



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
NÚCLEO DE PESQUISAS EM PLANTAS MEDICINAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**



**NAIRA MOURA ALVES**

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DO MENTOFURANO**

TERESINA  
2016

**NAIRA MOURA ALVES**

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DO MENTOFURANO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Piauí-UFPI, como requisito para a obtenção do título de mestre em Farmacologia.

**Orientadora:** Profa. Dra. Maria do Carmo de Carvalho e Martins

**Co-orientador:** Prof. Dr. Paulo Humberto Moreira Nunes

TERESINA  
2016

FICHA CATALOGRÁFICA  
Universidade Federal do Piauí  
Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco  
Serviço de Processamento Técnico

A474a Alves, Naira Moura.  
Avaliação da atividade gastroprotetora do mentofurano / Naira Moura  
Alves. – 2016.  
85 f.: il.

Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Farmacologia,  
Universidade Federal do Piauí, 2016.

“Orientação: Profa. Dra. Maria do Carmo de Carvalho e  
Martins”.

1. óleos Essenciais . 2. Monoterpeno. 3. Mentofurano. 4. Úlcera  
Gástrica. I.Nunes, Paulo Humberto Moreira. II. Título.

CDD 615.1

**NAIRA MOURA ALVES**

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GASTROPROTETORA DO MENTOFURANO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Piauí-UFPI, como requisito para a obtenção do título de mestre em Farmacologia.

EXAMINADO EM: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Maria do Carmo de Carvalho e Martins  
(Orientadora)  
Universidade Federal do Piauí

---

Profa. Dra. Rosemarie Brandim Marques  
(Membro externo)  
Universidade Estadual do Piauí

---

Profa. Dra. Rosimeire Ferreira dos Santos  
(Membro interno)  
Universidade Federal do Piauí

# DEDICATÓRIA

---

A Deus, meu amor maior, aos meus pais:  
Aldacir Moura de Sousa e Otacizio Alves de Sousa  
(*in memoriam*) e a todos os meus irmãos e sobrinhos. Amo vocês!

# AGRADECIMENTOS

---

## AGRADECIMENTOS

À Deus primeiramente, por ser meu escudo e baluarte, por me permitir a graça de realizar este trabalho.

À Universidade Federal do Piauí pelo apoio científico, através do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

À minha orientadora, Prof. Dra. Maria do Carmo de Carvalho e Martins e ao meu co-orientador Paulo Humberto Moreira Nunes e Profa. Rita de Cássia Meneses Oliveira pelo apoio, carinho, paciência, compreensão e dedicação pelo meu trabalho.

Aos professores do Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais (NPPM) pelo apoio, pelo conhecimento repassado e parceria.

À toda a minha família, em especial meus pais: Aldacir Moura de Sousa e Otacizio Alves de Sousa (*in memoriam*). Eles que fizeram de tudo pela minha educação, mesmo não estando mais nessa dimensão, continuam sendo minha razão de existir e lutar pelos meus objetivos. Aos meus irmãos que sempre me apoiaram e continuam sendo o meu amparo. Todos são maravilhosos, mas destaco Naidir Moura Alves que ajudou desde o início na minha formação e Valquíria Moura Alves que é uma figura materna na minha vida, sempre cuidando, apoiando em tudo e demonstrando todo seu amor e preocupação para comigo. Aos meus sobrinhos e cunhados pelo amor e companheirismo.

Ao meu orientador de TCC e mentor, Alécio Matos, que sempre me incentivou no meu sonho de ser docente e me apoiou nos momentos mais difíceis da minha vida.

Aos colegas de turma: Adriana Cunha, Benedito Neto, Douglas Costa, Deyna Próspero, Fabiana Moura, Lucas Brito, Lucas Rodrigues e Railson Sousa pelos momentos bons compartilhados.

Aos amigos de laboratório: Irisdalva Oliveira, Francilene Vieira, Helio Barros, Ana Flavia Seraine, Rafael Almendra, Suylane Sobral, Karoline Brito, Oscar Fonseca. Jamais serei capaz de retribuir tudo que fizeram por mim, pois sempre estiveram ao meu lado, transmitindo toda a ajuda necessária.



Aos colegas do NPPM: Celyane Piauilino, Flavia Passos, Everton Lopes, Bruno Gomes, Karoline Brito, pelos momentos de descontração e ajuda oferecida mesmo antes de ingressar no programa.

Aos funcionários do NPPM: Sr. Carlos pelo cuidado com o biotério, Patricia, Gleyce, Calina, Rosilda e Jôse pelo excelente trabalho realizado desenvolvido.

Aos colegas do Departamento de Biofísica e Fisiologia: Irlene, Paulinho, Esmeralda, Lúcia pelo apoio na realização dos nossos experimentos.

Aos alunos do curso de Medicina: James, Vanessa, Heldemys, Anderson, Manoela e todos os outros que sempre nos ajudaram nos experimentos.

Aos meus amigos: da Renovação Carismática Católica, EJC, de graduação e demais. Não poderia citar todos, mas destaco aqueles que sempre me apoiaram, intercederam e estiveram ao meu lado: Francieliton Oliveira, Emanuela Guedes, Alexandra Tavares, Vanessa Neri, Débora Lúcia, Ana Lúcia, Elaine, Sueli, Terencio Nery e Camila.

Ao apoio financeiro da CAPES e FAPEPI.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

---

“A vontade de Deus nunca irá levá-lo  
aonde a graça d’Ele não possa protegê-lo.”

*Chico Xavier*

# RESUMO

---

## RESUMO

O presente trabalho é resultado de uma pesquisa na linha de Farmacologia do Trato gastrointestinal, intitulado como Avaliação da atividade gastroprotetora do mentofurano, desenvolvida no Núcleo de Pesquisa em Plantas Medicinais – NPPM, pelo Programa de Pós Graduação em Farmacologia – UFPI. O mentofurano ( $C_{10}H_{14}O$ ) é um monoterpene constituinte de diversos óleos essenciais derivados de espécies, tal como a *Mentha piperita* L., da família Lamiaceae (Labiatae), popularmente conhecida como hortelãzinho, hortelã de panela, hortelã de cheiro. Suas folhas e ramos são amplamente utilizados no Brasil, tendo indicação no tratamento de distúrbios gastrointestinais, verminoses (giardíase e amebíase) e afecções respiratórias, além de possuir uma boa atividade analgésica, anti-inflamatória, antifúngica, antisséptica e antiespasmódica. O objetivo deste trabalho foi investigar a atividade gastroprotetora do mentofurano em modelos agudos de lesão gástrica induzida por diferentes agentes ulcerogênicos, investigando seus possíveis mecanismos de ação; com protocolos devidamente aprovados pelo CEEA/UFPI, sob o número de protocolo 086/15. Em modelos de úlceras gástricas induzidas por etanol absoluto, os tratamentos com mentofurano nas doses de 25, 50 e 100 mg/kg, mas não de 12,5 mg/kg v.o, diminuíram significativamente ( $p < 0,05$ ) a área de lesão gástrica. Em modelo de lesão gástrica provocada por indometacina, o mentofurano (12,5, 25, 50 e 100 mg/kg, v.o) produziu redução significativa ( $p < 0,05$ ) no índice médio de lesões ulcerativas. No modelo de indução de úlcera por isquemia e reperfusão, o mentofurano (50 e 100 mg/kg, v.o) reduziu estatisticamente ( $p < 0,05$ ) da área de lesão gástrica. Ao avaliar a atividade secretora pelo modelo de ligadura de piloro, o mentofurano (50 e 100 mg/kg, administrado por via intraduodenal) reduziu a acidez titulável e o conteúdo de muco, aumentou o pH do suco gástrico. Contudo, não houve alteração do volume do suco gástrico e na atividade da catalase. Ademais, em modelos de úlceras gástricas induzidas por etanol, o mentofurano (50 mg/kg v.o) aumentou a concentração de grupos sulfidrílicos não protéicos, reduziu os níveis de mieloperoxidase e de malondialdeído na parede gástrica. Assim, o mentofurano não é um agente tóxico, quando utilizado em protocolos agudos, apresenta efeito farmacológico no sistema gastrointestinal, através dos dois mecanismos básicos: potencializando a produção e/ou liberação de agentes protetores de mucosa e minimizando efeitos deletérios na mucosa gástrica. Os possíveis mecanismos envolvidos são: aumento da produção de agentes gastroprotetores, a redução da peroxidação lipídica e de processos inflamatórios na mucosa gástrica, como também a diminuição da acidez do suco gástrico.

**Palavras-chave:** Óleos essenciais; Monoterpene; Mentofurano; Úlcera gástrica

# ABSTRACT

---

## ABSTRACT

The present work is the result of a research in the line of Pharmacology of the gastrointestinal tract, entitled Evaluation of the gastroprotective activity of menthofuran, developed at the Center for Research in Medicinal Plants – NPPM, by the Graduate Program in Pharmacology – UFPI. Menturan ( $C_{10}H_{14}O$ ) is a monoterpene constituent of several essential oils derived from species, such as *Mentha piperita* L., of the family Lamiaceae (Labiatae), popularly known as mint, pan mint, smell mint. Its leaves and branches are widely used in Brazil, having indication in the treatment of gastrointestinal disorders, verminoses, (giardiasis and amoebiasis), and respiratory diseases, besides having a good analgesic activity, anti-inflammatory, antifungal, antiseptic and antispasmodic. The objective of this study was to investigate the gastroprotective activity of menthofuran in acute models of gastric injury induced by different ulcerogenic agents, investigating its possible mechanisms of action; with protocols duly approved by the CEEA/UFPI, under protocol number 086/15. In models of gastric ulcers induced by absolute ethanol, treatment with menthofuran at doses of 25, 50 e 100 mg/kg, but not from 12,5 mg/kg v.o, significantly decreased ( $p < 0,05$ ) the area of gastric lesion. In a model of gastric lesion caused by indomethacin, menthofuran (12,5, 25, 50 e 100 mg/kg, v.o), produced a significant reduction, ( $p < 0,05$ ), in the mean index of ulcerative lesions, In the model of ischemia and reperfusion ulcer induction, menthofuran (50 e 100 mg/kg, v.o) statistically reduced ( $p < 0,05$ ), of the gastric lesion area. When assessing secretory activity by the pylorus ligation model, menthofuran (50 e 100 mg/kg administered by intraduodenal route) reduced titratable acidity and mucus content, increased the pH of the gastric juice. Yet, there was no change in gastric juice volume and catalase activity. In addition, in models of gastric ulcers induced by ethanol, menthofuran (50 mg/kg, v.o) increased the concentration of non-protein sulfhydryl groups, reduced levels of myeloperoxidase and malondialdehyde in the gastric wall. Like this, menthofuran is not a toxic agent, when used in acute protocols, has a pharmacological effect on the gastrointestinal system, through the two basic mechanisms: potentiating the production and release of mucosal protective agents and minimizing deleterious effects on the gastric mucosa. The possible mechanisms involved are: increased production of gastroprotective agents, the reduction of lipid peroxidation and inflammatory processes in the gastric mucosa, as well as the decrease in the acidity of the gastric juice.

**Keywords:** Essential oils; Monoterpene; Menthofuran; Gastric ulcer.

# LISTA DE ILUSTRAÇÕES

---



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1 -</b>	Divisão anatômica e funcional do estômago.....	27
<b>Figura 2 -</b>	Regulação da secreção ácida gástrica.....	28
<b>Figura 3 -</b>	Fisiologia da secreção gástrica.....	33
<b>Figura 4 -</b>	Estrutura química do Mentofurano.....	37
<b>Figura 5 -</b>	Efeito do Mentofurano em modelos de lesão gástrica induzida po retanol.....	51
<b>Figura 6 -</b>	Efeito do Mentofurano em modelos de lesão gástrica induzida por indometacina.....	52
<b>Figura 7 -</b>	Efeito do Mentofurano em modelos de lesão gástrica induzida por isquemia e reperfusão.....	53
<b>Figura 8 -</b>	Efeito do Mentofurano na avaliação do pH gástrico.....	54
<b>Figura 9 -</b>	Efeito do Mentofurano na avaliação do volume do suco gástrico.....	55
<b>Figura 10 -</b>	Efeito do Mentofurano na avaliação da acidez total do suco gástrico.....	56
<b>Figura 11 -</b>	Efeito do Mentofurano na avaliação do conteúdo de muco da parede gástrica.....	57
<b>Figura 12 -</b>	Efeito do Mentofurano na avaliação da atividade da catalase na parede da mucosa gástrica.....	58
<b>Figura 13 -</b>	Efeito do Mentofurano na avaliação da quantificação de NPSH gástrico.....	59
<b>Figura 14 -</b>	Efeito do Mentofurano na avaliação dos níveis de MDA na mucosa gástrica.....	60
<b>Figura 15 -</b>	Efeito do Mentofurano na avaliação dos níveis de MPO na mucosa gástrica.....	61

# LISTA DE ABREVIATURAS

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AA</b>	Ácido araquidônico
<b>ACh</b>	Acetilcolina
<b>AINES</b>	Anti-inflamatórios não-esteroidais
<b>CAT</b>	Catalase
<b>COX-1</b>	Ciclooxigenase 1
<b>COX-2</b>	Ciclooxigenase 2
<b>ECL</b>	Células enterocromafins
<b>EDTA</b>	Ácido etilenodiaminotetracético
<b>eNOS</b>	Sintase de oxido nítrico endotelial
<b>EROs</b>	Espécies reativas de oxigênio
<b>GPx</b>	Glutaciona peroxidase
<b>GR</b>	Glutaciona redutase
<b>GSH</b>	Glutaciona reduzida
<b>NP-SH</b>	Grupos sulfidrílicos não proteicos
<b>H<sub>2</sub></b>	Receptores do tipo 2 de histamina
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de hidrogênio
<b>H<sub>2</sub>RA</b>	Antagonista do receptor H <sub>2</sub> de histamina
<b>IBPs</b>	Inibidores da bomba de prótons
<b>MDA</b>	Malondialdeído
<b>Mf</b>	Mentofurano
<b>MPO</b>	Mieloperoxidase
<b>NAC</b>	<i>N-Acetilcisteína</i>
<b>NO</b>	Óxido nítrico

<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Ânion superóxido
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
<b>PGI<sub>2</sub></b>	Prostaglandina I <sub>2</sub>
<b>PGs</b>	Prostaglandinas
<b>SOD</b>	Superóxido dismutase
<b>TGI</b>	Trato gastrintestinal

# SUMÁRIO

---

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	24
<b>1.1</b>	Considerações gerais.....	24
<b>1.2</b>	Uso de produtos naturais em distúrbios gástricos.....	25
<b>1.3</b>	Anatomia e Fisiologia Gástrica.....	26
<b>1.4</b>	Secreção gástrica.....	27
<b>1.5</b>	Proteção gástrica.....	30
<b>1.6</b>	Fatores agressores da mucosa gástrica.....	31
<b>1.7.</b>	Úlcera péptica.....	33
1.7.1	Etiopatogenia.....	33
1.7.2	Aspectos epidemiológicos.....	34
<b>1.8</b>	Principais protocolos terapêuticos utilizados no tratamento da ulcera péptica.....	34
<b>1.9</b>	Óleos essenciais.....	35
<b>1.10</b>	Monoterpenos.....	36
<b>1.11</b>	Mentofurano.....	37
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	42
<b>2.1</b>	Objetivo Geral.....	42
<b>2.2</b>	Objetivos específicos.....	42
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	41
<b>3.1</b>	Fornecimento do mentofurano.....	41
<b>3.2</b>	Animais e aspectos éticos.....	41
<b>3.3</b>	Protocolos experimentais.....	42
3.3.1	Avaliação de toxicidade aguda do mentofurano.....	43
3.3.2	Avaliação do efeito gastroprotetor do mentofurano em lesão gástrica induzida por etanol.....	43
3.3.3	Avaliação de efeito antiulcerogênico em úlceras gástricas induzidas por indometacina.....	44
3.3.4	Avaliação de efeito antiulcerogênico em úlceras gástricas induzida por lesquemia e reperusão.....	44
<b>3.3.5</b>	Caracterização do efeito do mentofurano na secreção gástrica por ligadura de piloro em ratos.....	45
3.3.6	Determinação do conteúdo de muco da parede gástrica em modelo de ligadura de piloro.....	45
<b>3.3.7</b>	Determinação de atividade da catalase na mucosa gástrica em modelo de ligadura de piloro.....	46
<b>3.3.8</b>	Quantificação dos níveis de grupos sulfidrílicos não protéicos (NP-SH), utilizando o modelo de úlcera gástrica induzida por etanol em ratos .....	46
3.3.9	Determinação da atividade da malondialdeído (MDA) em modelo de úlceras gástricas induzidas por etanol em ratos.....	47
3.3.10	Quantificação de mieloperoxidase (MPO), em modelo de úlceras gástricas induzidas por etanol em ratos.....	48
<b>3.4</b>	Análise estatística.....	48

<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	50
<b>4.1</b>	Avaliação da toxicidade aguda do Mentofurano em camundongos.....	50
<b>4.2</b>	Avaliação da atividade gastroproterora.....	50
4.2.1	Efeito do mentofurano sobre lesões gástricas induzidas por etanol absoluto.....	50
4.2.2	Efeito do mentofurano sobre lesões gástricas induzidas por indometacina.....	51
4.2.3	Efeito do mentofurano sobre lesões gástricas induzidas por isquemia e reperfusão.....	52
4.2.4	Efeito do mentofurano sobre o pH do suco gástrico após realização do modelo de ligadura de piloro.....	53
4.2.5	Efeito do mentofurano sobre o volume do suco gástrico em modelo de ligadura de piloro.....	54
4.2.6	Efeito do mentofurano sobre a acidez total do suco gástrico em modelo de ligadura de piloro.....	55
4.2.7	Efeito do mentofurano sobre o conteúdo de muco da parede gástrica em modelo de ligadura de piloro.....	56
4.2.8	Efeito do mentofurano sobre a atividade da catalase em modelo de ligadura de piloro.....	57
4.2.9	Efeito do mentofurano sobre os níveis de NP-SH em estômagos de ratos em modelo de lesão gástrica induzida por etanol.....	58
4.2.10	Efeito do mentofurano sobre os níveis de MDA em estômagos de ratos em modelo de lesão gástrica induzida por etanol.....	59
4.2.11	Efeito do mentofurano sobre os níveis de MPO em estômagos de ratos em modelo de lesão gástrica induzida por etanol.....	60
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	63
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	71
<b>7</b>	<b>PERSPECTIVAS</b> .....	73
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	75

# INTRODUÇÃO

---



**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Considerações gerais

Úlcera péptica é uma enfermidade caracterizada pela sua cronicidade e afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Estima-se que 10% da população será acometida por essa patologia em algum momento da vida (ZAPATA-COLINDRES et al., 2006). As úlceras pépticas são classificadas de acordo com sua localização, úlcera gástrica quando está localizada no estômago e duodenal quando a localização é no duodeno. *H. pylory* é uma bactéria que promove o surgimento de úlcera péptica através do processo infeccioso na mucosa gástrica, desencadeando uma resposta inflamatória com o aumento da produção de citocinas (MARCUS et al., 2013).

