HCO₃⁻, um mecanismo crucial para a proteção e manutenção da integridade da mucosa gástrica (Yu et al., 2020).

Outro importante agente protetor é o sulfeto de hidrogênio (H₂S), um neurotransmissor gasoso sintetizado endogenamente (Głowacka et al., 2023; Głowacka; Brzozowski; Magierowski, 2020). A produção desse mediador depende das enzimas cistationina β-sintetase (CBS), cistationina γ-liase (CSE) e 3-mercaptopiruvato enxofre transferase (MPST), das quais CBS e CSE são consideradas enzimas citosólicas, enquanto MPST pode estar localizada nas mitocôndrias e no citosol (Głowacka et al., 2023). Como potente vasodilatador, o H₂S exerce efeitos citoprotetores por múltiplos mecanismos, incluindo o relaxamento da musculatura lisa mediado pela abertura das bombas de prótons (Andrés et al., 2023).

Entre suas principais ações, destaca-se o pronunciado efeito anti-inflamatório, por inibir a adesão e a infiltração de leucócitos no endotélio vascular, reduzindo a formação de edema e suprimindo a expressão de mediadores como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α). Além disso, inibe a via de sinalização do Fator Nuclear kappa B (NF-κB) e estimula a via do fator de transcrição Nrf-2, que regula a defesa celular contra estresse oxidativo e toxinas, promovendo a expressão de genes antioxidantes e de desintoxicação Nrf-2, como também inibe a peroxidação lipídica, combatendo o estresse oxidativo e a formação de radicais livres (Magierowski et al., 2015; Shen et al., 2019; Sies; Jones, 2020).

A proteção conferida pelo H₂S também se estende ao fortalecimento da barreira mucosa. Ele estimula a secreção de muco e de HCO₃⁻ e promove a formação de pontes dissulfeto entre as células epiteliais, consolidando a integridade estrutural do tecido (De Araújo et al., 2018; Ouyang et al., 2018). Coletivamente, esses mecanismos de vasodilatação, ação anti-inflamatória, antioxidante e reforço da barreira, conferem ao H₂S uma forte ação protetora contra agressões, como as lesões gástricas induzidas por AINEs (Andrés et al., 2023; Costa et al., 2020; Magierowski et al., 2015).

Em adição, o sistema de defesa da mucosa gástrica contra o estresse oxidativo inclui antioxidantes endógenos, que neutralizam EROs, como o ânion de hidrogênio (Galura et al., 2019). Entre eles, destacam-se os grupamentos sulfidrílicos (SH) e enzimas como a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT), a glutational peroxidase (GPx) e a glutational S-transferase (GST) (Du et al., 2024; Tolbert, 2021). A esta proteção interna

somam-se os antioxidantes exógenos, como vitaminas e flavonoides obtidos pela dieta fundamentais para a integridade da mucosa (Hagen, 2021; Li et al., 2018; Lu et al., 2021).

Os mecanismos de defesa da mucosa gástrica são finamente regulados para assegurar um ambiente favorável à digestão e, ao mesmo tempo, proteger o tecido contra agressões de origem interna ou externa. Entretanto, a perda dessa homeostase pode resultar no desenvolvimento de lesões, desencadeando um processo inflamatório em resposta ao dano tecidual.

2.2 Fisiopatologia da úlcera péptica e citocinas envolvidas na resposta inflamatória gástrica

A úlcera péptica caracteriza-se por uma ruptura no revestimento da parte inferior do esôfago, do estômago ou da parte superior do intestino delgado (duodeno). As lesões geralmente apresentam dimensões superiores a 5 mm de diâmetro e 3 mm de profundidade, estendendo-se além da camada superficial e atingindo a camada muscular subjacente (Islam et al., 2024; Vakil, 2024). Por convenção, o termo úlcera péptica refere-se apenas a rupturas da mucosa gástrica e duodenal que se estendem até a submucosa (Islam et al., 2024; Thorsen et al., 2013; Vakil, 2024).

O desenvolvimento da úlcera ocorre quando a defesa da mucosa é superada por fatores nocivos, sejam endógenos ou exógenos. São considerados fatores de proteção contra o surgimento de lesões gástricas o muco, HCO_3^- e fluxo sanguíneo, e seu desencadeadores tais como, PGs, compostos sulfidrílicos e óxido nítrico (NO), (Figura 2) (Hunt et al., 2015; Islam et al., 2024; Sánchez-Mendoza et al., 2024; Takeuchi; Amagase, 2018; Tarnawski; Ahluwalia, 2021; Tarnawski; Ahluwalia; Jones, 2014b; Thorsen et al., 2013; Vakil, 2024).

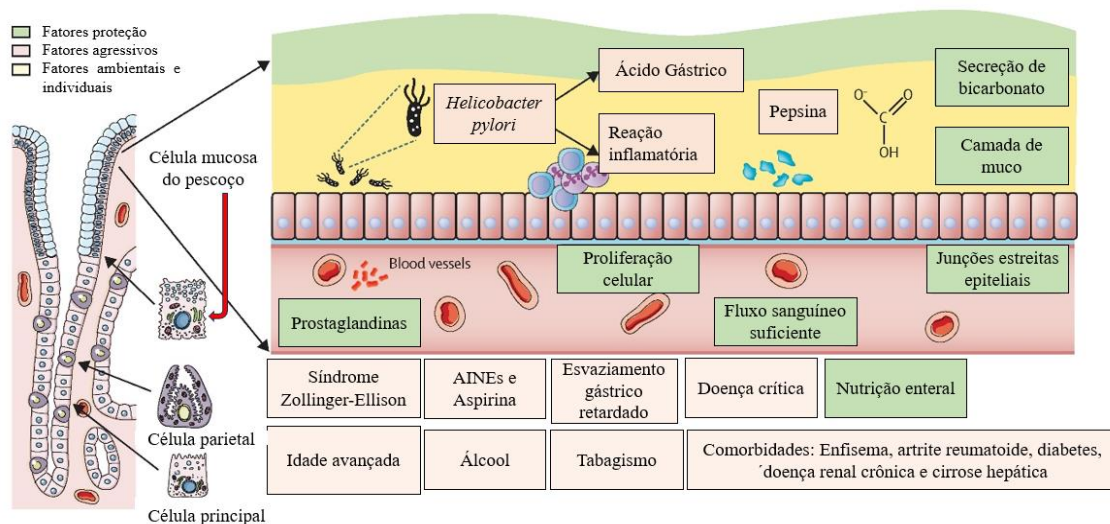


Figura 2. Principais mecanismos fisiopatológicos da doença ulcerosa péptica. A camada de muco e HCO_3^- é essencial para a manutenção da integridade das mucosas gástrica e duodenal, atuando como uma barreira protetora contra os efeitos nocivos do HCl e da pepsina. Entre os principais fatores de proteção destacam-se o fluxo sanguíneo adequado da mucosa, a síntese de PGE_2 e a renovação contínua das células epiteliais, que, associadas às junções intercelulares estreitas, impedem a retrodifusão do ácido e da pepsina para as camadas mais profundas da parede gástrica. AINEs: anti-inflamatórios não esteroides. Fonte: adaptado de Almadi et al., 2024.

Estão incluídos no conjunto de agentes agressores da mucosa tanto os fatores endógenos, como o HCl, pepsina, sais biliares e o estresse oxidativo, quanto os exógenos, como as toxinas, fármacos, isquemia, álcool, tabagismo e agentes infecciosos. Contudo, dentre esses agentes, os AINEs e a bactéria *H. pylori* destacam-se como os principais responsáveis pelos danos à integridade da mucosa gástrica (Bode, 1997; Hunt et al., 2015; Islam et al., 2024; Liang et al., 2021; Malfertheiner et al., 2023; Panula, 2021; Pizzino et al., 2017; Popovic et al., 2023; Takeuchi; Amagase, 2018; Tarnawski; Ahluwalia, 2021; Tarnawski; Ahluwalia; Jones, 2014; Thorsen et al., 2013; Vakil, 2024).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são amplamente prescritos devido às suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias, sendo utilizados por cerca de 96% da população acima de 65 anos (Islam et al., 2024; Sánchez-Mendoza et al., 2024). No entanto, seu uso crescente está associado a distúrbios gastroduodenais graves, como úlceras pépticas, sangramentos e perfurações (Fossmark; Martinsen; Waldum, 2019; García-Rayado; Navarro; Lanás, 2018; Murakami et al., 2016).

A fisiopatologia dessas lesões envolve a inibição das enzimas Ciclooxigenase-1 e 2 (COX-1 e COX-2), reduzindo a conversão do ácido araquidônico em PGs, essenciais para a proteção gástrica. Além disso, a circulação entero-hepática e processos inflamatórios

em células entéricas contribuem para o dano à mucosa gástrica (Fossmark; Martinsen; Waldum, 2019; García-Rayado; Navarro; Lanas, 2018; Sánchez-Mendoza et al., 2024). Como consequência, ocorre a redução da secreção de muco e HCO_3^- , a supressão da regeneração epitelial e a diminuição do fluxo sanguíneo mucoso, gerando isquemia e tornando o tecido altamente suscetível a lesões (Almadi et al., 2024; Dunlap; Patterson, 2019; Hunt et al., 2015; Takeuchi; Amagase, 2018).

A *H. pylori* é uma bactéria Gram-negativa e microaerofílica que possui formato curvo ou em "S" e alta motilidade garantida por seus flagelos (Almadi et al., 2024; Vakil, 2024). Sua estrutura celular apresenta adaptações singulares que permitem a sobrevivência e colonização no ambiente hostil e ácido do estômago humano (Almadi et al., 2024; Vakil, 2024). Geralmente adquirida na infância, a colonização tende a persistir por toda a vida se não houver tratamento, atingindo cerca de metade da população mundial (Narayanan; Reddy; Marsicano, 2018; Vakil, 2024). A bactéria causa lesões na mucosa gástrica ao interagir diretamente com as células epiteliais, promovendo sua destruição e estimulando a produção de radicais livres que danificam o DNA. Esse processo é agravado pela liberação de citocinas inflamatórias, que intensificam a resposta imune local e induzem a apoptose das células epiteliais (Algood, 2020; Vakil, 2024).

O estresse físico e psicológico crônico provoca danos significativos ao organismo, sendo um fator determinante na doença da mucosa associada ao estresse (DMAE), que se caracteriza por lesões agudas na mucosa gástrica (Bardou; Quenot; Barkun, 2015; MacLaren et al., 2024). Essas lesões ocorrem frequentemente em situações de choque, trauma ou infecções graves, condições que reduzem o fluxo sanguíneo esplâncnico e causam isquemia da mucosa (Bardou; Quenot; Barkun, 2015; Lima et al., 2020; Pizzino et al., 2017).

Fisiopatologicamente, o estresse intenso faz com que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal fique hiperativado, elevando os níveis de cortisol e catecolaminas. Esse aumento reduz o fluxo sanguíneo gástrico e inibe a secreção de muco e HCO_3^- , comprometendo a integridade da barreira mucosa (Graeff, 2007; Naufel et al., 2023; Lima et al., 2020). Adicionalmente, o estresse crônico intensifica a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), resultando em peroxidação lipídica e dano oxidativo às células epiteliais (Graeff, 2007; Lima et al., 2020). Diante disso, a DMAE é uma condição crítica que exige estratégias terapêuticas focadas no controle do estresse oxidativo e na preservação da microcirculação (Bardou; Quenot; Barkun, 2015; Lima et al., 2020).

O consumo de Álcool é um dos principais fatores etiológicos de lesões agudas na mucosa gástrica, exercendo um efeito citotóxico direto que compromete a integridade do epitélio. O álcool dissolve os lipídios da barreira mucosa e penetra nas células epiteliais, causando necrose celular, edema e erosões superficiais que podem evoluir para hemorragias (Sgambato et al., 2016). Esse dano é acompanhado por uma alteração drástica na microcirculação, resultando em estase sanguínea e isquemia tecidual, o que agrava a vulnerabilidade do estômago ao próprio ácido clorídrico (Almadi et al., 2024).(ver figura 3).

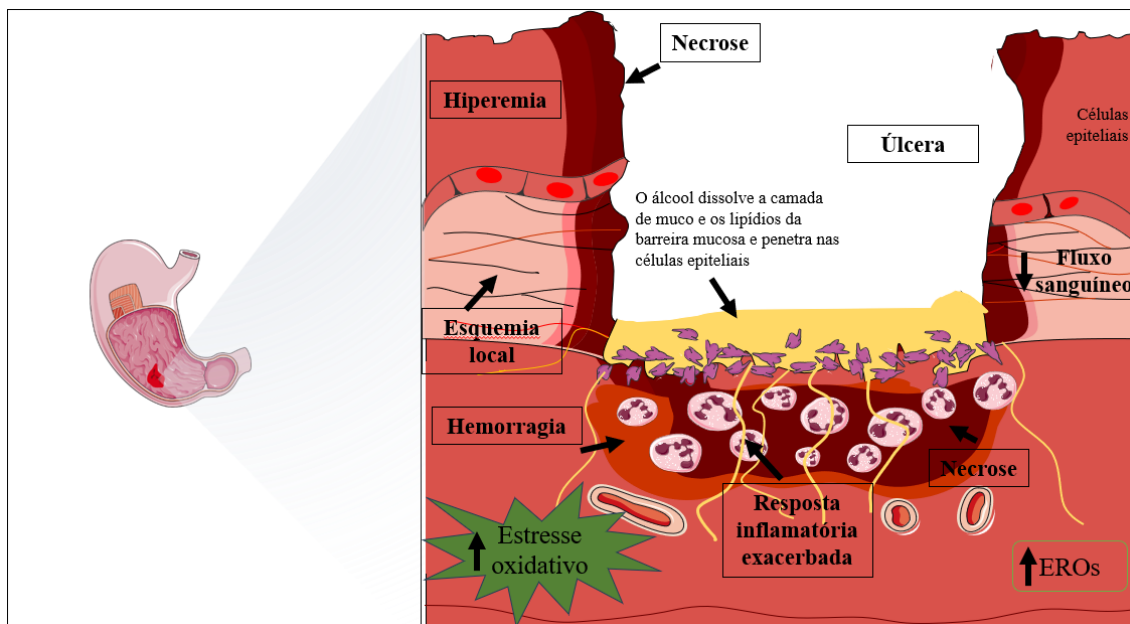


Figura 3. Fisiopatologia das úlceras pépticas causadas pelo consumo de Álcool. O consumo de álcool causa danos à mucosa gástrica através de múltiplos mecanismos patofisiológicos que rompem o equilíbrio entre os fatores protetores e agressivos do estômago. Primeiramente, o etanol exerce uma irritação química direta, agindo como um solvente que dissolve a camada de muco e fosfolipídios, deixando o epitélio exposto. Além disso, o álcool estimula as células parietais a aumentarem a secreção de ácido clorídrico e promove alterações na microcirculação, causando isquemia local e redução do fluxo sanguíneo, o que impede a regeneração celular. Esse processo é agravado pela liberação de mediadores inflamatórios e pelo estresse oxidativo, que desencadeiam a necrose do tecido e a formação de erosões que podem evoluir para úlceras profundas. Fonte: Elaboração própria

Além do impacto físico direto, o metabolismo do etanol no estômago gera um aumento acentuado no estresse oxidativo. A oxidação do álcool produz EROs que induzem a peroxidação lipídica das membranas celulares e danos ao DNA mitocondrial das células gástrica (Yuan et al., 2023). Este cenário reduz a eficácia das defesas antioxidantes endógenas, como a SOD e a GPx, tornando a mucosa incapaz de neutralizar os agentes oxidantes gerados (Bode, 1997; Yuan et al., 2023).

Outro mecanismo deletério importante é a indução de uma resposta inflamatória exacerbada. O etanol estimula a infiltração de leucócitos, especialmente neutrófilos, no tecido gástrico, o que leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-1 β (IL-1 β) (Engevik; Kaji; Goldenring, 2020). Essa inflamação crônica suprime a síntese de PGE₂ e reduz a secreção de muco e HCO⁻³, desestabilizando os mecanismos naturais de gastroproteção e retardando a cicatrização de lesões preexistentes (Laine; Takeuchi; Tarnawski, 2008; Sánchez-Mendoza et al., 2024; Sistani Karampour et al., 2019).

Dado que diversos fatores podem influenciar o surgimento de úlceras gástricas e, conseqüentemente, seu tratamento, torna-se essencial compreender como se desencadeia o processo inflamatório da úlcera gástrica e quais agente estão envolvidos.

A resposta inflamatória é um mecanismo essencial de defesa, ativado por lesões, agentes químicos, infecções ou reações autoimunes, com o objetivo de eliminar o agente agressor e restaurar a homeostase tecidual (Soares et al., 2023). Contudo, quando ocorre de forma prolongada ou exacerbada, pode contribuir para o dano tecidual (Chen et al., 2018; Soares et al., 2013). Esse processo é mediado por citocinas e quimiocinas, produzidas localmente ou sintetizadas como precursores circulantes, que são ativados ao interagir com receptores específicos no local da inflamação (Tu; Li, 2023; Zavros; Merchant, 2005).

Na úlcera gástrica, a necrose tecidual ocorre devido à lesão dos vasos sanguíneos e microvasos, o que leva ao recrutamento de leucócitos e macrófagos. Essas células fagocitam o tecido necrótico e liberam citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas, por sua vez, desencadeiam a apoptose, o que intensifica a disfunção da barreira de proteção da mucosa (Bockerstett; DiPaolo, 2017; Soares et al., 2013). Polimorfismos nos genes *Tnf*, *Il10*, *Il1b* e *Il1rn* também foram relatados como associados a um risco elevado de câncer (Bockerstett; DiPaolo, 2017). As citocinas são um grupo diverso de proteínas que desempenham um papel central na regulação da resposta inflamatória, entre as principais citocinas pró-inflamatórias envolvidas nesses processos destacam-se as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e o TNF- α , todas são associadas à amplificação da inflamação e ao agravamento do dano tecidual na mucosa gástrica (Barbosa Rezende, 2023; Luo et al., 2018).

Além de participarem diretamente do processo inflamatório, essas citocinas também são moduladas por alterações neuroendócrinas. Estudos têm demonstrado que situações de estresse podem modificar o padrão imunológico, elevando a liberação de mediadores

inflamatórios e contribuindo para a ativação de fibroblastos locais, células endoteliais e epiteliais, o que favorece a progressão das lesões gástricas e a desregulação da barreira mucosa (Raizada et al., 2024; Rodrigues et al., 2021). De forma integrada, esse conjunto de eventos revela que o microambiente gástrico inflamatório resulta não apenas da ação das citocinas em si, mas também de sua interação com fatores sistêmicos, como o estresse, o que intensifica a inflamação e compromete a capacidade de reparo tecidual (Rodrigues et al., 2021; Sallam et al., 2021)

O TNF- α e a IL-1 β estão fortemente associados à fase aguda da inflamação e à gravidade das úlceras gástricas. O TNF- α estimula a resposta imune, promovendo a geração de metabólitos citotóxicos, a supressão da microcirculação gástrica e o atraso na recuperação tecidual (Luo et al., 2018). A IL-1 β , por sua vez, é um dos principais membros da família das citocinas e desempenha papel essencial na modulação da resposta do hospedeiro contra infecções, amplificando e coordenando sinais pró-inflamatórios por meio da indução de moléculas efetoras como a TNF- α e IL-6, por exemplo. Além disso, pode estimular a produção de quimiocinas e de proteínas necessárias ao recrutamento de neutrófilos para o tecido lesionado (Fanoni et al., 2019).

A IL-1 β é uma citocina pró-inflamatória altamente multifacetada, atuando de maneira crucial tanto na iniciação quanto na amplificação da resposta inflamatória (Dinarelo, 2018; Ding et al., 2021; Rech et al., 2020). Além de seu papel imunomodulador, essa citocina influencia diretamente a fisiologia gástrica, regulando a função secretora das células epiteliais e atuando como potente inibidora da secreção ácida. Este efeito ocorre, em parte, pela redução da liberação de histamina e pela supressão da atividade das células parietais (Kim; Shivdasani, 2016; Kondo et al., 1994; Yuan et al., 2023).

Em condições de inflamação crônica, como na infecção por *H. pylori*, concentrações elevadas de IL-1 β estão associadas à hipocloridria, à atrofia da mucosa, às alterações epigenéticas, ao maior risco de desenvolvimento de doenças gastroduodenais e até à carcinogênese gástrica (Hong et al., 2016; Ren et al., 2019; Yuan et al., 2023). Dessa maneira, a IL-1 β desempenha um papel essencial tanto na ativação da inflamação quanto na evolução das lesões gástricas. Mais do que qualquer outra família de citocinas, os membros da família da interleucina-1 estão intimamente ligados à inflamação exacerbada (Hong et al., 2016; Jang et al., 2020).

Ainda, durante o processo inflamatório na mucosa gástrica, neutrófilos, macrófagos e linfócitos são recrutados para o local da lesão, liberando outros produtos nocivos, como

radicais livres e enzimas lisossomais, que contribuem para o dano tecidual associado à úlcera gástrica (Aziz et al., 2019).

2.3 Terapia farmacológica na úlcera gástrica

O tratamento das úlceras gástricas varia de acordo com a gravidade dos sintomas (Kamada et al., 2021). A terapia medicamentosa utilizada no ambiente clínico visa à diminuição da secreção gástrica ou à estimulação da secreção de HCO_3^- e muco (Norel et al., 2020). O tratamento objetiva a erradicação da bactéria *H. pylori*, quando presente, a promoção da cicatrização da úlcera e a interrupção ou redução do uso de AINEs, sempre que viável, por fármacos de outra classe (Kamada et al., 2021; Murakami et al., 2016).

As classes mais empregadas para tratamento dessas condições incluem os inibidores da bomba de prótons (IBPs), os antagonistas dos receptores H_2 , além de antiácidos e análogos de PGs. Nos casos de infecção por *H. pylori*, utilizam-se também agentes antimicrobianos (AbdelAziz; Tadros; Menze, 2021; Norel et al., 2020).

