



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CATALÃO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

WYGNY ARAÚJO MACEDO

EFEITO DE ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE LEUCOTRIENOS NA DOENÇA
ULCEROSA PÉPTICA

CATALÃO (GO)
2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
UNIDADE ACADÊMICA ESPECIAL DE QUÍMICA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese Outro*: _____

*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

2. Nome completo do autor

Wygny Araujo Macedo

3. Título do trabalho

EFEITO DE ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE LEUCOTRIENOS NA DOENÇA
ULCEROSA PÉPTICA.

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;

- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Anderson Luiz Ferreira, Professor do Magistério Superior**, em 10/01/2023, às 10:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **WYGN Y ARAUJO MACEDO, Discente**, em 12/01/2023, às 18:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3406831** e o código CRC **181ED8DE**.

Referência: Processo nº 23070.065377/2022-08

SEI nº 3406831

WYGNY ARAÚJO MACEDO

EFEITO DE ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE LEUCOTRIENOS NA DOENÇA
ULCEROSA PÉPTICA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Química, da Universidade Federal de Catalão (UFCAT), como requisito para obtenção do título de Mestre em Química. Área da concentração: Química. Linha de pesquisa: Química de Produtos Naturais e Biomoléculas.

Orientador: Prof. Dr. Anderson Luiz-Ferreira.

CATALÃO (GO)
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFCAT.

Macedo, Wygny Araújo
EFEITO DE ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE
LEUCOTRIENOS NA DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA / Wygny
Araújo Macedo. - 2022.
60, f.

Orientador: Prof. Dr. Anderson Luiz-Ferreira.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Catalão, Instituto
de Química, Catalão, Programa de Pós-Graduação em Química,
Catalão, 2022.

1. Montelucaste. 2. Úlcera péptica. 3. Infiltração de neutrófilos. 4.
Reposicionamento de fármacos. I. Luiz-Ferreira, Anderson, orient. II.
Título.

CDU 54



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
UNIDADE ACADÊMICA ESPECIAL DE QUÍMICA
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata nº 22 da sessão de Defesa de Dissertação de **Wygny Araujo Macedo**, que confere o título de Mestre em Química, no Programa de Pós-Graduação em Química da UFCAT.

Aos quinze dias do mês de dezembro de dois mil e vinte e dois, a partir das 09:00 horas, por videoconferência, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação intitulada **“EFEITO DE ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE LEUCOTRIENOS NA DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA.”** na área de concentração em Química. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor Anderson Luiz-Ferreira (PPGQ-UFCAT) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professora Doutora Karla Graziella Moreira (IBIOTEC-UFCAT), membro titular externo; Professor Doutor Leonardo José Peloso (Hospital de Clínicas-UFU), membro titular externo, cujas participações ocorreram por meio de videoconferência pelo link <https://meet.google.com/vkb-zbwy-ofh>. Durante a arguição os membros da banca fizeram sugestões de pequenas alterações e complementações no trabalho final. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Dissertação, tendo sido o candidato **aprovado** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor Anderson Luiz-Ferreira, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA

Não houve alteração no título



Documento assinado eletronicamente por **Anderson Luiz Ferreira, Professor do Magistério Superior**, em 15/12/2022, às 11:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Karla Graziella Moreira, Professora do Magistério Superior**, em 15/12/2022, às 11:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo José Peloso, Usuário Externo**, em 15/12/2022, às 12:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código



verificador **3374138** e o código CRC **1FBOAF5E**.

Referência: Processo nº 23070.065377/2022-08

SEI nº 3374138



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
UNIDADE ACADÊMICA ESPECIAL DE QUÍMICA

BANCA EXAMINADORA

O coordenador do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Catalão designa a composição da banca de defesa de mestrado do discente **Wygny Araujo Macedo**:

Título do Trabalho: **EFEITO DE ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE LEUCOTRIENOS NA DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA.**

Orientador: Anderson Luiz Ferreira (PPGQ-UFCAT)

Membro 2 (Externo): Karla Graziella Moreira (IBIOTEC-UFCAT)

Membro 3 (Externo): Leonardo José Peloso (Hospital de Clínicas-UFU)

A ser realizada no dia 15/12/2022, às 09:00 horas, por videoconferência.