Os objetivos do tratamento da úlcera péptica são basicamente pautados no alívio da dor, curar as lesões e adotar medidas profiláticas para recorrências. Dentre os principais fármacos utilizados estão os bloqueadores dos receptores H<sub>2</sub> e inibidores da bomba de prótons, porém, vários efeitos colaterais estão associados com o uso prolongado desses medicamentos, como por exemplo, a hipersensibilidade, ginecomastia, arritmia, apatia, hipomagnesemia, pode aumentar a probabilidade de neoplasia gástrica, pneumonia e fraturas. Outra problemática para a realização do tratamento é o alto custo com os medicamentos convencionais (KLEIN et al., 2010; LAKSHIMI et al., 2010; SHEEN et al., 2010).

O conhecimento científico sobre plantas medicinais vem evoluindo e sua utilização pelo homem aumenta ao longo dos tempos, assim como também os seus derivados. Homens primitivos descobriram que plantas comestíveis, ao serem utilizadas no combate às doenças, revelavam empiricamente seu potencial curativo (BARROS, 2008). Mesmo diante de um grande desenvolvimento da indústria farmacêutica, as plantas medicinais continuam representando importantes fontes de novas propriedades farmacológicas, principalmente devido ao fato de que as plantas podem sintetizar e produzir constituintes que são difíceis de obter, através de síntese química. Os compostos obtidos a partir de fontes naturais também podem

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

originar novos medicamentos com atividades biológicas e terapêuticas semelhantes, ou serem ligeiramente modificados, se tornando mais eficazes e menos tóxicos (HARVEY, 2000, MUNARI et al., 2010; REGNER et al., 2011). Desde tempos remotos, existe um elo entre o homem e a sua busca por drogas na natureza, havendo uma vasta utilização de produtos naturais, logo, muitos dos medicamentos disponíveis no mercado são derivados direto ou indiretamente de plantas (PETROVSKA, 2012; ARUN et al., 2014).

Tradicionalmente a população brasileira utiliza esses recursos naturais para o tratamento de diversas enfermidades agudas ou crônicas. Isso despertou o interesse de alguns pesquisadores e da indústria farmacêutica brasileira e das universidades para o estudo de plantas medicinais nativas e de seus princípios ativos (SHERIDAN, 2012; HARVEY; EDRADA, 2015).

Os óleos essenciais derivados de plantas têm atraído muita atenção no âmbito fitoterápico e como terapia complementar e alternativa. Além disso, eles oferecem novas moléculas em misturas de compostos bioativos, que podem ser exploradas industrialmente como bioprodutos úteis tanto para a indústria farmacêutica quanto alimentícia (ZU et al., 2010). Terpenos encontrados em óleos essenciais são classificados como monoterpenos e sesquiterpenos, e estes são classificados como classes primárias de metabólitos secundários para pesquisas com atividade gastroprotetora (LEWIS; HANSON, 1991).

## **1.2 Uso de produtos naturais em distúrbios gástricos**

Várias plantas medicinais e seus metabólitos secundários apresentam eficácia antiulcerogênica (AWAAD; EL-MELIGY; SOLIMAN, 2013). O tratamento sintomático de úlcera gástrica ou gastrite baseado em produtos naturais é bastante comum na medicina popular em todo o mundo (ALMEIDA; ALBUQUERQUE, 2002; GALDEKAR, 2010). O tratamento farmacológico clássico de úlceras pépticas inclui principalmente o uso de inibidores da bomba de prótons e de antagonistas dos receptores do tipo H<sub>2</sub> de histamina. Porém, o uso dessas drogas está associado com efeitos colaterais, interações medicamentosas, com recidiva após tratamentos, além

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

dos altos custos (DEVAULT; TALLEY, 2009). Portanto, identificar novos agentes através de fontes naturais ainda é importante para a terapia antiúlcera mais eficaz e segura (SILVA et al., 2013).

Alguns produtos derivados de plantas medicinais são considerados seguros no tratamento de úlceras pépticas, por apresentarem eficácia terapêutica no tratamento dessa enfermidade e redução dos efeitos colaterais, quando comparado a outras drogas disponíveis no mercado (MOFLEH, 2010). É provável que os mecanismos relacionados com a ação protetora da mucosa sejam mediados por sua atividade antioxidante (AGBOR et al., 2008).

### **1.3 Anatomia e Fisiologia Gástrica**

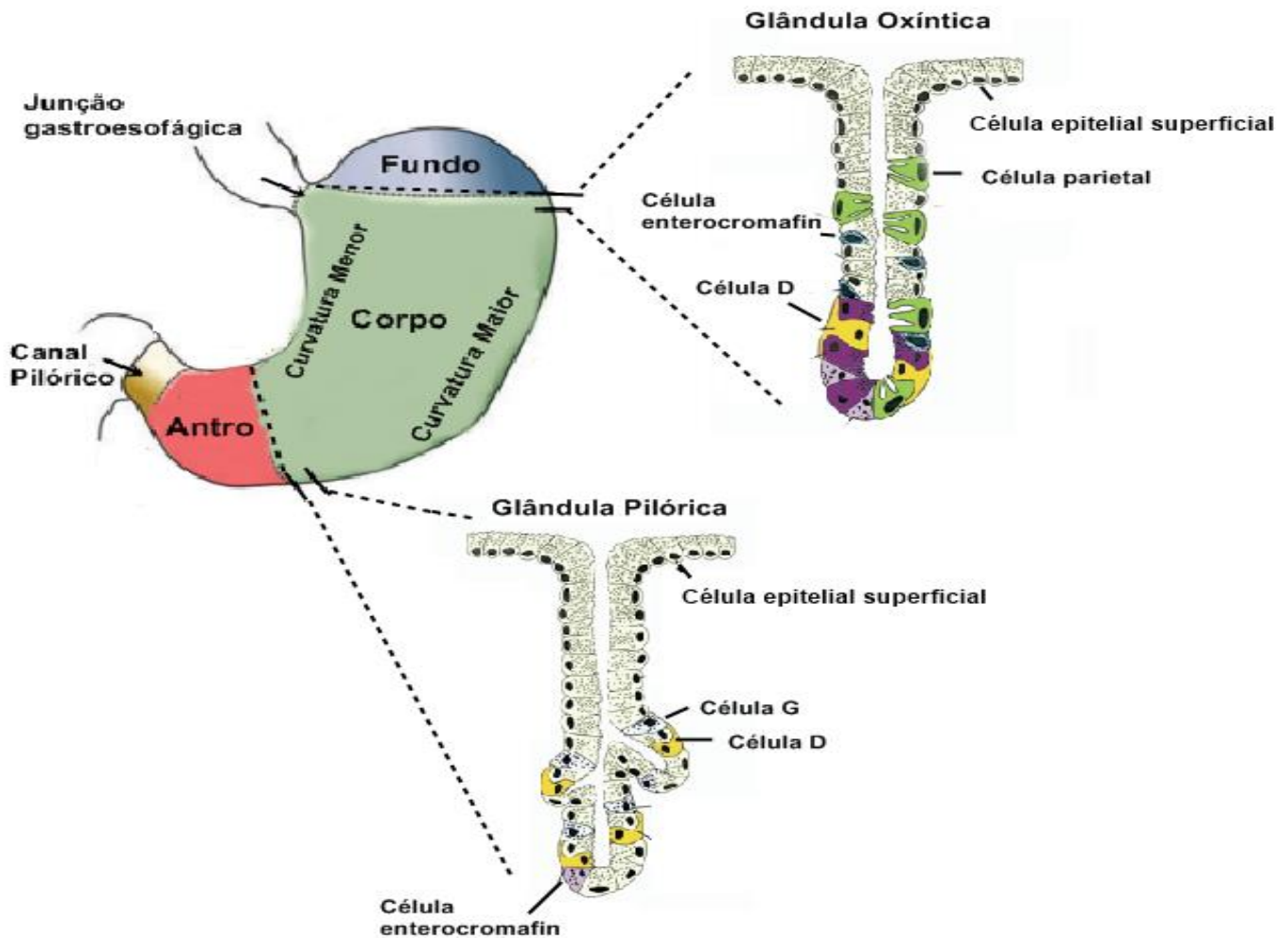
O trato gastrointestinal pode ser considerado como um tubo, que se estende a partir da cavidade oral até o reto. As porções tubulares deste sistema: o esôfago, estômago, intestino delgado, ceco, intestino grosso, colon e reto, são espaços que se expandem para acomodar substâncias ingeridas. Todas as partes do trato gastrointestinal, contém musculatura lisa e estriada nas suas paredes, a qual é utilizada para a propulsão do conteúdo luminal (GELBERG, 2014).

O estômago é um órgão complacente, situado na região do hipocôndrio esquerdo sob a cobertura da parte inferior da caixa torácica. No adulto tem uma capacidade média de 1,5 litros. O tamanho, forma e posição do estômago podem variar consideravelmente, dependendo da postura do indivíduo e do estado de plenitude do órgão. Ele apresenta superfícies anterior e posterior, que são separadas pelas curvaturas maior e menor (MAHADEVAN, 2014).

Anatomicamente o estômago divide-se em cinco regiões: cárdia, fundo, corpo, antro e piloro. A região proximal (cárdia e fundo) atua como reservatório, e a região distal (corpo, antro e piloro), são responsáveis pela mistura do conteúdo do estômago antes de entrega-lo para o duodeno, como ilustra a figura 1. Funcionalmente a mucosa gástrica é dividida em região secretora de ácido e a superfície do epitélio, secretora de muco alcalino. (SOYBEL, 2005).

ALVES, N. M. Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

**Figura 1 – Divisão anatômica e funcional do estômago humano.**



Fonte: (SCHUBERT; PEURA, 2008; FERRUA; SINGH, 2010) adaptado.

#### 1.4 Secreção gástrica

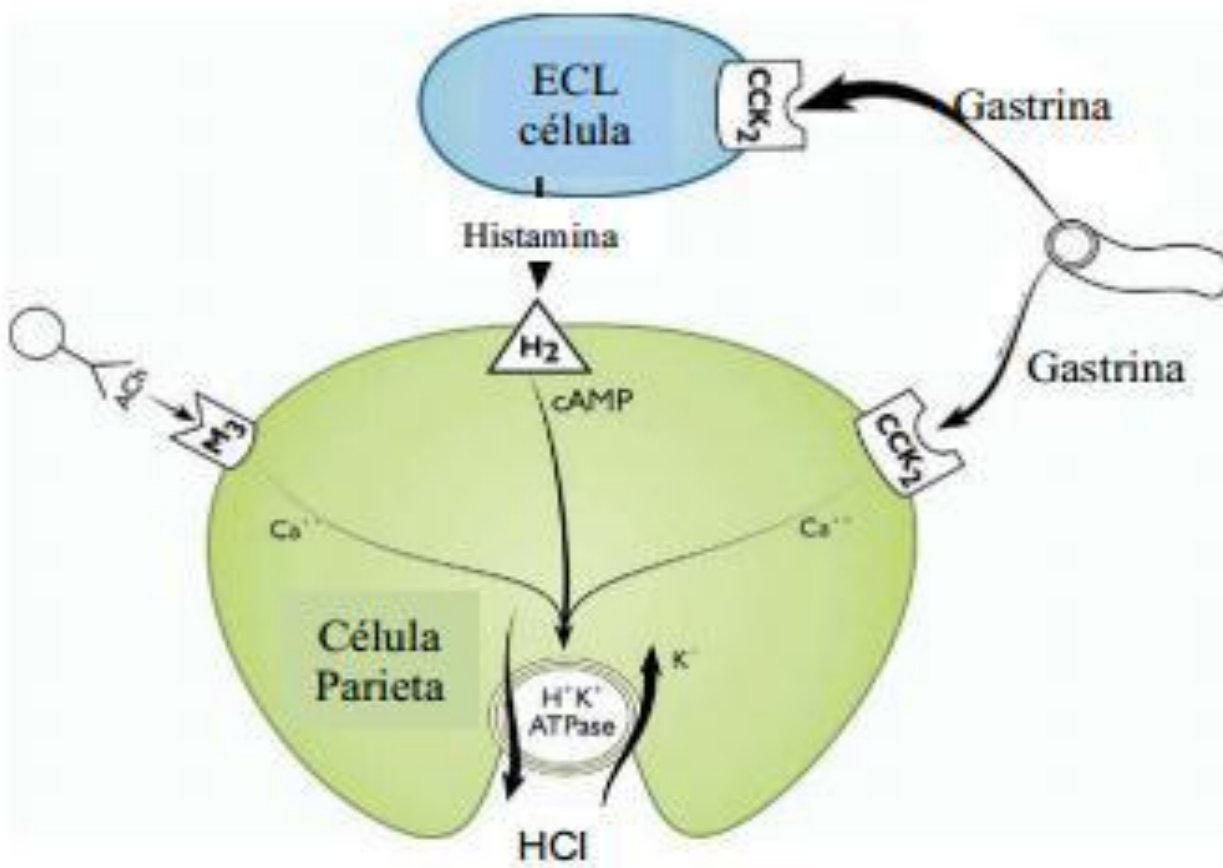
A bomba de prótons é responsável pela secreção ácida nas células parietais (Figura 2). Uma  $K^+, H^+$ -ATPase gástrica da família  $P_2$ -ATPase, que é uma proteína integral da membrana das células oxínticas. A bomba de prótons é composta por duas subunidades, a  $\alpha$  e a  $\beta$  catalítica, composta por sítios que são importantes no processo de glicolização (HOLZ et al., 1989). Através da sua fosforilação, ocorre a mudança conformacional do estado  $E_1$  para  $E_2$ , permitindo assim a saída do próton  $H^+$  para os canalículos, e entrada do  $K^+$ , resultando na liberação de cerca de 160

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

mM de  $H^+$  (pH 0,8) (SHIN et al., 2009). O canal de potássio do tipo KCNQ1 é de fundamental importância para secreção ácida, já que disponibiliza os íons  $K^+$  no canalículo da célula oxíntica tornando esse íon disponível para uso da  $K^+,H^+$ -ATPase, conseqüente a produção de HCl (SONG et al., 2009).

### Figura 2 – Regulação da secreção ácida gástrica

Fonte: SCHUBERT; PEURA, 2008.



O suco gástrico é produzido principalmente pelas glândulas oxínticas, as quais estão localizadas no corpo e fundo do estômago e contêm diferentes tipos de células: as células parietais, que produzem ácido clorídrico; as células principais ou pépticas, que produzem pepsinogênio, células enterocromafins, que produzem histamina, e células D que produzem somatostatina (CAMPBELL, 2015).

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

As secreções gástricas são envolvidas na digestão enzimática de alimentos ingeridos, ou em formar uma barreira importante na defesa contra danos exógenos e endógenos. Uma das principais unidades de secreção exócrina gástrica vem da constituição físico-química da digesta contido dentro o lúmen, levando ao esvaziamento gástrico. A secreção de ácido gástrico é regulada por vias centrais e envolvem mecanismos endócrinos, neurais e parácrinos. A histamina liberada a partir de células semelhantes às enterocromafins (ECL), age de forma parácrina, ao ligar-se em receptores  $H_2$  de histamina sobre as células parietais, ativando adenilatociclase, e levando à estimulação da secreção ácida (BORRELLI; TAVARES, 2003).

Outro hormônio que participa da regulação da secreção gástrica é a gastrina, sendo produzida por células G do antro gástrico e é o regulador principal da secreção de ácido gástrico. Existem duas classes de receptores gastrina/CCK caracterizados:  $CCK_1$ , com maior especificidade para a CCK; e o  $CCK_2$ , com maior especificidade para a gastrina. Uma vez liberado na corrente sanguínea este hormônio estimula a secreção gástrica diretamente, ao ocupar os receptores  $CCK_2$  presentes na membrana das células parietais, e indiretamente por meio da ativação dos  $CCK_2$  nas células ECL, o que leva à secreção de histamina (FRIIS-HANSEN, 2006). A colecistocinina (CCK) é produzida principalmente no intestino delgado, e está envolvida em processos fisiológicos, tais como a digestão, o controle do apetite e regulação do peso corporal (SUSHIL, 2013).

A acetilcolina estimula diretamente a secreção de HCl ao ligar-se a receptores M3 na membrana basolateral das células parietais. A ACh interage com os receptores M3 na célula parietal, ativando por sua vez canais de cálcio operados por receptores, levando a um influxo desses íons. Os receptores M3 e  $CCK_2$  (receptor de colecistocinina tipo B) que se encontram na membrana da célula parietal estão acoplados a proteína G, esta, ativa fosfolipase C, formando o trifosfato de inositol (IP3) e o diacilglicerol (DAG) derivado da hidrólise de fosfatidil inositol bifosfato (PIP2). O cálcio intra e extracelular é mobilizado pelo IP3, levando a ativação da proteína quinase dependente de cálcio (PKC). A PKC é ativada pelo

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

DAG que atua como cofator juntamente com o cálcio (CHEW, 1987; WILKES et al., 1991; KAJIMURA; REUBEN; SACHS, 1992).

A secreção de cálcio também é estimulada indiretamente pela acetilcolina, através da ligação em receptores muscarínicos nas células G do antro gástrico, levando a liberação de gastrina nas células D, promovendo a inibição da secreção de somatostatina e nas células ECL, estimulando a liberação de histamina (YAMAJI et al., 2007).

### **1.5 Proteção gástrica**

As enfermidades do trato gastrointestinal são de relevância mundial e requerem estratégia terapêutica bem orientada (MOHITE et al., 2012). As desordens gástricas estão relacionadas com o desequilíbrio entre os fatores defensivos da mucosa, quando estes estão diminuídos (muco, prostaglandinas, bicarbonato, óxido nítrico, fluxo sanguíneo, sistema antioxidante, fatores de crescimento e outros) e aumento dos fatores agressores, que compreendem os agentes químicos (HCl, pepsina, etanol, anti-inflamatórios não esteroidais - AINES, espécies reativas de oxigênio - EROs) e agentes biológicos (*Helicobacter pylori*) no estômago (SUMBUL; AHMAD; MOHD, 2011).

A somatostatina, produzida pelas células D, é o principal inibidor da secreção gástrica, uma vez que inibe a liberação de histamina pelas ELC, de gastrina pelas células G, e diretamente a liberação de H<sup>+</sup> pelas células oxínticas. Os receptores específicos para somatostatina são receptores acoplados a proteína G (LINSCHER; RAHEJA, 1978; NAKAMURA et al., 2010).

A primeira defesa contra os agentes agressores como H<sup>+</sup> e pepsina é uma barreira física formada por muco, bicarbonato e fosfolípídeos surfactantes que recobrem a camada superficial. A mucina e a água originam o muco que atua concomitantemente com o bicarbonato secretado pelas células superficiais, formando assim uma barreira protetora. A secreção de muco também é estimulada por prostaglandinas, agentes colinérgicos, gastrina e secretina. As prostaglandinas

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

também estimulam a secreção de bicarbonato, sendo estas, importantes agentes citoprotetores (DEFONESKA; KAUNITZ, 2010).