Os IBPs, como o omeprazol, esomeprazol e pantoprazol, constituem potentes supressores da secreção ácida gástrica e são amplamente utilizados como terapia de primeira escolha no tratamento de úlceras pépticas. Os fármacos tem ação irreversível por ligação covalente à H^+/K^+ -ATPase, bloqueando sua atividade e, consequentemente, reduzindo a produção de HCl (Araújo et al., 2021; Islam et al., 2024; Ko et al., 2018). Todavia, esses fármacos apresentam reações adversas que são em grande parte, relacionadas ao seu próprio mecanismo de ação, reduzindo significativamente a acidez gástrica (Bergen, Norway et al., 2023). Assim, quando utilizados por períodos prolongados eles podem provocar supressão profunda da produção de ácido, o que tem sido associado ao aumento do risco de neoplasias gástricas, doença renal, fraturas ósseas, além de comprometimento da absorção de micronutrientes, demência e doença hepática (Araújo et al., 2021; García-Rayado; Navarro; Lanas, 2018; Savarino et al., 2017).

Os antagonistas dos receptores H_2 constituem outra alternativa terapêutica no manejo das úlceras pépticas. Esses, que incluem a famotidina, cimetidina e nizatidina, atuam como antagonistas competitivos dos receptores H_2 presentes nas células parietais do estômago, reduzindo a ação da histamina, que medeia grande parte dos efeitos da gastrina e da ACh na secreção ácida. Ao inibirem a produção de HCl , diminuem a acidez gástrica, promovendo alívio da dor e favorecendo a cicatrização da úlcera (Panula, 2021; Shim; Kim, 2017; Vakil, 2024). Todavia, o uso desses medicamentos é associado a efeitos adversos como diarreia, constipação intestinal, náuseas, vômitos, flatulência, além de

cefaleia e tonturas (He et al., 2022; Singh; Gohil; Ramírez-García, 2018; Tan; Jeffries; Carr, 2023).

Recentemente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovou dois novos fármacos para o tratamento de úlceras pépticas: vonoprazana e tegoprazana. Ambos pertencem à classe dos bloqueadores ácido-competitivos de potássio e atuam por meio da inibição reversível e competitiva da H^+/K^+ -ATPase, impedindo a troca de íons potássio necessária para a secreção de ácido gástrico (Cho et al., 2020; Graham; Dore, 2018). Embora representem uma alternativa terapêutica mais recente, mostrando-se muito eficientes nos tratamentos duplos e triplos na erradicação da *H. pylori*, por reduzir em quase metade o tempo de terapia, estudos clínicos sugerem que seus efeitos adversos são semelhantes aos observados com o uso dos IBPs, mas seu custo é mais elevado (Ando-Matsuoka et al., 2023; Murakami et al., 2016). No entanto, o monitoramento contínuo e o uso ampliado desses fármacos ao longo do tempo serão essenciais para compreender com mais precisão o perfil completo de segurança e potenciais reações adversas associadas a essa nova classe terapêutica (Chen et al., 2024; Zong et al., 2024).

Apesar da ampla utilização clínica de IBPs e de antagonistas dos receptores H_2 no tratamento das úlceras gástricas, essas terapias ainda apresentam importantes limitações. Embora sejam considerados os principais fármacos disponíveis, sua eficácia não é absoluta e o uso prolongado está associado a diversas reações adversas, como deficiência de vitamina B12 e maior risco de câncer gástrico no caso do omeprazol (Araújo et al., 2021; Fossmark; Martinsen; Waldum, 2019). Além disso, esses medicamentos nem sempre promovem a cicatrização completa da mucosa gástrica (Chinzon et al., 2022; Medeiros; Raiol; Felisberto, 2023), e seu uso contínuo acarreta custos elevados aos pacientes (Ofusori; Moodley; Jonnalagadda, 2020).

Essas limitações também não são plenamente superadas por terapias mais recentes, como a vonoprazana, uma vez que ainda há poucos estudos abrangentes sobre seus efeitos a longo prazo (Lima et al., 2023). Nesse contexto, torna-se relevante a busca por novas alternativas farmacológicas que apresentem melhor custo-benefício aos pacientes. Compostos presentes nas plantas, como as isoflavonas, podem surgir como potenciais agentes para novas formas de tratamento, atuando como ferramentas farmacológicas inovadoras ou como adjuvantes no tratamento das úlceras gástricas (Ardalani; Hadipanah; Sahebkar, 2020; Ofusori; Moodley; Jonnalagadda, 2020).

2.4 Flavonoides e suas propriedades gastroprotetoras

Culturas milenares, como os povos originários e os chineses, por exemplo, utilizam cotidianamente os conhecimentos de seus antepassados sobre o potencial farmacológico de diversas plantas (Liu et al., 2024; Turner, 2023), seja na forma de medicamentos obtidos a partir dos compostos bioativos presentes nas plantas, medicamentos obtidos a partir de extratos ou frações das plantas (fitoterápicos) ou de maneira tradicional ou empírica. Podemos citar, como exemplo, a aspirina, desenvolvida a partir da salicina, um composto isolado da casca do salgueiro, utilizada há mais de um século como analgésico (Vane; Botting, 2003).

Os principais compostos bioativos das plantas incluem polifenóis (como flavonoides e taninos), terpenos e terpenoides, alcaloides, saponinas, carotenoides e vitaminas. Esses compostos são responsáveis por diversas atividades farmacológicas, entre as quais as propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas (Carvalho et al., 2023; Tran; Pham; Le, 2020).

Uma diversidade de compostos presentes nas frutas e vegetais, como os flavonoides, saponinas, taninos e fenólicos desempenham um papel de grande relevância na prevenção e cura de úlceras gástricas, por possuírem ação antioxidante, anti-inflamatória, atividade antissecretória, antimicrobiana, anticolinérgica, citoprotetora, dentre outras. Tais componentes podem ser isolados, caracterizados e utilizados como alternativas para o desenvolvimento de novas terapias contra a úlcera gástrica (De Lira Mota et al., 2009; Harsha et al., 2017; Zhang et al., 2020). Durante as últimas décadas, os flavonoides têm chamado a atenção dos pesquisadores na área de tratamentos relacionados à mucosa gástrica, como alguns estudos de revisão têm relatado (De Lira Mota et al., 2009; Harsha et al., 2017; Serafim et al., 2020; Zhang et al., 2020). Esse protagonismo se deve ao amplo espectro de atividades farmacológicas dessas moléculas, que incluem efeitos antioxidantes, citoprotetores e antissecretores, tornando-as candidatas promissoras para o desenvolvimento de novas estratégias gastroprotetoras. Além disso, estudos têm relatado o potencial de cicatrização das úlceras gástricas proporcionado pelos flavonoides (Serafim et al., 2020; Shen et al., 2022; Vissenackens et al., 2022).

Os flavonoides são metabólitos secundários que geralmente se acumulam nos vacúolos das células vegetais na forma de glicosídeos. Em sua estrutura química, eles possuem três anéis aromáticos, unidos por uma cadeia de 3 átomos de carbono (C6-C3-C6) formando seu esqueleto básico (rotulados A, B e C em Figura 4) Em geral, são

moléculas que conferem pigmentação as plantas e as protegem contra a radiação ultravioleta, além de possuírem propriedades antivirais e antimicóticas, que são importantes para o desenvolvimento da planta (Molina et al., 2018; Shen et al., 2022).

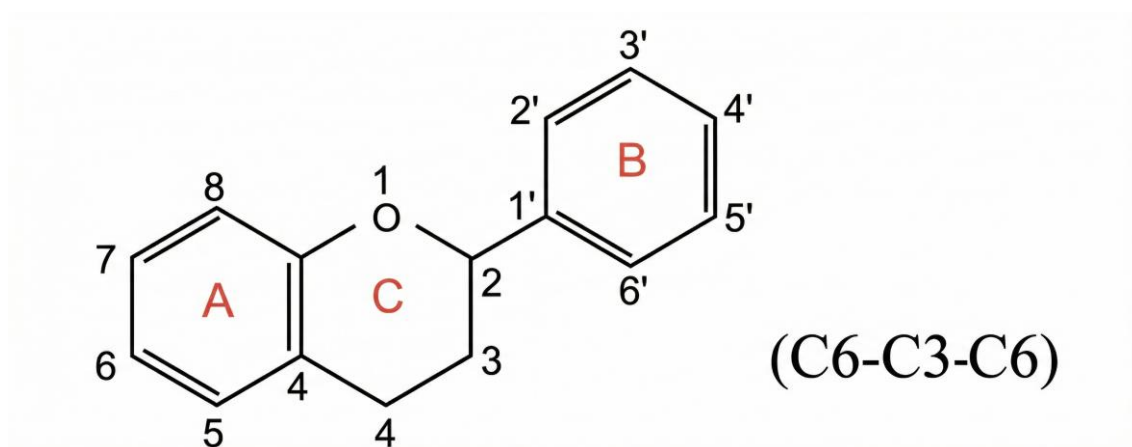


Figura 4. Estrutura química básica que compõe os flavonoides. Fonte: Adaptado de (Shen et al., 2022)

Divididos em dois grupos principais, flavonoides e não flavonoides, os fitoestrógenos são compostos fenólicos não esteroides de ocorrência natural. Os fitoestrógenos flavonoides incluem isoflavonas, coumestanos e prenilflavonoides. Os fitoestrógenos não flavonoides são as lignanas. Destes compostos, as isoflavonas são uma família que inclui a genisteína, dadzeína, biochanina A e a gliciteína, dentre outros (Figura 5) (Křížová et al., 2019; Molina et al., 2018; Serafim et al., 2020).

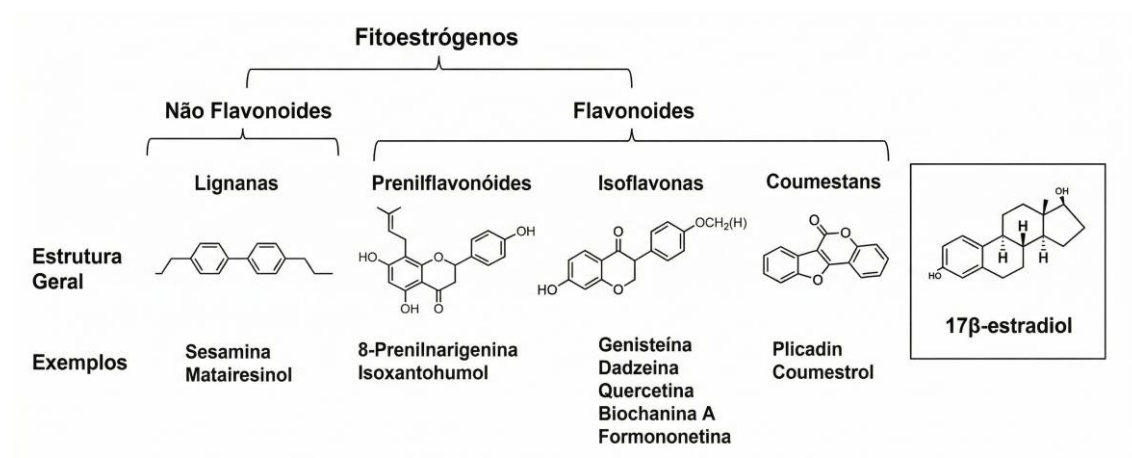


Figura 5. Classificação química dos fitoestrógenos e sua semelhança estrutural com os estrogênios (17β-estradiol). Adaptado de Křížová et al. (2019).

Os flavonoides possuem uma variedade estrutural extensa, derivada de substituições em seu esqueleto básico, que ocorrem por reações de glicosilação, acilação,

hidroxilação, metilação e prenilação em posições diferentes (Serafim et al., 2020; Shen et al., 2022). O termo fitoestrógeno vem da semelhança que estes compostos possuem com o 17- β -estradiol, hormônio produzido endogenamente, que exerce efeitos fisiológicos em quase todos os sistemas orgânicos (Křížová et al., 2019; Simpson, 2003). Não obstante, os estrógenos e seus receptores podem possuir papel relevante no sistema gastrointestinal (Chen et al., 2019).

Interessantemente, um estudo trouxe evidências do aumento do risco de desenvolvimento de úlcera péptica associado ao uso de baixa dose de aspirina, concomitante à redução das defesas da mucosa gástrica em mulheres pós-menopausa (Okada, 2010). Adicionalmente, algumas evidências do provável efeito protetor do estrógeno frente a úlceras pépticas em ratas ovariectomizadas foram relatadas por alguns autores (Kurt et al., 2007; Mediratta; Sangma; Jain, 2014). Este efeito foi associado à redução dos fatores protetores desta mucosa, quando os níveis séricos de estrógeno estão baixos (Chen et al., 2019).

Com base nas evidências apresentadas, há forte indicação de que as isoflavonas possam exercer ações comparáveis às dos estrógenos, dada a semelhança funcional entre ambos. De fato, os efeitos protetores têm sido demonstrados em alguns estudos com isoflavonas. No modelo de lesão gástrica induzida por etanol em ratos, a formononetina apresentou efeito gastroprotetor, que foi atribuído à redução da peroxidação, aumento das concentrações de glutathione reduzida (GSH) no tecido gástrico, NO plasmático e a expressão do fator antiapoptótico Bcl2. Além disso, houve redução da expressão de BAX e na concentração de TNF- α no tecido gástrico (Alauddin et al., 2018).

Siriviriyakul et al. (2020) observaram efeitos gastroprotetores da genisteína em ratos com gastropatia induzida por *H. pylori*, por meio da produção de citocinas pró-inflamatórias, da redução da ativação de NF- κ B e da redução morte celular por apoptose na mucosa gástrica. No estudo proposto por Yi et al. (2022), em que ratos foram submetidos a lesão gástrica induzida por ácido acético, observou-se que a formononetina inibiu a inflamação e promoveu a angiogênese da mucosa gástrica por meio da inibição da via de sinalização do NF- κ B.

Mediante os resultados apresentados, é factível sugerir que as isoflavonas têm elevado potencial farmacológico no tratamento de úlceras pépticas. Contudo, não existem estudos que reúnam as evidências científicas sobre este potencial, o que é de suma importância para nortear os estudos científicos sobre este potencial. Assim, este estudo teve como proposta a compilação e análise das evidências científicas, inicialmente a partir

de estudos pré-clínicos realizados em roedores, publicados na literatura científica, a fim de responder à seguinte questão: “Isoflavonas têm ação protetora em modelos pré-clínicos de lesão gástrica ou duodenal?”.

Algumas isoflavonas foram pouco estudadas na literatura, como é o caso da daidzeína. Proveniente principalmente da soja, a daidzeína possui capacidade anti-inflamatória, antioxidante, neuroprotetora, além apresentar potencial cardioprotetor, como alguns estudos vem apontando (Ahmed et al., 2017; Askaripour et al., 2022; Cao et al., 2006; Zafar et al., 2023). Um estudo recentemente publicado utilizou altas doses de daidzeína (300 e 600 mg/kg) para prevenir a úlcera gástrica induzida em ratos via etanol (Jiang et al., 2025). Apresentar resultados positivos que o estudo, faz-se de fundamental importância trabalhos que analisem o potencial terapêutico da daidzeína na gastroproteção utilizando doses menores, como que é feito no presente trabalho, tanto por ser um composto isolado, quanto por não haverem estudos sobre sua toxicidade.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a evidência científica sobre o potencial terapêutico das isoflavonas em modelos pré-clínicos de úlcera gástrica e o efeito gastroprotetor da daidzeína em modelo agudo de úlcera gástrica.

3.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão sistemática para identificar, avaliar e sintetizar as evidências pré-clínicas sobre a ação gastroprotetora de isoflavonas isoladas em modelos experimentais de úlcera gástrica em murinos;
- Identificar os fitoestrógenos mais investigados e quais apresentam maior potencial biológico na proteção da mucosa gástrica.
- Avaliar o efeito gastroprotetor da daidzeína.

4. CAPÍTULO 1

4.1 Considerações iniciais

Este capítulo aborda o trabalho de revisão sistemática intitulado “Investigando os efeitos gastroprotetores das isoflavonas em modelos de úlcera péptica”. Ele tem por objetivo responder à pergunta: “Isoflavonas têm ação protetora em modelos pré-clínicos de lesão gástrica ou duodenal?”. Alguns resultados experimentais demonstram, isoladamente, efeitos promissores das isoflavonas na indução da proteção gástrica (Erol et al., 2020; Siriviriyakul et al., 2020; Yi et al., 2022). Entretanto, os resultados atuais encontram-se subentendidos pela variedade de estudos publicados que utilizam diferentes modelos, diversidade de isoflavonas e formas de tratamento. Neste ínterim, é importante compilar uma análise sistemática e abrangente destes resultados, para permitir avanços no entendimento dessas moléculas em relação à gastroproteção.

4.2 Métodos

4.2.1 Protocolo

Esta revisão sistemática foi realizada seguindo as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Page et al., 2021). O protocolo da revisão foi registrado na plataforma PROSPERO sob o número CRD42023467350.

4.2.2 Estratégia de busca

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados Web of Science, ScienceDirect, Scopus e MEDLINE/PubMed. A estratégia de busca incluiu uma combinação dos termos 'População' (Animais com úlcera péptica induzida e termos relacionados) e 'Intervenção' (ação das isoflavonas e de compostos isolados) conforme apresentado na Tabela 1. As buscas nas bases de dados foram realizadas em janeiro de 2026. Para esta revisão, utilizou-se a plataforma online Rayyan (Ouzzani et al., 2016).

As listas de referências de todos os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram examinadas para identificar os estudos elegíveis. Caso um artigo não estivesse disponível, os autores foram contatados por e-mail antes de sua exclusão da revisão. Não foram estabelecidas limitações quanto ao ano de publicação, ao idioma ou ao local do estudo.

Tabela 1: Estratégias de busca

Bases	Estratégias
PubMed	(Isoflavone OR Isoflavonoid OR flavonoids[mesh]) AND ("gastric ulcer" OR "Stomach ulcer" OR "Duodenal ulcer" OR "Peptic ulcer"[mesh])
Web of Science (all fields)	(isoflavone OR isoflavonoid OR flavonoid) AND gastric ulcer" OR "Stomach ulcer" OR "Duodenal ulcer" OR "Peptic ulcer")
Scopus (all fields)	(isoflavone OR isoflavonoid) AND gastric ulcer" OR "Stomach ulcer" OR "Duodenal ulcer" OR "Peptic ulcer")
Science Direct (Refined by: article type (Filter: Research articles))	(isoflavone OR isoflavonoid) AND gastric ulcer" OR "Stomach ulcer" OR "Duodenal ulcer" OR "Peptic ulcer")

4.2.3 Seleção de estudos elegíveis

Para atender aos critérios de inclusão, foram consideradas as publicações revisadas por pares e os artigos completos elegíveis. Esses estudos foram pré-clínicos e realizados *in vivo*. A isoflavona deve ser utilizada como intervenção única em modelos de úlceras gástricas ou duodenais, comparada a um grupo controle (não tratado ou tratado com veículo ou placebo). Os estudos devem avaliar alguma alteração na mucosa gástrica ou duodenal, como a área da úlcera (avaliação macroscópica ou microscópica), parâmetros de secreção gástrica ou outros parâmetros relacionados à indução de úlcera.

Dois autores (GJS e CC) realizaram a busca, removeram duplicatas e selecionaram os estudos elegíveis. O coeficiente kappa de Cohen (CK) foi calculado para medir a concordância entre os revisores (McHugh, 2012). Um terceiro avaliador (DAS) avaliou qualquer possível divergência.

4.2.4 Extração e análise de dados

Dos estudos selecionados, extraímos dados referentes à métrica de publicação (sobrenome do autor e ano de publicação), à intervenção (isoflavona, via e tempo de administração, modelo da lesão gástrica, tipos de indução, animais e grupo controle positivo), aos resultados do estudo e às análises. Os desfechos foram divididos em primários (relacionados à área da úlcera, à análise histológica e aos parâmetros de secreção gástrica) e secundários (avaliação dos mecanismos relacionados aos efeitos das isoflavonas).

4.2.5 Risco de viés

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado, independentemente, por dois revisores (GJS, CMC) utilizando as ferramentas do *Systematic Review Center for Laboratory Animal Experimentation* (SYRCLE) (Hooijmans et al., 2014). As competências avaliadas foram descritas de acordo com cada secção, na Tabela 2.

Tabela 2: Critérios de análise do risco de viés

Seção	Competência
Seção 1: Viés de Seleção	1. Randomização da Sequência: A sequência de alocação dos animais nos grupos experimental e controle foi gerada por um processo de randomização adequado?
	2. Homogeneidade de Base: As características basais dos animais (como sexo, idade e peso) eram semelhantes entre os grupos no início do experimento?
	3. Ocultação da Alocação: O processo de randomização foi adequadamente ocultado (cegado) para os pesquisadores responsáveis por alocar os animais nos grupos?
Seção 2: Viés de Desempenho	4. Condições de Habitação: Os animais de todos os grupos foram alojados em condições ambientais idênticas (por exemplo, tipo de caixa, temperatura, ciclo de luz)?
	5. Cegamento da Intervenção: Os pesquisadores e cuidadores diretamente envolvidos com os animais estavam cegos (desconheciam) sobre qual intervenção (tratamento ou controle) cada grupo recebeu?
Seção 3: Viés de Detecção	6. Avaliação Aleatória do Desfecho: os animais foram selecionados aleatoriamente para a avaliação dos resultados?
	7. Cegamento do Avaliador: Os pesquisadores responsáveis pela avaliação e mensuração dos desfechos principais estavam cegos (não tinham conhecimento) quanto à alocação dos grupos?
Seção 4: Viés de Atrito e Relato	8. Dados Completos dos Desfechos: Todos os animais incluídos no início do estudo foram contabilizados na análise dos resultados? Foi fornecida uma justificativa para quaisquer exclusões?
	9. Relato Livre de Desfechos: Todos os desfechos mensurados, especialmente os principais, foram reportados integralmente nos resultados, incluindo aqueles que não mostraram efeitos significativos?
	10. Outras Fontes de Viés: Foram relatadas as questões de conflito de interesse?

4.3 Resultados e discussão

4.3.1 Resultados da busca

A partir da busca de artigos que investigaram os efeitos gastroprotetores *in vivo* de isoflavonas em estudos pré-clínicos, a Figura 6 apresenta um fluxograma baseado no protocolo PRISMA. Um total de 3005 artigos foi identificado: 948 no ScienceDirect, 474 no Web of Science, 348 no PubMed e 1235 no Scopus. Após análise preliminar, 352 artigos duplicados foram removidos, resultando em 2653 artigos restantes. A análise dos títulos e resumos levou à exclusão de 2635 artigos e à seleção de 18 artigos. Desses estudos, 8 foram excluídos na etapa de análise completa dos textos, devido a não se encaixarem nos critérios de inclusão, pois não eram isoflavonas (n=3), tratavam-se de misturas de compostos (n=1) ou extratos (n=2), uma publicação retratada, (The PLOS ONE Editors, 2023) (n=1) e texto inacessível (n=1). Portanto, dez artigos foram incluídos no estudo. Posteriormente, uma busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados permitiu a inclusão de três artigos adicionais de interesse, totalizando 13 artigos.