Documento assinado eletronicamente por **Lincoln Lucílio Romualdo, Coordenador de Pós-graduação**, em 21/12/2022, às 13:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3374109** e o código CRC **5CFA2F43**.

Referência: Processo nº 23070.065377/2022-08

SEI nº 3374109

NOTA NAS TESES/DISSERTAÇÕES

Os Programas de Pós-Graduação *stricto sensu* em funcionamento na Universidade Federal de Catalão (UFCAT), em virtude de procedimentos técnicos relacionados à CAPES, continuam provisoriamente vinculados à Universidade Federal de Goiás (UFG), por isso, todos os elementos pré-textuais do trabalho apresentado estão identificados como Universidade Federal de Goiás/Universidade Federal de Catalão em implantação, em função da migração da BDTD ter ocorrido a partir de 16 de agosto de 2021, assim como pelo fato das pesquisas e produtos serem realizados na UFCAT.

Para Rosana Araújo Alves de Macedo e
Valdir Alves Macedo

Gratidão!

AGRADECIMENTOS

Há 3 anos certamente eu não esperava estar nem perto de onde estou. O caminho na realização de um sonho pode ser estreito e longo, causar algumas feridas e ser a cura de outras. De uma coisa tenho certeza, o que importa é quem estará conosco durante todo percurso.

Dizem que precisamos ter fé. Mas fé em que? Ah, isso só você precisa saber. Agradeço a Deus e a Nossa Senhora, por estarem ao meu lado nos momentos difíceis, me ajudando a superar as adversidades com força e coragem.

Agradeço a minha mãe e ao meu pai, Rosana e Valdir, pelo apoio e cuidado. Embora estivessem distantes, o amor e orações de vocês me ajudaram a enfrentar as dificuldades que surgiam pelo caminho. Tiveram sabedoria do quão importante era a educação na vida dos filhos e fizeram disso um sonho. Essa conquista sempre foi de vocês. Dizem que com os anos, você começa a se parecer com os pais, pois essa é a única herança que eu desejo, a doçura e sensibilidade da minha mãe e a valentia de realizar sonhos como o meu pai.

Se há 3 anos eu não esperava chegar até aqui, há 10 anos isso nem era um sonho. Uma vida é pouco para amar e ser grato aos avós que tenho. José e Maria. Vocês me deram a oportunidade de cursar um ensino superior e conquistar tudo o que estava ao meu alcance. Com vocês, eu aprendi um pouco mais sobre cuidar e ser cuidado, sobre amar sem preconceito, assim como eu sinto o amor de vocês. Saudade tem cheiro. Minha saudade diária é o cheiro da casa dos meus avós. O cheiro de café coado, pão de queijo quentinho, o chá de cidreira. Espero num futuro próximo, estar mais perto de vocês.

Agradeço minha irmã, Thais, pelas orações, pelo carinho e por estar sempre presente. Nossas conversas sobre receitas saudáveis e atividade física me fizeram mudar alguns hábitos. Obrigado por continuar cuidando do seu irmão mais novo. Obrigado por presentear a nossa família com uma pessoa tão especial como o Tiago, seu marido. Vou sempre torcer por vocês.

Dia 09 de maio de 2013, com 17 anos, eu tinha sido aprovado no curso de Biologia da UFG e me mudava para Catalão. Não foi um início muito fácil, senti saudade da família, solidão e por muitas vezes pensei em voltar pra casa. Aos poucos fui me adaptando, sendo conquistado pela cidade e tendo a oportunidade de conhecer

peessoas tão especiais que se tornariam a minha outra família, obrigado por fazerem parte da minha história;

Depois que me formei em 2018, retornei para casa dos meus avós e em 2020, quando decidi voltar para Catalão e fazer o mestrado, precisava recomeçar tudo outra vez e fui acolhido nas casas de duas amigas, que são verdadeiras irmãs. Obrigado Lorrany e Tia Kênia (mãe da Lorrany). Obrigado Emília, Zé Nilton e Dilma (os pais da Emília). Vocês me fizeram sentir em casa, com tanta hospitalidade, cuidado e carinho. Serei grato por toda vida.