As prostaglandinas, constituem-se em agente facilitador e estimulante da maioria dos outros mecanismos gastroprotetores descritos acima. As PGI<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub> são indispensáveis para a manutenção da integridade gástrica. Além disso, apresentam efeito na motilidade, inibem a liberação de ácido clorídrico, aumentam o fluxo sanguíneo, estimulam a produção de muco e bicarbonato, e aceleram o processo de cicatrização (TULASSAY; HERSZENYI, 2010). Além de todos os agentes protetores acima descritos, a perfusão da mucosa através do fluxo sanguíneo é indispensável para a sua integridade, sendo ele o responsável pelo abastecimento da microcirculação, proporcionando a proteção gástrica ao fornecer oxigênio à mucosa, bicarbonato e substâncias nutritivas, e por remover o dióxido de carbono, íons hidrogênio e difundir agentes tóxicos do lúmen gástrico (SORBYE; SVANES, 1994).

## **1.6 Fatores agressores da mucosa gástrica**

O sinergismo da ação de cada agente agressor endógeno ou exógeno, associado com a diminuição dos fatores protetores ocasiona a lesão da mucosa. A figura 3 ilustra alguns desses fatores. A infecção por *Helicobacter pylori*, o uso excessivo de AINEs, consumo de álcool, tabagismo, estresse psicológico e fisiológico são alguns fatores deletérios para a mucosa gástrica (BEHRMAN, 2005).

Espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), em concentrações elevadas, podem causar a peroxidação lipídica e induzir danos aos componentes celulares. As enzimas que promovem a primeira linha de defesa contra o O<sub>2</sub><sup>-</sup> e o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> incluem a superóxido desmutase (SOD), a catalase (CAT), glutatona redutase (GR) e glutatona peroxidase (GSHPx) (CNUBBEN et al., 2001). Essas enzimas e a glutatona total (GSH) são antioxidantes endógenos que neutralizam os radicais livres e mantêm o equilíbrio do processo redox. (SEN et al., 2013).



**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

*H. pylori* é um bacilo gram negativo que tem como *habitat* natural a mucosa gástrica. Estima-se que 50% da população mundial está infectada com essa bactéria e a sua presença tem sido associada com: gastrite ativa crônica, úlcera péptica, câncer gástrico e linfoma (LOPES et al., 2014). A infecção por *H. pylori* ocasiona o comprometimento na produção de somatostatina que, por sua vez, levará à redução da produção de gastrina e, conseqüentemente, um aumento da produção de ácido e diminuição da produção de bicarbonato, acarretando os danos para a mucosa gástrica (JYH-MING et al., 2013).

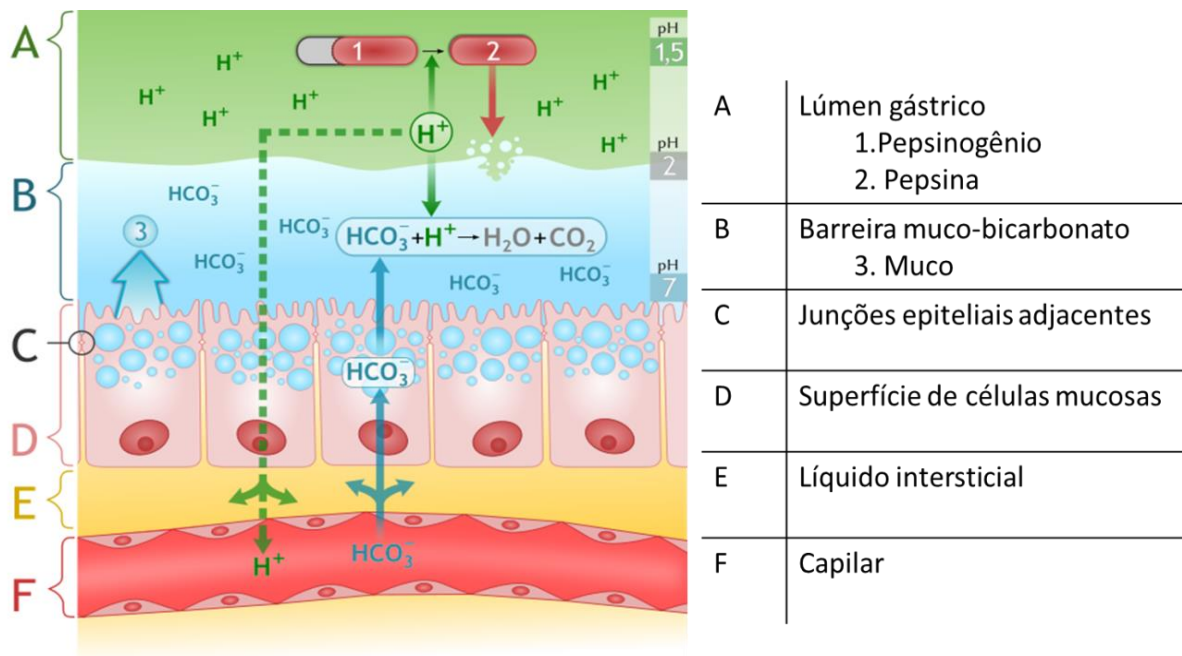
A *Helicobacter pylori* possui um genoma expressivamente heterogêneo, o que promove o aumento da sua virulência, na determinação do resultado da infecção, porém, mesmo com o conhecimento desses fatores, o mecanismo de patogenicidade ainda não foi completamente elucidado, o que torna a terapia clínica cada vez mais complicada frente ao constante desenvolvimento de resistência aos antibióticos. A terapia da úlcera causada por este agente biológico é baseada em atibioticos associados aos inibidores da bomba de prótons (SMOLKA; BACKERT, 2012; CUI; ZHOU, 2014).

Os AINEs também são capazes de provocar lesão gástrica, sobretudo por inibirem a ciclo-oxigenase (COX), impedindo assim a síntese de prostaglandinas, principalmente a PGE<sub>2</sub> (BORER; SIMON, 2005; FENDRICK; PAN; JOHNSON, 2008). Esses fármacos são também capazes de provocar lesão gástrica por ação tóxica, uma vez que seus grupos carboxílicos aumentam a sua hidrossolubilidade, proporcionando-lhes propriedades detergentes facilitando a interação com fosfolípídeos. Essa interação age desativando a fosforilização oxidativa e inibindo a cadeia de transporte de elétrons, resultando em níveis tóxicos de Ca<sup>+2</sup>, diminuição dos níveis de ATP, além de favorecer a produção de radicais livres. Frente a esses efeitos, os radicais liberados pela desativação da fosforilização oxidativa, induzem apoptose. Os AINEs atuam também alterando o caráter hidrofóbico da barreira protetora através da associação com os fosfolípídeos que a compõem, e podem também agir diretamente na membrana plasmática das células superficiais, aumentando a permeabilidade da membrana e alterando a hidrofobicidade, a fluidez,

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

espessura, rigidez e formação de poros (MUSUMBA; PRITCHARD; PIRMOHAMED, 2009).

**Figura 3 – Fisiologia da secreção gástrica**



Fonte: Michal Komorniczak, 23 de April 2011 (UTC)

## 1.7 Úlcera Péptica

### 1.7.1 Etiopatogenia

As úlceras pépticas são lesões no trato gastrointestinal que geralmente ocorrem no estômago e duodeno, e caracterizam-se por erosões ou degenerações profundas na parede gástrica que penetram em toda a espessura da mucosa ou mais profundamente (CALDAS et al., 2013).

Trata-se de doença heterogênea, com múltiplos fatores envolvidos em sua gênese; caracterizada por necrose, a infiltração de neutrófilos, redução do fluxo sanguíneo, indução do estresse oxidativo e a secreção de mediadores inflamatórios. Sua etiopatogenia não é totalmente esclarecida (VIANA et al., 2011; SOUZA et al., 2013).

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

### 1.7.2 Aspectos epidemiológicos

Estima-se que 14,5 milhões de pessoas no mundo são afetadas por úlceras gástricas, com uma mortalidade de 4,08 milhões. Elas constituem-se em uma das principais doenças do sistema digestório, e apresentam alta mortalidade e morbidade, além de incidência e prevalência crescentes em nível mundial (LALOO et al., 2013). As lesões gástricas ocorrem principalmente devido ao desequilíbrio entre os fatores protetores (muco, bicarbonato, prostaglandinas, fatores de crescimento, fluxo sanguíneo, sistema antioxidante) e agressores endógenos da mucosa gástrica (HCl, pepsina, leucotrienos, espécies reativas de oxigênio), os exógenos (etanol, estresse, anti-inflamatórios não esteroidais) e biológicos (*Helicobacter pylori*) (LAINE, 2008; SAIRAM, 2003). Portanto, o estilo de vida inadequado contribui para o surgimento dessa patologia (AINEs) (LALOO, 2013; VONKEMAN, 2007; KONTUREK, 2008).

### 1.8 Principais fármacos utilizados no tratamento da úlcera péptica

O tratamento da úlcera péptica consiste basicamente em duas abordagens farmacológicas, sendo primeira a redução da produção de suco gástrico e a segunda o reforço dos mecanismos de proteção da mucosa gástrica (ARUN et al., 2008). Vários medicamentos têm sido utilizados para o tratamento da úlcera gástrica; no entanto, a maioria deles, além de não promoverem a cura das úlceras, causam alguns efeitos adversos, cujo os mesmos foram descritos anteriormente. Dentre os fármacos mais utilizados no tratamento das úlceras pépticas estão os inibidores da bomba de prótons (IBPs), os quais reduzem a secreção de ácido clorídrico. Os pró-fármacos (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol (ABDELWAHAB et al., 2013 ;VIANA et al, 2013).

Estes medicamentos promovem a inativação prolongada da bomba de prótons, reduzindo a secreção ácida. Os fármacos dessa classe entram na célula parietal, acumulam-se nos canalículos secretores, onde são ativados por um processo catalisado por prótons, que resulta na formação de uma sulfenamida

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

tiofílica ou ácido sulfênico. Essa forma ativada reage por meio de ligação covalente com o grupo sulfidrila de cisteínas do domínio extracelular da H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>ATPase (SACHS et al., 2010).

Os antagonistas H<sub>2</sub>, como cimetidina, ranitidina e famotidina são medicamentos bastante utilizados como protocolo de tratamento das úlceras, apresentando bons resultados no tratamento dessa enfermidade (NAGANO et al., 2012). Esses fármacos competem de forma irreversível com a histamina, através da ligação aos seus respectivos receptores, inibindo assim a produção ácida (AHMADI et al., 2010). Dentre os agentes citoprotetores podem ser citados a carbenoxolona, usada como ferramenta farmacológica (JAIN et al., 2007).

Outra estratégia de tratamento das úlceras gástricas baseia-se na erradicação da bactéria *H. pylori*, importante agente etiológico dessa afecção. O tratamento para erradicação dessa bactéria consiste no uso de IBPs associado à amoxicilina e claritromicina (CHUAH et al., 2011; O'CONNOR et al., 2013).

Devido à limitação de opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da úlcera péptica, a necessidade de agentes gastroprotetores com eficácia e segurança torna-se bastante evidente. Os produtos naturais representam uma nova e promissora estratégia terapêutica, em especial quando as drogas atuais não podem ser utilizadas por longos períodos. Dessa forma, surge a busca de minimizar efeitos colaterais e potencializar a eficácia terapêutica (SUMBUL et al., 2011). As plantas medicinais e seus constituintes isolados podem ajudar no processo de cicatrização da úlcera péptica e na prevenção de recidiva (ABDELWAHAB et al., 2013).

## 1.9 Óleos essenciais

Os óleos essenciais são misturas complexas de substâncias naturais biologicamente ativas e com potencial farmacológico. Podem ser encontrados em várias famílias de plantas e trazer benefício terapêutico no tratamento de doenças (DERWICH; BENZIANE; BOUKIR, 2010).

O óleo essencial de *Mentha piperita* L. é composto de mentol (30- 55%), cineol (6-8%), mentona (14-32%), mentofurano (11,79 %), pineno, limoneno e

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

mentona piperitona. Em relação ao efeito no trato gastrointestinal, em preparações de órgãos isolados, o óleo essencial de *Mentha piperita* L. diminuiu a contratilidade da *taenia coli* de *Guineapig* provocada por carbacol, acetilcolina, histamina, 5-hidroxitriptamina e substância P, além de inibir a atividade espontânea do cólon de *Guineapig* e do jejuno de *Oryctolagus cuniculus* (HILLS; AARONSON, 1991). E essa atividade farmacológica foi atribuída a alguns dos constituintes do óleo essencial, como os monoterpenos. Dentre os produtos naturais relevantes para a indústria terapêutica, os monoterpenos estão em destaque, representando 90% dos constituintes dos óleos essenciais (OEs) de espécies vegetais aromáticas (BAKKALI et al., 2008).

### **1.10 Monoterpenos**

Os monoterpenos estão classificados como constituintes básicos voláteis de óleos essenciais aromáticos e fazem parte de um grupo de compostos químicos com grande variedade estrutural e diferentes atividades biológicas, tais como: antimicrobiana, bradicardizante, vasorrelaxante, hipotensora, sedativa, anticonvulsivante, hipnótica, antiespasmódica, antinociceptiva e antipirética (CAMARGO; VASCONCELOS, 2014).

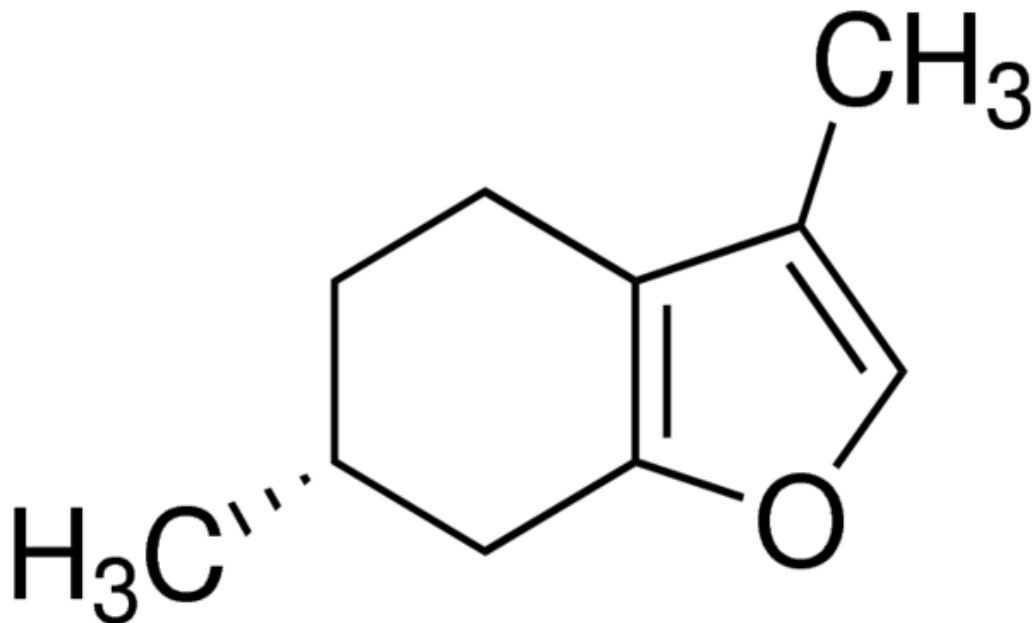
Não há na literatura muitos dados sobre o mentofurano. Contudo, há estudos com outros monoterpenos semelhantes, por exemplo o mentol que se destaca dentre os constituintes encontrados em óleos essenciais derivado da *Mentha canadensis* L e *Mentha piperita* L, assim como o mentofurano (SHAH; SHRIVASTAVA; MISHRA, 2013). O mentol é um monoterpeno que tem sido instrumento de estudo, por apresentar uma boa ação farmacológica no trato gastrointestinal, como por exemplo, o aumento da produção de muco e PGE2. Estudo realizado com o monoterpeno Isopulegol demonstrou a ausência de toxicidade ao longo de 14 dias de tratamento por via oral na dose de 500mg/Kg e administrado concomitantemente com o ibuprofeno, o isopulegol promoveu uma redução nas lesões gástricas provocadas por este fármaco (KHAN; AKHTER, 2005).

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

Um estudo realizado por Santin e colaboradores (2011), investigou a atividade gastroprotetora do monoterpene Eugenol em diferentes modelos animais, utilizando os modelos de úlcera gástrica induzida por etanol e neste modelo o monoterpene reduziu significativamente a área de lesão, assim como ocorreu no modelo de úlcera gástrica induzida por indometacina. Este estudo avaliou também alguns parâmetros de secreção gástrica, após realizar o modelo de ligadura de piloro e foi constatado que o monoterpene Eugenol promoveu o aumento do conteúdo de muco da parede gástrica e não alterou a secreção gástrica (SANTIN et al., 2011).

### 1.11 Mentofurano

O mentofurano ( $C_{10}H_{14}O$ ), representado na figura 4:



**Figura 4 - Estrutura química do Mentofurano**

Fonte: KHOJASTEHR-BAKHT et al., (1998 )

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

O mentofurano é um monoterpeno constituinte de diversos óleos essenciais, com estrutura química semelhante aos descritos anteriormente (KAMATAKI et al., 2005). Considerando que estudos realizados com monoterpenos semelhante ao mentofurano, apresentaram atividade farmacológica, inclusive no trato gastrointestinal e levando em conta que não foram encontrados estudos que tenham investigado a atividade gastroprotetora do mentofurano, esse trabalho investigou a possível ação gastroprotetora desse monoterpeno.

# OBJETIVOS

---



**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Investigar a atividade gastroprotetora do mentofurano em modelos agudos de lesão gástrica induzida por diferentes agentes ulcerogênicos, investigando seus possíveis mecanismos de ação.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Determinar a toxicidade aguda *in vivo* do mentofurano;
- Avaliar o efeito antiulcerogênico do mentofurano em modelos experimentais de úlceras gástricas induzidas por indometacina, etanol e isquemia e reperfusão;
- Caracterizar o efeito do mentofurano sobre a secreção ácida (volume, pH e acidez), secreção de muco, concentração de compostos com grupo sulfidril não protéicos, na presença e ausência de reguladores, bloqueadores ou inibidores químicos e farmacológicos;
- Identificar os possíveis mecanismos de ação envolvidos na atividade gastroprotetora do mentofurano.

# MATERIAL E MÉTODOS

---

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Fornecimento do mentofurano**

O mentofurano ( $C_{10}H_{14}O$ ), (*R*)-3,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran foi adquirido diretamente da Sigma Aldrich (USA).

#### **3.2 Animais e aspectos éticos**

Foram utilizados ratos da linhagem Wistar e espécie *Rattus norvegicus*, machos e fêmeas adultos (60-70 dias) e camundongos da linhagem Swiss e espécie *Mus musculus*, machos adultos (60-70 dias), provenientes do biotério setorial do Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais da Universidade Federal do Piauí (NPPM-UFPI) e do Biotério Central do Centro de Ciências Agrárias (CCA), mantidos em sala climatizada a temperatura de  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  e ciclo claro escuro de 12 h, com livre acesso à água e ração. Todos os protocolos foram realizados após a aprovação pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEA/UFPI), sob o número de protocolo 086/15.