O cálculo do coeficiente kappa de Cohen mostrou concordância substancial entre os avaliadores ($k = 0,60$).

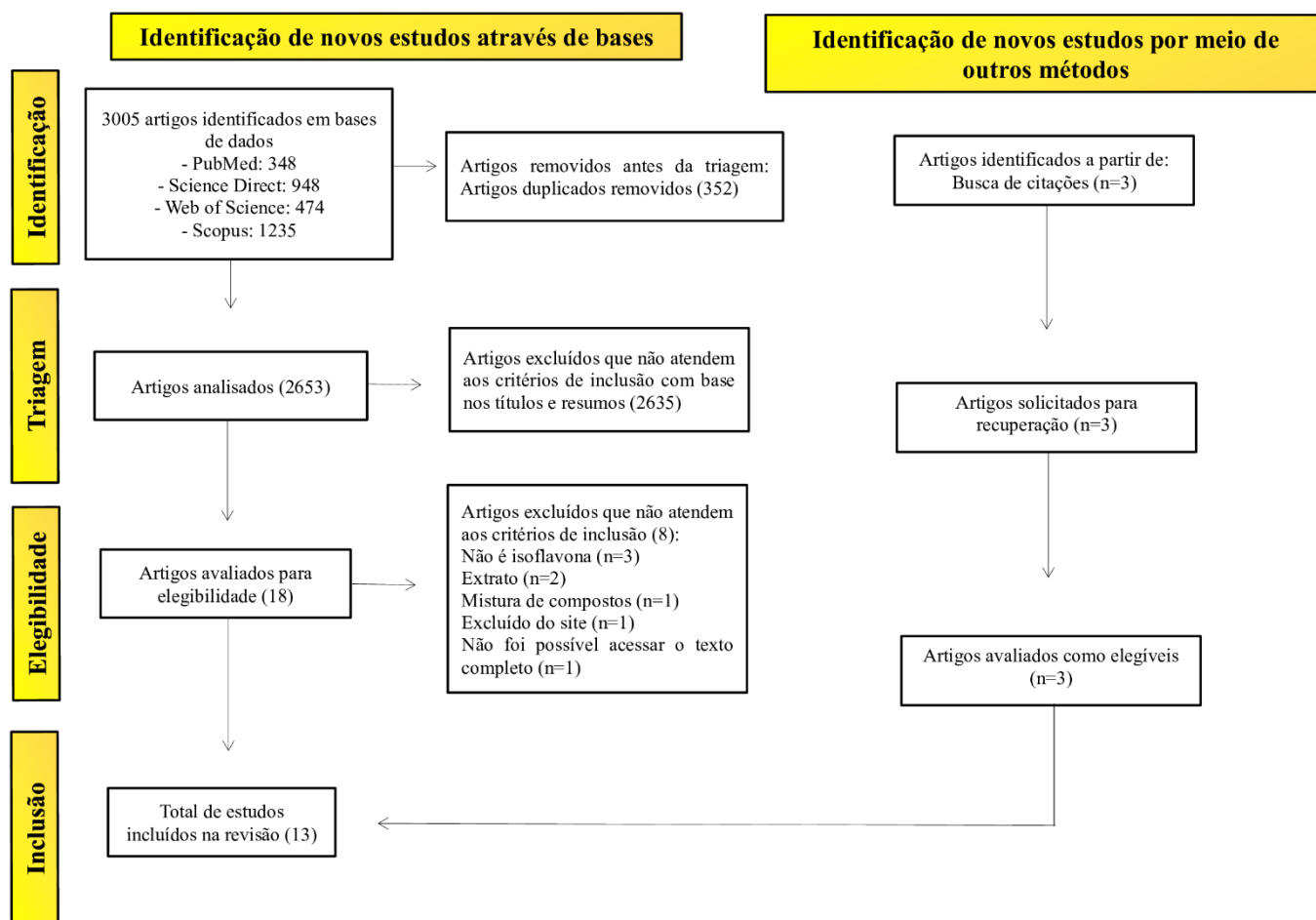


Figura 6. Fluxograma da busca nas bases de dados. Fonte: Elaboração própria

4.3.2 Risco de viés e qualidade dos estudos incluídos

O risco de viés em estudos individuais é demonstrado na Figura 7. Entre os domínios avaliados, aqueles com menor risco foram dados de desfecho incompletos (D8) e relato seletivo de desfechos (D9), visto que o número de animais era consistente com as descrições nos estudos e os métodos descritos nos artigos correspondiam aos resultados apresentados. No entanto, os domínios de geração de sequência aleatória (D1), ocultação da alocação (D3), alojamento aleatório (D4), cegamento dos investigadores (viés de desempenho; D5) ou dos avaliadores de desfecho (viés de detecção; D7) e avaliação aleatória de desfecho (D6) apresentaram 100% de estudos com risco incerto. No domínio de características basais, um artigo foi classificado como de risco incerto (8%, sem informações sobre o sexo dos animais), enquanto os demais apresentaram baixo risco (92%). Em relação a outras fontes de viés, nove dos 13 estudos (69%) declararam não haver conflito de interesses e foram caracterizados como de baixo risco. Esses resultados,

embora indiquem que os estudos não apresentaram bom desempenho na avaliação do risco de viés, refletem a falta de informações metodológicas, que continua sendo uma característica comum dos estudos pré-clínicos, como também relatado por outros autores (Oliveira et al., 2020; Pina et al., 2022).

	Risco de viés									
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
Allauddin et al., 2019	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Mendonça et al., 2020	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Yi et al., 2020	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Abdel-Raheem et al., 2016	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-
Hassan et al., 2023	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Hegab et al., 2018	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-
Takekawa et al., 2006	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-
Vivatvakin et al., 2017	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Erol et al., 2020	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-
Bozkurt et al., 2017	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Hou et al., 2013	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Liu et al., 2025	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Daidzein et al., 2025	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+

D1: Geração de sequência aleatória
D2: Características basais
D3: Ocultação da alocação
D4: Alojamento aleatório
D5: Cegamento (viés de desempenho)

D6: Avaliação aleatória dos desfechos
D7: Cegamento (viés de detecção)
D8: Dados de desfecho incompletos
D9: Relato seletivo de desfechos
D10: Outra fonte de viés

Julgamento
 Alto
 Incerto
 Baixo

Figura 7. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. Fonte: Elaboração própria

4.3.3 Características dos estudos

A Tabela 2 apresenta informações detalhadas sobre os estudos selecionados, incluindo as principais conclusões de cada um. Todos os estudos foram conduzidos *in vivo*. Os modelos experimentais para indução de úlceras variaram entre si. Seis estudos (46%) utilizaram apenas o modelo de indometacina para induzir úlceras gástricas (Abdel-Raheem; Bamagous; Omran, 2016; Bozkurt et al., 2017; Erol et al., 2020; Hassan et al., 2023; Hegab; Abd-Ellatif; Sadek, 2018; Vivatvakin et al., 2017) e quatro estudos empregaram apenas a administração de etanol (Allauddin et al., 2018; Hou et al., 2014; Jiang et al., 2025; Liu et al., 2025). Outros modelos foram menos utilizados, como a indução de estresse por imersão em água (WIR) (Takekawa; Matsui; Arakawa, 2006) e o ácido acético glacial a 100% (Yi et al., 2022). Apenas um estudo empregou três modelos experimentais, nos quais os animais foram submetidos à administração de etanol absoluto

(p.o.), de indometacina (p.o.), bem como ao modelo de ligadura pilórica, para investigar parâmetros de secreção gástrica (Mendonça et al., 2020).

A utilização da indometacina como modelo indutor justifica-se pela importância dos AINEs na indução de úlceras em humanos. A indometacina é um inibidor não seletivo da ciclooxigenase, que prejudica a produção de PGs na mucosa gástrica. Consequentemente, compromete o suprimento sanguíneo da mucosa, a produção de muco e de HCO_3^- , a regeneração das células epiteliais e a formação de coágulos sanguíneos (pela supressão da produção de tromboxano) (Bode, 1997; Feng et al., 2023; García-Rayado; Navarro; Lanas, 2018; Hunt et al., 2015). Todos esses fatores contribuem, em última análise, para o desenvolvimento da lesão gástrica.

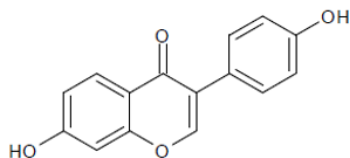
O modelo de úlcera induzida por etanol apresenta um mecanismo de ação complexo e multifacetado. O etanol afeta as células da mucosa, bloqueando a produção de muco, comprometendo o suprimento sanguíneo e estimulando a liberação de ácido. Além disso, o álcool interfere nos mecanismos celulares e antioxidantes, aumentando a atividade da xantina oxidase (Bode, 1997; Hamaguchi et al., 2001).

Nos estudos selecionados, os demais modelos foram menos utilizados. Yi et al. (2022) utilizaram o modelo de indução com ácido acético glacial, que foi injetado ao longo do antro gástrico após a abertura da cavidade abdominal e a remoção do estômago. Outro estudo empregou o modelo de indução de estresse por imersão em água (Takekawa; Matsui; Arakawa, 2006), que consistiu na imobilização de ratos em uma gaiola de contenção, onde foram imersos em água até o nível do processo xifoide, em banho-maria a 23 °C por 4 horas. O mecanismo pelo qual esse tipo específico de estresse causa danos à mucosa gástrica ainda não é totalmente compreendido.

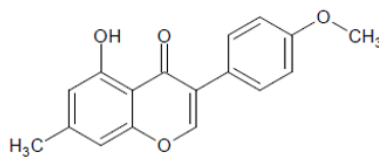
As isoflavonas utilizadas também variaram entre os estudos. Cinco estudos examinaram os efeitos da genisteína (Abdel-Raheem; Bamagous; Omran, 2016; Hassan et al., 2023; Hegab; Abd-Ellatif; Sadek, 2018; Takekawa; Matsui; Arakawa, 2006; Vivatvakin et al., 2017) e três estudos investigaram os efeitos da formononetina (Alauddin et al., 2018; Mendonça et al., 2020; Yi et al., 2022), ambas administradas por via intragástrica em doses que variam de 10 a 100 mg/kg. Outro estudo utilizou doses mais elevadas de osajina (100 ou 200 mg/kg) (Erol et al., 2020) e pomiferina (100-300 mg/kg) (Bozkurt et al., 2017) e daidzeína (300 e 600 mg/kg) (Jiang et al., 2025). Para a puerarina, dois estudos foram encontrados, nos quais um deles utilizou entre 1 e 10 mg/kg e no outro foi difícil especificar a dose da isoflavona, uma vez que foi expressa considerando seu encapsulamento em microesferas (150-600 mg/kg), que contêm o veículo para a

preparação desta abordagem tecnológica (Hou et al., 2014). A estrutura química dessas isoflavonas é mostrada na Figura 8.

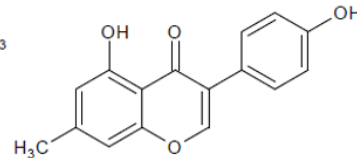
(1) daidzeína



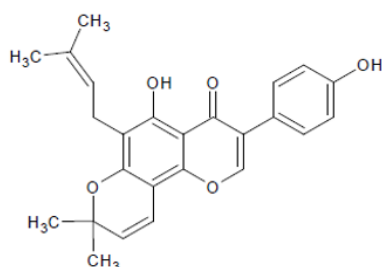
(2) formononetina



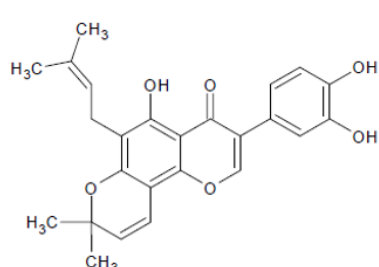
(3) genisteína



(4) osajina



(5) pomiferina



(6) puerarina

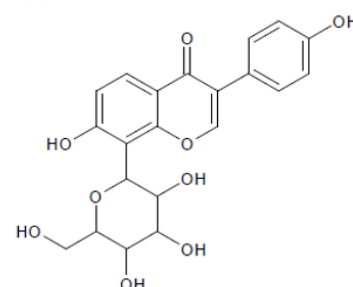


Figura 8. Estrutura química das isoflavonas apresentadas. Fonte: Elaboração própria.

O momento da administração de isoflavonas variou de pré-tratamentos por uma ou duas semanas, uma ou duas vezes ao dia, a um tratamento com duas doses, com intervalo de quatro horas entre elas, iniciando-se após a indução (Tabela 3), embora a maioria dos estudos tenha optado por tratamentos profiláticos ou que se iniciaram de forma profilática e foram mantidos durante os dias de indução. Pode-se argumentar que abordagens profiláticas podem não ser adequadas para úlceras gástricas, no entanto, reconhecendo que as úlceras gástricas são condições crônicas que podem persistir por longos períodos, é possível propor que as isoflavonas poderiam servir como tratamento complementar, ajudando a mitigar os efeitos de fatores indutores como AINEs ou consumo de álcool. Além disso, a maioria dos estudos selecionados focou na avaliação das úlceras uma hora após a indução com etanol ou de quatro a seis horas após a indução com indometacina. Esses períodos de avaliação relativamente curtos após a indução limitam a oportunidade de aplicar tratamentos após o início dos processos ulcerativos. Um estudo utilizou uma abordagem diferenciada para indução com etanol, que foi realizada por sete dias de administração deste indutor (Jiang et al., 2025).

Tabela 3: Características dos estudos incluídos.

Intervenção (isoflavona; via e horário de administração)	Animais	Modelo de lesão gástrica e grupo controle positivo	Principais achados (área da úlcera, análise histológica e parâmetros de secreção gástrica)	Outras descobertas	Referência
Daidzeína (300 e 600 mg/kg), administrada por via intragástrica (oral) por 10 dias.	Ratos Sprague Dawley machos (oito semanas de idade), N=3-6/grupo.	Etanol (5 mL/kg); administração intragástrica (oral) nos últimos 7 dias da administração daidzeína. Omeprazol (20 mg/kg) foi utilizado como controle positivo.	O tratamento com a daidzeína reduziu o índice de úlcera, as alterações histológicas e a coloração para muco.	A daidzeína reduziu a expressão da H ⁺ /K ⁺ ATPase, do receptor para o fator de crescimento epidermal, das proteínas de junção oclusiva, do NF-κB fosforilado, da Bax e da caspase 3, bem como aumentou a expressão de Bcl-2 na mucosa gástrica. A daidzeína também aumentou a concentração de hemoxigenase-1, SOD e MDA na mucosa gástrica e no soro. Também reduziu a relação pepsinogênio gástrico I/II e a gastrina 17 no soro.	Jiang et al., 2025
Formononetina (25, 50 ou 100 mg/kg), administração intragástrica única (oral), 1 h antes da indução.	Ratos Sprague-Dawley fêmeas (200-240 g), n=6/grupo.	Etanol (5 mL/kg); administração intragástrica única (oral). Avaliação 1 h após a administração de etanol. Omeprazol (20 mg/kg) foi utilizado como controle positivo.	O pré-tratamento com formononetina diminuiu a área da úlcera e os danos histológicos após a administração de ácido acético. Também aumentou o pH da secreção gástrica.	O pré-tratamento com formononetina reduziu a peroxidação lipídica (apenas na dose mais alta) e aumentou os níveis de GSH no tecido gástrico. Este tratamento aumentou o conteúdo de óxido nítrico plasmático e a expressão do fator antiapoptótico Bcl2. Além disso, diminuiu a expressão de BAX (apenas na dose mais alta) e a concentração de TNF-α no tecido gástrico.	Allauddin et al., 2019

Formononetina (25, 50 ou 100 mg/kg), administração intragástrica (oral), uma vez ao dia, a partir do segundo dia após a cirurgia, durante 14 dias.	Ratos Sprague Dawley machos (200-220 g), n=10/grupo.	Ácido acético glacial (0,05 mL); administração intragástrica única (por procedimento cirúrgico para exposição do estômago). Avaliação 14 dias após a administração do ácido acético. Omeprazol (20 mg/kg) foi utilizado como controle positivo.	O pré-tratamento com formononetina diminuiu o dano histológico após a administração de ácido acético.	O pré-tratamento com formononetina diminuiu a expressão de TNF- α , IL-1 β , IL-6, MPO e da subunidade p65 fosforilada do fator nuclear κ B, além de aumentar a expressão kda proteína inibidora B fosforilada no tecido gástrico. Também aumentou os níveis de CD-34, proteínas de junção oclusiva, fator de crescimento endotelial vascular e óxido nítrico na mucosa gástrica.	Yi et al., 2020
Formononetina (10 mg/kg), administração intragástrica única (oral, para os modelos de etanol e INDO), 30 minutos antes da indução. Formononetina (10 mg/kg), injeção intraduodenal única imediatamente após a cirurgia para o modelo de ligadura do piloro.	Ratos Wistar (ambos os sexos, 280-320 g), n=6/grupo;	Etanol (1 mL/animal); administração intragástrica única (oral), avaliação 1 h após a administração de etanol. INDO (100 mg/kg) em solução de bicarbonato de sódio a 2%; administração intragástrica única (oral), mesmos animais do estudo anterior, avaliação 4 horas após a indução. Ligadura do piloro, mesmos animais do estudo anterior, avaliação 4 horas após a indução. Omeprazol (20 mg/kg) ou cimetidina (100 mg/kg) foram usados como controles positivos.	O pré-tratamento com formononetina diminuiu a área da úlcera e os danos histológicos após a administração de etanol. Também reduziu a área da úlcera no modelo INDO e aumentou o pH e o conteúdo de muco da secreção gástrica após a ligadura do piloro.	--	Mendonça et al., 2020

Genisteína (50 ou 100 mg/kg), administração intragástrica (oral), duas vezes ao dia durante 2 semanas antes da indução.	Ratos Wistar machos de sete semanas de idade.	Estresse por imobilização em gaiola de contenção e imersão em água a 23°C até o nível do processo xifoide por 4 horas. Utilizou-se um modelo de estômago isolado para medir a produção de substâncias relacionadas à função gástrica. Não foi utilizado grupo controle positivo.	O pré-tratamento com genisteína reduziu o índice de úlceras.	O pré-tratamento com genisteína reduziu a atividade da MPO e as concentrações de TNF- α e IL-8 no tecido gástrico. Também diminuiu a peroxidação lipídica e aumentou a atividade da SOD no tecido gástrico. A produção de gastrina, histamina e somatostatina foi reduzida pelo pré-tratamento com genisteína.	Takekawa et al., 2006
Genisteína (10 mg/kg); administração intragástrica (oral), durante 1 semana antes da indução.	Ratos Wistar machos (140-160 g), n=8/grupo.	INDO (48 mg/kg) em solução de bicarbonato de sódio a 5%; administração intragástrica única (oral). Avaliação 6 h após a administração de INDO. Não foi utilizado grupo controle positivo.	O pré-tratamento com genisteína reduziu a área da úlcera e os danos histológicos, mas não afetou a acidez da secreção gástrica.	A peroxidação lipídica na mucosa gástrica foi reduzida pelo pré-tratamento com genisteína, ao mesmo tempo em que aumentaram os níveis de GSH e a atividade da SOD. O pré-tratamento com genisteína diminuiu a concentração de TNF- α e a atividade da MPO, além de aumentar o conteúdo total de nitrito/nitrato na mucosa gástrica.	Abdel-Raheem et al., 2016
Genisteína (100 mg/kg); duas administrações intragástricas (via oral) com intervalo de 4 horas próximo à administração do agente indutor.	Ratos Sprague Dawley machos (180-200 g), n=6/grupo.	INDO (150 mg/kg) em bicarbonato de sódio a 5%. Duas administrações intragástricas (via oral), com intervalo de 4 horas, . Avaliação 4 horas após a última administração de INDO. Não foi utilizado grupo controle positivo.	O tratamento com genisteína diminuiu as alterações histológicas.	O tratamento com genisteína reduziu a peroxidação lipídica, a concentração de TNF- α e a expressão da óxido nítrico sintase induzível, além de aumentar as concentrações de PGE2 no tecido gástrico.	Vivatvakin et al., 2017

Genisteína (10 mg/kg); administração intragástrica (oral), uma vez ao dia durante 1 semana antes da indução.	Ratos albinos machos (180-200 g), n=10/grupo.	INDO (50 mg/kg) em carboximetilcelulose a 0,5%; administração intragástrica única (oral). Avaliação 6 h após a administração de INDO. Não foi utilizado grupo controle positivo.	O pré-tratamento com genisteína diminuiu a área da úlcera e os danos histológicos.	O pré-tratamento com genisteína diminuiu a lipoperoxidação e aumentou a atividade da SOD. Reduziu a atividade da MPO e a concentração de TNF- α , além de aumentar os níveis de óxido nítrico e prostaglandina E_2 na mucosa gástrica. Embora não tenha alterado os níveis de caspase-3, reduziu a expressão do gene da metaloproteinase-9. Afetou apenas moderadamente o conteúdo de glicoproteínas na mucosa gástrica.	Hegab et al., 2018
Genisteína (25 mg/kg); administração intragástrica (oral), uma vez ao dia durante 1 semana antes da indução.	Ratos Sprague Dawley (180-200 g, sem informação sobre o sexo), n=10/grupo.	INDO (80 mg/kg, sem informação sobre o veículo); administração intragástrica única (oral). Avaliação 1 semana após a administração de INDO. Não foi utilizado grupo controle positivo.	O pré-tratamento com genisteína reduziu a lesão gástrica macroscópica e as alterações histológicas. Também aumentou o pH, mas diminuiu a produção de muco na secreção gástrica.	O pré-tratamento com genisteína diminuiu a lipoperoxidação e aumentou as atividades da CAT e da SOD. O pré-tratamento com genisteína também diminuiu a expressão gênica de Wnt, β -catenina, TGF- β , SMAD4 e proteína quinase B, bem como a quantidade de β -catenina, TGF- β e proteína quinase B no tecido gástrico.	Hassan et al., 2023
Osajina (100, 200 ou 400 mg/kg); administração intragástrica única (oral), 5 minutos após a indução.	Ratos Sprague Dawley machos (180-200 g), n=6/grupo.	INDO (25 mg/kg) em solução salina estéril; administração intragástrica única (oral). Avaliação 6 h após a administração de INDO. Ranitidina (25 mg/kg) foi utilizada como controle positivo.	O tratamento com osajina diminuiu a área da úlcera e as alterações histológicas.	O tratamento com osajina diminuiu a peroxidação lipídica, mas aumentou os níveis de GSH e as atividades de CAT e SOD no tecido gástrico.	Erol et al., 2020