Em um dos momentos mais turbulentos da minha vida, vocês estavam por perto. Estendeu a mão enquanto eu chorava. Trouxe um vinho para me animar. Fez comida. Me tirou de casa. Ofereceu conselhos. Fez vídeo chamada. Me convidou para um café. Vocês são incríveis; Tatyale, Marley, Marcelo, Ricardo, Juliana, Juniele, Marcela, Ionice, Nataly, Lucas, Matheus, Eduardo, Thiago, Yago, Cyrce, Marccus e Renara.

Ao meu Orientador, professor Anderson, serei eternamente grato, por ter me acolhido e ofertado tantas oportunidades. Por ser paciente nos momentos difíceis e trazido tranquilidade no desenvolvimento do nosso trabalho. Encerro mais este ciclo, na certeza de que para além de uma inspiração, tenho um amigo.

A professora Karla Graziella, meu carinho e gratidão. Obrigado pela amizade, por compartilhar suas experiências de vida na pós-graduação, ensinamentos e conselhos. Por todas as contribuições no desenvolvimento deste trabalho e da minha formação.

Aproveito para agradecer o professor Leonardo Peloso, da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), por ter aceito em participar da banca. Quantas contribuições excelentes.

A professora Jocélia e professora Adriana, de forma harmoniosa ministraram a disciplina de Biomoléculas. Foram manhãs muito agradáveis. Obrigado pelo carinho e amizade.

Muito feliz e grato pelas novas amizades, proporcionadas através do meu ingresso ao programa. Experiências compartilhadas que nos fortaleceram em muitos momentos. Desejo sucesso a todos. Vânia, Débora Pires, Déborah Bagano, Wagner.

Ao Laboratório de Fisiologia e Farmacologia (LAFIFA), onde foram desenvolvidos todos os experimentos, aos colegas que pude dividir experiências de bancada e pela troca de conhecimento durante as reuniões. Muito obrigado.

Agradeço ao Centro Multiusuário de Produção e Experimentação Animal (CMPEA), da Universidade Federal de Goiás (UFG), pela disponibilização dos animais. Em razão disso, meu respeito a cada animal utilizado a favor da ciência. Aproveito o ensejo para agradecer a Universidade Federal de Catalão (UFCAT), por disponibilizar transporte a estes animais e aos motoristas pela paciência e ajuda durante a viagem.

Mesmo diante de um cenário de terra arrasada, ataques ofensivos do atual governo as Instituições de Ensino e Pesquisa, cortes na educação, agradeço o privilégio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) em apoiar a realização deste trabalho.

“[...] Então apenas aguento firme. Deixe que o tempo seja paciente. Deixe que a dor seja graciosa. O amor virá em breve, meu bem. Se você apenas aguentar firme. Porque você ainda é forte”, o trecho citado é a tradução da música Hold on, da cantora Adele. Apesar do contexto melancólico da letra, ela me trouxe conforto em muitos momentos, porque “aguento firme” e “vai passar” era o que os meus amigos mais me diziam, por mais exaustivo que fosse continuar. Por fim, descreveria todos os sentimentos como a de estar em um brinquedo no parque de diversões em que você quer descer. Eu poderia ter descido. Mas a lição mais importante que aprendi foi a de que não podemos controlar tudo, portanto basta esperar que tudo flua, você ame e consiga desfrutar. Removi camadas, mas também me envolvi em outras. Se eu faria tudo outra vez? Tenho certeza de que estarei pronto.

“A gente não faz ideia de como mudou até que a mudança já tenha acontecido.”