#### **3.3 Protocolos experimentais**

Foram realizados seis protocolos experimentais *in vivo*, sendo um para avaliação de toxicidade aguda e cinco para a avaliação da atividade gastroprotetora do mentofurano. O protocolo de toxicidade foi realizado com dois grupos de camundongos ( $n=6/\text{grupo}$ ), enquanto os outros protocolos foram realizados com ratos, distribuídos aleatoriamente em grupos de 7 animais. O protocolo inicial (avaliação de efeito antiulcerogênico em úlceras gástricas induzidas por etanol) foi composto por um grupo controle tratado com veículo, três grupos testes tratados com diferentes doses do mentofurano, e um grupo padrão, tratado com carbenoxolona. As doses do mentofurano foram definidas de acordo com o estudo de toxicidade aguda (EOCD). Nos protocolos envolvendo cirurgia, os ratos Wistar

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

foram anestesiados com associação de cetamina (50 mg/kg) e xilazina (5 mg/kg) por via intramuscular. A eutanásia foi realizada em todos os animais submetidos aos procedimentos experimentais imediatamente após a realização das experiências, ainda com os animais em plano anestésico (em conformidade com o disposto na Resolução normativa nº 13 de 20 de setembro de 2013, do Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal – CONCEA). Os animais foram eutanasiados com solução de tiopental sódico na dose de 100 mg/kg de peso corporal, misturada com lidocaína (10 mg/mL). Todos os protocolos somente foram realizados após apreciação ética e aprovação pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPI (CEEA/UFPI).

### 3.3.1 Avaliação de toxicidade aguda do mentofurano em camundongos *M. musculus*

Camundongos machos foram distribuídos aleatoriamente em grupos com veículo: Tween 80 0,1% e mentofurano 2.000 mg/kg, contendo seis animais cada um, totalizando 12 animais. O tratamento foi realizado em dose única e os animais foram observados por até 8 horas no primeiro dia do tratamento, e a partir daí diariamente por 14 dias. Foram avaliados os seguintes parâmetros: estado de alerta, sedação, ptose palpebral, dispneia, micção, diarreia, convulsão, atividade motora espontânea, reflexo postural, piloereção, resposta ao tato e morte, dentre outros. A toxicidade aguda foi avaliada com base no número de mortes e foi determinada de acordo com o método de dose fixa (método 420) da *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD) (VANDEN HEUVEL et al., 1990; WHITEHEAD; CURNOW, 1992).

### 3.3.2 Avaliação do efeito antiulcerogênico do mentofurano em lesão gástrica induzida por etanol em *Rattus norvegicus*

Ratos Wistar machos (60-70 dias) foram divididos aleatoriamente em seis grupos de 7 animais, mantidos em jejum de sólidos por 18 h, e tratados por via oral com Tween 80 0,1% (veículo; 0,5 mL/100 g), mentofurano (12,5, 25,0, 50 e 100

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

mg/kg) ou carbenoxolona (100 mg/kg). Uma hora depois, as lesões gástricas foram induzidas pela administração oral de etanol absoluto 5 g/kg (0,5 mL/100 g), e após 30 minutos os animais foram eutanasiados, seus estômagos retirados, lavados e abertos ao longo da curvatura menor para determinação da área de lesão ulcerativa por planimetria (mm<sup>2</sup>), de acordo com metodologia descrita por Robert et al. (1979). Os dados foram expressos em termos de percentagem de área de lesão ulcerativa em relação à área do corpo do estômago

### 3.3.3 Avaliação de efeito antiulcerogênico do mentofurano em úlceras gástricas induzida por Indometacina em *Rattus norvegicus*

Ratos Wistar machos (60-70 dias) foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos de 7 animais, mantidos em jejum de sólidos de 18 h e tratados por via oral com veículo, mentofurano (25, 50 e 100 mg/kg) ou ranitidina (60 mg/kg), 30 min antes e 3 h depois da indução das úlceras gástricas por administração de indometacina (30 mg/kg, sc). Os animais foram mantidos em gaiolas separadas, e 6 h depois foram eutanasiados, seus estômagos retirados e abertos ao longo da curvatura menor para determinação do índice médio de lesão ulcerativa de acordo com Szabo et al. (1985).

### 3.3.4 Avaliação do efeito antiulcerogênico do mentofurano em úlceras gástricas induzidas por isquemia e reperfusão em *Rattus norvegicus*

Ratos Wistar machos (60-70 dias) foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos de 7 animais e pré-tratados com veículo, mentofurano (50 e 100 mg/kg) ou NAC (200 mg/kg) e, 15 minutos depois os animais foram anestesiados por administração de associação de cetamina (50 mg/kg) e xilazina (5,0 mg/kg) por via intramuscular. Incisão de aproximadamente 3 cm foi realizada na parede abdominal do lado esquerdo do corpo para localização da artéria aorta abdominal e da artéria celíaca. Essa última foi pinçada por 30 minutos usando um *clamp*

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

microvascular. Transcorridos 30 minutos da isquemia, o *clamp* foi retirado para permitir a reperfusão da mucosa gástrica por 60 minutos. Ao final desse período, os animais foram eutanasiados, os estômagos removidos e abertos ao longo da curvatura menor, lavados com salina e a área de lesão gástrica glandular determinada por planimetria (mm<sup>2</sup>). Os dados foram expressos em termos de percentagem de área de lesão ulcerativa em relação à área do corpo do estômago (ROBERT et al., 1979; UEDA et al. 1989).

### 3.3.5 Caracterização do efeito do mentofurano na secreção gástrica por ligadura de piloro em *Rattus norvegicus*

O volume, pH, acidez titulável da secreção, e a concentração de muco e atividade da catalase na mucosa do estômago foram determinados em grupos de ratos tratados com veículo, mentofurano (50 e 100mg/kg) e carbenoxolona (250 mg/kg). Grupos de ratos Wistar machos (60-70 dias) foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos de 7 animais, que foram anestesiados por administração de associação de cetamina (50 mg/kg) e xilazina (5,0 mg/kg) por via intramuscular e submetidos à ligadura do piloro e administração intraduodenal dos produtos-teste. Para isso, após anestesia foi realizada através de uma incisão longitudinal de cerca de 2 cm na parede do abdômen, o estômago foi localizado para a ligadura do esfíncter pilórico com auxílio de fio de sutura e foi realizada injeção intraduodenal de veículo, mentofurano ou carbenoxolona. Após 4 h, os animais foram eutanasiados e seus estômagos retirados para coleta do suco gástrico e de amostras da mucosa gástrica para análise dos parâmetros citados acima, conforme descrito por Shayet al.(1945).

### 3.3.6 Determinação do efeito do mentofurano sobre o conteúdo de muco da parede gástrica em modelo de ligadura de piloro em *Rattus norvegicus*

Após eutanásia, um fragmento do corpo do estômago de cada animal submetido ao protocolo de ligadura de piloro foi retirado, pesado e transferido

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

imediatamente para 7 mL de solução de Azul de Alcian 0,25% peso/volume (0,16 M de sacarose em 0,05 M de acetato de sódio, pH 5,8) e incubado por 2 h em temperatura ambiente. O corante livre foi removido por meio de lavagens sucessivas em 15 e 45 minutos utilizando solução de sacarose 0,25 M. O corante ligado no muco da parede gástrica foi extraído por imersão em 5mL de solução de  $MgCl_2$  0,5 M por 2 h com 1 min de agitação a cada 30 min. Uma amostra de 4 mL da solução com corante ligado ao muco foi vigorosamente agitada com igual volume de éter etílico, e a emulsão resultante foi centrifugada a 3000 rpm por 10 min. A densidade óptica do Alcian blue na camada aquosa foi lida em espectrofotômetro UV-VIS (Biospectro SP-220, EQUIPAR Ltda., Curitiba, Brazil) em 598 nm, utilizando água destilada como branco. O resultado foi expresso como  $\mu g$  de Azul de Alcian por massa (g) de tecido do corpo do estômago.

### 3.3.7 Determinação do efeito do mentofurano sobre a atividade da catalase na mucosa gástrica em modelo de ligadura de piloro em *Rattus norvegicus*

A atividade da catalase na mucosa gástrica foi determinada pelo método descrito por Beers e Sizer (1952) para verificar a participação da enzima catalase na proteção da mucosa pelo mentofurano. Os fragmentos de estômago foram pesados e homogeneizados em solução tampão de fosfato de potássio 0,05 M, pH 7,4 e então centrifugados a 3.000 rpm por 15 min. Uma solução de peróxido de hidrogênio 0,059 M foi preparada com o tampão, e utilizada como solução de substrato para o ensaio. A atividade da enzima foi determinada a 240 nm por espectrofotometria durante 6 min, através da leitura da variação da absorbância entre o primeiro e o sexto minuto. Os resultados foram expressos em mM/min/100 mg de tecido.

### 3.3.8 Avaliação do efeito do mentofurano sobre os níveis de grupos sulfidrílicos não protéicos (NPSH), utilizando o modelo de úlcera gástrica induzida por etanol em *Rattus norvegicus*

Após realização do protocolo de úlcera gástrica induzida por etanol, foram realizadas as dosagens com a porção glandular de estômagos de animais que

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

receberam os seguintes tratamentos: NAC 200 mg/kg, Mentofurano 50 mg/kg (essa foi considerada a melhor dose), Tween 80 0,1% (veículo; 0,5 mL/100 g), controle (água destilada). A medida indireta dos grupos sulfidrílicos não proteicos em amostras de tecidos gástrico foi determinada de acordo com o método descrito por Sedlak e Lindsay (1968). Para determinação dos níveis de grupos sulfidrílicos não-protéicos, uma amostra de 50 a 100mg do estômago dos animais foi homogeneizada em 1 mL de EDTA 0,02M para cada 100 mg de tecido. Alíquotas de 400 µL do homogeneizado foram misturadas a 320 µL de água destilada e a 80 µL de ácido tricloroacético (TCA) a 50% para precipitação de proteínas. Os tubos foram centrifugados por 15 minutos a 3.000 rpm a 4 °C. Um total de 400 µL do sobrenadante foi adicionado a 800 µL de tampão Tris 0,4 M (pH 8.9) e 20µL de ácido ditio-nitrobenzoico DTNB (reagente de Ellman) 0,01 M. A mistura foi então agitada por 3 minutos e a absorbância foi lida a 412 nm em espectrofotômetro. As concentrações de grupos sulfidrílicos não-protéicos foram expressas em µg/g de tecido.

### 3.3.9 Avaliação do efeito do mentofurano na concentração de malondialdeído (MDA), em modelo de úlceras gástricas induzidas por etanol em *Rattus norvegicus*

Após realização do protocolo de úlcera gástrica induzida por etanol, foram realizadas as dosagens com a porção glandular de estômagos de animais que receberam os seguintes tratamentos: NAC 200 mg/kg, Mentofurano 50 mg/kg (essa foi considerada a melhor dose), Tween 80 0,1% (veículo; 0,5 mL/100 g), controle (água destilada). As concentrações de MDA em homogenatos de parede gástrica a partir de cada grupo foram determinados utilizando o método de Mihara e Uchiyama (1978), que é baseado na reação com ácido tiobarbitúrico. Fragmentos de mucosa gástrica foram homogeneizados em solução de KCl 1,15% resfriada (para preparar uma solução a 10% de homogenato). Resumidamente, 250 µL de homogenato foram adicionados a 1,5 mL de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1% e 0,5 mL de ácido tiobarbitúrico 0,6% (solução aquosa). Em seguida, a mistura foi agitada e aquecida em banho-maria em ebulição durante 45 min. Essa mistura foi, então, imediatamente resfriada em banho de água gelada, e a seguir foram adicionados 4mL de n-butanol. Após agitação durante



**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

1 min, a camada de butanol foi separada por centrifugação a 1.200 g durante 10 min. A absorvância foi determinada a 535 e 520 nm, e a diferença de absorvância entre as duas determinações foi calculada e considerada como o valor de ácido tiobarbitúrico. As concentrações de MDA foram expressas como nmol/g de tecido.

### 3.3.10 Determinação do efeito do mentofurano sobre a atividade da mieloperoxidase (MPO) em modelos de úlceras gástricas induzidas por etanol em *Rattus norvegicus*

Após realização do protocolo de úlcera gástrica induzida por etanol, foram realizadas as dosagens com a porção glandular de estômagos de animais que receberam os seguintes tratamentos: NAC 200 mg/kg, Mentofurano 50 mg/kg (essa foi considerada a melhor dose), Tween 80 0,1% (veículo; 0,5 mL/100 g), controle (água destilada). A avaliação da atividade da MPO foi determinada pelo método de Bradley et al (1982). Resumidamente, 50-100 mg de tecido foram homogeneizados em 1 mL de tampão fosfato de potássio com 0,5% de hexadecitrimetilamônio (HTAB) para cada 50 mg de tecido. Após homogeneização, o material foi centrifugado a 4.000 rpm durante 7 minutos a 4 °C. A atividade de MPO no sedimento ressuspendido foi determinada através da medição da alteração na absorvância a 450 nm utilizando dicloridrato de o-dianisidina e 1% de peróxido de hidrogênio. Os resultados foram representados como unidades de MPO/mg de tecido.

## 3.4 Análise estatística

Os resultados obtidos foram expressos como média  $\pm$  E.P.M (Erro padrão da média) e as comparações entre grupos foram testadas por ANOVA one-way, seguida do Teste de Tukey. Os valores foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ . O software utilizado foi o *Graph Pad Prism*, versão 5.0.

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

# RESULTADOS

---

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

## **4 RESULTADOS**

### **4.1 Avaliação da toxicidade aguda do Mentofurano em camundongos**

Os resultados observados não revelaram sinais de toxicidade sistêmica após a administração do mentofurano na dose de 2.000 mg/kg (v.o). Não foram observadas mortes e nem alterações de comportamento durante o tempo de observação de 14 dias.

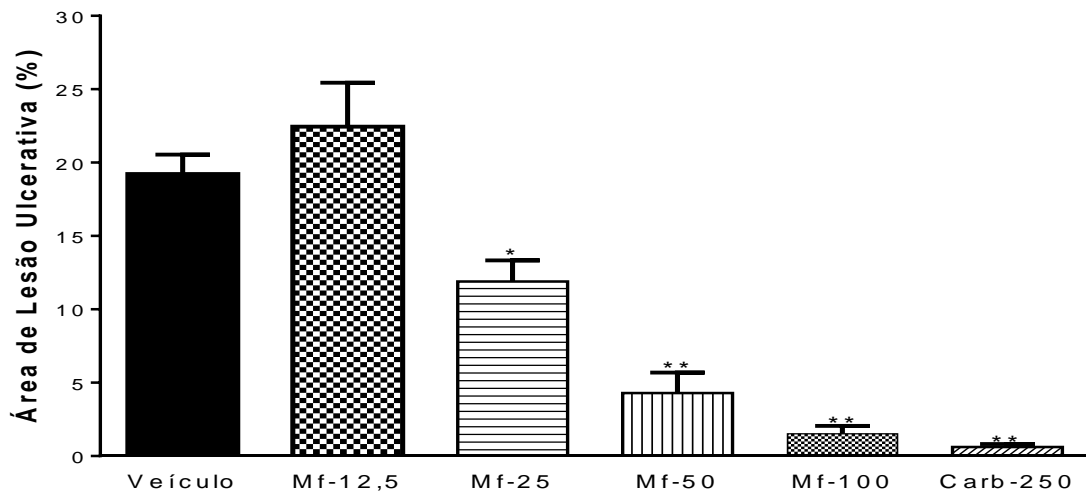
### **4.2 Avaliação da atividade gastroprotetora**

#### **4.2.1 Efeito do mentofurano sobre lesões gástricas induzidas por etanol absoluto**

O mentofurano demonstrou atividade gastroprotetora frente aos danos gástricos provocados pelo etanol absoluto, reduzindo significativamente a área de lesão ulcerativa nas doses de 25 ( $11,9 \pm 1,43\%$ ), 50 ( $4,3 \pm 1,39 \%$ ) e 100 mg/kg ( $1,51 \pm 0,54$ ), quando comparados ao grupo veículo ( $19,23 \pm 1,32 \%$ ), a dose de 12,5 não promoveu redução na área de lesão ulcerativa ( $22,44 \pm 2,99 \%$ ), tendo como controle positivo a carbenoxolona (Carb) 250 mg/kg ( $0,62 \pm 0,2$ ). (Fig. 5).

ALVES, N. M. Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

**Figura 5 - Efeito do mentofurano (Mf) em diferentes doses e da carbenoxolona (Carb) no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em *Rattus norvegicus***



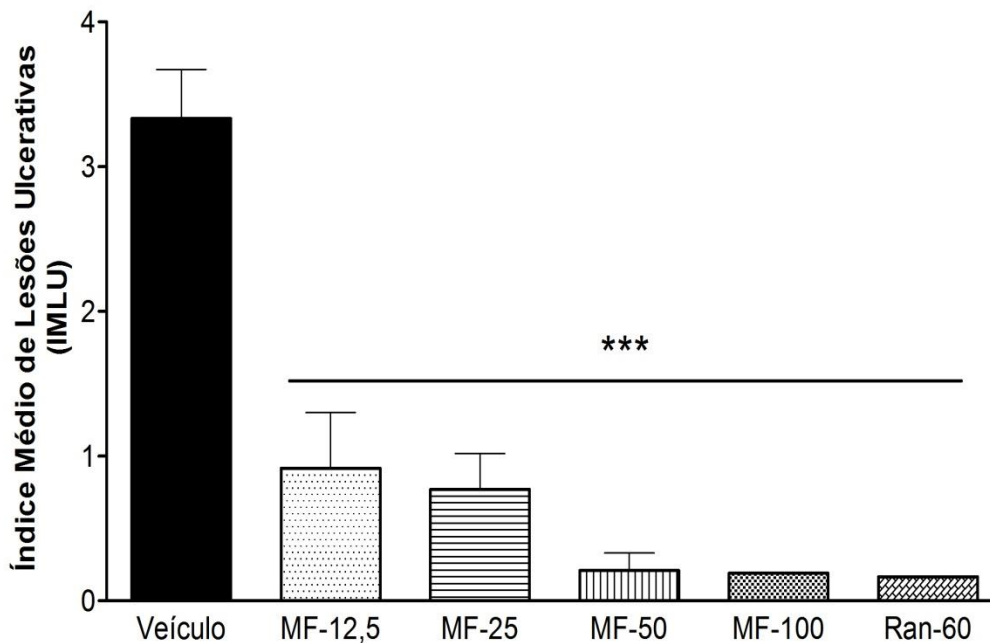
Os dados estão expressos como média  $\pm$  E.P.M., \* $p < 0,05$  e  $p < 0,01$ , comparados ao grupo veículo (ANOVA one-way, seguido do teste de Tukey).