Pomiferina (100, 200 ou 300 mg/kg); administração intragástrica única (oral), 5 minutos antes da indução.	Ratos Sprague Dawley fêmeas (200-250 g), n=6/grupo.	INDO (25 mg/kg), sem informações sobre o veículo; administração intragástrica única (oral). Avaliação 6 h após a administração de INDO. Ranitidina (25 mg/kg) foi utilizada como controle positivo.	O tratamento com pomiferina reduziu a área da úlcera e os danos histológicos na mucosa gástrica.	O tratamento com pomiferina diminuiu a atividade da MPO (na dose mais alta) e a peroxidação lipídica (nas doses de 200 e 300 mg/kg). Todas as doses de pomiferina aumentaram os níveis de GSH e a atividade da SOD, mas, de forma controversa, reduziram a atividade da CAT.	Bozkurt et al., 2017
Puerarina incorporada em microesferas (150, 300, 450 ou 600 mg/kg de microesferas de puerarina), administração intragástrica única (oral), 2 horas antes da indução.	Ratos Sprague Dawley machos (180-200 g), n=6/grupo.	Etanol (5 mL/kg); administração intragástrica única (oral). Avaliação 4 h após a administração de etanol. Omeprazol (20 mg/kg) ou rebamipida (100 mg/kg) foram utilizados como controles positivos.	O pré-tratamento com microesferas de puerarina reduziu a área da úlcera e as alterações histológicas na mucosa gástrica.	As microesferas de puerarina diminuíram o conteúdo de TNF- α (300-600 mg/kg), IL-1 β (todas as doses) e IL-6 (450 e 600 mg/kg). Também aumentaram o conteúdo de prostaglandina E2 (450 e 600 mg/kg) no tecido gástrico.	Hou et al., 2013
Puerarina (1, 5 e 10 mg/kg), administração intragástrica (oral), única, 45 min antes da indução.	Camundongos ICR fêmeas (20-22 g), n=3-6/grupo.	Etanol (5 mL/kg); administração intragástrica (oral). Avaliação 1,5 h após a administração de etanol. Rebamipida (100 mg/kg) foi utilizada como controle positivo.	O tratamento com puerarina reduziu o índice de úlcera e as alterações histológicas na mucosa gástrica.	O tratamento com puerarina diminuiu as concentrações de TNF- α , IL-1 β e IL-6 e aumentou as de IL-10. Além disso, reduziu a concentração de H ₂ O ₂ , ânion superóxido e Fe ²⁺ , e aumentou a atividade de CAT e SOD e a razão entre GSH/GSSO no tecido gástrico. Também aumentou a expressão proteica e de mRNA de glutathione peroxidase 4 e da acil-CoA sintase da família de cadeia longa 4.	Liu et al., 2025.

CAT: catalase; GSH: glutathione reduzida; GSSO: glutathione oxidada; H⁺/K⁺ ATPase: bomba de H⁺/K⁺; IL: interleucina; INDO: indometacina; MPO: mieloperoxidase; NF-kB: fator nuclear kB; SOD: superóxido dismutase; TGF- β : fator de crescimento transformador β ; TNF- α : fator de necrose tumoral α .

4.3.4 As isoflavonas reduziram os aspectos macroscópicos e histológicos das úlceras gástricas e afetaram a secreção gástrica.

A lesão ulcerativa ocorre quando há desequilíbrio entre os fatores protetores e agressivos da mucosa gástrica, o que leva a danos teciduais (Kavitt et al., 2019). Esses danos podem ser observados macroscopicamente e microscopicamente, revelando alterações estruturais no epitélio gástrico (Kavitt et al., 2019; Popovic et al., 2023). Dos treze estudos analisados, onze mostraram que o tratamento com uma isoflavona resultou em redução da área ulcerada (análise macroscópica), como representado na Figura 9 e um apresentou imagens representativas, indicando o mesmo resultado. Além disso, o exame microscópico foi realizado em 12 dos 13 estudos. Essa análise indicou que o tratamento com todas as isoflavonas diminuiu as alterações histológicas, independentemente do modelo de indução utilizado.

Os estudos relataram principalmente uma diminuição nos danos epiteliais da mucosa gástrica, indicando que o tratamento com isoflavonas esteve associado a uma melhor preservação da mucosa gástrica, tanto nas camadas glandulares quanto nas não glandulares. Além disso, alguns estudos revelaram redução da infiltração de leucócitos e da hiperemia na mucosa. Em conjunto, os achados histológicos e macroscópicos correlacionaram-se, reforçando os efeitos protetores das isoflavonas (Figura 9).

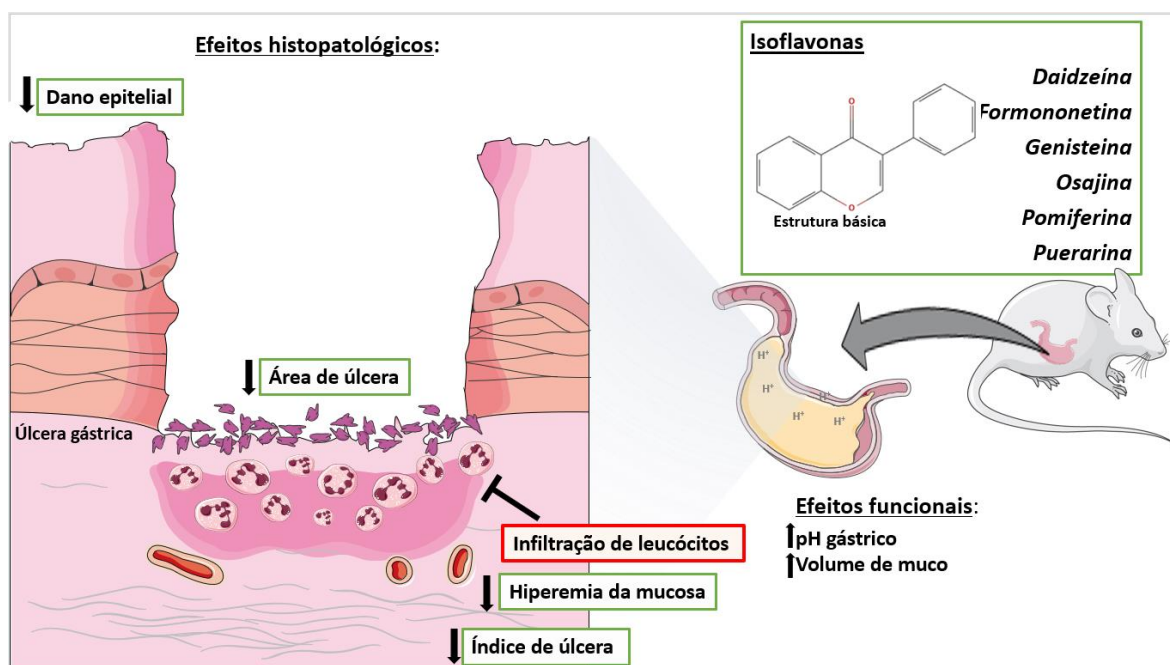


Figura 9. Efeitos das isoflavonas no processo de formação de úlceras pépticas. Fonte: Elaboração própria

Ao investigar os efeitos gastroprotetores das isoflavonas, cinco estudos (36%) examinaram alterações nos parâmetros de secreção gástrica (Abdel-Raheem; Bamagous; Omran, 2016; Alauddin et al., 2018; Hassan et al., 2023; Jiang et al., 2025; Mendonça et al., 2020). Estudos que avaliaram o efeito gastroprotetor da formononetina revelaram um aumento tanto do pH quanto da produção de muco da secreção gástrica em modelos de gastrite induzida por etanol (Alauddin et al., 2018) ou ligadura do piloro (Mendonça et al., 2020). No caso da genisteína, o pré-tratamento oral com 10 mg/kg por 1 semana antes da indução com indometacina não alterou a acidez da secreção gástrica (Abdel-Raheem; Bamagous; Omran, 2016). No entanto, outro estudo, utilizando a mesma via e intervalo de administração de genisteína, demonstrou que 25 mg/kg levou a um aumento do pH, mas a uma redução na produção de muco (Hassan et al., 2023). Notavelmente, neste estudo, a administração de indometacina paradoxalmente aumentou a produção de muco, contrariando a expectativa racional de que a indometacina reduziria o conteúdo de muco ao inibir a produção de PGs (Hassan et al., 2023). Para a daidzeína, um estudo mostrou que a colocação para muco com Azul de Alcian/ácido periódico de Schiff foi aumentada na mucosa gástrica (Jiang et al., 2025).

4.3.5 As isoflavonas modulam o estresse oxidativo na mucosa gástrica

O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a geração de moléculas altamente reativas, principalmente EROs ou nitrogênio, e a capacidade da célula de neutralizá-las (Kim; Kim; Hahm, 2012; Vona et al., 2021). Essas espécies reativas são geradas por diversos fatores, tanto intrínsecos quanto extrínsecos (Suzuki; Matsuzaki; Hibi, 2010). Esse fenômeno é uma das principais causas de danos ao sistema gastrointestinal em situações de estresse físico ou psicológico (Bhattacharyya et al., 2014). Em quantidades reduzidas e moderadas, essas espécies reativas desempenham papéis importantes em diversos processos fisiológicos, como a eliminação de patógenos invasores, a cicatrização de feridas e os mecanismos de reparo tecidual (Nishida; Ohta; Ishiguro, 1998). O NO é um exemplo de espécie reativa que exerce ação citoprotetora no trato gastrointestinal em condições de equilíbrio (Elliott; Wallace, 1998). Como estratégia para reduzir ou prevenir danos, o organismo utiliza enzimas antioxidantes, como CAT, SOD e glutathione peroxidase, conforme ilustrado na Figura 10, além de antioxidantes presentes na dieta, para regular a produção excessiva de espécies reativas (Nishida; Ohta; Ishiguro, 1998). Considerando esses fatores, a modulação benéfica do estresse oxidativo

pelas isoflavonas foi sugerida por 85% dos estudos selecionados como um mecanismo essencial para a proteção gástrica.

A genisteína demonstrou a capacidade de reduzir a peroxidação lipídica em todos os estudos que a utilizaram como pré-tratamento ou tratamento em diferentes modelos de indução (estresse por imersão em água, etanol e indometacina) (Abdel-Raheem; Bamagous; Omran, 2016; Hegab; Abd-Ellatif; Sadek, 2018; Takekawa; Matsui; Arakawa, 2006; Vivatvakin et al., 2017). Além disso, observou-se um aumento na atividade das enzimas CAT e SOD no tecido gástrico (Abdel-Raheem; Bamagous; Omran, 2016; Hassan et al., 2023; Hegab; Abd-Ellatif; Sadek, 2018; Takekawa; Matsui; Arakawa, 2006) e nas concentrações de glutathione reduzida (GSH) no tecido gástrico (Abdel-Raheem; Bamagous; Omran, 2016) em comparação com os grupos com úlcera induzida.

Para outras isoflavonas, os estudos também evidenciaram a participação do estresse oxidativo. Os tratamentos com formononetina, daidzeína, osajina, pomiferina e puerarina foram associados a redução na peroxidação lipídica, juntamente com um efeito adicional, como o aumento dos níveis de GSH (Alauddin et al., 2018; Bozkurt et al., 2017; Erol et al., 2020; Liu et al., 2025), o aumento na atividade da SOD no tecido gástrico (Bozkurt et al., 2017; Erol et al., 2020; Jiang et al., 2025; Liu et al., 2025) e o aumento na atividade da CAT (Erol et al., 2020; Liu et al., 2025). Em contrapartida, em outro estudo (Bozkurt et al., 2017), o tratamento com pomiferina reduziu a atividade da CAT.

Assim, apesar de algumas controvérsias pontuais, estes estudos têm fornecido evidências crescentes que indicam que a redução do dano oxidativo e/ou o reforço dos mecanismos antioxidantes endógenos constituem um mecanismo relevante pelo qual as isoflavonas protegem a mucosa gástrica.

4.3.6 As isoflavonas prejudicam a resposta inflamatória na mucosa gástrica.

A infiltração de neutrófilos durante a ulceração gástrica faz parte da resposta inflamatória do organismo à lesão tecidual. A lesão do tecido gástrico desencadeia a liberação de mediadores químicos, como citocinas e quimiocinas, e seu gradiente atua como sinal para recrutar neutrófilos e, posteriormente, outras células do sistema imunológico para o local da lesão (Yoshida et al., 1995). Nesse local, os neutrófilos liberam enzimas, como a mieloperoxidase, e mediadores químicos, incluindo citocinas e espécies reativas, que, em excesso, podem causar danos adicionais à mucosa gástrica (Elliott; Wallace, 1998; Yamamoto et al., 2004).

Dessa forma, a resposta inflamatória aberrante faz parte da indução da úlcera e nove (69%) estudos selecionados mostraram algum efeito anti-inflamatório das isoflavonas como fator contribuinte para a gastroproteção. A expressão ou produção de citocinas pró-inflamatórias foi avaliada nesses estudos. Todos eles mostraram a redução de TNF- α , que foi associada aos efeitos benéficos da formononetina no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol (Alauddin et al., 2018) ou ácido acético (Yi et al., 2022), da genisteína no modelo de úlcera causada por estresse (Takekawa; Matsui; Arakawa, 2006) ou indometacina (Abdel-Raheem; Bamagous; Omran, 2016; Hegab; Abd-Ellatif; Sadek, 2018; Vivatvakin et al., 2017) e da puerarina (Liu et al., 2025) ou das microesferas de puerarina, ambas no modelo de etanol (Hou et al., 2014).

Além do TNF- α , o tratamento com formononetina levou à redução da expressão de IL-1 β e de IL-6 na mucosa gástrica, o que foi explicado como resultado da inibição da ativação do NF- κ B (Yi et al., 2022), uma via pleiotrópica para a produção de citocinas e outras moléculas pró-inflamatórias (Akmal; Abdel Aziz; Nur Azlina, 2023; Bloom et al., 2019). Resultados semelhantes foram observados para a puerarina ou para as microesferas contendo puerarina, que reduziram a produção de IL-1 β e IL-6 em úlceras induzidas por etanol (Hou et al., 2014; Liu et al., 2025), e para genisteína, que diminuiu a produção de IL-8 no modelo de estresse por imersão em água (Takekawa; Matsui; Arakawa, 2006).

Esses estudos sugeriram que a produção de citocinas pró-inflamatórias é prejudicada pelo tratamento com isoflavonas. Curiosamente, cinco deles (45%) verificaram a redução da presença de neutrófilos no tecido gástrico, por meio da medição da atividade da mieloperoxidase, corroborando o efeito anti-inflamatório da formononetina (Yi et al., 2022), da genisteína (Abdel-Raheem; Bamagous; Omran, 2016; Hegab; Abd-Ellatif; Sadek, 2018; Takekawa; Matsui; Arakawa, 2006) e da pomiferina (Bozkurt et al., 2017).

A ação gastroprotetora da genisteína também foi associada a uma redução na expressão da NO sintase induzível no tecido gástrico (Vivatvakin et al., 2017). Essa enzima leva ao aumento da produção de NO e pode contribuir como uma espécie reativa para o dano oxidativo (Liang et al., 2021; Pizzino et al., 2017; Vona et al., 2021).

Embora a produção excessiva de NO esteja envolvida em respostas inflamatórias e oxidativas (Nishida; Ohta; Ishiguro, 1998; Pizzino et al., 2017; Suzuki; Matsuzaki; Hibi, 2010), ele é um mediador chave na cicatrização da mucosa gástrica, pois atua na manutenção da integridade da mucosa, regulando o fluxo sanguíneo para o epitélio e relaxando a musculatura lisa (Liang et al., 2021). Além disso, desempenha papel na

regulação do fluxo sanguíneo da mucosa devido ao seu efeito vasodilatador (Cho et al., 2023). Por essa razão, dois estudos (18%) apresentaram resultados indicando um aumento no conteúdo gástrico de NO associado ao pré-tratamento com genisteína (Abdel-Raheem; Bamagous; Omran, 2016) e formononetina (Yi et al., 2022).

4.3.7 Outros mecanismos nos efeitos protetores das isoflavonas

Além dos mecanismos discutidos anteriormente, outros mecanismos também foram avaliados para compreender o efeito das isoflavonas nas úlceras gástricas. A produção de PGs desempenha papel fundamental na defesa da mucosa gástrica. Esses mediadores lipídicos protegem a mucosa gástrica, promovendo a secreção de muco e de HCO_3^- , mantendo o fluxo sanguíneo e limitando a secreção de ácido gástrico (Popovic et al., 2023; Takeuchi; Amagase, 2018; Tarnawski; Ahluwalia; Jones, 2014). O aumento na produção de PGE2 foi observado juntamente com o efeito da genisteína nas úlceras induzidas por indometacina (Hegab; Abd-Ellatif; Sadek, 2018; Vivatvakin et al., 2017) e da puerarina incorporada em microesferas mucoadesivas no modelo de etanol (Hou et al., 2014).

A angiogênese é crucial na cicatrização de lesões e úlceras, pois envolve a formação de novos vasos sanguíneos a partir dos pré-existentes, garantindo o suprimento necessário de oxigênio e nutrientes para a área em cicatrização (Yamaguchi et al., 2022). O estudo de Yi e colaboradores (Yi et al., 2022) apresentou resultados que demonstraram que a formononetina aumentou os níveis de CD34, proteínas de junção estreita e fator de crescimento endotelial vascular, bem como de proteínas relacionadas à adesão celular, reepitelização e angiogênese em diversas doenças (Hassanpour et al., 2023; Szabó; Tarnawski, 2000).

Além de manter o fluxo sanguíneo, a renovação adequada das células epiteliais da superfície da mucosa é uma característica essencial para a manutenção da homeostase da mucosa gástrica (Rokutan, 2000; Tarnawski; Ahluwalia; Jones, 2014; Yamaguchi et al., 2022). Alguns estudos apontaram que as isoflavonas podem afetar a apoptose na mucosa gástrica. O estudo de Hegab e colaboradores (Hegab; Abd-Ellatif; Sadek, 2018) mostrou que o pré-tratamento com genisteína (10 mg/kg) não alterou os níveis de caspase-3, o que pode estar relacionado à baixa dose utilizada. No entanto, essa dose de genisteína reduziu a expressão do gene da metaloproteinase-9 (Hegab; Abd-Ellatif; Sadek, 2018), uma proteína envolvida na degradação da matriz extracelular (Araújo et al., 2011; Mondal et al., 2020; Padežnik et al., 2023). Adicionalmente, o estudo de Jiang e colaboradores (Jiang

et al., 2025b) demonstrou que o tratamento com daidzeína reduziu a apoptose, pois diminuiu as expressões de Bax e caspase 3 e aumentou a de Bcl2.

Além da apoptose, foi demonstrado que a ferroptose pode ser alterada pelo tratamento com uma isoflavona, a puerarina. Estes autores demonstraram que o tratamento com a puerarina reduziu a expressão da glutathione peroxidase 4 e da acil-CoA sintase da família de cadeia longa 4, que são enzimas envolvidas na via da ferroptose (Liu et al., 2025b).

Ferroptose consiste em uma forma regulada de morte celular não apoptótica caracterizada por peroxidação lipídica dependente de ferro, distinta de apoptose, necrose e autofagia. Caracteriza-se pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ERO) letais nas membranas lipídicas, mediadas principalmente pelo ferro. Isto leva à formação de radicais lipídicos, na presença de ácidos graxos poliinsaturados, como o ácido araquidônico, resultando no acúmulo de peróxidos lipídicos. O processo de peroxidação lipídica é central para a ferroptose, servindo como o principal mecanismo que rompe as membranas celulares e desencadeia a morte celular (Lee et al., 2025; Nguyen et al., 2025). Evidências emergentes sugerem que a ferroptose não é apenas um processo celular autônomo, mas está intrinsecamente ligada ao microambiente inflamatório, que desempenha um papel crítico na definição da sua ativação e resultados (Liu et al., 2025a).

Além disso, o estudo de Jiang e colaboradores demonstrou que a daidzeína aumentou a expressão de proteínas de junção oclusiva (claudina-18 e zonula ocludens-1) (Jiang et al., 2025b), o que sugere que esta isoflavona pode proporcionar maior integridade da mucosa gástrica como barreira celular (Ye et al., 2023).