#### 4.2.2 Efeito do mentofurano sobre lesões gástricas induzidas por indometacina

O mentofurano diminuiu significativamente o IMLU nos grupos tratados com as doses de 12,5 (0,91  $\pm$  0,38), 25 (0,77  $\pm$  0,24 %), 50 (0,20  $\pm$  0,12 %) e 100 mg/kg (0,19  $\pm$  0,10) , assim como a ranitidina 60mg/kg (0,16  $\pm$  0,11), em comparação ao veículo (3,33  $\pm$  0,33 %) (Figura 6).

ALVES, N. M. Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

**Figura. 6: Efeito do mentofurano e da ranitidina (Ran) no modelo de lesões gástricas induzidas por indometacina em ratos.**



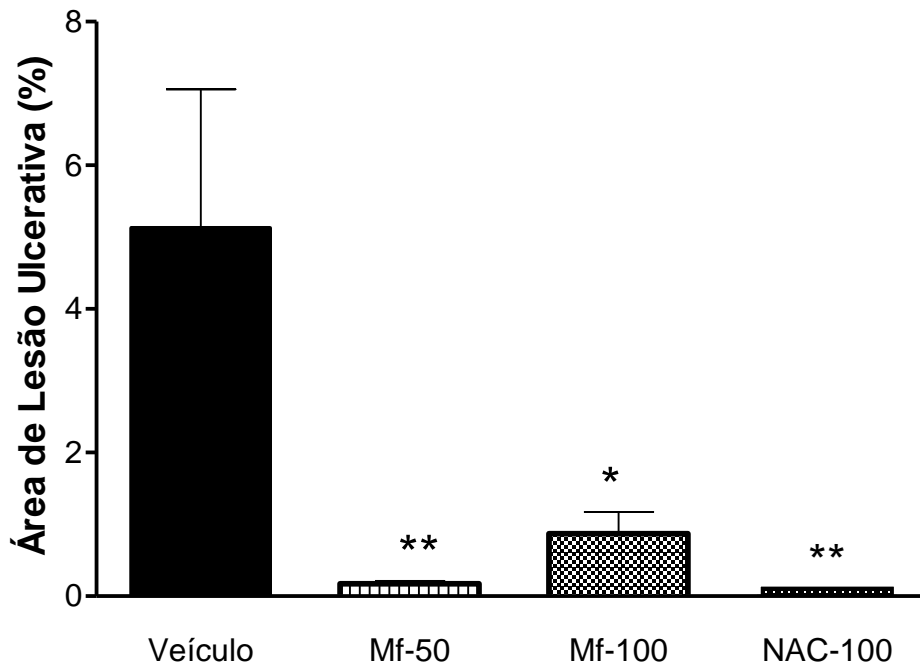
Os dados estão expressos como média  $\pm$  E.P.M., \*\*\* $p < 0,001$ , comparados ao grupo veículo (ANOVA one-way, seguido do teste de Tukey).

#### 4.2.3 Efeito do mentofurano sobre lesões gástricas induzidas por isquemia e reperfusão

O mentofurano reduziu o aparecimento de lesões gástricas induzidas por isquemia e reperfusão a partir de oclusão da artéria celíaca, seguida de reperfusão. As doses de 50 e 100 mg/kg de mentofurano reduziram significativamente a área lesionada para ALU ( $0,1714 \pm 0,0420\%$ ) e ( $0,8714 \pm 0,3021\%$ ), respectivamente, de forma semelhante ao NAC 200 mg/kg ( $0,171 \pm 0,110$ ), quando comparado ao veículo ( $5,129 \pm 1,931\%$ ) (Figura 7).

ALVES, N. M. Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

**Figura 7: Efeito de mentofurano e da N-acetil cisteína (NAC) no modelo de lesões gástricas induzidas por isquemia seguida de reperfusão em ratos.**



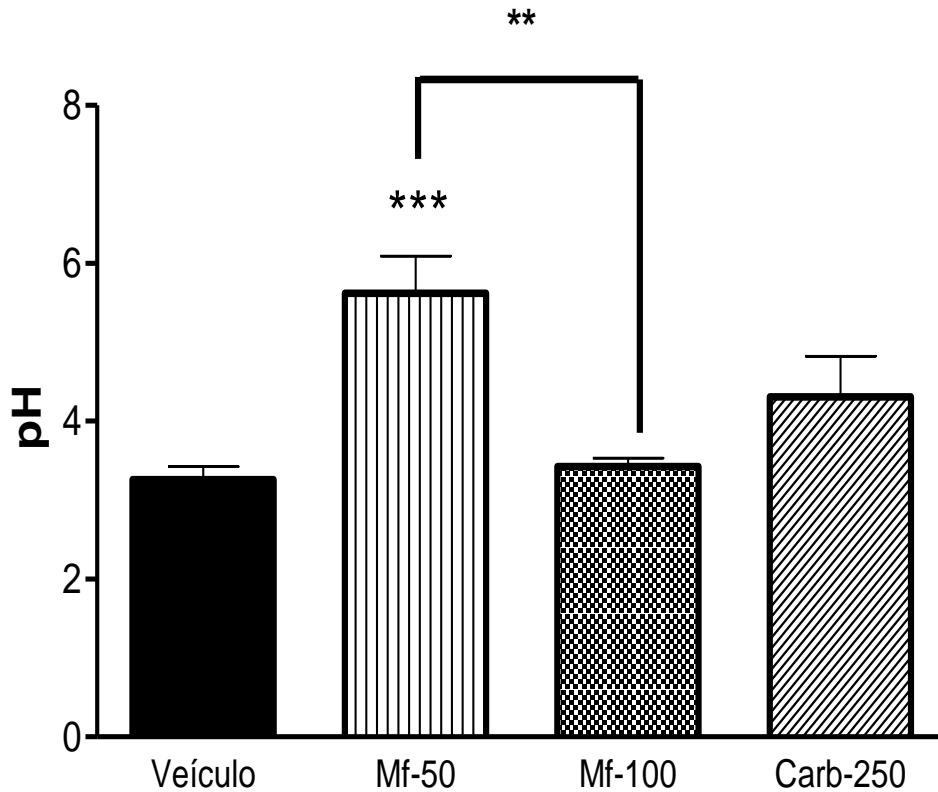
Os dados estão expressos como média  $\pm$  E.P.M. \* $p < 0,05$  e \*\* $p < 0,01$ , comparados ao grupo veículo (ANOVA one-way, seguido do teste de Tukey).

#### 4.2.4 Efeito do mentofurano sobre o pH do suco gástrico em modelo de ligadura de piloro

O mentofurano aumentou significativamente o pH do suco gástrico na dose de 50 mg/Kg ( $5,62 \pm 0,47$ ), não promoveu nenhuma alteração na dose de 100 mg/Kg ( $3,42 \pm 0,11$ ), assim como a carbenoxolona 250 mg/kg ( $4,30 \pm 0,51$ ), quando comparado ao veículo ( $3,26 \pm 0,16$ ). (Figura 8).

ALVES, N. M. Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

**Figura 8: Efeito do mentofurano e da carbenoxolona sobre o pH do suco gástrico no modelo de ligadura de piloro em ratos.**



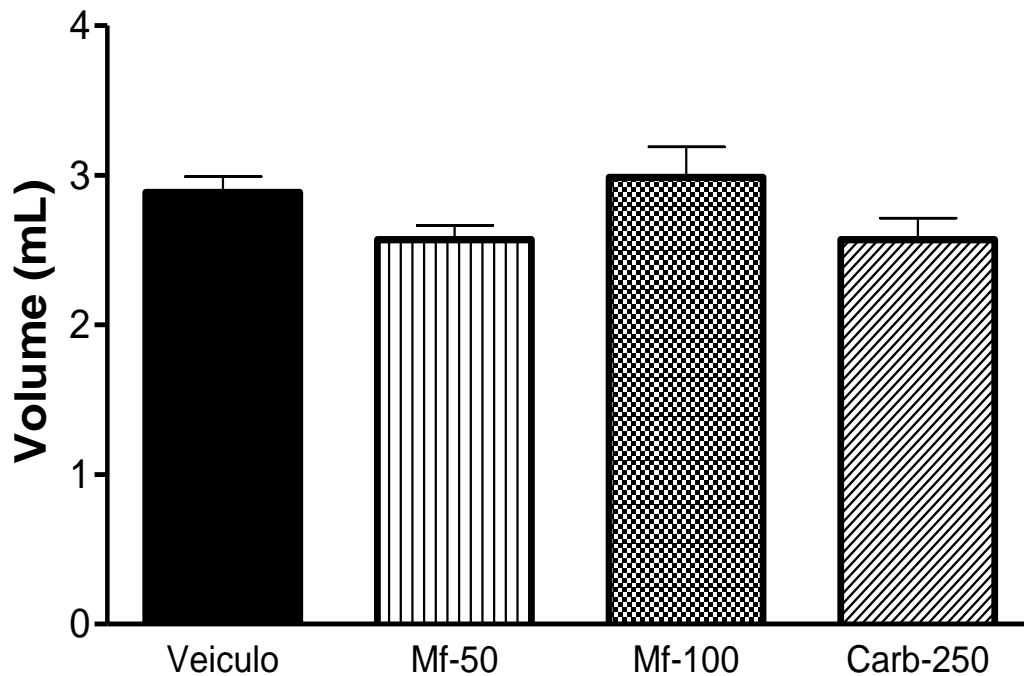
Os dados estão expressos como média  $\pm$  E.P.M., com \*\*\* $p < 0,001$ , comparado ao veículo e \*\* $p < 0,01$  quando se compara Mf-50 com Mf-100. (ANOVA one-way, seguido do teste de Tukey).

#### 4.2.5 Efeito do mentofurano sobre o volume do suco gástrico após realização do modelo de ligadura de piloro

O mentofurano não promoveu alteração significativa sobre o volume do suco gástrico nas doses avaliadas, 50 ( $2,57 \pm 0,94$ ) e 100 mg/Kg ( $2,98 \pm 0,20$ ), assim como a carbenoxolona ( $2,571 \pm 0,142$ ), quando comparado ao veículo ( $2,88 \pm 0,10$ ). (Figura 9).

ALVES, N. M. Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

**Figura 9: Efeito do mentofurano e da carbenoxolona sobre o volume do suco gástrico no modelo de ligadura de piloro em ratos.**



Os dados estão expressos como média  $\pm$  E.P.M., comparados ao grupo veículo (ANOVA one-way, seguido do teste de Tukey).

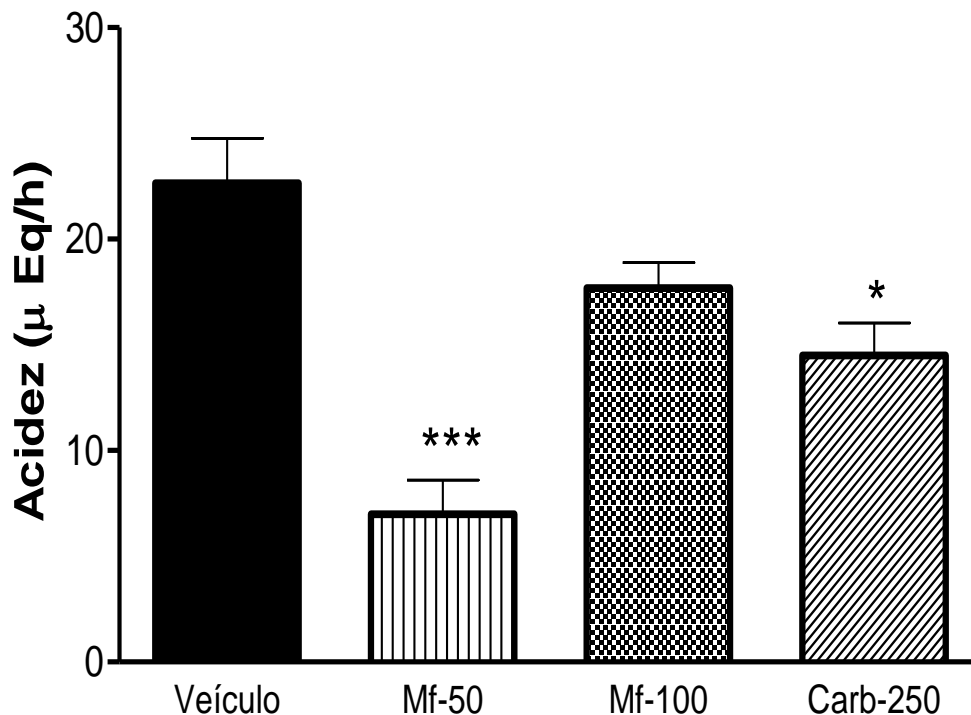
#### 4.2.6 Efeito do mentofurano sobre a acidez total do suco gástrico em modelo de ligadura de piloro

O mentofurano reduziu significativamente a acidez total do suco gástrico na dose de 50 mg/Kg ( $6,98 \pm 1,61$ ) a carbenoxolona também reduziu a acidez ( $14,5 \pm 1,53$ ). Contudo, na dose de 100 mg/Kg não promoveu nenhuma alteração ( $17,68 \pm 1,20$ ), quando comparado ao veículo ( $22,64 \pm 0,16$ ). (Figura 10).



ALVES, N. M. Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

**Figura 10: Efeito do mentofurano e da carbenoxolona na avaliação da acidez total do suco gástrico no modelo de ligadura de piloro em ratos.**



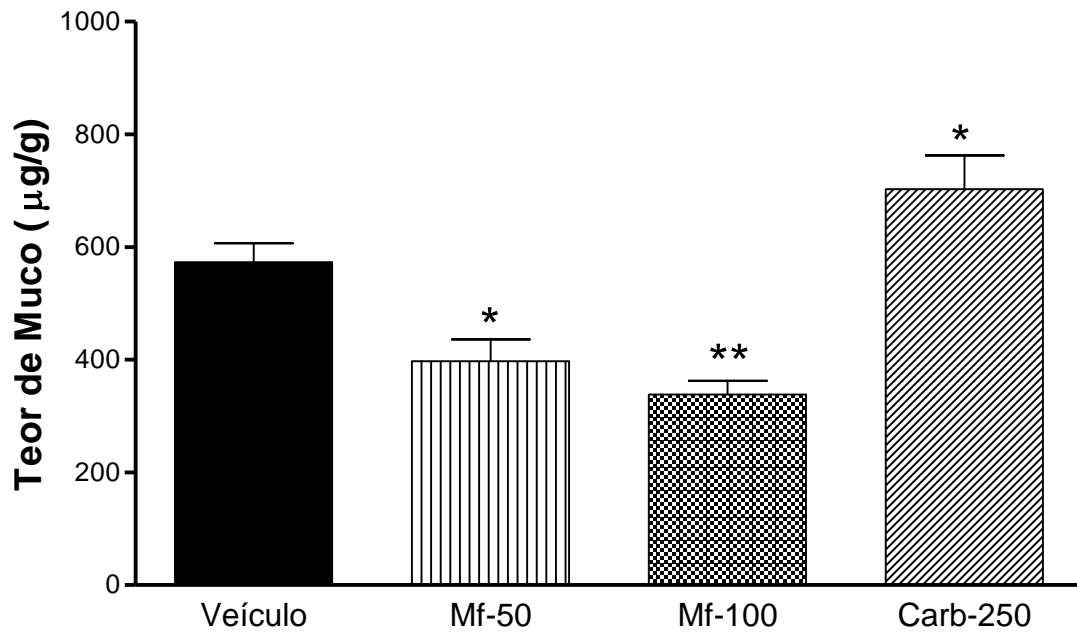
Os dados estão expressos como média  $\pm$  E.P.M., \* $p < 0,05$  e \*\*\* $p < 0,001$ , comparados ao grupo veículo (ANOVA one-way, seguido do teste de Tukey).

#### 4.2.7 Efeito do mentofurano sobre o conteúdo de muco na parede gástrica em modelo de ligadura de piloro

Houve uma diminuição significativa do conteúdo de muco aderido a parede gástrica, com as doses de 50 mg/Kg ( $397,10 \pm 8,97$ ) e 100 mg/Kg ( $338,20 \pm 24,37$ ), o teor de muco aumentou na presença da carbenoxolona ( $702,5 \pm 59,84$ ), quando comparado com o grupo veículo ( $573,10 \pm 33,51$ ) (Figura 11).

ALVES, N. M. Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

**Figura 11: Efeito do mentofurano e da carbenoxolona sobre conteúdo de muco da parede gástrica no modelo de ligadura de piloro em ratos.**



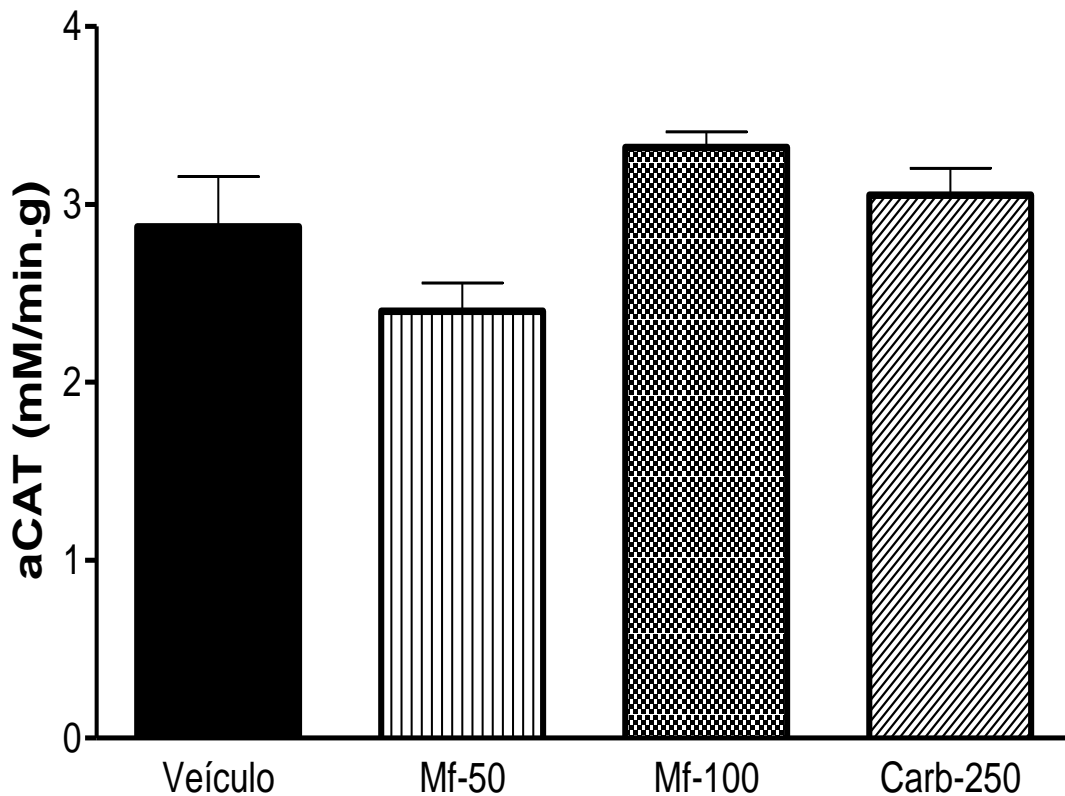
Os dados estão expressos como média  $\pm$  E.P.M., \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , comparados ao grupo veículo (ANOVA one way, seguido do teste de Tukey).

#### 4.2.8 Efeito do mentofurano sobre a atividade da catalase em modelo de ligadura de piloro

Não houve diferença significativa na atividade da catalase entre os grupos tratados com Mf-50 mg/kg ( $2,40 \pm 0,16$ ) e Mf-100 mg/kg:  $3,32 \pm 0,09$ ), assim como a carbenoxolona 250 mg/kg ( $3,05 \pm 0,15$ ), em relação ao grupo veículo ( $2,87 \pm 0,28$ ) (Figura 12).

ALVES, N. M. Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

**Figura 12: Efeito do mentofurano e da carbenoxolona sobre a atividade da catalase da parede gástrica no modelo de ligadura de piloro em ratos.**



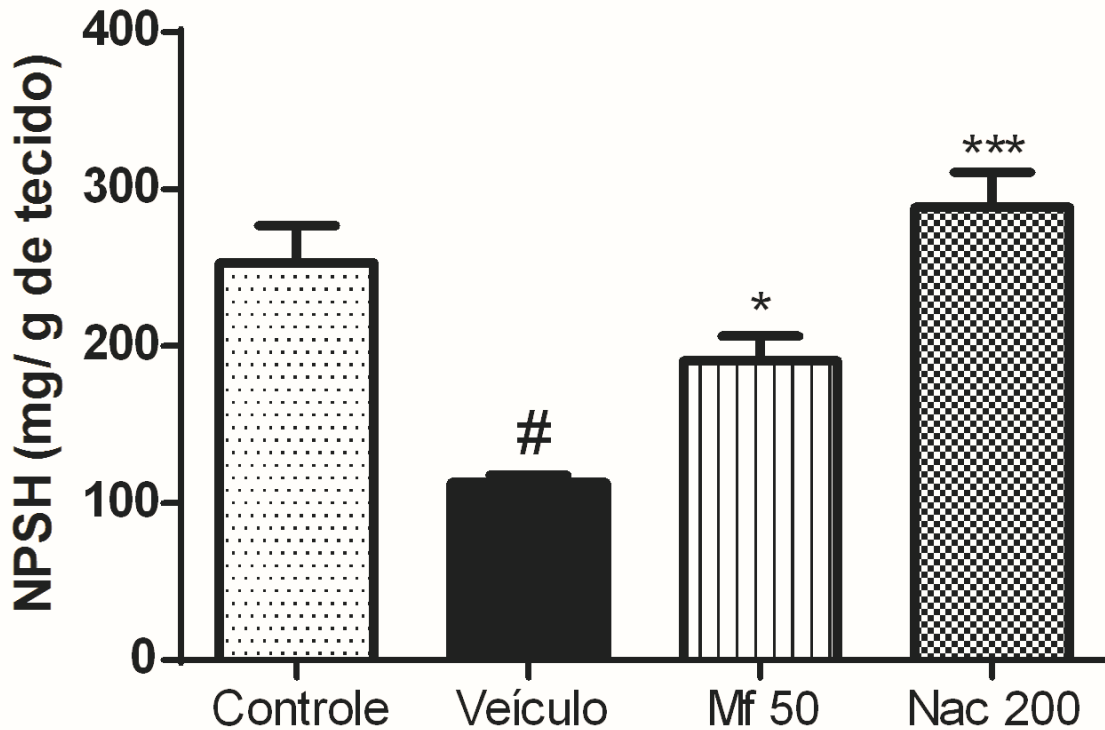
Os dados estão expressos como média  $\pm$  E.P.M. comparados ao grupo veículo (ANOVA one-way, seguido do teste de Tukey).

#### 4.2.9 Efeito do mentofurano sobre os níveis de NP-SH no estômagos de ratos em modelo de lesão gástrica induzida por etanol

A concentração de NP-SH na parede gástrica foi significativamente maior no grupo tratado com mentofurano 50 mg/Kg ( $190,6 \pm 15,7$ ), assim como o NAC 200 mg/kg ( $288,4 \pm 22,2$ ), quando comparado com o grupo veículo. Os níveis de NP-SH apresentaram-se significativamente diminuídos no grupo veículo ( $117,3 \pm 2,53$ ) em comparação ao grupo controle ( $251,1 \pm 10,2$ ) (Figura 13).

ALVES, N. M. Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

**Figura 13: Efeito do mentofurano e do NAC no modelo de lesão gástrica induzida por etanol em ratos, para a avaliação da quantidade de NPSH na parede gástrica.**



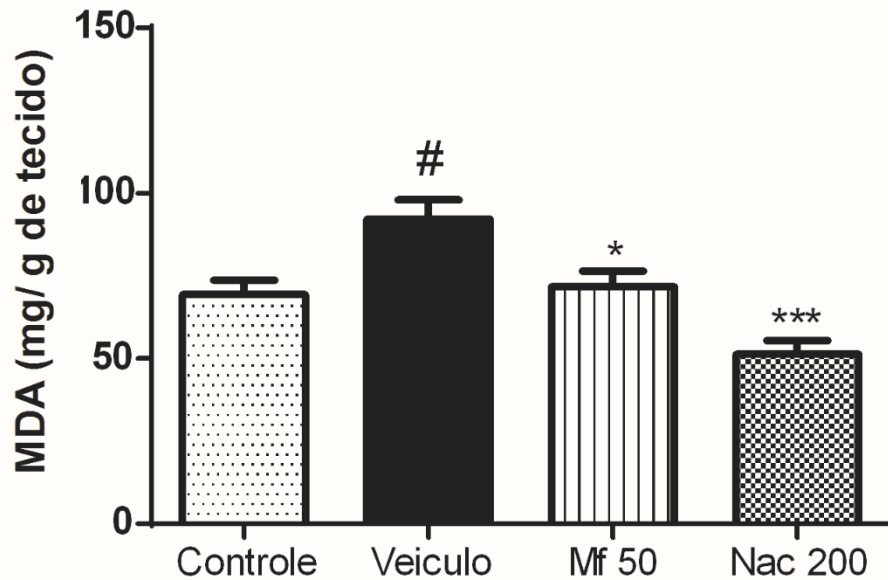
Os dados estão expressos como média  $\pm$  E.P.M., \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$  quando comparado ao veículo e # $p < 0,05$ , quando comparado ao controle (ANOVA one-way, seguido do teste de Tukey).

#### 4.2.10 Efeito do mentofurano sobre os níveis de MDA em estômagos de ratos no modelo de lesão gástrica induzida por etanol

Os níveis de MDA foram significativamente menores no grupo tratado com mentofurano na dose de 50 mg/kg ( $71,7 \pm 4,7$ ), assim como o NAC 200 mg/kg ( $55,36 \pm 2,08$ ), quando comparado com o grupo veículo. Contudo, os níveis de MDA aumentaram significativamente no grupo veículo ( $84,37 \pm 2,42$ ), quando comparado ao grupo controle ( $69,36 \pm 4,29$ ) (Figura 14).

ALVES, N. M. Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

**Figura 14: Efeito do mentofurano e do NAC no modelo de lesão gástrica induzida por etanol em ratos, para a avaliação dos níveis de MDA na mucosa gástrica.**



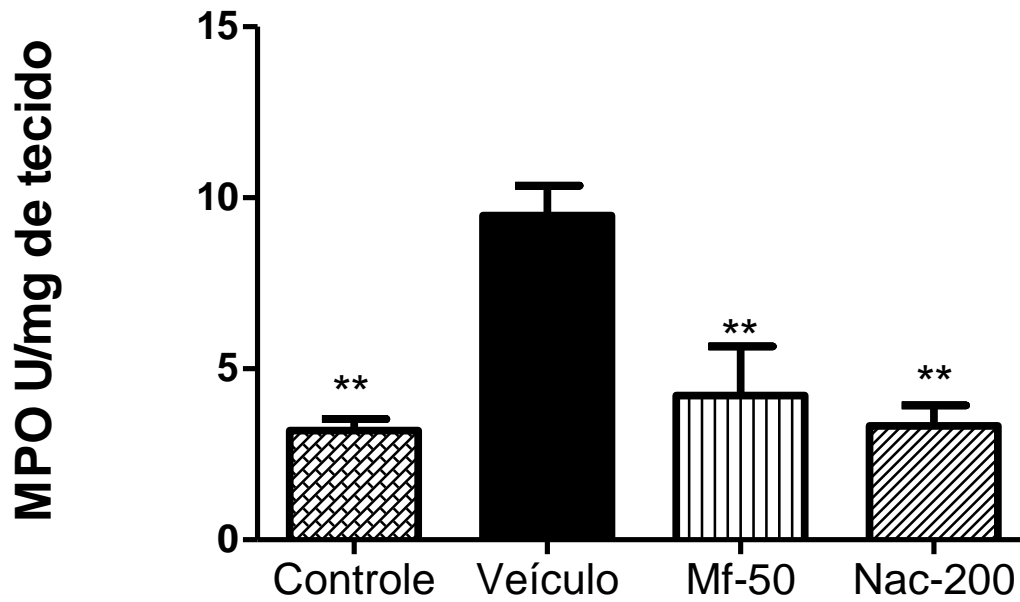
Os dados estão expressos como média  $\pm$  E.P.M., \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$ , quando comparados ao veículo e # $p < 0,05$  quando comparados ao controle (ANOVA one-way, seguido do teste de Tukey).

#### 4.2.11 Efeito do mentofurano sobre os níveis de MPO em estômagos de ratos no modelo de lesão gástrica induzida por etanol

O mentofurano reduziu os níveis de MPO significativamente na dose de 50 mg/Kg ( $4,22 \pm 1,43$ ), assim como o NAC 200 mg/kg ( $3,32 \pm 0,59$ ) quando comparado ao veículo. Os níveis de MPO foram significativamente aumentados no grupo veículo ( $9,48 \pm 0,87$ ), em comparação ao grupo controle ( $3,19 \pm 0,33$ ) (Figura 15).

ALVES, N. M. Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

**Figura 15: Efeito do mentofurano e do NAC no modelo de lesão gástrica induzida por etanol em ratos, para a avaliação dos níveis de MPO na mucosa gástrica.**



Os dados estão expressos como média  $\pm$  E.P.M.,  $**p < 0,01$ , quando comparados ao veículo (ANOVA one-way, seguido do teste de Tukey).

# DISCUSSION

---

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo investigou-se o efeito gastroprotetor do mentofurano em modelos de úlceras gástricas, sendo avaliada a toxicidade aguda, o efeito antiulcerogênico e a influência sobre a secreção gástrica para identificar os possíveis mecanismos de ação envolvidos nesta atividade. Os achados desta pesquisa mostraram que o mentofurano apresenta atividade gastroprotetora de forma semelhante a outros monoterpenos, sendo observada ausência de toxicidade, gastroproteção em úlceras gástricas induzidas por etanol, por isquemia e reperfusão e por indometacina. O mentofurano também apresentou atividade antissecretória, elevou os níveis de NPSH e reduziu os níveis de MDA e MPO na mucosa gástrica após lesão induzida por etanol.

As indústrias alimentícias, farmacêuticas e cosméticas têm atuado de forma cada vez mais rigorosa em relação à segurança na utilização de derivados de plantas medicinais, melhorando o padrão de qualidade dos produtos obtidos (JURISCHKA et al., 2012). Houve uma grande expansão no interesse da indústria por novas moléculas bioativas, principalmente, devido à necessidade ocasionada pelo surgimento de novas enfermidades (BERNAITIS et al., 2013).

Neste contexto, destacam-se os óleos essenciais que são uma mistura de compostos voláteis caracterizados por apresentarem sabor e odor intenso. Geralmente estão presentes em temperos, ervas aromáticas, frutas e flores (TROMBETTA et al., 2005; SHERRY et al., 2013). Dentre os produtos naturais promissores para a terapêutica e a indústria farmacêutica destacam-se os monoterpenos, que representam cerca de 90% dos constituintes dos óleos essenciais (OEs) e são obtidos de espécies vegetais aromáticas (BAKKALI et al., 2008).

Inicialmente foi realizado estudo de toxicidade aguda desse monoterpeno, uma vez que a avaliação de toxicidade é de fundamental importância para determinar a segurança na utilização de produtos naturais ou sintéticos, bem como as doses que podem ser administradas e possíveis efeitos adversos causados. Na avaliação da toxicidade aguda do mentofurano, os animais foram tratados com a dose de 2.000 mg/kg por via oral e avaliados durante o tempo de 14 dias. Não



**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

foram observadas alterações sugestivas de efeito tóxico no sistema respiratório, sistema locomotor, sistema nervoso central, somático e autônomo. Considerando sobrevivência de 100% dos animais tratados com a dose de 2.000 mg/kg, não foi possível estabelecer a Dose Letal média (DL50).

Os protocolos selecionados para a realização dos modelos experimentais da atividade gastroprotetora do mentofurano, envolvem diferentes agentes e mecanismos de ação. As lesões gástricas estão entre as principais enfermidades do trato gastrointestinal, e sua etiopatogenia está relacionada com um complexo processo multifatorial resultante de um desequilíbrio entre os fatores protetores e agressores da mucosa gástrica (POTRICH et al., 2010; AMARAL et al., 2013).

No modelo de lesão gástrica induzida por etanol, verificou-se extensas zonas hemorrágicas e áreas de necrose na mucosa gástrica dos animais do grupo controle indicativas da gastrototoxicidade do agente utilizado para a indução de úlceras gástricas. O mecanismo envolvido na ulcerogênese induzida por etanol está relacionado com alteração da homeostase celular, formação de EROs, redução da produção de muco e bicarbonato, danos no endotélio vascular, desordem na microcirculação e isquemia (AMIRSHAHROKHI; KHALILI, 2015; GOLBABAPOUR, 2013). A úlcera gástrica induzida por etanol também é capaz de promover aumento da peroxidação lipídica, induzir liberação de endotelinas e aumentara degranulação de mastócitos predominantemente na porção glandular do estômago (RUJJANAWATE et al., 2005).

O mentofurano reduziu significativamente a ulcerogênese provocada pelo etanol, mostrando que pode interferir em um ou mais mecanismos ativados pelo etanol na proteção da mucosa gástrica (WOLFE; SACHS, 2000; KALRA et al., 2011).

Diante desses resultados, foi realizado o protocolo para investigar a ação do mentofurano no modelo de lesão gástrica induzida por isquemia e reperfusão. Sabe-se que a perfusão da mucosa gástrica é um fator essencial na proteção da mucosa contra lesões. Diante disso, o principal objetivo desse modelo é investigar os danos acometidos à mucosa, após a compressão da artéria celíaca que promove a redução do fluxo sanguíneo gástrico (TANAKA et al., 2001).

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

Em decorrência da diminuição do fluxo sanguíneo, ocorre a redução do suprimento de oxigênio para o tecido acometido, promovendo a inibição da fosforilação oxidativa mitocondrial e a diminuição da produção e estoque de trifosfato de adenosina (ATP). Mesmo nessas condições, há uma manutenção do estoque de ATP, que será consumido e reduzido à difosfato de adenosina (ADP) e monofosfato de adenosina (AMP) (TANAKA et al., 2001).

A redução do ATP promoverá a falência da bomba de sódio/potássio ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase) e, em consequência disso, haverá um aumento no acúmulo de  $\text{Na}^+$  intracelular, culminando em edema celular. Além disso, durante a fase de isquemia ocorrerá acúmulo de hipoxantina e xantina oxidase (RIBEIRO; YOSHIDAW, 2005), e no momento em que há o restabelecimento da reperfusão, ocorre a oxidação da hipoxantina em xantina e dessa em ácido úrico, sendo o ânion superóxido ( $\text{O}_2^-$ ) um subproduto dessa reação.

O radical superóxido sofre posteriores reações, originando um radical hidroxila altamente tóxico (RIBEIRO et al., 2005; KRISHNA, 2013). A isquemia é capaz de induzir lesões gástricas predominantemente devido à excessiva formação de metabólitos de oxigênio reativo, a adesão de neutrófilos às células endoteliais e disfunção microvascular. (VIJAYAKUMAR et al., 2007).

Os resultados obtidos mostraram que o mentofurano reduziu a área de lesão no modelo de isquemia e reperfusão, esses foram semelhantes ao efeito com droga padrão, *N*-acetilcisteína (NAC), substância que é um potente sequestrador de radicais livres (KAWAI et al., 1994), o fato de o mentofurano apresentar efeito semelhante pode indicar que ele apresenta atividade antioxidante que protegeu a mucosa gástrica de lesões.

Este resultado corrobora com o estudo de OLIVEIRA et al., (2010) que, ao realizar este protocolo, constatou que o Carvacrol, também um monoterpeneo, reduziu significativamente a área de lesão provocada pela isquemia e reperfusão. Dentre os principais mecanismos de ação envolvidos na atividade gastroprotetora do Carvacrol neste estudo, destaca-se aumento de citoprotetores como muco e prostaglandina, abertura dos canais de potássio, restabelecimento de níveis de antioxidantes como NPSH e catalase.

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

Considerando a participação das prostaglandinas endógenas na gastroproteção e sabendo que os AINES reduzem os níveis das mesmas (HALTER et al., 2001), para avaliar o envolvimento das prostaglandinas no efeito do mentofurano foi utilizado o modelo de úlceras gástricas induzidas por indometacina. Os AINES são medicamentos rotineiramente utilizados em todo o mundo, porém, ocasionam diversos efeitos colaterais graves no TGI, que podem resultar em erosões, gastrite e hemorragia. Esses efeitos se dão através da inibição do sistema das enzimas ciclo-oxigenases (COX), culminando em uma queda acentuada nos níveis de prostaglandinas. Aliado a isto, os AINES também atuam de forma deletéria alterando negativamente de forma direta mecanismos defensivos da mucosa gástrica. Portanto, a exposição da mucosa gástrica aos AINES leva a várias alterações patológicas, dentre elas o surgimento de processo inflamatório e geração de EROs (BRZOZOWSKI et al., 2008; ZEREN et al., 2016).

As prostaglandinas (PG) são derivadas de ácidos graxos compostos por 20 carbonos e estão presentes em todos os tecidos e órgãos, onde são responsáveis por várias funções fisiológicas e patológicas. Podem ser originadas a partir de diferentes ácidos graxos essenciais, dentre eles o ácido araquidônico (AA). Exercem ação autócrina e parácrina através da interação com receptores de prostanoídes presentes nas membranas das células-alvo e são liberadas da célula produtora imediatamente após a síntese (DEY et al., 2006; CHIOU et al., 2005). A ação protetora das prostaglandinas, potencializa a barreira muco e bicarbonato, promovendo também estabilidade do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica e reduzindo o peristaltismo gástrico (FIORUCCI et al., 2002).

Os resultados obtidos mostraram que o mentofurano apresenta um efeito protetor da mucosa no modelo experimental de úlcera gástrica induzida por indometacina, sugerindo um possível envolvimento das prostaglandinas. Estudo realizado com o Mentol na dose de 50mg/kg desse monoterpeneo que é semelhante ao mentofurano, também reduziu significativamente lesões gástricas induzidas por indometacina, tendo como principais mecanismos o aumento dos níveis de prostaglandinas e estimulação dos canais de potássio (ROZZA et al., 2013).