Foram encontrados poucos estudos na literatura que avaliam o efeito de produtos naturais na produção de hormônios que controlam a secreção gástrica. No que diz respeito às isoflavonas, um estudo (Takekawa; Matsui; Arakawa, 2006) utilizou um modelo de infusão em estômago isolado de rato para demonstrar que a produção de gastrina, histamina e somatostatina foi reduzida pelo pré-tratamento com genisteína no modelo de úlcera gástrica induzida por estresse. Outro estudo avaliou a produção de pepsinogênio gástricos I e II e de gastrina-17 (Jiang et al., 2025). Estes autores demonstraram que o tratamento com a daidzeína aumentou a concentração de pepsinogênio I e reduziu a concentração de pepsinogênio II e de gastrina-17. A relação pepsinogênio I/II é clinicamente relevante como indicador de alterações na mucosa gástrica, de forma que na úlcera gástrica ela se encontra reduzida pois a concentração de pepsinogênio I é diminuída pela lesão de células oxínticas no corpo e fundo gástrico enquanto que a de pepsinogênio

II é aumentada no corpo, antro e duodeno, por sinais como a produção de citocinas inflamatórias (Qin; Geng; Huang, 2023). Somados à gastrina-17 e anticorpos anti-*H. pylori*, os pepsinogênios podem ser úteis para o diagnóstico de infecção por *H. pylori* (Syrjänen et al., 2019). (Figura 10)

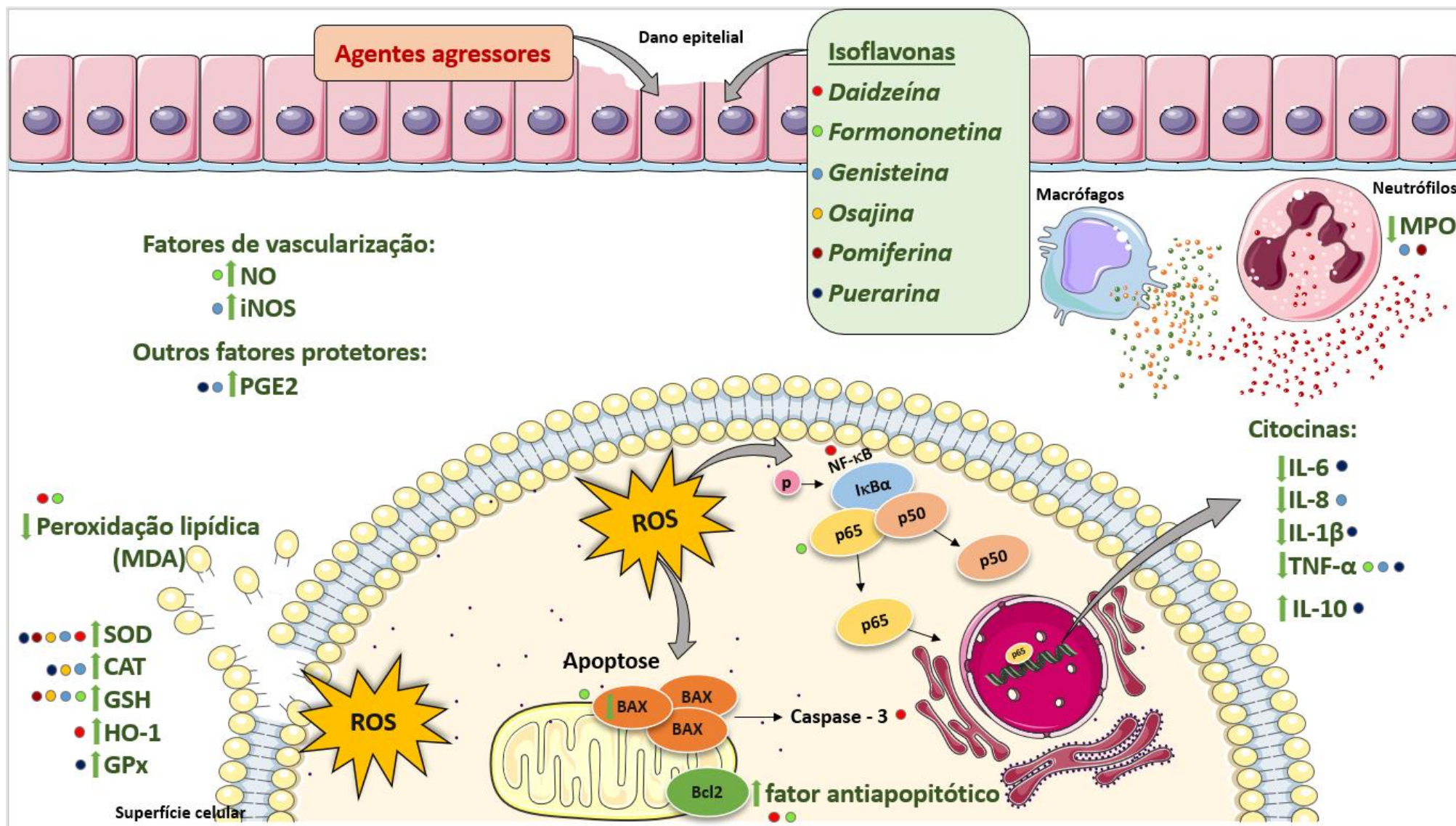


Figura 10. Efeitos das isoflavonas na vascularização, estresse oxidativo, inflamação, apoptose e potenciais vias de sinalização envolvidas no processo fisiopatológico da úlcera gástrica. As ações das isoflavonas foram destacadas em verde. Bcl2: linfoma de células B-2; CAT: catalase; GSH: glutationa; IκBα: inibidor de kappa B; IL: interleucina; iNOS: óxido nítrico sintase induzível; MDA: malondialdeído; MPO: mieloperoxidase; NF-κB: fator nuclear kappa B; NO: óxido nítrico; PGE2: prostaglandina E2; ROS: espécies reativas de oxigênio; SOD: superóxido dismutase. Fonte: Elaboração própria

4.4 Considerações finais

Esta revisão permitiu analisar diversas descobertas sobre os potenciais efeitos gastroprotetores das isoflavonas. Evidências *in vivo* atuais indicam o efeito protetor das isoflavonas contra úlceras gástricas.

Esses estudos destacam a capacidade das isoflavonas de reduzir a área ulcerada causada pelo agente indutor. A partir dessas descobertas, constatamos que os principais mecanismos envolvidos nessas ações gastroprotetoras incluem a modulação do dano oxidativo e da defesa mediada por enzimas antioxidantes, bem como a redução das respostas inflamatórias. Outros mecanismos potenciais identificados incluem a restauração da secreção gástrica e a modulação benéfica da produção de fatores protetores endógenos (principalmente NO e PGs), além de processos celulares como a apoptose e as interações celulares.

4.5 Forças e limitações

Realizamos uma revisão ampla e abrangente em diversas bases de dados, sem restrições de idioma ou de período. Além disso, nosso foco foi explorar especificamente os efeitos das isoflavonas em modelos de úlcera gástrica, uma dimensão que não havia sido abordada anteriormente na literatura.

Ao abordar as limitações dos estudos selecionados, observou-se que as descrições dos métodos frequentemente carecem de clareza, o que sugere maior risco de viés e diminuição da confiabilidade dos resultados observados. Essa continua sendo uma característica indesejável comum em estudos pré-clínicos, o que ressalta a importância da avaliação minuciosa do risco de viés nessas investigações.

Em relação às limitações da nossa revisão, a diversidade de modelos de indução e o número limitado de artigos incluídos dificultaram uma avaliação mais quantitativa dos efeitos gastroprotetores das isoflavonas. No entanto, é importante ressaltar que, apesar das limitações reconhecidas, os estudos incluídos ilustram efeitos gastroprotetores relevantes das isoflavonas.

5.5 Pesquisas futuras

Os resultados obtidos são relevantes para o desenvolvimento de estudos adicionais sobre os mecanismos pelos quais as isoflavonas atuam na gastroproteção e para a formulação de estratégias terapêuticas baseadas nesses compostos. Além de aprofundar os estudos sobre os mecanismos envolvidos na proteção gástrica dessas isoflavonas.

5. CAPÍTULO 2

5.1 Considerações iniciais

Uma vez que a revisão sistemática destacou o papel das isoflavonas na proteção gástrica, considerou-se que outras isoflavonas poderiam ser testadas quanto a essa propriedade. Neste capítulo serão apresentados resultados sobre a isoflavona daidzeína em camundongos submetidos ao modelo de lesão gástrica por etanol acidificado. Quando o estudo foi concebido, não havia na literatura informações sobre esta isoflavona na mucosa gástrica. Assim, quando este estudo foi realizado, ainda não havia sido publicado o estudo de Jiang e colaboradores (Jiang et al., 2025). De qualquer forma, a daidzeína destacava-se como um composto promissor no tratamento de úlceras gástricas devido às suas reconhecidas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antinociceptivas e analgésicas (Ahmed et al., 2017; Alshehri et al., 2021; Askaripour et al., 2022; Yu et al., 2020; Zafar et al., 2023). Assim, no presente capítulo, foi proposto avaliar se o pré-tratamento com daidzeína pode prevenir o desenvolvimento de lesões ulcerosas e abrir caminho para novas estratégias terapêuticas no manejo dessa condição.

5.2 Material e Métodos

5.2.1 Reagentes

A daidzeína foi obtida da ChemFaces (Wuhah, China), com pureza $\geq 98\%$. A ranitidina, antagonista H_2 foi obtida de Aché Laboratórios Farmacêuticos (Guarulhos, SP, Brasil); o isoflurano foi obtido da Cristália Indústria Farmacêutica (Itapira, SP, Brasil); o etanol foi obtido da ACS Científica (Sumaré, SP, Brasil) e o HCl foi obtido da LABSYNTH Produtos para Laboratório Ltda (Diadema, SP, Brasil).

5.2.2 Animais

Foram utilizados 78 camundongos machos, da linhagem *Swiss* (25-35 g, 70-90 dias de idade), provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Os animais foram alojados em caixas de polietileno (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 aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFS (5890160924). Para a realização dos experimentos, os animais foram distribuídos aleatoriamente entre os grupos experimentais. Os avaliadores estavam

encorbertos (cegamento) quanto à identidade dos grupos experimentais.

Após a conclusão dos procedimentos experimentais, a eutanásia dos animais foi realizada por meio do deslocamento cervical (sob anestesia prévia com isoflurano pela via inalatória). Em seguida, as carcaças foram devidamente acondicionadas em sacos plásticos selados e mantidas sob congelamento em freezer de uso exclusivo para esse fim, aguardando a destinação final. O descarte foi realizado conforme as diretrizes do Departamento de Fisiologia da UFS (DFS).

5.2.3 Avaliação da daidzeína no modelo de úlcera aguda induzida por etanol acidificado

Para avaliação da ação da daidzeína, utilizou-se o método descrito previamente (Mizui e Doteuchi, 1983). Após 16 horas de jejum alimentar, os animais foram submetidos à administração oral (gavagem) do veículo (Tween 80 a 0,2% em água, 10 mL/kg, v.o.), da ranitidina (100 mg/kg, v.o.) ou da daidzeína nas doses de 10, 30 ou 100 mg/kg (v.o.). Após 60 minutos, os camundongos receberam, por via oral, água ou solução de etanol a 60% contendo HCl a 0,3 M (10 mL/kg). (Figura 11)

Transcorrido o período de indução da lesão gástrica (60 minutos), os animais foram submetidos à eutanásia como descrito acima e seus estômagos foram retirados e abertos pela curvatura maior.

Foram conduzidos 2 experimentos, com o n variando entre 7 e 8 por grupo. Os grupos foram compostos como:

- i. Grupo pré-tratado com veículo e que recebeu água (n=7, realizado apenas no 1º experimento);
- ii. Grupo pré-tratado com daidzeína (100 mg/kg) e que recebeu água (n=7, realizado apenas no 1º experimento);
- iii. Grupo pré-tratado com veículo e induzido com etanol acidificado (n=15);
- iv. Grupo pré-tratado com daidzeína (10 mg/kg) e induzido com etanol acidificado (n=14);
- v. Grupo pré-tratado com daidzeína (30 mg/kg) e induzido com etanol acidificado (n=14);
- vi. Grupo pré-tratado com daidzeína (100 mg/kg) e induzido com etanol acidificado (n=14) ;
- vii. Grupo pré-tratado com ranitidina (100 mg/kg) e induzido com etanol acidificado

(n=7; realizado apenas no 1º experimento).

As doses de daidzeína utilizadas neste estudo foram definidas com base em diversos trabalhos que empregaram essa isoflavona como forma de pré-tratamento em diferentes modelos experimentais, incluindo colite, neuroinflamação, artrite, osteoporose, enfisema, cardioproteção, entre outros (Kojima et al., 2019; Mohammad-Shahi et al., 2011; Neisy et al., 2025; Shen; Li; Zhang, 2019; Tan; Zhang; Cheang, 2022; Tekin et al., 2025; Toktay et al., 2020; Wang et al., 2025). Além disso, as doses foram baseadas em estudos que utilizaram outras isoflavonas e avaliaram seu potencial terapêutico na gastroproteção (Hassan et al., 2023; Mendonça et al., 2020; Takekawa; Matsui; Arakawa, 2006; Vivatvakin et al., 2017; Yi et al., 2022).

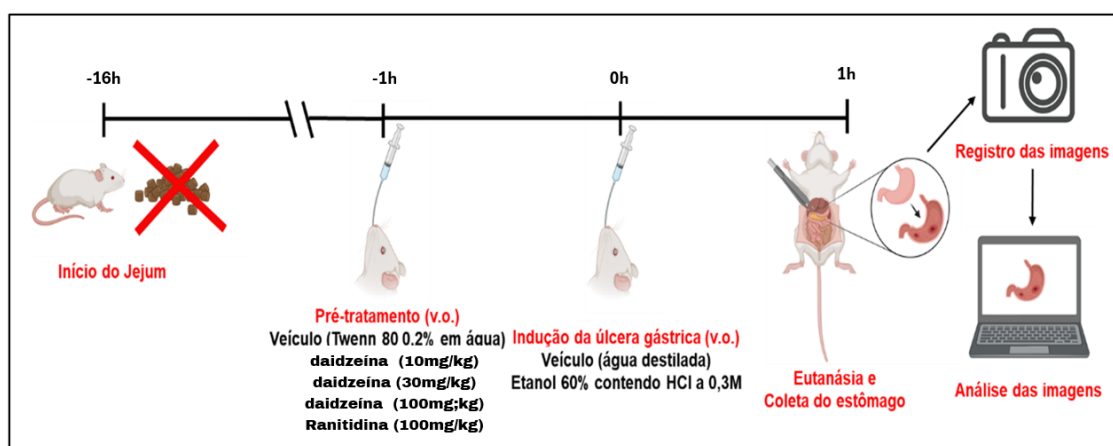


Figura 11. Delineamento experimental do modelo de indução de úlcera gástrica induzida por etanol acidificado. Fonte: Adaptado de Bianco et al., 2022.

5.2.4 Análise da área de lesão na mucosa gástrica

As imagens dos estômagos foram registradas com câmera de celular a uma distância fixa de 15 cm e analisadas no 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 (Bianco et al., 2022), (Figura 12).

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

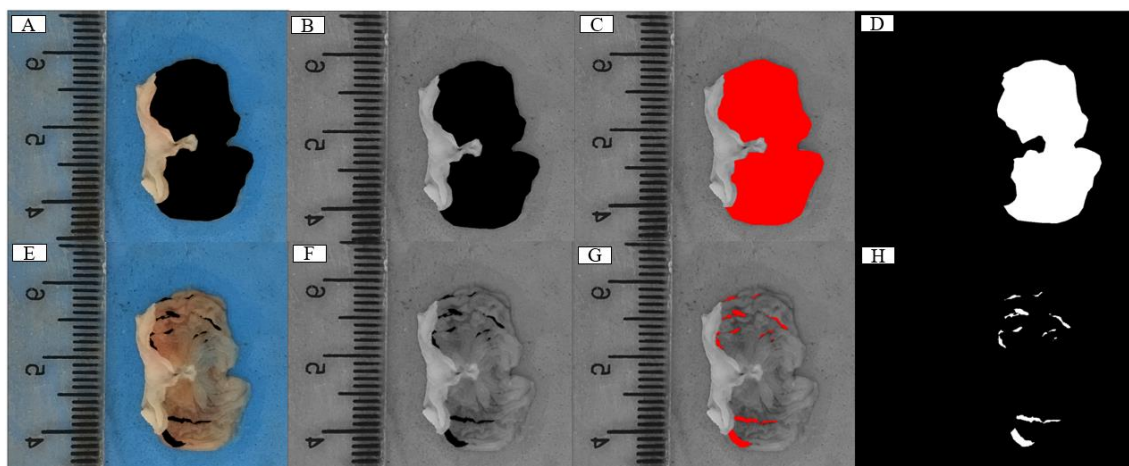


Figura 12. Painel representativo do método de avaliação da área total do estômago e área de lesão para obtenção dos valores necessários para a realização do cálculo da área relativa de lesão. Para analisar as imagens no programa, primeiro abriu-se o arquivo desejado e realizou-se a calibração da escala em *Analyse > Set Scale*, definindo 300 em “Distance in pixels”, 25,4 mm em “Known distance” e ajustando a unidade para mm. Em seguida, mediu-se a área total do estômago com *Polygon selections* (painel A) e, para as áreas ulceradas, utilizou-se *Freehand selections* (painel B), marcando manualmente cada lesão. Depois, separaram-se os canais de cor no *Image > Color > Split Channels*, adotando-se o canal verde (painéis B e F) por oferecer melhor definição. A coloração das áreas selecionadas foi ajustada em *Image > Adjust > Threshold*, onde as regiões marcadas aparecem inicialmente em vermelho (painéis C e G), e, após o *threshold*, tornam-se brancas sobre um fundo preto (painéis D e H). Por fim, a quantificação das áreas foi realizada em *Analyse > Analyse particles*, que forneceu o valor da área mensurada em mm², concluindo a análise. Fonte: Elaboração própria

5.2.5 Análise estatística

Foi utilizado o programa estatístico GraphPadPrism (versão 8.0). Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil no gráfico de violino, mostrando a dispersão dos pontos. Foram avaliados quanto à presença de *outliers* utilizando a função *robust regression and outlier removal* do Prisma, fixando o parâmetro Q em 1 (Q=1), ou seja, controlando a taxa máxima de falsos positivos em 1%. Os pontos detectados foram excluídos das análises subsequentes (total de 3 pontos: um no grupo veículo + água, um no grupo daidzeína + etanol acidificado e um no grupo ranitidina + etanol acidificado).

Na sequência, a normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Não houve impedimento à aplicação de testes paramétricos. Os resultados foram avaliados por meio de análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida do teste de comparações múltiplas de Tukey. Os valores com $p < 0,05$ foram considerados significativos.

5.3 Resultados

5.3.1 O pré-tratamento com daidzeína não alterou a indução de úlceras gástricas por etanol acidificado em camundongos

Na figura 13, observa-se que os animais que receberam etanol acidificado (grupo veículo) apresentaram área relativa de lesão estomacal significativamente maior do que os animais que receberam água ($p < 0,001$). O pré-tratamento com daidzeína nas doses de 10, 30 e 100 mg/kg não alterou significativamente a área de lesão em comparação ao grupo veículo ($p = 0,4279$, $p = 0,9220$ e $p = 0,999$, respectivamente). No grupo tratado com ranitidina (100 mg/kg), por sua vez, observou-se menor área relativa de lesão quando comparado ao grupo veículo ($p = 0,0019$).

Ainda, no grupo que foi pré-tratado com daidzeína, na dose de 100 mg/kg, mas não foi submetido à administração de etanol acidificado, ao invés disso, recebeu a administração intragástrica de água, não foi observada área de úlcera (dados não mostrados na figura 13).

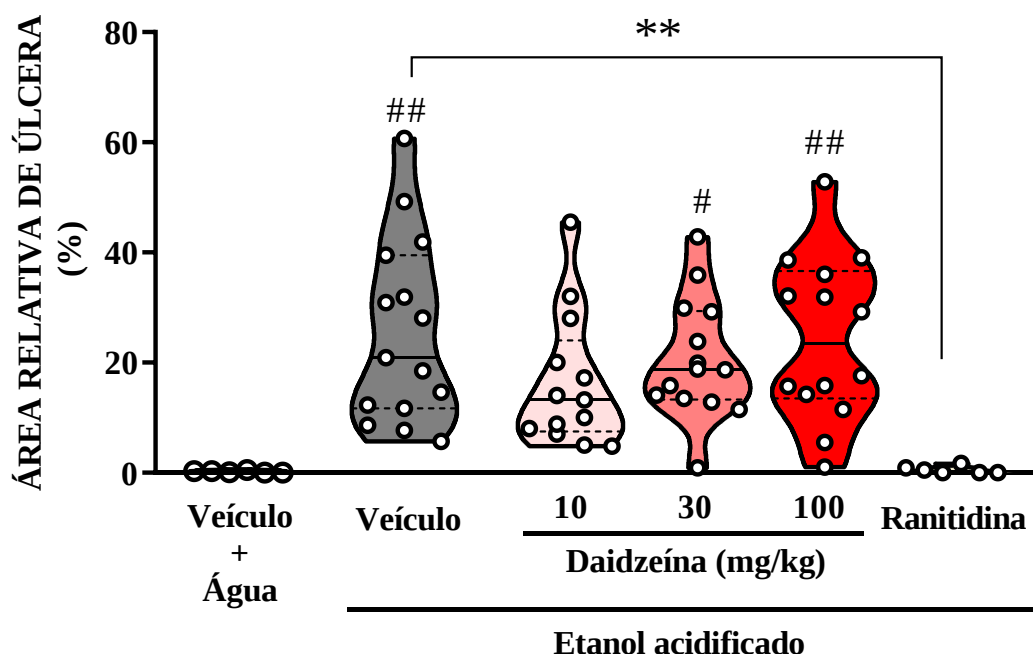


Figura 13. Efeitos do pré-tratamento com daidzeína no modelo de lesão gástrica induzida por etanol acidificado. Os animais receberam, por via oral, veículo (Tween 80 a 0,2% em água), daidzeína (10, 30 ou 100 mg/kg) ou ranitidina (100 mg/kg), 60 minutos antes da administração de etanol. O grupo controle recebeu veículo, seguido da administração de água, em vez de etanol acidificado. Os dados estão expressos como mediana e intervalo interquartil ($n = 6-15$). ANOVA de uma via ($F(5,62) = 6,463$; $p < 0,0001$), seguida do pós-teste de Tukey ($\#p < 0,05$ e $##p < 0,01$ em comparação ao grupo veículo+água; $**p = 0,0016$, conforme a comparação indicada).

Na figura 14 é possível observar imagens representativas dos estômagos. Nos painéis A, B e F, correspondentes aos grupos veículo + água, DZ 100 mg/kg + água (sem indução por etanol acidificado) e Ranitidina + etanol acidificado, respectivamente, observa-se a mucosa gástrica íntegra, sem evidências claras de lesões. Nessas imagens, a mucosa apresenta coloração homogênea, ausência de áreas hemorrágicas e ausência de hiperemia, indicando que não houve processo inflamatório detectável, o que é esperado para grupos considerados protegidos ou não submetidos ao agente ulcerogênico. No painel B, que representa o grupo veículo, é possível identificar claramente a formação de úlceras gástricas, conforme descrito por Woolf e Rose (2025) e em trabalho anterior de nosso grupo (Biano et al., 2022). Essas lesões caracterizam-se por áreas hemorrágicas, descontinuidade da mucosa e intensa hiperemia, sugerindo dano tecidual agudo compatível com o modelo de úlcera induzida por etanol acidificado. Os painéis C, D e E apresentam as imagens dos estômagos dos animais tratados com daidzeína nas doses de 10, 30 e 100 mg/kg, respectivamente. Em todos esses grupos, é possível observar lesões que se assemelham às do grupo veículo, incluindo focos hemorrágicos e áreas de hiperemia, o que indica que, nessas condições experimentais, o tratamento com daidzeína não preveniu o desenvolvimento das lesões gástricas induzidas por etanol acidificado.