Para avaliar possível envolvimento do mentofurano na secreção gástrica foi utilizado o modelo de ligadura de piloro, sendo avaliado o efeito desse monoterpeneo

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

na secreção ácida, uma vez que a redução da acidez estomacal é fator determinante na defesa da mucosa gástrica. O modelo de ligadura de piloro é realizado com a finalidade de causar um aumento do conteúdo gástrico por secreção ácida em decorrência da distensão provocada pelo aumento do volume gástrico devido à obstrução do piloro (LEWIS et al., 1991).

Esse bloqueio do estômago com o duodeno desencadeia mecanismos de secreção ácida pelo sistema vago-vagal, provocando mudanças na concentração e na produção dos fatores protetores como o muco e bicarbonato. A ligadura de piloro também induz a secreção do hormônio gastrina, que estimula as células parietais a secretar HCl, bem como é utilizado para avaliar a secreção de muco, um importante agente que atua fortalecendo a barreira protetora até mesmo contra EROs (BAGGIO et al., 2003). Além disso, a ligadura de piloro estimula a migração de neutrófilos na mucosa, indicando que essas células possivelmente estejam envolvidas nas lesões da mucosa gástrica, provavelmente pela liberação de radicais livres que causam a peroxidação lipídica e danos à membrana celular (RASTOGI; PATNAIK; DIKSHIT, 1998).

Os principais mecanismos que promovem o aumento da acidez do estômago, são as interações da histamina, gastrina e acetilcolina com seus receptores nas células parietais, ativando a bomba de prótons que é responsável pela secreção do íon  $H^+$  no lúmen gástrico (TAMURA et al., 2013). Neste estudo o mentofurano nas doses de 50 e 100 mg/kg, não alterou os valores médios do volume de suco gástrico, contudo, na dose de 50 mg/kg aumentou o pH e reduziu a acidez titulável quando comparado ao veículo.

Estes resultados sugerem que o mecanismo de proteção da mucosa pela substância em análise, não está relacionado com a redução do volume de secreção gástrica, porém promoveu alterações satisfatórias em outros parâmetros, como pH e acidez. O muco é um importante fator de proteção da mucosa, constituindo uma barreira semipermeável que reveste e confere proteção a maior parte da superfície do tecido endotelial do trato gastrintestinal (RIBEIRO et al., 2016). No presente estudo, observou-se uma redução do muco aderido a parede gástrica, porém não é possível afirmar que o mentofurano reduziria o muco total, uma vez que não foram realizados protocolos conclusivos para confirmar essa hipótese, sendo, portanto a dosagem de muco livre uma perspectiva para este trabalho.

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

O estresse oxidativo relaciona-se intimamente com a patogênese de várias enfermidades e postula-se que ele desempenha papel crucial no surgimento de lesões da mucosa gástrica induzida pelo etanol. Espécies reativas de oxigênio (EROs) promovem o estresse oxidativo, ocasionando efeitos deletérios e morte celular (TAMURA et al., 2013; SINGH et al., 2013).

A glutathiona (GSH) é um tripeptídeo composto de glutamato, glicina e cisteína. Sua atividade antioxidante é baseada em dois mecanismos básicos: a GSH pode diretamente realizar a varredura de radicais livres e pode funcionar como um substrato para a glutathiona peroxidase (GPX), eliminando peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos no citosol e mitocôndrias (KIMURA et al., 2001). A GSH (Glutathiona reduzida) atua reduzindo essas espécies reativas, oxidando-se para a forma GSSG (Glutathiona dissulfeto), neutralizando-as. O estresse oxidativo pode gerar depleção dos níveis de GSH e um acúmulo intracelular da forma oxidada devido a um desequilíbrio do consumo de GSH e produção de GSSG (PANNALA et al., 2013).

Nesse contexto, tornou-se pertinente avaliar a ação do mentofurano sobre o efeito produzido pelas EROs na ulcerogênese aguda induzida por etanol. Nossos resultados demonstram que o etanol promoveu depleção do NP-SH na mucosa -. A administração de NAC (200 mg/kg, v.o.) foi efetiva em restabelecer os níveis de GSHNP no estômago. De forma semelhante, o tratamento com o mentofurano (50 mg/kg, v.o.) também foi capaz de restabelecer, de maneira significativa, os níveis de NPSH na mucosa gástrica, reduzidos após a administração do etanol absoluto. Portanto, sugere-se que um dos mecanismos responsáveis pela ação gastroprotetora do mentofurano na lesão induzida por etanol seja a manutenção de níveis elevados de NPSH na mucosa gástrica. Estes resultados estão em harmonia com estudo de SANTOS et al., (2004) que constataram o reestabelecimento de GSH após tratamento com o monoterpene Cineol em modelo de lesão gástrica induzida por etanol, utilizando modelo de dosagem (ELLMAN., 1959) semelhante ao realizado neste estudo.

A catalase (CAT) é uma enzima comum encontrada em quase todos os organismos vivos, que possui função antioxidante relacionada com a manutenção da integridade gástrica, visto que ela atua acelerando a degradação do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em água e oxigênio (SHIN et al., 2013). Neste estudo o tratamento com mentofurano não

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

produziu alterações na atividade da CAT, o que pode indicar que a atividade antioxidante dessa substância não envolve a via da catalase.

Diante dos resultados que comprovaram a participação dos grupos sulfidrílicos não protéicos na gastroproteção, foi avaliado o efeito do mentofurano sobre a peroxidação lipídica promovida pela lesão gástrica induzida por etanol através da quantificação de malondialdeído (MDA). Esse composto orgânico é originado da degradação dos lipídeos poli-insaturados, e é sintetizado durante a peroxidação lipídica (RAHIM et al., 2014). O MDA é portanto, um marcador bastante usado na medição dos danos oxidativos que resultam da interação dos radicais livres com os lipídeos (BUKOWCZAN et al., 2015). Em nossos resultados o mentofurano promoveu uma redução nos níveis de MDA, sugerindo um possível envolvimento deste monoterpeno por via antioxidante, reduzindo os níveis de peroxidação lipídica. Estudo já realizado anteriormente reforça ainda mais esta hipótese, pois monoterpeno Thymoquinone também reduziu significativamente os níveis de MDA após modelo de úlcera gástrica induzida por etanol (ARSLAN et al., 2005).

A determinação da atividade da MPO pode ser utilizada como um parâmetro que avalia a resposta inflamatória mediada por neutrófilos em uma variedade de estados clínicos e experimentais (DEVI et al., 2007). A MPO pode ser liberada após a ativação dos leucócitos, nos fagossomos ou no espaço extracelular e, quando liberada, a MPO pode reagir com o peróxido de hidrogênio formado pela NADPH oxidase e aumentar o potencial tóxico desse oxidante (BENSALEM et al., 2014). Portanto, a menor atividade da MPO encontrada no grupo tratado com mentofurano em modelo de ulcerogênese induzida por etanol, indica redução do infiltrado neutrofílico, e aponta para uma relevante atividade anti-inflamatória gástrica, a qual parece contribuir de forma importante para o efeito gastroprotetor promovido por esse monoterpeno.

A descoberta da atividade gastroprotetora e antissecretória do mentofurano são inéditas. Este monoterpeno apresentou um possível envolvimento no sistema antioxidante, por manter elevados os níveis de grupos sulfidrílicos não proteicos (NPSH), reduzir a peroxidação lipídica, e indicou ainda atividade anti-inflamatória na parede gástrica nos modelos experimentais de indução de úlcera. Este trabalho abre as portas para futuros estudos mais aprofundados desta e outras atividades biológicas do mentofurano.

CONCLUSÕES

---

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

## **6 CONCLUSÕES**

Os resultados alcançados com o estudo da atividade gastroprotetora mostraram que o mentofurano:

- Não apresentou toxicidade aguda no modelo avaliado (OECD);
- Possui ação antiulcerogênica em modelos de lesões gástricas induzidas por etanol em camundongos e nos modelos de lesões gástricas induzidas por isquemia-reperfusão e por indometacina em ratos;
- Reduziu a acidez e aumentou o pH do estômago;
- A ação protetora da mucosa gástrica mediada pelo mentofurano envolve a diminuição da peroxidação lipídica;
- Promoveu o restabelecimento de sistemas antioxidantes que se apresentavam alterados após a indução das lesões gástricas com etanol;
- Reduziu a infiltração de neutrófilos em estômagos submetidos à lesão gástrica induzida por etanol, indicando que é capaz de melhorar o processo inflamatório.



PERSPECTIVAS

---

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

## **7 PERSPECTIVAS**

Após os resultados evidenciados nos modelos utilizados com o mentofurano, faz-se necessário a realização de protocolos experimentais complementares para garantir um maior embasamento do estudo, quais sejam:

- Investigar a atividade cicatrizante do mentofurano em modelo crônico de lesão gástrica induzida por ácido acético em ratos;
- Investigação do envolvimento da participação da via das prostaglandinas ;
- Avaliar o possível envolvimento dos canais de potássio sensíveis ao ATP (KTP) e do óxido nítrico na gastroproteção do mentofurano;

# REFERÊNCIAS

---

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

## REFERÊNCIAS

ABDELWAHAB, S. I.; TAHA, M. M. E.; ABDULLA, M. A.; NORDIN, N.; HADI, A. H. A.; MOHAN, S.; JAYAPALAN, J. J.; HASHIM, O. H. Gastroprotective mechanism of *Bauhinia thonningii* Schum. **Journal of ethnopharmacology**, v. 148, n. 1, p. 277-286, 2013.

AGBOR, G. A.; VINSON, J. A.; OBEN, J. E.; NGOGANG, J. Y. In vitro antioxidant activity of three Piper species. **Journal of Herbal Pharmacotherapy**, v. 7, n. 2, p. 49-64, 2008.

AHMADI, A.; EBRAHIMZADEH, M. A.; AHMAD-ASHRAFI, S.; KARAMI, M.; MAHDAVI, M. R.; SARAVI, S. S. Hepato protective, antinociceptive and antioxidant activities of cimetidine, ranitidine and famotidine as histamine H2 receptor antagonists. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 25, p. 72-79, 2010.

AL BATRAN, R.; AL-BAYATY, F.; ABDULLA, M. A.; AL-OBAIDI, M. M.; HAJREZAEI, M.; HASSANDARVISH, P.; FOUAD, M.; GOLBABAPOUR, S.; TALAEE, S. Gastroprotective effects of *Corchorus olitorius* leaf extract against ethanol-induced gastric mucosal hemorrhagic lesions in rats. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 28, p. 1321-1329, 2013.

ALMEIDA, S. E. S.; FILHO, C. V.; NIERO, R.; CLASEN, B.K.; MARTINS, O. D. T. Pharmacological mechanisms underlying the anti-ulcer activity of methanol extract and canthin-6-one of *Simaba ferruginea* A. St-Hil. in animal models. **Journal of ethnopharmacology**, v. 134, n. 3, p. 630-636, 2011.

AMARAL, G. P.; CARVALHO, N. R.; BARCELOS, R. P.; DOBRACHINSKI, F.; PORTELLA, R. D. E. L.; SILVA, M. H.; LUGOKENSKI, T. H.; DIAS, G. R.; DA LUZ, S. C.; BOLIGON, A. A.; ATHAYDE, M. L.; VILLETTI, M. A.; ANTUNES, S. F. A.; FACHINETTO, R. Protective action of ethanolic extract of *Rosmarinus officinalis* L. in gastric ulcer prevention induced by ethanol in rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 55, p. 48-55, 2013.

AMIRSHAHROKHI, K.; KHALILI A.-R. The effect of thalidomide on ethanol-induced gastric mucosal damage in mice: Involvement of inflammatory cytokines and nitric oxide. **Chemico-Biological Interactions**, v. 225, p. 63-69, 2015.

ARSLAN, S. O.; GELIR, T. E.; ARMUTCU, F.; COSKUN, O.; GUREL, A.; SAYAN, H.; CELIK, I. L. The protective effect of thymoquinone on ethanol-induced acute gastric damage in the rat. **Nutrition Research**, v. 25, n. 7, p. 673-680, 2005.

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

ARUN, M.; ASHA, V. V. Gastroprotective effect of *Dodonaeaviscosa* on various experimental ulcer models. **Journal of ethnopharmacology**, v. 118, n. 3, p. 460-465, 2008.

AWAAD, A. S.; EL-MELIGY, R. M.; SOLIMAN, G. A. Natural products in treatment of ulcerative colitis and peptic ulcer. **Journal of Saudi Chemical Society**. v. 17, p. 101–124, 2013.

AZPIROZ, F.; FEINLE-BISSET, C.; GRUNDY, D.; TACK, J. Gastric sensitivity and reflexes: basic mechanisms underlying clinical problems. **Journal of gastroenterology**, v. 49, n. 2, p. 206–218, 2014.

BAGGIO, C. H.; FREITAS, C. S.; RIECK, L.; MARQUES, M. C. A. Gastroprotective effects of a crude extract of *Baccharisillinita*DC in rats. **Pharmacological Research**, v. 47, p. 93-98, 2003.

BAKKALI, F.; AVERBECH, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008.

BARROS, I.M.C. **Contribuição ao Estudo Químico e Biológico de *Hancorniaspiciosa* Gomes. (Apocynaceae)**. 2008. 194p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2008.

BEHRMAN, S. W. Management of complicated peptic ulcer disease. **Archives of surgery**, v. 140, n. 2, p. 201-208, 2005.

BENSALEM, S. S. Inhibition of myeloperoxidase activity by the alkaloids of *Peganumharmala* L. (Zygophyllaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v.154, p. 361-369, 2014.

BERNAITIS, L.; SHOBHA, K. L.; ASHOK, M.; SHENOY, R. P.; MATHEW, J.; KHAN, D. M. Comparative evaluation of the antimicrobial activity of ethanol extract of *taxusbaccata*, *phyllanthusdebilis*, *plectranthusamboinicus* against multi drug resistant bactéria. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v.4, p.3147-3150, 2013.

BITZIOU, E.; PATEL, B. A. Simultaneous detection of gastric acid and histamine release to unravel the regulation of acid secretion from the guinea pig stomach. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 303, p. G396-G403, 2012.

BLEVINS, J. E.; HO, J. M. Role of oxytocin signaling in the regulation of body weight. **Reviews in endocrine and metabolic disorders**, v. 14, n. 4, p. 311–329, 2013.

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

BORER, J. S.; SIMON, L. S. Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance. **Arthritis Research & Therapy**, v. 7, n. p.1, 2005.

BORRELLI, F.; TAVARES, I. A. Effect of nimesulide on gastric acid secretion in the mouse stomach in vitro. **Life sciences**, v. 72, n. 8, p. 885-896, 2003.

BRADLEY, P. P.; PRIEBAT, D.A.; CHRISTENSEN, R.D.; ROTHSTEIN, G. Measurement of cutaneous inflammation: Estimation of neutrophil content with an enzyme marker. **J. Invest. Dermatol.** v. 78, p. 206-209, 1982.

BRZOZOWSKI, T., KONTUREK, P. C., PAJDO, R., PTAK-BELOWSKA, A., KWIECIEN, S., PAWLIK, M., PAWLIK, W. W. Physiological mediators in nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced impairment of gastric mucosal defense and adaptation. Focus on nitric oxide and lipoxins. **Journal Physiol Pharmacol**, v. 59, n. 2, p. 89-102, 2008.

BUKOWCZAN, J., WARZECHA, Z.; CERANOWICZ, P., KUŚNIERZ-CABALA, B.; TOMASZEWSKA, R., DEMBINSKI, A. Pretreatment with obestatin reduces the severity of ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis in rats. **European journal of pharmacology**, v. 760, p. 113-121, 2015.

CALDAS, R. G. F.; COSTA, A. I. M.; SILVA, R. J. B., NOBREGA, R. F.; RODRIGUES, G. F.; COSTA, M. J.; VANDERLEY, A. G. Germana Freire Rocha et al. Antiulcerogenic activity of the essential oil of *Hyptismartiusii* Benth.(Lamiaceae). **Journal of ethnopharmacology**, v. 137, n. 1, p. 886-892, 2011.

CAMARGO, S. B.; VASCONCELOS, D. F. S. A. Atividades biológicas de Linalol: conceitos atuais e possibilidades futuras deste monoterpeno. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v.13, n.3, p.381-387, 2015.

CAMPBELL, L. The mouth, stomach and intestines. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 13, n. 2, p. 56-58, 2012.

CHEW, C. S. Cholecystokinin, cabachol, gastrin, histamine, and forskolin increase (Ca<sup>2+</sup>) in gastric. **American Journal of Physiology**, v. 250, p. 814-823, 1987.

CHIOU, S. K., TANIGAWA, T., AKAHOSHI, T., ABDELKARIM, B., JONES, M. K., TARNAWSKI, A. S. Survivin: a novel target for indomethacin-induced gastric injury. **Gastroenterology**, v. 128, n. 1, p. 63-73, 2005.

CHUAH, S. K.; TSAY, F. W.; HSU, P. I.; WU, D. C. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, p. 3971-3975, 2011.

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

COSTA, M.; BROOKES, S. J. H; HENNIG , G. W. Anatomy and physiology of the Enteric Nervous System. **Gut**, v. 47, p.15-19; 2000.

CUI, R.; ZHOU, L. Helicobacter pylori infection: an overview in 2013, focus on therapy. **Chinese Medical Journal**, v. 127, n. 3, p. 568-573, 2013.

DEFONESKA, A.; KAUNITZ, J. D. Gastroduodenal mucosal defense. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 26, n. 6, p. 604-610, 2010.

DEVAULT, K. R.; TALLEY, N. J. Insights into the future of gastric acid suppression. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**. v. 6, p. 524–532, 2009.

DEVI, R.S.; NARAYAN, S.; VANI, G.; DEVI, C.S.S. Gastroprotective effect of *Terminalia arjunabark* on diclofenac sodium induced gastric ulcer. **Chemico-Biological Interactions**, v.167, N.1, p. 71 -83, 2007.

DEY, I.; LEJEUNE, M.; CHADEE, K. Prostaglandin E2 receptor distribution and function in the gastrintetinal tract. **British Journal of Pharmacology**. v. 149, p.611-623, 2006.

Du, D., Ma, X., Zhang, J., Zhang, Y., Zhou, X., Li, Y. Cellular and molecular mechanisms of 17 $\beta$ -estradiol postconditioning protection against gastric mucosal injury induced by ischemia/reperfusion in rats. **Life sciences**, v. 86, n. 1, p. 30-38, 2010.

EL-KOMY, M. M.; MOUAFI, F. E. Mitigating effect of *Avicenna marina* on indomethacin induced gastric ulcer in male albino rats. **Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 3, n. 2, p. 155-163, 2016.

ELLMAN, G. L. Tissue sufhydryl groups. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 82, n. 1, p. 70-77, 1959

FENDRICK, A. M.; PAN, D. E.; JOHNSON, G. E. OTC analgesics and drug interactions: clinical implications. **Osteopathic medicine and primary care**, v. 2, n. 1, p. 1-7, 2008.