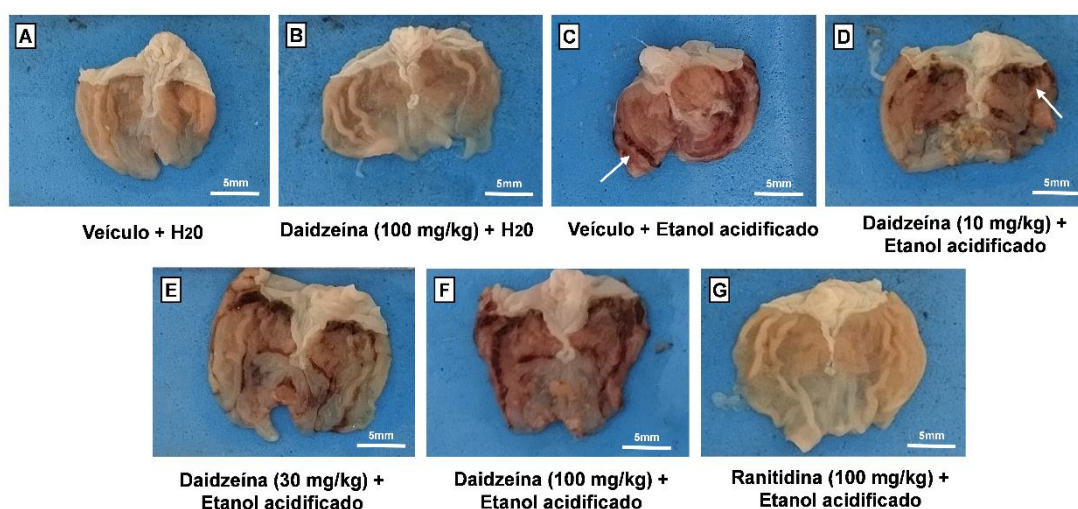


Figura 14. Imagens representativas das mucosas gástricas obtidas em experimentos conduzidos em modelos de lesão gástrica induzida por etanol acidificado. Os animais receberam, por via oral, veículo (Tween 80 a 0,2% em água), daidzeína (10, 30 ou 100 mg/kg) ou ranitidina (100 mg/kg) 60 minutos antes da administração de etanol acidificado ou de água, conforme indicado na figura. Fonte: Elaboração própria

5.4 Discussão

O estudo de revisão (Capítulo 1) evidenciou que as isoflavonas apresentam potencial terapêutico no tratamento de úlceras gástricas, o que levou à hipótese de que a

daidzeína, uma isoflavona amplamente descrita na literatura por suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, poderia exercer efeito gastroprotetor. Entretanto, os resultados apresentados neste capítulo demonstram que, nas condições experimentais avaliadas, o tratamento com daidzeína não preveniu a formação de úlceras gástricas induzidas por etanol acidificado em camundongos, indicando que seu potencial efeito protetor não se manifestou neste modelo específico, utilizando-se a indução com etanol acidificado. Este modelo já foi previamente utilizado em nosso laboratório (Biano et al., 2022) e por outros grupos de pesquisa que utilizaram camundongos (Figueiredo et al., 2023; Meurer et al., 2023; Silva Nunes et al., 2025).

Contrariamente ao que foi encontrado no presente estudo, um estudo recente publicado por Jiang et al. (2025) investigou o efeito das doses de 300 e 600 mg/kg de daidzeína, em um modelo de úlcera gástrica induzida por etanol em ratos Wistar machos, e relatou que ambas as doses promoveram redução do dano gástrico induzido pelo etanol. O estudo apresenta algumas particularidades que diferem do nosso protocolo, dentre elas, as doses mais altas e o tempo de 10 dias de tratamento. Estes autores trataram os animais apenas com a daidzeína, na forma de um pré-tratamento por 3 dias e, a partir do quarto até ao décimo dia, a daidzeína foi administrada simultaneamente à indução por etanol por via oral. As diferenças entre a nossa intervenção com daidzeína e o protocolo de Jiang e colaboradores (2025) reside principalmente na diferença nas doses e na diferença no tempo de tratamento.

Como mencionado, o estudo de Jiang e colaboradores (2025) utilizou 10 dias de tratamento, sendo os três primeiros na forma de tratamento profilático. Ele pode ser suportado por outro estudo da literatura que avaliou as propriedades biológicas da daidzeína. No estudo de Tekin et al. (2025), verificou-se que o tratamento com daidzeína atenuou o estresse oxidativo no modelo de infarto do miocárdio em ratos, corroborando achados prévios que demonstraram a capacidade do composto de inibir a ativação do NF- κ B, reduzir as citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6) e limitar a infiltração de neutrófilos. Ademais, observou-se diminuição dos níveis de malondialdeído e MPO, bem como aumento das atividades das enzimas antioxidantes CAT e SOD. Nesse estudo, empregou-se a dose de 10 mg/kg de daidzeína, administrada diariamente durante 7 dias, por via intraperitoneal, após a indução do infarto do miocárdio por isoprenalina.

Estes estudos demonstraram que a daidzeína pode exercer efeitos, como a redução de mediadores pró-inflamatórios, o aumento das defesas antioxidantes e a diminuição da infiltração de neutrófilos, que são processos fundamentais para a proteção da mucosa

gástrica. Estes efeitos foram alcançados com pré-tratamentos por 3-7 dias, o que sugeriria que nosso delineamento experimental poderia ser alterado para um protocolo de pré-tratamento por 3-7 dias.

Porém, é notório que o estudo de Teikin et al. (2025) utilizou doses menores de daidzeína, da ordem de 10 mg/kg, em comparação com o estudo de Jiang et al. (2025). Reforçando a hipótese de que doses baixas de daidzeína têm efeito biológico relevante, em um modelo de colite induzida por dextran sulfato de sódio (DSS), os camundongos receberam, concomitantemente, DSS e daidzeína na dose de 10 mg/kg, por via oral, durante sete dias. Nesse contexto, observou-se melhora do quadro inflamatório, evidenciada pela redução de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, em decorrência da inibição da via de sinalização do NF- κ B, além de diminuição significativa da atividade de MPO (Shen; Li; Zhang, 2019).

Além disso, Wang et al. (2025) investigaram o efeito terapêutico da daidzeína em um modelo experimental de depressão. Os camundongos receberam, por via oral, doses de 10, 20 ou 40 mg/kg de daidzeína durante quatro semanas, concomitantemente ao agente indutor. Os autores observaram que a daidzeína exerceu efeitos antidepressivos, promoveu melhora do perfil microbiológico, preservou a integridade da barreira epitelial do cólon e reduziu mediadores pró-inflamatórios, incluindo IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-18.

Estes estudos, somados aos de outras isoflavonas (citados no Capítulo 1), como formononetina e genisteína, que apresentaram gastroproteção comprovada em modelos experimentais, em sua maioria em doses entre 10 e 100 mg/kg por via oral (Abdel-Raheem; Bamagous; Omran, 2016; Alauddin et al., 2018; Bozkurt et al., 2017; Hassan et al., 2023; Hegab; Abd-Ellatif; Sadek, 2018; Mendonça et al., 2020; Takekawa; Matsui; Arakawa, 2006; Vivatvakin et al., 2017; Yi et al., 2022), se contrapõem à escolha do estudo de Jiang et al. (2025) em utilizar 300-600 mg/kg, por 10 dias.

A questão da dose escolhida é muito relevante para estudos pré-clínicos, pois eles são justificados para fomentar as investigações clínicas futuras (Kimmelman et al., 2024). Desse modo, os estudos que buscam avaliar o efeito de produtos naturais precisam ter cuidado na escolha das doses, para que agreguem a ideia de translacionalidade de seus resultados para o uso em humanos (Nair; Jacob, 2016). No estudo de Jiang et al. (2025), eles justificaram a adoção de doses elevadas com base em uma referência que demonstra que alimentos industrializados derivados de soja podem conter até 150 mg de isoflavonas por 100 g, ou seja, em concentrações superiores às encontradas em preparações domésticas, o que reflete o uso intensificado do soja pela indústria alimentícia.

Nessa perspectiva, um método de conversão de doses, baseado na superfície corporal, recomendado por Reagan-Shaw et al. (2008), Nair & Jacob (2016) e pelas diretrizes do FDA (2005) tem utilidade para auxiliar na interpretação das doses escolhidas. Considerando o cálculo de conversão de doses por este método, para as doses de 300 e 600 mg/kg de daidzeína, utilizadas por Jiang et al. (2025) um ser humano pesando 60 kg precisaria consumir cerca de 2,9 g e 5,8 g de daidzeína por dia, o que representa doses relativamente altas e que, se consideradas em relação à sua presença na soja, equivaleriam a 1,93 kg e 3,86 kg de soja.

Desse modo, embora a daidzeína compartilhe características estruturais e atividades biológicas relevantes como efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, que são importantes para seus efeitos benéficos reconhecidos em condições neurológicas, renais e cardiovasculares (Askaripour et al., 2022; Gundogdu et al., 2020; Tan; Zhang; Cheang, 2022; Tekin et al., 2025; Wang et al., 2025; Yu et al., 2020) e apesar de outras isoflavonas apresentarem gastroproteção comprovada em doses entre 10 e 100 mg/kg por via oral (Abdel-Raheem; Bamagous; Omran, 2016; Alauddin et al., 2018; Bozkurt et al., 2017; Hassan et al., 2023; Hegab; Abd-Ellatif; Sadek, 2018; Mendonça et al., 2020; Takekawa; Matsui; Arakawa, 2006; Vivatvakin et al., 2017; Yi et al., 2022), tal evidência ainda não se estendeu na mesma proporcionalidade à daidzeína, nas nossas condições experimentais e sua ação gastroprotetora permanece demonstrada apenas em doses elevadas (Jiang et al., 2025a), o que limita o seu potencial translacional.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A daidzeína não apresentou ação gastroprotetora nas condições experimentais testadas, que incluíram doses entre 10 e 100 mg/kg e tratamento profilático único.

7. CONCLUSÕES

Os resultados apresentados nesta dissertação demonstram que as isoflavonas daidzeína, formononetina, genisteína, osajina, pomiferina e puerarina reduziram a lesão gástrica em estudos pré-clínicos de indução de úlcera em roedores, utilizando diferentes modelos experimentais, incluindo estresse por imersão em água, administração de indometacina, etanol e ácido acético glacial 100%, apesar do risco de viés importante detectado nos estudos. De modo geral, essas isoflavonas atenuam a resposta inflamatória e aumentam as defesas antioxidantes.

No estudo experimental, o pré-tratamento único com a daidzeína em doses de 10-100 mg/kg não induziu efeito gastroprotetor no modelo de indução com etanol acidificado, o que é distinto do observado para as outras isoflavonas na literatura ou para a própria daidzeína em doses maiores (300-600 mg/kg).

Os achados obtidos têm relevância para a prática clínica, pois fornecem evidências científicas sobre quais isoflavonas são mais promissoras no manejo de lesões ulcerosas, mas chamam a atenção para as doses a serem utilizadas destes compostos, em especial para garantir o potencial translacional dos estudos para humanos.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAHEEM, Ihab T.; BAMAGOUS, Ghazi A.; OMRAN, Gamal A. Anti-ulcerogenic effect of genistein against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. v. 9, n. 2, 2016.
- AHMED, Touqeer *et al.* Daidzein and its Effects on Brain. **Current Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 4, p. 365–375, 2017.
- AKMAL, Muhamad Nurul; ABDEL AZIZ, Ibrahim; NUR AZLINA, Mohd Fahami. Piper sarmentosum Roxb. methanolic extract prevents stress-induced gastric ulcer by modulating oxidative stress and inflammation. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 971443, 12 jan. 2023.
- ALAUDDIN *et al.* Gastroprotective effect of formononetin against ethanol-induced gastric ulceration in rats via augmentation of cytoprotective markers and curtailing apoptotic gene expression. **Pharmacognosy Magazine**, v. 14, n. 59, p. 605, 2018.
- ALMADI, Majid A. *et al.* Peptic ulcer disease. **Lancet (London, England)**, v. 404, n. 10447, p. 68–81, 6 jul. 2024.
- ALSHEHRI, Mohammed M. *et al.* Therapeutic Potential of Isoflavones with an Emphasis on Daidzein. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, p. 6331630, 2021.
- ANDO-MATSUOKA, Rie *et al.* Differential effects of proton pump inhibitors and vonoprazan on vascular endothelial growth factor expression in cancer cells. **Drug Development Research**, v. 84, n. 1, p. 75–83, fev. 2023.
- ANDRÉS, Celia María Curieses *et al.* Chemistry of Hydrogen Sulfide—Pathological and Physiological Functions in Mammalian Cells. **Cells**, v. 12, n. 23, p. 2684, 22 nov. 2023.
- ARAÚJO, Ludimilla Santos *et al.* Inibidores de Bomba de Prótons: vantagens e desvantagens do uso prolongado. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 34, p. e8662, 24 ago. 2021.
- ARAÚJO, Rosangela Vidal De Souza *et al.* Metaloproteinases: aspectos fisiopatológicos sistêmicos e sua importância na cicatrização. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 10, n. 1, p. 82, 8 jul. 2011.
- ARDALANI, Hamidreza; HADIPANAH, Amin; SAHEBKAR, Amirhossein. Medicinal Plants in the Treatment of Peptic Ulcer Disease: A Review. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 8, p. 662–702, 17 maio 2020.
- ARIN, Rosa M. *et al.* Adenosine: Direct and Indirect Actions on Gastric Acid Secretion. **Frontiers in Physiology**, v. 8, p. 737, 2017.
- ASKARIPOUR, Majid *et al.* Daidzein Mitigates Oxidative Stress and Inflammation in the Injured Kidney of Ovariectomized Rats: AT1 and Mas Receptor Functions. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 1, n. 1, p. 32–43, jan. 2022.

AZIZ, Rao Salman *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**, v. 110, p. 554–560, fev. 2019.

BARATTA, Vanessa M. *et al.* Penicillin G Induces H⁺, K⁺-ATPase via a Nitric Oxide-Dependent Mechanism in the Rat Colonic Crypt. **Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology**, v. 54, n. 6, p. 1132–1142, 12 nov. 2020.

BHATTACHARYYA, Asima *et al.* Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 2, p. 329–354, abr. 2014.

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

BLOOM, Meghan J. *et al.* The effects of IKK-beta inhibition on early NF-kappa-B activation and transcription of downstream genes. **Cellular Signalling**, v. 55, p. 17–25, mar. 2019.

BOCKERSTETT, Kevin A.; DIPAOLO, Richard J. Regulation of Gastric Carcinogenesis by Inflammatory Cytokines. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, v. 4, n. 1, p. 47–53, jul. 2017.

BODE, Christiane. Alcohol's Role in Gastrointestinal Tract Disorders. **RESEARCH WORLD**, v. 21, n. 1, 1997.

BOZKURT, İlyas *et al.* Investigation on the effects of pomiferin from *Maclura pomifera* on indomethacin-induced gastric ulcer: An experimental study in rats. **Medicinal Chemistry Research**, v. 26, n. 9, p. 2048–2056, set. 2017.

CAO, Yong-Xiao *et al.* Effects of daidzein sulfates on blood pressure and artery of rats. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 99, n. 6, p. 425–430, dez. 2006.

CHEN, Changmei *et al.* The roles of estrogen and estrogen receptors in gastrointestinal disease (Review). **Oncology Letters**, 11 out. 2019.

CHEN, Po-Yueh *et al.* Vonoprazan-based versus proton pump inhibitor-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: an updated systematic review and meta-analysis of randomised trials. **Gut**, v. 73, n. 5, p. 872–874, maio 2024.

CHINZON, Decio *et al.* SAFETY OF LONG-TERM PROTON PUMP INHIBITORS: FACTS AND MYTHS. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 59, n. 2, p. 219–225, jun. 2022.

CHO, Han-Sung *et al.* Gintonin Alleviates HCl/Ethanol- and Indomethacin-Induced Gastric Ulcers in Mice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 23, p. 16721, 24 nov. 2023.

CHO, Yu Kyung *et al.* Randomised clinical trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, or lansoprazole in the treatment of gastric ulcer. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 52, n. 5, p. 789–797, set. 2020.

COSTA, Soraia K. P. F. *et al.* Enhanced Analgesic Effects and Gastrointestinal Safety of a Novel, Hydrogen Sulfide-Releasing Anti-Inflammatory Drug (ATB-352): A Role for Endogenous Cannabinoids. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 33, n. 14, p. 1003–1009, 10 nov. 2020.

DE ARAÚJO, Simone *et al.* AMPK activation promotes gastroprotection through mutual interaction with the gaseous mediators H₂S, NO, and CO. **Nitric Oxide**, v. 78, p. 60–71, ago. 2018.

DE LIRA MOTA, Kelly Samara *et al.* Flavonoids with Gastroprotective Activity. **Molecules**, v. 14, n. 3, p. 979–1012, 3 mar. 2009.

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, HARALDSPASS DIACONAL HOSPITAL, BERGEN, NORWAY, DEPARTMENT OF GASTROENTEROLOGY, HAUKELAND UNIVERSITY HOSPITAL - BERGEN, NORWAY *et al.* Current use of proton pump inhibitors and when to limit, stop or not start treatment. **Læknablaðið**, v. 109, n. 0708, p. 338–345, 6 jul. 2023.

DINARELLO, Charles A. Overview of the IL -1 family in innate inflammation and acquired immunity. **Immunological Reviews**, v. 281, n. 1, p. 8–27, jan. 2018.

DING, Lin *et al.* Interleukin-1 β Suppresses Gastrin via Primary Cilia and Induces Antral Hyperplasia. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 5, p. 1251–1266, 2021.

DU, Kaicheng *et al.* Gastroprotective effect of eupatilin, a polymethoxyflavone from *Artemisia argyi* H.Lév. & Vaniot, in ethanol-induced gastric mucosal injury via NF- κ B signaling pathway. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 318, p. 116986, jan. 2024.

DUAN, Suzann; RICO, Karen; MERCHANT, Juanita L. Gastrin: From Physiology to Gastrointestinal Malignancies. **Function**, v. 3, n. 1, p. zqab062, 16 dez. 2021.

DUNLAP, Jayne Jennings; PATTERSON, Sheila. PEPTIC ULCER DISEASE. **Gastroenterology Nursing**, v. 42, n. 5, p. 451–454, set. 2019.

ELLIOTT, Susan N.; WALLACE, John L. Neutrophil-Mediated Gastrointestinal Injury. **Canadian Journal of Gastroenterology**, v. 12, n. 8, p. 559–568, 1998.

ENGEVIK, Amy C.; KAJI, Izumi; GOLDENRING, James R. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. **Physiological Reviews**, v. 100, n. 2, p. 573–602, 1 abr. 2020.

EROL, Huseyin Serkan *et al.* Anti-ulcerogenic effect of osajin on indomethacin-induced gastric damage in rats. **Acta Veterinaria Brno**, v. 89, n. 4, p. 391–400, 2020.

FANONI, D. *et al.* Evidence for a role of autoinflammation in early-phase psoriasis. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 198, n. 3, p. 283–291, 15 nov. 2019.

FENG, Lan *et al.* Mongolian medicine formulae Ruda-6 alleviates indomethacin-induced gastric ulcer by regulating gut microbiome and serum metabolomics in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 314, p. 116545, out. 2023.

FIGUEIREDO, Fabiana de Freitas *et al.* Evaluation of the gastroprotective and ulcer healing properties by Fridericia chica (Bonpl.) L.G. Lohmann hydroethanolic extract of leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 309, p. 116338, 12 jun. 2023.

FOSSMARK, Reidar; MARTINSEN, Tom C.; WALDUM, Helge L. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors—Evidence and Plausibility. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 20, p. 5203, 21 out. 2019.

GALURA, Gian M. *et al.* Gastroduodenal Injury: Role of Protective Factors. **Current Gastroenterology Reports**, v. 21, n. 8, p. 34, ago. 2019.

GARCÍA-RAYADO, Guillermo; NAVARRO, Mercedes; LANAS, Angel. NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 11, n. 10, p. 1031–1043, 3 out. 2018.

GŁOWACKA, Urszula *et al.* Hydrogen Sulfide-Releasing Indomethacin-Derivative (ATB-344) Prevents the Development of Oxidative Gastric Mucosal Injuries. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 8, p. 1545, 2 ago. 2023.

GŁOWACKA, Urszula; BRZOZOWSKI, Tomasz; MAGIEROWSKI, Marcin. 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.

GRAHAM, David Y.; DORE, Maria Pina. Update on the Use of Vonoprazan: A Competitive Acid Blocker. **Gastroenterology**, v. 154, n. 3, p. 462–466, fev. 2018.

GUNDOGDU, Gulsah *et al.* Investigation of the efficacy of daidzein in experimental knee osteoarthritis-induced with monosodium iodoacetate in rats. **Clinical Rheumatology**, v. 39, n. 8, p. 2399–2408, ago. 2020.

HAGEN, Susan J. Mucosal defense: gastroduodenal injury and repair mechanisms. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 37, n. 6, p. 609–614, nov. 2021.

HAMAGUCHI, Masaki *et al.* Mechanisms and Roles of Neutrophil Infiltration in Stress-Induced Gastric Injury in Rats. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 46, n. 12, 2001.

HAN, Jaeyong *et al.* Potassium Channelopathies and Gastrointestinal Ulceration. **Gut and Liver**, v. 10, n. 6, p. 881–889, 15 nov. 2016.

HARSHA, Choudhary *et al.* Antiulcer properties of fruits and vegetables: A mechanism based perspective. **Food and Chemical Toxicology**, v. 108, p. 104–119, out. 2017.

HASSAN, Hanan M. *et al.* Genistein ameliorated experimentally induced gastric ulcer in rats via inhibiting gastric tissues fibrosis by modulating Wnt/ β -catenin/TGF- β /PKB pathway. **Redox Report**, v. 28, n. 1, p. 2218679, 31 dez. 2023.

HASSANPOUR, Mehdi *et al.* CD34 positive cells as endothelial progenitor cells in biology and medicine. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 11, p. 1128134, 17 abr. 2023.

HATA, Aaron N.; BREYER, Richard M. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: Multiple roles in inflammation and immune modulation. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 103, n. 2, p. 147–166, ago. 2004.

HE, Na *et al.* Are Proton Pump Inhibitors More Effective Than Histamine-2-Receptor Antagonists for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 56, n. 9, p. 988–997, set. 2022.

HEGAB, Islam Ibrahim; ABD-ELLATIF, Rania Nagi; SADEK, Mona Tayssir. The gastroprotective effect of *N*-acetylcysteine and genistein in indomethacin-induced gastric injury in rats. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 96, n. 11, p. 1161–1170, nov. 2018.

HONG, Jun-Bo *et al.* Helicobacter pylori Infection Synergistic with IL-1 β Gene Polymorphisms Potentially Contributes to the Carcinogenesis of Gastric Cancer. **International Journal of Medical Sciences**, v. 13, n. 4, p. 298–303, 2016.

HOOIJMANS, Carlijn R. *et al.* SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 1, p. 43, dez. 2014.

HOU, Jing-Yi *et al.* Mucoadhesive Microparticles for Gastroretentive Delivery: Preparation, Biodistribution and Targeting Evaluation. **Marine Drugs**, v. 12, n. 12, p. 5764–5787, 1 dez. 2014.

HUNT, R. H. *et al.* The stomach in health and disease. **Gut**, v. 64, n. 10, p. 1650–1668, out. 2015.

ISLAM, Hamza *et al.* NSAID-induced Gastric Ulcer Disease: A Deleterious Connection. **Discovery Medicine**, v. 36, n. 188, p. 1789, 2024.

JANG, Ah-Ra *et al.* Unveiling the Crucial Role of Type IV Secretion System and Motility of Helicobacter pylori in IL-1 β Production via NLRP3 Inflammasome Activation in Neutrophils. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1121, 9 jun. 2020.

JIANG, Tao *et al.* Daidzein alleviates ethanol-induced acute gastric injury in rats by targeting ESR1 and activating the PI3K/AKT/CREB signaling pathway. **Phytomedicine**, v. 143, p. 156887, jul. 2025.

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

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

KIM, Tae-Hee; SHIVDASANI, Ramesh A. Stomach development, stem cells and disease. **Development**, v. 143, n. 4, p. 554–565, 15 fev. 2016.

KIM, Yoon Jae; KIM, Eun-Hee; HAHM, Ki Baik. Oxidative stress in inflammation-based gastrointestinal tract diseases: Challenges and opportunities. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 27, n. 6, p. 1004–1010, jun. 2012.

KIMMELMAN, Jonathan *et al.* Preclinical assessment for translation to humans: The PATH approach for assessing supporting evidence for early-phase trials and innovative care. **Med**, v. 5, n. 10, p. 1227–1236, out. 2024.

KO, Il-Gyu *et al.* Combination therapy with polydeoxyribonucleotide and proton pump inhibitor enhances therapeutic effectiveness for gastric ulcer in rats. **Life Sciences**, v. 203, p. 12–19, jun. 2018.

KOJIMA, Kazuya *et al.* Isoflavone Aglycones Attenuate Cigarette Smoke-Induced Emphysema via Suppression of Neutrophilic Inflammation in a COPD Murine Model. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2023, 29 ago. 2019.

KONDO, S. *et al.* Interleukin-1 beta inhibits gastric histamine secretion and synthesis in the rat. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 267, n. 6, p. G966–G971, 1 dez. 1994.

KŘÍŽOVÁ, Ludmila *et al.* Isoflavones. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 24, n. 6, p. 1076, 19 mar. 2019.

KURT, Dogan *et al.* Effect of ovariectomy and female sex hormones administration upon gastric ulceration induced by cold and immobility restraint stress. **Saudi Medical Journal**, v. 28, n. 7, p. 1021–1027, jul. 2007.

LAINE, Loren; TAKEUCHI, Koji; TARNAWSKI, Andrzej. Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside. **Gastroenterology**, v. 135, n. 1, p. 41–60, jul. 2008.

LANAS, Angel; CHAN, Francis K. L. Peptic ulcer disease. **The Lancet**, v. 390, n. 10094, p. 613–624, ago. 2017.

LEE, Yu-Bin *et al.* Ferroptosis in neutrophils. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 117, n. 5, p. qiaf039, 7 maio 2025.

LI, Shuang *et al.* Gastro-protective effect of edible plant *Artemisia argyi* in ethanol-induced rats via normalizing inflammatory responses and oxidative stress. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 214, p. 207–217, mar. 2018.

LIANG, Tian-Yu *et al.* The role of nitric oxide in peptic ulcer: a narrative review. **Medical Gas Research**, v. 11, n. 1, p. 42, 2021.

LIMA, Ana Gabriela Campos *et al.* PCABS como substitutos de IBPS. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 15650–15660, 25 jul. 2023.

LIMA, Vilma *et al.* Fisiologia das Secreções Salivares e Gastrintestinais. In: ORIÁ, Reinaldo Barreto; BRITO, Gerly Anne De Castro (Eds.). **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. [S.l.]: Editora Edgard Blücher, 2016. p. 479–522.

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

LIU, Hu *et al.* Ferroptosis meets inflammation: A new frontier in cancer therapy. **Cancer Letters**, v. 620, p. 217696, jun. 2025.

LIU, Lieju; YANG, Tianming; SIMON, S. A. The protein tyrosine kinase inhibitor, genistein, decreases excitability of nociceptive neurons. **Pain**, v. 112, n. 1–2, p. 131–141, nov. 2004.

LIU, Xinran *et al.* Puerarin modulates the P62-Keap1-NRF2 pathway and enhances CA7 function to inhibit ferroptosis in ethanol-induced gastric mucosal injury. **Food Bioscience**, v. 66, p. 106127, abr. 2025.

LU, Sheng-Yu *et al.* Autophagy in Gastric Mucosa: The Dual Role and Potential Therapeutic Target. **BioMed Research International**, v. 2021, p. 2648065, 2021.

LUO, Chaodan *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, jan. 2018.

MACHADO CLÁUDIO, Leno *et al.* EFEITOS CARDIOVASCULARES DO USO PROLONGADO DE MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIAS (AINES). **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 10, p. 2856–2866, 22 out. 2024.

MAGIEROWSKI, Marcin *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, 19 maio 2015.

MALFERTHEINER, Peter; SCHULZ, Christian. Peptic Ulcer: Chapter Closed? **Digestive Diseases**, v. 38, n. 2, p. 112–116, 2020.

MARTINSEN, Tom C.; FOSSMARK, Reidar; WALDUM, Helge 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.

MCHUGH, Mary L. Interrater reliability: the kappa statistic. **Biochemia Medica**, v. 22, n. 3, p. 276–282, 2012.

MEDEIROS, Ana Laura Da Costa; RAIOL, Sandro Cavalcante; FELISBERTO, Danielli Valeria Diniz. Farmacocinética, efeitos colaterais e eficácia dos IBPS: Uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 8, p. e10912842973, 21 ago. 2023.

MEDIRATTA, PramodK; SANGMA, TultulK; JAIN, Seema. Effect of ovarian sex hormones on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric lesions in female rats. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 46, n. 1, p. 113, 2014.

MENDONÇA, Marcio A. A. De *et al.* Red Propolis and Its Dyslipidemic Regulator Formononetin: Evaluation of Antioxidant Activity and Gastroprotective Effects in Rat Model of Gastric Ulcer. **Nutrients**, v. 12, n. 10, p. 2951, 26 set. 2020.

MEURER, Mariane *et al.* Antiulcer mechanisms of the hydroalcoholic extract from Aztec marigolds' medicinal and edible flowers (*Tagetes erecta* L.). **Anais Da Academia Brasileira De Ciencias**, v. 95, n. suppl 1, p. e20220427, 2023.

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.

MOHAMMAD-SHAHI, Majid *et al.* Comparison of the effects of genistein and daidzein with dexamethasone and soy protein on rheumatoid arthritis in rats. **BioImpacts: BI**, v. 1, n. 3, p. 161–170, 2011.

MOLINA, Luis *et al.* Possible role of phytoestrogens in breast cancer via GPER-1/GPR30 signaling. **Clinical Science**, v. 132, n. 24, p. 2583–2598, 21 dez. 2018.

MONDAL, Subha *et al.* Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: A minireview. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 194, p. 112260, maio 2020.

MURAKAMI, Kazunari *et al.* Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. **Gut**, v. 65, n. 9, p. 1439–1446, set. 2016.

NAIR, AnroopB; JACOB, Shery. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. **Journal of Basic and Clinical Pharmacy**, v. 7, n. 2, p. 27, 2016.

NARAYANAN, Mechu; REDDY, Kavya M.; MARSICANO, Elizabeth. Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* infection. **Missouri Medicine**, v. 115, n. 3, p. 219–224, 2018.

NEISY, Asma *et al.* Daidzein improves neuronal health and alleviates inflammation and apoptosis through BDNF and estrogen receptors in the hippocampus of ovariectomized rats. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 28, n. 7, jul. 2025.

NGUYEN, Triet P. M. *et al.* Triggering ferroptosis in neurodegenerative diseases. **Trends in Neurosciences**, v. 48, n. 10, p. 750–765, out. 2025.

NISHIDA, Keiji; OHTA, Yoshiji; ISHIGURO, Isao. Contribution of NO synthases to neutrophil infiltration in the gastric mucosal lesions in rats with water immersion restraint stress. **FEBS Letters**, 1998.

NOREL, Xavier *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, out. 2020.

OFUSORI, Adebimpe Esther; MOODLEY, Roshila; JONNALAGADDA, Sreekantha B. Antiulcerogenic effects of *Celosia trigyna* plant extracts on ethanol-induced gastric ulcer

in adult Wistar rats. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 10, n. 6, p. 586–593, nov. 2020.

OKADA, Kazuhisa. Gender differences of low-dose aspirin-associated gastroduodenal ulcer in Japanese patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 15, p. 1896, 2010.

OLIVEIRA, Janaíne Prata *et al.* The effect of natural products in animal models of temporomandibular disorders. **Journal of Applied Oral Science**, v. 28, p. e20200272, 2020.

ORIÁ, Reinaldo Barreto; BRITO, Gerly Anne De Castro. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clinica**. 1. ed. [S.l.]: Editora Blucher, 2016.

OUYANG, Yanfang *et al.* Modulation of thiol-dependent redox system by metal ions *via* thioredoxin and glutaredoxin systems. **Metallomics**, v. 10, n. 2, p. 218–228, 2018.

OUZZANI, Mourad *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, dez. 2016.

PADEŽNIK, Tjaša *et al.* Changes in the Extracellular Matrix in Endometrial and Cervical Cancer: A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5463, 13 mar. 2023.

PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 372, p. n71, 29 mar. 2021.

PANULA, Pertti. Histamine receptors, agonists, and antagonists in health and disease. *In: Handbook of Clinical Neurology*. [S.l.]: Elsevier, 2021. v. 180 p. 377–387.

PAONE, Paola; CANI, Patrice D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? **Gut**, v. 69, n. 12, p. 2232–2243, dez. 2020.

PIZZINO, Gabriele *et al.* Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1–13, 2017.

POPOVIC, Dusan *et al.* Oxidative Stress in Gastrointestinal Ulcer Disease: A Gastroenterologist's View. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, v. 32, n. 3, p. 277–282, 28 set. 2023.

QIN, Yuan; GENG, Jia-Xin; HUANG, Biao. Clinical value of serum pepsinogen in the diagnosis and treatment of gastric diseases. **World Journal of Gastrointestinal Oncology**, v. 15, n. 7, p. 1174–1181, 15 jul. 2023.

RADU, Beatrice Mihaela *et al.* All muscarinic acetylcholine receptors (M1-M5) are expressed in murine brain microvascular endothelium. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 5083, 11 jul. 2017.

RAIZADA, Shubhi *et al.* Pharmacological targeting of adaptor proteins in chronic inflammation. **Inflammation Research**, v. 73, n. 10, p. 1645–1656, out. 2024.

RECH, Tássia Flores *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, 3 jul. 2020.

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

RODRIGUES, Ingridy Fátima Alves *et al.* Associação entre eventos estressores e citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias em pessoas idosas longevas. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 24, n. 2, p. e200350, 2021.

ROKUTAN, Kazuhito. Role of heat shock proteins in gastric mucosal protection. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. s1, p. 12–19, mar. 2000.

SACHS, George *et al.* The gastric H,K ATPase as a drug target: past, present, and future. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 41 Suppl 2, n. Suppl 2, p. S226-242, jul. 2007.

SALGADO, Anderson Luiz *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.

SALLAM, Al-Aliaa M. *et al.* Olmesartan niosomes ameliorates the Indomethacin-induced gastric ulcer in rats: Insights on MAPK and Nrf2/HO-1 signaling pathway. **Pharmaceutical Research**, v. 38, n. 11, p. 1821–1838, nov. 2021.

SÁNCHEZ-MENDOZA, María Elena *et al.* Gastroprotective Effect of Hexanic Extract of Heliotropium indicum Against Ethanol-Induced Gastric Lesions in a CD1 Mouse Model. **Plants**, v. 13, n. 23, p. 3449, 9 dez. 2024.

SAVARINO, Vincenzo *et al.* The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. **European Journal of Internal Medicine**, v. 37, p. 19–24, jan. 2017.

SERAFIM, Catarina *et al.* A Review of the Role of Flavonoids in Peptic Ulcer (2010–2020). **Molecules**, v. 25, n. 22, p. 5431, 20 nov. 2020.

SGAMBATO, Dolores *et al.* Gut-Brain Axis in Gastric Mucosal Damage and Protection. **Current Neuropharmacology**, v. 14, n. 8, p. 959–966, 2016.

SHEN, Fang *et al.* The role of hydrogen sulfide in gastric mucosal damage. **Medical Gas Research**, v. 9, n. 2, p. 88, 2019.

SHEN, Jiangli; LI, Na; ZHANG, Xi. Daidzein Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Experimental Colitis in Mice by Regulating NF- κ B Signaling. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, v. 38, n. 1, p. 29–39, 2019.

SHEN, Nan *et al.* Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. **Food Chemistry**, v. 383, p. 132531, jul. 2022.

SHIM, Young Kwang; KIM, Nayoung. The Effect of H₂ Receptor Antagonist in Acid Inhibition and Its Clinical Efficacy. **The Korean Journal of Gastroenterology**, v. 70, n. 1, p. 4, 2017.

SIES, Helmut; JONES, Dean P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 21, n. 7, p. 363–383, 15 jul. 2020.

SILVA NUNES, Ruan Kaio *et al.* The hydroalcoholic extract of the leaves of red mombin (*Spondias purpurea* L.) is more effective in accelerating ulcer healing than preventing them in rodents. **Inflammopharmacology**, v. 33, n. 10, p. 6119–6137, out. 2025.

SIMPSON, E. R. Sources of estrogen and their importance. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 86, n. 3–5, p. 225–230, set. 2003.

SINGH, Vijai; GOHIL, Nisarg; RAMÍREZ-GARCÍA, Robert. New insight into the control of peptic ulcer by targeting the histamine H₂ receptor. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 119, n. 2, p. 2003–2011, fev. 2018.

SIRIVIRIYAKUL, Prasong *et al.* Genistein attenuated gastric inflammation and apoptosis in *Helicobacter pylori*-induced gastropathy in rats. **BMC Gastroenterology**, v. 20, n. 1, p. 410, dez. 2020.

SISTANI KARAMPOUR, Neda *et al.* Gastroprotective Effect of Zingerone on Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Rats. **Medicina**, v. 55, n. 3, p. 64, 11 mar. 2019.

SOARES, Pedro M. G. *et al.* Inflammatory intestinal damage induced by 5-fluorouracil requires IL-4. **Cytokine**, v. 61, n. 1, p. 46–49, jan. 2013.

SUGIMOTO, Yukihiro; NARUMIYA, Shuh. Prostaglandin E Receptors. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 16, p. 11613–11617, abr. 2007.

SUZUKI, Hidekazu; MATSUZAKI, Juntaro; HIBI, Toshifumi. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 48, n. 2, p. 122–125, 2010.

SYRJÄNEN, Kari *et al.* GastroPanel® Biomarker Assay: The Most Comprehensive Test for *Helicobacter pylori* Infection and Its Clinical Sequelae. A Critical Review. **Anticancer Research**, v. 39, n. 3, p. 1091–1104, mar. 2019.

SZABÓ, I.; TARNAWSKI, A. S. Apoptosis in the gastric mucosa: molecular mechanisms, basic and clinical implications. **Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society**, v. 51, n. 1, p. 3–15, mar. 2000.

TAKEKAWA, Sachio; MATSUI, Teruaki; ARAKAWA, Yasuyuki. The Protective Effect of the Soybean Polyphenol Genistein against Stress-Induced Gastric Mucosal Lesions in Rats, and Its Hormonal Mechanisms. **Journal of Nutritional Science and Vitaminology**, v. 52, n. 4, p. 274–280, 2006.

TAKEUCHI, Koji *et al.* Activation of Muscarinic Acetylcholine Receptor Subtype 4 Is Essential for Cholinergic Stimulation of Gastric Acid Secretion: Relation to D Cell/Somatostatin. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, p. 278, 2016.

TAKEUCHI, Koji; AMAGASE, Kikuko. Roles of Cyclooxygenase, Prostaglandin E₂ and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, n. 18, p. 2002–2011, 12 set. 2018.

TAN, Jason; JEFFRIES, Sonia; CARR, Roxane. A Review of Histamine-2 Receptor Antagonist and Proton Pump Inhibitor Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease in Neonates and Infants. **Pediatric Drugs**, v. 25, n. 5, p. 557–576, set. 2023.

TAN, Yi; ZHANG, Xutao; CHEANG, Wai San. Isoflavones daidzin and daidzein inhibit lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 macrophages. **Chinese Medicine**, v. 17, n. 1, p. 95, 16 ago. 2022.

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

TARNAWSKI, Andrzej S.; AHLUWALIA, Amrita; JONES, Michael K. Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury: the mechanisms and clinical implications. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 16, p. 4467–4482, 28 abr. 2014.

TEKIN, Işık *et al.* Cardioprotective effects of daidzein: Exploring the role of the NRG-1/Akt pathway in a rat model of isoproterenol-induced myocardial infarction. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 35, n. 11, p. 104204, nov. 2025.

THE PLOS ONE EDITORS. Retraction: Biochanin A Gastroprotective Effects in Ethanol-Induced Gastric Mucosal Ulceration in Rats. **PLOS ONE**, v. 18, n. 11, p. e0294005, 10 nov. 2023.

THORSEN, Kenneth *et al.* Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 3, p. 347–354, 21 jan. 2013.

TOKTAY, Erdem *et al.* Effects of soy isoflavonoids (genistein and daidzein) on endometrial receptivity. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 23, n. 12, dez. 2020.

TOLBERT, M. Katherine. Gastroprotective Therapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 51, n. 1, p. 33–41, jan. 2021.

UNGAR, Yael; OSUNDAHUNSI, Oluwatooyin F.; SHIMONI, Eyal. Thermal Stability of Genistein and Daidzein and Its Effect on Their Antioxidant Activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 15, p. 4394–4399, 1 jul. 2003.

VAKIL, Nimish. Peptic Ulcer Disease: A Review. **JAMA**, v. 332, n. 21, p. 1832, 3 dez. 2024.

VIVATVAKIN, Sarocha *et al.* Genistein-attenuated gastric injury on indomethacin-induced gastropathy in rats. **Pharmacognosy Magazine**, v. 13, n. 50, p. 306, 2017.

VONA, Rosa *et al.* The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders. **Antioxidants**, v. 10, n. 2, p. 201, 30 jan. 2021.

WALDUM, Helge L.; SØRDAL, Øystein F.; MJØNES, Patricia G. The Enterochromaffin-like [ECL] Cell-Central in Gastric Physiology and Pathology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 10, p. 2444, 17 maio 2019.

WANG, Alice *et al.* Surgical management of peptic ulcer disease. **Current Problems in Surgery**, v. 57, n. 2, p. 100728, fev. 2020.

WANG, Haixia *et al.* Daidzein alleviates chronic restraint stress-induced depression-like behavior by regulating neuroinflammation and synaptic plasticity via microbiota-gut-brain axis. **Phytomedicine**, v. 148, p. 157394, nov. 2025.

WHITMAN, Zoë; O'NEIL, Daniel 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, jan. 2018.

WOOLF, Andrew; ROSE, Robert. Gastric Ulcer. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

YAMAGUCHI, Shun *et al.* Rapid and chronological expression of angiogenic genes is a major mechanism involved in cell sheet transplantation in a rat gastric ulcer model. **Regenerative Therapy**, v. 21, p. 372–379, dez. 2022.

YAMAMOTO, Kenta *et al.* A single K⁺-binding site in the crystal structure of the gastric proton pump. **eLife**, v. 8, p. e47701, 22 ago. 2019.

YAMAMOTO, Tetsuya *et al.* Involvement of NF- κ B in TGF- β -mediated suppression of IL-4 signaling. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 313, n. 3, p. 627–634, jan. 2004.

YANDRAPU, Harathi; SAROSIEK, Jerzy. Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. **Current Gastroenterology Reports**, v. 17, n. 6, p. 24, jun. 2015.

YAO, Xuebiao; SMOLKA, Adam J. Gastric Parietal Cell Physiology and Helicobacter pylori-Induced Disease. **Gastroenterology**, v. 156, n. 8, p. 2158–2173, jun. 2019.

YE, Hui-Yu *et al.* Dendrobium huoshanense stem polysaccharide ameliorates alcohol-induced gastric ulcer in rats through Nrf2-mediated strengthening of gastric mucosal barrier. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 236, p. 124001, maio 2023.

YI, Lanjie *et al.* Formononetin inhibits inflammation and promotes gastric mucosal angiogenesis in gastric ulcer rats through regulating NF- κ B signaling pathway. **Journal of Receptors and Signal Transduction**, v. 42, n. 1, p. 16–22, 2 jan. 2022a.

YI, Lanjie *et al.* Formononetin inhibits inflammation and promotes gastric mucosal angiogenesis in gastric ulcer rats through regulating NF- κ B signaling pathway. **Journal of Receptors and Signal Transduction**, v. 42, n. 1, p. 16–22, 2 jan. 2022b.