FRIIS–HANSEN, L.; RIENECK, K.; NILSSON, H.; WADSTRÖM, T.; REHFELD, J. F. Gastric Inflammation, Metaplasia, and Tumor Development in Gastrin–Deficient Mice. **Gastroenterology**, v. 131, p. 246–258, 2006.

GELBERG, H. B. Comparative Anatomy, Physiology, and Mechanisms of Disease Production of the Esophagus, Stomach, and Small Intestine. **Toxicologic Pathology**, v. 42, n. 1, p. 54-66, 2014.

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

GRUNDY, D.; Al-Chaer, E. D., AZIZ, Q.; COLLINS, S. M., Ke, M.; TACHÉ, Y.; Wood, J. D. Fundamentals of neurogastroenterology, basic science. **Gastroenterology**, v.130, n. 5, P. 1391-1411, 2006.

HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants-quo vadis? **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 32, n. 3, p. 125-130, 2011.

HARVEY, A. L.; EDRADA, E. R.; Quinn, R. J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. **Nature reviews Drug discovery**, v. 14, N. 2, p. 111-129, 2015.

HARVEY, A. Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products. **Drug discovery today**, v. 5, n. 7, p. 294-300, 2000.

HILLS, J. M.; AARONSON, P. I. The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle: an analysis using patch clamp electrophysiology and isolated tissue pharmacology in rabbit and guinea pig. **Gastroenterology**, v. 101, n. 1, p. 55–65, 1991.

HOLZ, R.; BITTNER, M. A.; PEPPERS, S. C.; SENTER, R. A.; EBERHARD, D. MgATP-independent and MgATP-dependent exocytosis. Evidence that MgATP primes adrenal chromaffin cells to undergo exocytosis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 264, n. 10, p. 5412-5419, 1989.

ISACKSON, H.; ASHLEY, C. C. Secretory functions of the gastrointestinal tract. **Surgery (Oxford)**, v. 32, n. 8, p. 396–403, 2014.

JAIN, K. S.; SHAH, A. K.; BARIWAL, J.; SHELKE, S. M.; KALE, A. P.; JAGTAPS, J. R.; BHOSALE, A. V. Recent advances in proton pump inhibitors and management of acid-peptic disorders. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 1181-1205, 2007.

JURISCHKA, C., STOLLBERG, C.; SMIESZEK, M. A. P.; KAY, A.P.; GERATH, H. Isolation of Highly Pure Substances from Essential Oils: Efficiency Improvement by Combination of Different Thermal Separation Processes. **Chemie-Ingenieur-Technik**, v. 84, p. 1350 -1350, 2012.

JYH-MING, L.; YI-CHIA, L.; MING-SHIANG, W. Quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection – Authors' reply. **The Lancet**, v. 381, p. 1459-1460, 2013.

KAJIMURA, M.; REUBEN, M. A.; SACHS, G. The muscarinic receptor gene expressed in rabbit parietal cells is the m3 subtype. **Gastroenterology**, v.103, p. 870–875, 1992.



**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

KALRA, P.; SHARMA, S.; SUMAN; KUMAR, S. Antiulcer effect of the methanolic extract of *Tamarindusindica* seeds in different experimental models. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 3, p. 236-241, 2011.

KAMATAKI, T., FUJIEDA, M., KIYOTANI, K., IWANO, S., KUNITOH H. Genetic polymorphism of CYP2A6 as one of the potential determinants of tobacco -related cancer risk. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 338, n. 1, p. 306 – 310.

KAWAI, T. A. K., Joh, T. A. K T., IWATA, F., ITOH, M. A. Gastric epithelial damage induced by local ischemia–reperfusion with or without exogenous acid. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 266, n. 2, p. G263-G270, 1994.

KIMURA, M.; GOTO, S.; IHARA, Y.; WADA, A., YAHIRO, K., NIIDOME, T.; KONDO, T. Impairment of glutathione metabolism in human gastric epithelial cell treated with vacuolating cytotoxin from *Helicobacter pylori*. **Journal of Pathology and microbiology**, v. 31, p. 29 – 36, 2001.

KONTUREK, S. J.; KONTUREK, P. C.; BRZOZOWISKI, T.; PAWLIK, W. W. From nerves and hormones to bacteria in the stomach; Nobel prize for achievements in gastrology during last century. **Journal of physiology and pharmacology**. v. 56, n. 4, p. 507-530, 2005.

LAINE, L.; TAKEUCHI, K.; TARNAWSKI, A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. **Gastroenterology**, v. 135, n. 1, p. 41-60, 2008.

LALOO, D.; PRASAD, S.K.; KRISHNAMURTHY, S.; HEMALATHA, S. Gastroprotective activity of ethanolic root extract of *Potentilla fulgens* Wall Hook. **Journal of ethnopharmacology**, v. 146, n. 2, p. 505-514, 2013.

LEWIS, D.A.; HANSON, P.J. Anti-Ulcer Drugs of Plant Origin In: G. P. Ellis; G. B. West. **Progress in Medicinal Chemistry**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, v. 28, p. 201-231, 1991.

LINSCHER, W. G.; RAHEJA, K. L. Effects of somatostatin on gastric acid secretion and on lipid and carbohydrate metabolism in the rat. **British Journal of Pharmacology**, v. 64, n. 2, p. 311-314 1978.

LOPES, D.; NUNES, C.; MARTINS, M. C.L.; SARMENTO, B. R. Eradication of *Helicobacter pylori*: past, present and future. **Journal of Controlled Release**, v. 189, p. 169-186, 2014.

LUNDGREN, O. Sympathetic input into the enteric nervous system. **Gut**, v.47, p. 33-35, 2000.

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

MAHADEVAN, V. Anatomy of the stomach. **Surgery (Oxford)**, v. 32, n. 11, p. 571-574, 2014.

MISHRA, V.; AGRAWAL, M., ONASANWO.; S. A., MADHUR, G., RASTOGI, P., PANDEY, H. P., NARENDER, T. Anti-secretory and cyto-protective effects of chebulinic acid isolated from the fruits of *Terminalia chebula* on gastric ulcers. **Phytomedicine**, v. 20, n. 6, p. 506-511, 2013.

MOFLEH, I. A. Spices, herbal xenobiotics and the stomach: Friends or foes?. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 22, p. 2710-2719, 2010.

MOHITE, M.; PRAMOD, H. J.; YADAV, A. V.; RAJE, V. N.; WADKAR, G. H. Evaluation of antiulcer activity of aqueous extract of *Borassus flabellifer* (Linn.) fruits. **Journal of Pharmacy Research**, v. 5, n. 7, 2012.

MUNARI, C. C.; ALVES, J.M.; BASTOS, J.K.; TAVARES, D. C. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic potential of *Baccharis dracunculifolia* extract on V79 cells by the comet assay. **Journal of Applied Toxicology**, v. 30, n. 1, p. 22-28, 2010.

MUSUMBA, C.; PRITCHARD, D.; PIRMOHAMED, M. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 30, n. 6, p. 517-531, 2009.

NAGANO, H.; SANAI, H.; MURAOKA, M.; TAKAGI, K. Efficacy of lafutidine, a histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, for taxane-induced peripheral neuropathy in patients with gynecological malignancies. **Gynecologic Oncology**, v. 127, n. 1, p. 172-174, 2012.

NAKAMURA, E.; HASUMURA, M.; SAN GABRIEL, A.; UNEYAMA, H.; TORII, K. M1714 Functional Role of Calcium-Sensing Receptor on Somatostatin Release From Rat Gastric Mucosa. **Gastroenterology**, v. 138, n. 5, p. S-404-S-404, 2010.

O'CONNOR, A.; MOLINA-INFANTE, J.; GISBERT, J. P.; O'MORAIN, C. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. **Helicobacter**, v. 18, n. 1, p. 58-65, 2013.

PANNALA, V. R.; BAZIL, J. N.; CAMARA, A. K.; DASH, R. K. A biophysically based mathematical model for the catalytic mechanism of glutathione reductase. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 65, p. 1385-1397, 2013.

PETROVSKA, B. B. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy reviews**, v. 6, n. 11, p. 1-5, 2012.

POTRICH, F. B.; ALLEMAND, A.; SILVA, L. M.; SANTOS, A. C.; BAGGIO, C. H.; FREITAS, C. S.; MENDES, D. A.; ANDRE, E.; WERNER, M. F.; MARQUES, M. C. Antiulcerogenic activity of hydroalcoholic extract of *Achillea millefolium* L.:

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

involvement of the antioxidant system. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 130, n. 1, p. 85-92, 2010.

RASTOGI, L.; PATNAIK, G. K.; DIKSHIT, M. Free radicals and antioxidant status following pylorus ligation induced gastric mucosal injury in rats. **Pharmacological Research**, v. 38, n. 2, p. 125-132, 1998.

REGNER, G. G.; GIANESIN, J.; Borowsk, R. G.; SILVEIRA, F.; SEMEDO, J. G.; FERRAZ, A. D. B.; WILLAND, E. VON, P. G.; ALGAYER, M.; PICADA, J. N.; PEREIRA, P.; Toxicological evaluation of *Pterocaulon polystachyum* extract: A medicinal plant with antifungal activity. **Environmental toxicology and pharmacology**, v. 31, n. 1, p. 242-249, 2011.

RIBEIRO, A. R. S.; DINIZ, P. B.; PINHEIRO, M. S.; ALBUQUERQUE, R. L.; THOMAZZI, S. M. Gastroprotective effects of thymol on acute and chronic ulcers in rats: The role of prostaglandins, ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels, and gastric mucus secretion. **Chemico-biological interactions**, v. 244, p. 121-128, 2016.

RIBEIRO, M. E.; YOSHIDA, W. B. Reperfusion injury after intestinal ischemia: pathophysiology and experimental models. **Brazilian Vascular Journal**. v. 4, p. 183-194, 2005.

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

ROZZA, A. L.; HIRUMA-LIMA, C. A.; TAKAHIRA, R. K.; PADOVANI, C. R.; PELLIZZON, C. H. Effect of menthol in experimentally induced ulcers: Pathways of gastroprotection. **Chemico-biological interactions**, v. 206, n. 2, p. 272-278, 2013.

RUJJANAWATE, C.; KANJANAPOTHI, D.; AMORNLERDPISON, D.; POJANAGAROON, S. Anti-gastric ulcer effect of *Kaempferiaparviflora*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 102, n. 1, p. 120-122, 2005.

SACHS, G.; SHIN, J. M., VAGIN, O., LAMBRECHT, N.; YAKUBOV, I.; MUNSON, K. The Gastric H,K ATPase as a Drug Target: Past, Present, and Future. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v.41, n. 2, p.226–242, 2010.

SAIRAM, K.; PRIYAMBADA, S.; ARYYA, N.C.; GOEL, R. K. Gastroduodenal ulcer protective activity of *Asparagus racemosus*: an experimental, biochemical and histological study. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 86, n. 1, p. 1-10, 2003.

SANTOS, F. A.; SILVA, R. M.; CAMPOS, A.R.; DE ARAÚJO, R. P.; LIMA, J. R. C.; RAO, V. S. 1,8-cineole (eucalyptol), a monoterpene oxide attenuates the colonic

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

damage in rats on acute TNBS-colitis. **Food and chemical toxicology**, v. 42, n. 4, p. 579-584, 2004.

SASSELLI, V.; PACHNIS, V.; BURNS, A. J. The enteric nervous system. **Developmental biology**, v. 366, n. 1, p. 64-73, 2012.

SEDLAK, J; LINDSAY, R. H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydrylgroups in tissue with Ellman'sreagent. **Anal. Biochem**, v. 25, p. 192-205, 1968.

SEN, S.; ASOKKUMAR, K.; UMAMAHESWARI , M.; SIVASHANMUGAM, A.; SUBHADRADEVI V. Antiulcerogenic effect of gallic acid in rats and its effect on oxidant and antioxidant parameters in stomach tissue. **Indian journal of pharmaceutical sciences**, v. 75, n. 2, p. 149, 2013.

SHAY, H.; KOMAROV, S. A.; FELS, S. S.; MERANZE, D.; GRUENSTEIN, M.; SIPILET, H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in rat. **Gastroenterology**, v. 5, p. 43-61, 1945.

SHERIDAN, C. Recasting natural product research. **Nature biotechnology**, v. 30, n.30, p. 385-387, 2012.

SHERRY, M.; CHARCOSSET, C.; FESSI, H.; GREIGE-GERGES, H. Essential oils encapsulated in liposomes: a review. **Journal of liposome research**, v.23, n.4, p.268-275, 2013.

SHIN, J. M.; MUNSON, K.; VAGIN, O.; SACHS, G. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. **PflügersArchiv European Journal of Physiology**, v. 457, n. 3, p. 609-622, 2009.

SINGH, V. K.; MISHRA, V.; TIWARI, S.; KHALIQ, T.; BARTHWAL, M. K.; PANDEY, H. P.; NARENDER, T. Anti-secretory and cyto-protective effects of peganine hydrochloride isolated from the seeds of Peganumharmala on gastric ulcers. **Phytomedicine**, v. 20, n. 13, p. 1180-1185, 2013.

SMOLKA, A. J.; BACKERT, S. How Helicobacter pylori infection controls gastric acid secretion. **Journal of Gastroenterology**, v. 47, n.6, p. 609-618, 2012.

SONG, P.; GROOS, S.; RIEDERER, B.; FENG, Z.; KRABBENHÖFT, A.; SMOLKA, A.; SEIDLER, U. KCNQ1 is the luminal K<sup>+</sup> recycling channel during stimulation of gastric acid secretion. **The Journal of physiology**, v. 587, n. 15, p. 3955-3965, 2009.

SORBYE H.; SVANES, K. The role of blood flow in gastric mucosal defence, damage and healing. **Digestive Diseases**, v. 12, n. 5, p.305-317. 1994.

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

SOUZA, L. M.; SILVA, L. M.; ALLEMAND, A.; MENDES, D. A. G. B.; SANTOS, A. C.; ANDRÉ, E.; CIPRIANI, T. R.; DARTORA, N.; MARQUES, M. C. A.; BAGGI, C. H.; WERNER, M. F. Ethanol extract of roots from *Arctium lappa* L. accelerates the healing of acetic acid-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the antioxidant system. **Food and Chemical Toxicology**, v. 51, p.179–187, 2013.

SOYBEL, M. D. Anatomy and Physiology of the Stomach. **Surgical Clinics of North America**, v. 85, n. 5, p. 875-894, 2005.

STOHS, S. J. The role of free radicals in toxicity and disease. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 6, n. 3-4, p. 205-228, 2011.

SUMBUL, S.; AHMAD, M. A.; MOHD, A. Role of phenolic compounds in peptic ulcer: An overview. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 3, n. 3, p. 361, 2011.

SZABO, S.; TRIER, J. S.; BROWN, A.; SCHNOOR, J. Early vascular injury and increased vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat. **Gastroenterology**, v. 88, n. 1, p. 228, 1985.

TAMURA, M.; MATSUI, H.; KANEKO, T.; HYODO, I. Alcohol is an oxidative stressor for gastric epithelial cells: detection of superoxide in living cells. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**, v. 53, n. 2, p. 75-80, 2013.

TANAKA, J.; YUDA, Y.; INOUYE, S.; YAMAKAWA, T. The role of nitric oxide in the gastric acid secretion induced by ischemia–reperfusion in the pylorus-ligated rat. **European Journal of Pharmacology**, v. 424, n.1, p. 69–74, 2001.

TRIPATHI, S.; FLOBAK, A.; CHAWLA, K.; BAUDOT, A.; BRULAND, T.; THOMMESEN, L.; KUIPER, M.; LEGREID, A. The Gastrin and Cholecystokinin Receptors mediated signaling network: A scaffold for data analysis and new hypotheses on regulatory mechanisms. **BMC Systems Biology**, v. 9, n. 40, p 1-15, 2013.

TROMBETTA, D.; CASTELLI, F.; SARPIETRO, M.G.; VENUTI, V.; CRISTANI, M.; DANIELE, C.; SAIJA, A.; MAZZANTINI, G.; BISIGNANO, G. Mechanisms of Antibacterial Action of Three Monoterpenes. **Antimicrob Agents Chemother**. v. 49, n. 6, p. 2474-2478, 2005.

TULASSAY, Z.; HERSZENY, L. Gastric mucosal defense and cyto protection. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 24, n. 2, p. 99 -108, 2010.

UCHIYAMA, M.; MIHARA, M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. **Anal Biochem**, v. 86, p. 271-278, 1978

**ALVES, N. M.** Avaliação da atividade gastroprotetora do Mentofurano (2016). Dissertação de Mestrado em Farmacologia – PPGF/NPPM/CCS/UFPI. 83 p.

UEDA, S.; OKADA, Y. Acid secretagogues induce  $Ca^{++}$  mobilization coupled to  $K^{+}$  conductance activation in rat parietal cells in tissue culture. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Molecular Cell Research**, v. 1012, n. 3, p. 254-260, 1989.

VIANA, A. F. S. C.; FERNANDES, H. B.; SILVA, F.V.; OLIVEIRA, I. S.; FREITAS, F.F.B.P.; MACHADO, F.D.F.; COSTA, C.L.S.; ARCANJO, D.D.R.; CHAVES, M.H.; OLIVEIRA, R. C. M. Gastroprotective activity of *Cenostigma macrophyllum* Tul. var. *acuminata* Teles Freire leave son experimental ulcer models. **Journal of ethnopharmacology**, v. 150, n. 1, p. 316-323, 2013.

VONKEMAN, H. E.; KLOK, R.M.; POSTMA, M.J.; BROUWERS, J. R. B. J. Direct medical costs of serious gastrointestinal ulcers among users of NSAIDs. **Drugs & aging**, v. 24, n. 8, p. 681-690, 2007.

WALLACE, J. L.; WANG, J.; ZHANG, T.; ZHU, L.; M. A, C.; WANG, S. Anti-ulcerogenic effect of Zuojin Pill against ethanol-induced acute gastric lesion in animal models. **Journal of ethnopharmacology**, v. 173, p. 459-467, 2015.

WILKES, J. M.; KAJIMURA, M.; SCOTT, D. R.; HERSEY, S. J.; SACHS, G. Muscarinic responses on gastric parietal cells . **Journal of Membrane Biology**, v. 122, p. 97-110, 1991.

WOLFE, M. M.; SACHS, G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. **Gastroenterology**, v. 118, n. 2, p. S9-S31, 2000.

YAMAJI, N.; YOKOO, Y.; IWASHITA, T.; NEMOTO, A.; KOIKE, M.; SUWA, Y.; WAKIMOTO, T.; TSUJI, K.; NUKAYA, H. Structural determination of two active compounds that bind to the muscarinic M-3 receptor in beer. **Alcoholism: Clinical & Experimental Research**, v. 31, p. S9–S14, 2007.

ZEREN, S.; BAYHAN, Z.; KOCAK, F. E.; KOCAK, C.; AKCILAR, R.; BAYAT, Z.; DUZGUN, S. A. Gastroprotective effects of sulforaphane and thymoquinone against acetylsalicylic acid–induced gastric ulcer in rats. **Journal of Surgical Research**, v. 203, n. 2, p. 348-359, 2016.