YOSHIDA, Masashi *et al.* Gastric microcirculatory disturbance and behaviour of leucocytes after thermal injury: Intravital observation of arteriovenous shunting channels in the gastric submucosal layer. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 10, n. 4, p. 365–370, ago. 1995.

YU, Lanlan *et al.* Protective Effects of Wheat Peptides against Ethanol-Induced Gastric Mucosal Lesions in Rats: Vasodilation and Anti-Inflammation. **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2355, 7 ago. 2020.

YUAN, Xiao-Yan *et al.* IL-1 β , an important cytokine affecting *Helicobacter pylori*-mediated gastric carcinogenesis. **Microbial Pathogenesis**, v. 174, p. 105933, jan. 2023.

ZAFAR, Sana *et al.* Daidzein attenuated paclitaxel-induced neuropathic pain via the down-regulation of TRPV1/P2Y and up-regulation of Nrf2/HO-1 signaling. **Inflammopharmacology**, v. 31, n. 4, p. 1977–1992, ago. 2023.

ZHANG, Wenji *et al.* Preventative and Therapeutic Potential of Flavonoids in Peptic Ulcers. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4626, 11 out. 2020.

ZONG, Ye *et al.* Efficacy and safety of tegoprazan for duodenal ulcers in Chinese patients: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority, phase III study. **Current Medical Research and Opinion**, v. 40, n. 11, p. 1855–1862, nov. 2024.

ZUANAZZI, José Angelo Silvera; MONTANHA, Jarbas Alves. Flavonóides. *In: Farmacognosia da planta ao medicamento*. 6. ed. Porto Alegre: UFRGS, UFSC, 2007. p. 577–614.

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



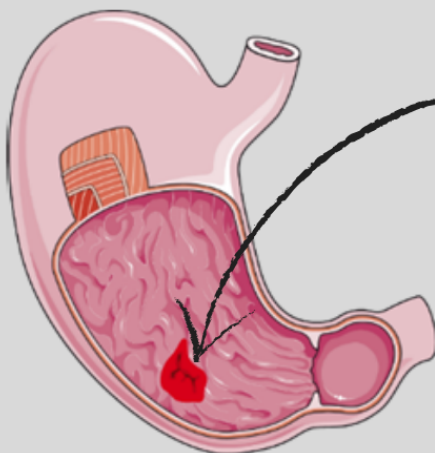
Título do trabalho:

**EFEITO GASTROPROTETOR DE ISOFLAVONAS
EM MODELOS EXPERIMENTAIS DE ÚLCERA
GÁSTRICA**

Discente: Gideovania de Jesus Santos
Orientador: Prof. Dr. Enilton A. Camargo
Coorientador: Prof. Dra. Jéssica Maria Dantas Araújo
Aragão

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

INTRODUÇÃO



Úlcera Gastrica

Lesão que afeta a mucosa gástrica, causando dor e possíveis sangramentos

5 a 10% da população mundial é afetada por essa doença

O tratamento farmacológico convencional pode levar a sérias reações adversas, além do risco alto de reincidência da doença

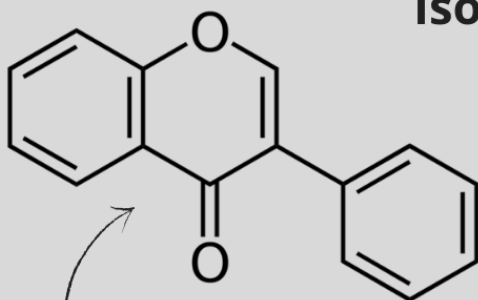
Os compostos naturais presentes nas plantas podem ser alternativas eficazes para criação de novas formas de tratamento



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

INTRODUÇÃO

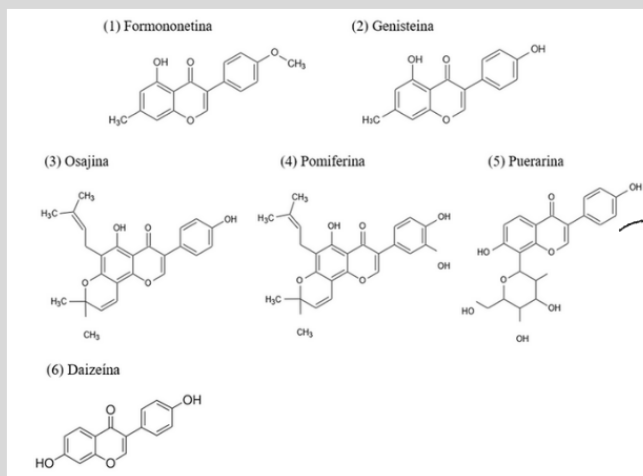
Isolfavonas



Estrutura básica

Compostos naturais presentes nas plantas com funções antioxidantes, anti-inflamatórias, nociceptivas entre outras

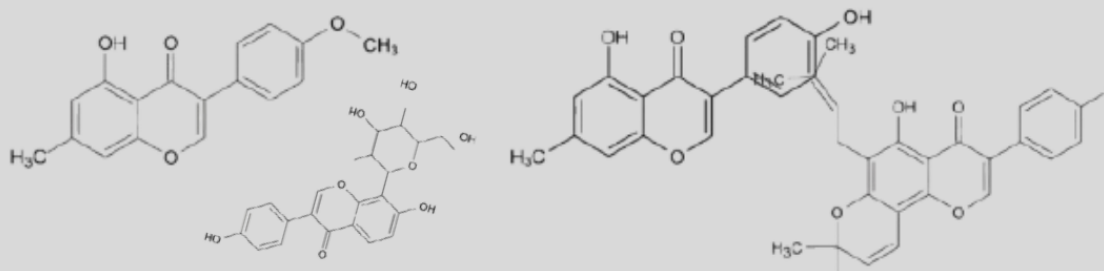
Efeitos benéficos comprovados em diversos tipos de doenças



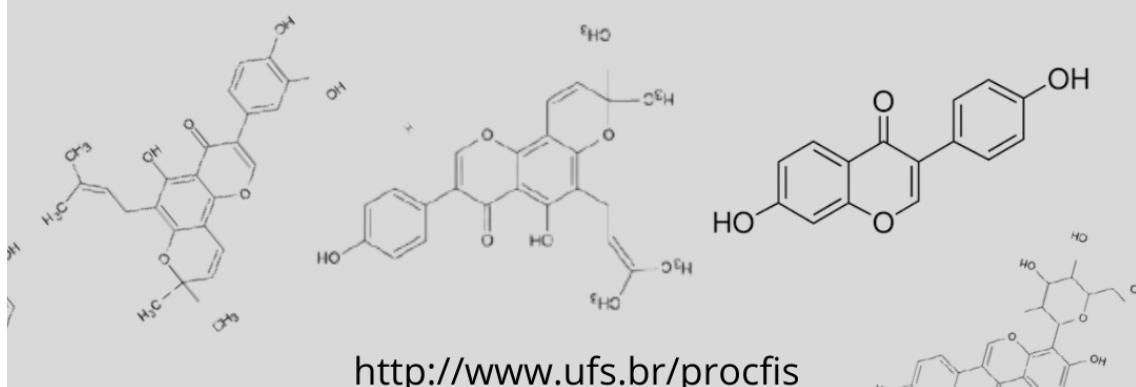
Estrutura química das isoflavonas estudadas

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

OBJETIVOS



Avaliar e compilar a evidência científica sobre o potencial terapêutico das isoflavonas em modelos pré-clínicos de úlcera gástrica e o efeito gastroprotetor da daidzeína em modelo agudo de úlcera gástrica.



METODOLOGIA



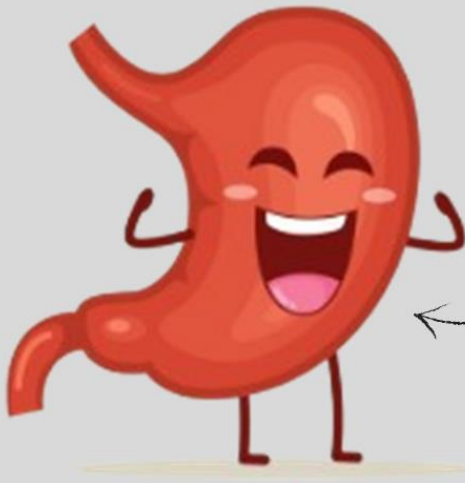
Elaboração de revisão sistemática para compilação de dados relacionados ao efeito gastroprotetor de isoflavonas em modelos com roedores.

Realização de experimento pré-clínico para avaliar se a isoflavona daidzeína possui efeito gastroprotetor em modelo de lesão gástrica induzida por etanol acidificado em camundongos.



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

RESULTADOS



Todas as isoflavonas analisadas na revisão apresentaram efeito gastroprotetor evidente na redução da rea de úlcera

esse efeito se deu através do aumento da produção de muco, redução do dano epitelial, redução da acidez estomacal (importante na cicatrização), redução da exarcebação da inflamação entre outros.



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

RESULTADOS



A daidzeina não apresentou efeito gastroprotetor em nossas análises experimentais com doses baixas (10, 30 e 100 mg/kg), diferente do que Jiang et al. (2025) foram capazes de observar em doses mais elevadas (300 e 600 mg/kg).

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



PROCFIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

CONCLUSÃO

As isoflavonas, daidzeína, formomonetina, genisteína, osajina, puerarina e pomiferina possuem efeito gastroprotetor comprovado em modelos experimentais em ratos que utilizaram doses baixas (10 a 100 mg/kg), contudo a isoflavona daizeína possui seu efeito gastroprotetor comprovado apenas em doses elevadas (300 e 600 mg/kg)



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

ANEXO B: Registro do protocolo da revisão sistemática potencial efeitos das isoflavonas na úlcera gástrica.

15/11/2025, 09:45

PROSPERO

NIHR | National Institute for
Health and Care Research

PROSPERO

International prospective register of systematic reviews

**Potential effect of isoflavones in gastric and duodenal
ulcers: A systematic review**

*Daniel de Souza, Enilton Camargo, Renata Grespan, Jéssica Aragão, Gideovania
Santos, Cleosmarkson Couto, Letícia Ramos, Laíza Bianco*

Citation

Daniel de Souza, Enilton Camargo, Renata Grespan, Jéssica Aragão, Gideovania
Santos, Cleosmarkson Couto, Letícia Ramos, Laíza Bianco. Potential effect of isoflavones
in gastric and duodenal ulcers: A systematic review. PROSPERO 2024 Available from
<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42023467350>

REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

Review title

Potential effect of isoflavones in gastric and duodenal ulcers: A systematic review

Original language title

Potential effect of isoflavones in gastric and duodenal ulcers: A systematic review

Review objectives

Do isoflavones have a protective action in animal models of gastric or duodenal ulcers when
compared to the untreated group?

Context and rationale

Peptic ulcers are diseases that affect the gastrointestinal tract and include gastric and duodenal
ulcers. Although effective in many cases, conventional treatments can cause important adverse
reactions such as diarrhea, nausea, headache and patients may also have a high potential for
peptic ulcer recurrence. In this sense, bioactive compounds derived from plants have been
studied as a possible therapeutic. Among them, flavonoids have attracted the attention of
researchers over the past few decades. Our objective was to carry out a systematic review of
studies that analyzed the gastroprotective effects of isoflavones.

Keywords

Antiinflammatory, Gastroprotection, Isoflavones, Peptic ulcers

SEARCHING AND SCREENING

Searches

A systematic literature review will be conducted using the following databases: CINAHL (EBSCO), Web of Science, ScienceDirect, Scopus and MEDLINE/PubMed. The search strategy will include a combination of terms "Population" AND "Intervention". Reference lists of all articles that meet the inclusion criteria will also be examined to identify studies that may be eligible. No limitations will be established for year of publication, language or study locally.

Study design

Included

Preclinical studies.

Excluded

Clinical studies, reviews.

ELIGIBILITY CRITERIA

Human disease modelled

Peptic ulcer disease (Gastric and duodenal ulcer).

Animals/Population

Included

- 1- Animals with induced peptic ulcer disease
- 2- Study with rodents
- 3- Male and female

Excluded

- 1- Non-mammalian disease models (e.g. Drosophila, zebrafish)
- 2- Animals with comorbidities

Intervention(s) or exposure(s)

Included

Studies that studied the effect of isoflavones on gastric or duodenal ulcer models in animals will be added, evaluating treatment in different ways.

Excluded

There are no restrictions on duration, route of administration, dose or mechanism of disease induction in vivo. Studies that evaluated a mixture of flavonoids and/or plant extract will not be considered.

Comparator(s) or control(s)

Included

Treatment should be compared with an untreated control, which received vehicle.

Excluded

Studies that did not show a healthy control and a sick control.

Other selection criteria or limitations applied

There is no limitation on publication date or language.

OUTCOMES TO BE ANALYSED

Outcome measure(s)

Included

Assays of inflammation mediators, proteins related to peptic ulcer disease. Action of antioxidant enzymes, improvement of the general condition of peptic ulcer disease. Involvement of physiological mechanisms in the action of isoflavones.

Excluded

Data not related to peptic ulcer disease or not relevant.

DATA COLLECTION PROCESS

Study selection and data extraction

Procedure for study selection

Three researchers will carry out the initial searches, in which titles and abstracts will be analyzed. Two reviewers will read titles and abstracts and select eligible articles. After this step, an evaluator will decide on possible discrepancies. The same process will be repeated for the full assessment. The information will be taken from the text together with analysis of figures and graphs, considering continuous data (percentage of ulcerated area, mass, volume, etc.) and also visual results (e.g. results of images produced by western blotting).

Prioritise the exclusion criteria

Inclusion:

- 1- Preclinical studies
- 2- Studies with induced peptic ulcer disease in animals
- 3- Studies with rodents
- 4- Male and female
- 5- Studies with isolated isoflavones found in these samples
- 6- The treatment must be compared with an untreated control
- 7- Studies with assays of inflammation mediators, proteins related to peptic ulcer disease, action of antioxidant enzymes, improvement in the general condition of peptic ulcer disease.

Exclusion:

- 1- Non-mammalian disease models (e.g. *Drosophila*, zebrafish)
- 2- Animals with comorbidities
- 3- Studies that did not show healthy control and sick control
- 4- No pre-clinical studies (clinical trials, reviews, etc.) or that have not been peer-reviewed
- 5- Data not related to peptic ulcer disease or not relevant.
- 6- Studies that did not demonstrate healthy control and sick control.

Methods for data extraction

Two evaluators will collect author names, titles, experimental models, discrepancies will be resolved by a third evaluator.

Data to be extracted: study design

Data will be extracted on the number of groups and animals per group, treatments used, induction models and treatment period.

Data to be extracted: animal model

Data will be extracted from species, sex or other characteristics of the animals.

Data to be extracted: intervention of interest

Type of treatment (extract, isolated compound), dosage and effect obtained with the dosage.

Data to be extracted: primary outcome(s)

General related to peptic ulcer disease: macroscopic lesion (% area of ulcer) and microscopical analysis.

Data to be extracted: secondary outcome(s)

Inflammation (quantification and genetic expression), antioxidant (enzyme activity, expression and quantification), mechanisms of gastric protection.

Data to be extracted: other

None

Risk of bias and/or quality assessment

By use of SYRCLE's risk of bias tool

Method for risk of bias and/or quality assessment

Two authors will independently evaluate each study. At the end, a third evaluator will check for possible disagreements.

PLANNED DATA SYNTHESIS

Strategy for data synthesis*Planned approach*

All results related to peptic ulcer disease will be entered into a spreadsheet by two evaluators. The in vivo studies will be compared with each other and the data will be grouped in a table (oxidative stress and other results related to peptic ulcer disease).

Effect measure

None.

Effect models

None

Heterogeneity

None

Other

None

Analysis of subgroups or subsets*Subgroup analyses*

None

Sensitivity

None

Publication bias

None

REVIEW AFFILIATION, FUNDING AND PEER REVIEW

Review team members

- Mr Daniel de Souza, UFS
- Dr Enilton Camargo, UFS
- Dr Renata Grespan, UFS
- Dr Jéssica Aragão, UFS
- Miss Gideovania Santos, UFS
- Mr Cleosmarkson Couto, UFS
- Miss Letícia Ramos, UFS
- Laíza Bianco, UFS

Review affiliation

UFS

Funding source

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

TIMELINE OF THE REVIEW

Review timeline

Start date: 26 September 2023. End date: 30 April 2024

Date of first submission to PROSPERO

27 September 2023

Date of registration in PROSPERO

20 December 2023

CURRENT REVIEW STAGE

Publication of review results

The intention is to publish the review once completed. The review will be published in English, Portuguese-Brazil

Stage of the review at this submission

Review stage	Started	Completed
Pilot work		
Formal searching/study identification		
Screening search results against inclusion criteria		
Data extraction or receipt of IP		
Risk of bias/quality assessment		
Data synthesis		

Review status

The review is currently planned or ongoing.

ADDITIONAL INFORMATION

Review type

Animal model review

Additional information

None

PROSPERO version history

- Version 1.0 published on 20 Dec 2023

Review conflict of interest

None known

Country

Brazil

Medical Subject Headings

Animals; Attention; Diarrhea; Duodenal Ulcer; Flavonoids; Headache; Humans; Isoflavones; Models, Animal; Nausea; Peptic Ulcer

Details of any existing review of the same topic by the same authors

None

Disclaimer

The content of this record displays the information provided by the review team. PROSPERO does not peer review registration records or endorse their content.

PROSPERO accepts and posts the information provided in good faith; responsibility for record content rests with the review team. The owner of this record has affirmed that the information provided is truthful and that they understand that deliberate provision of inaccurate information may be construed as scientific misconduct.

PROSPERO does not accept any liability for the content provided in this record or for its use. Readers use the information provided in this record at their own risk.

Any enquiries about the record should be referred to the named review contact

ANEXO C: Ferramenta SYRCLE para análise do risco de viés. Adaptado de (Oliveira, Janaíne Prata. 2019).

Item	Type of bias	Domain	Description of domain	Review auhalpers judgment
1	Selection bias	Sequence generation	Describe the methods used, if any, to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment whether it should produce comparable groups.	Was the allocation sequence adequately generated and applied? (*)
2	Selection bias	Baseline characteristics	Describe all the possible prognostic factors or animal characteristics, if any, that are compared in order to judge whether or not intervention and control groups were similar at the start of the experiment.	Were the groups similar at baseline or were they adjusted for confounders in the analysis?
3	Selection bias	Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen before or during enrollment.	Was the allocation adequately concealed? (*)
4	Performance bias	Random housing	Describe all measures used, if any, to house the animals randomly within the animal room.	Were the animals randomly housed during the experiment?
5	Performance bias	Blinding	Describe all measures used, if any, to blind trial caregivers and researchers from knowing which intervention each animal received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Were the caregivers and/or investigators blinded from knowledge which intervention each animal received during the experiment?

6	Detection bias	Random outcome assessment	Describe whether or not animals were selected at random for outcome assessment, and which methods to select the animals, if any, were used.	Were animals selected at random for outcome assessment?
7	Detection bias	Blinding	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowing which intervention each animal received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Was the outcome assessor blinded?
8	Attrition bias	Incomplete outcome data	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized animals), reasons for attrition or exclusions, and any re-inclusions in analyses for the review.	Were incomplete outcome data adequately addressed? (*)
9	Reporting bias	Selective outcome reporting	State how selective outcome reporting was examined and what was found	Are reports of the study free of selective outcome reporting? (*)
10	Other	Another bias risk	State any important concerns about bias not covered by other domains in the tool.	Was the study apparently free of other problems that could result in high risk of bias? (*)

Hooijmans *et al.*, 2014, 14:43

ANEXO D: Ferramenta do Risco de viés. Adaptado de (Oliveira, Janaíne Prata, 2019).

<i>Número</i>	<i>Questões</i>	<i>Resposta</i>	<i>Risco de viés</i>
1	A sequência de alocação dos animais foi randomizada?	() sim () não () não informa	() baixo () alto () incerto
2	As características basais eram similares ou foram ajustadas para análise?	() sim () não () não está claro	() baixo () alto () incerto
3	A alocação dos grupos foi adequadamente encoberta?	() sim () não () não está claro	() baixo () alto () incerto
4	Os animais foram adequadamente mantidos durante o experimento?	() sim () não () não está claro	() baixo () alto () incerto
5	Os investigadores foram adequadamente encobertos sobre a intervenção que cada animal recebeu?	() sim () não () não está claro	() baixo () alto () incerto
6	Os animais foram selecionados randomicamente para análise dos desfechos?	() sim () não () não está claro	() baixo () alto () incerto
7	O investigador dos desfechos foi adequadamente encoberto?	() sim () não () não está claro	() baixo () alto () incerto
8	Todos os animais foram incluídos nas análises?	() sim () não () não está claro	() baixo () alto () incerto
9	Todos os protocolos foram relatados para todos os desfechos?	() sim () não () não está claro	() baixo () alto () incerto
10	Outros:		
10.1	Os animais receberam ambientação prévia aos testes comportamentais?	() sim () não () não está claro	() baixo () alto () incerto
10.2	Os experimentos foram feitos seguindo o ciclo claro/escuro do animal?	() sim () não () não está claro	() baixo () alto () incerto
10.3	Houve análise de efeito central?, Quando cabível para o estudo	() sim () não () não está claro	() baixo () alto () incerto

ANEXO E: Certificado da Comissão de Ética no Uso de Animais.



Universidade
Federal de
Sergipe

Comissão de Ética no
Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "INVESTIGAÇÃO DA AÇÃO GASTROPROTETORA DA DAIDZEINA EM CAMUNDONGOS ", protocolada sob o CEUA nº 5890160924 (ID 000985), sob a responsabilidade de **Enilton Aparecido Camargo e equipe; Gideovania de Jesus Santos** - 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 06/03/2025.

We certify that the proposal "INVESTIGATION OF THE GASTROPROTECTIVE ACTION OF DAIDZEIN IN MICE", utilizing 234 Heterogenics mice (234 males), protocol number CEUA 5890160924 (ID 000985), under the responsibility of **Enilton Aparecido Camargo and team; Gideovania de Jesus Santos** - 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 03/06/2025.

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

Vigência da Proposta: de [03/2025](#) a [02/2027](#) 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, 28 de novembro de 2025

Prof. Dr. Josemar Sena Batista
Professor
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Anderson Carlos Marçal
Professor
Universidade Federal de Sergipe