Anne Frank

PRÓLOGO

O desenvolvimento do projeto de mestrado possibilitou a formação específica em Fisiologia Humana e Química, com estudos direcionados para a caracterização de atividade farmacológica de fármacos no tratamento da doença ulcerosa péptica. Durante a execução do projeto de mestrado, foram realizadas outras atividades, no intuito de enriquecer a minha formação profissional e científica. As atividades realizadas envolveram:

Disciplinas cursadas:

- Química Analítica Avançada
- Tópicos Especiais em Análise Cromatográfica
- Tópicos em Química de Biomoléculas
- Seminários em Química
- Estágio de Docência

Participação como ouvinte em eventos científicos:

- XIV Reunião Regional da Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE), Universidade Federal de Goiás, 2020.
- XII Semana da Química Prof. Dr. Fernando Petacci e VII Workshop de pós-graduação em Química, Universidade Federal de Catalão, 2020.
- I Simpósio de Fisiologia e Fisiopatologia Humanas da GEFISIO, Universidade Federal de Minas Gerais, 2020.
- I Simpósio de Fisiologia e Farmacologia Experimental, Universidade Federal Fluminense, 2020.
- I Workshop de Química Analítica, Universidade Federal de Catalão, 2020.
- VI Escola de Verão do Programa de Pós-Graduação em Ciências Exatas e Tecnológicas (PPGCET), Universidade Federal de Catalão, 2022.

Participação em banca de Trabalho de Conclusão:

- Participação como membro suplente, da banca examinadora de defesa de Relatório Final de Estágio Supervisionado II, da aluna Vanessa Oliveira Duarte, intitulado: “Vídeo como método alternativo ao uso de animais na aula prática experimental de inflamação”, sob orientação da professora doutora Karla

Graziella Moreira, do curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal Catalão, 2022.

Cursos realizados:

- “Introdução à Avaliação em Saúde”, ofertado pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), na categoria de curso de qualificação profissional, com carga horária de 60 horas, 2020.
- “Medicamentos na Atenção Primária no SUS”, ofertado pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), na categoria de curso de qualificação profissional, com carga horária de 60 horas, 2020.

Participação em concurso:

- Concurso público para provimento de vagas no cargo de Professor Nível III, Secretaria de Educação (SEDUC), Estado de Goiás, 2022. Concurso em andamento.

RESUMO

A úlcera péptica (UP) é uma doença comum do trato gastrointestinal que afeta até 20% da população mundial. Seu tratamento continua desafiador devido à eficácia limitada e aos graves efeitos adversos dos medicamentos disponíveis atualmente. Considerando os altos custos e a velocidade de desenvolvimento de novos medicamentos o reposicionamento de fármacos, que consiste na utilização de fármacos já estabelecidos para o tratamento de outras doenças, tem sido uma alternativa para acelerar o processo de validação de novas terapias. Buscando fornecer alternativas de fármacos para o tratamento de UP, o desenvolvimento deste trabalho avaliou os efeitos gastroprotetores do montelucaste (MKT). A metodologia abordou: a) modelo de indução de lesão gástrica aguda por etanol; b) modelo de indução de lesão gástrica aguda por droga anti-inflamatória não esteroide (DAINE); c) determinação dos mecanismos antioxidantes através do bloqueio dos compostos sulfidrílicos (SH) na mucosa gástrica. Neste estudo o MTK inibiu, de forma estatisticamente significativa, nos modelos de lesões induzidas, na dose de 15 mg/kg. Na presença de um bloqueador dos SH, o MTK perdeu a sua gastroproteção, indicando assim, que o seu efeito protetor da mucosa é dependente da integridade dos SH. O etanol e DAINE induziram danos gástricos e o MTK neutralizou as lesões gástricas, provavelmente por seus efeitos antioxidante, anti-inflamatório e inibidor da ativação de neutrófilos.

Palavras-chave: montelucaste, úlcera péptica, infiltração de neutrófilos, reposicionamento de fármacos.

ABSTRACT

Peptic ulcer (PU) is a common disease of the gastrointestinal tract that affects up to 20% of the world's population. Its treatment remains challenging due to the limited effectiveness and serious side effects of currently available drugs. Considering the high costs and speed of new drug development, drug repositioning, which consists of using already established drugs to treat other diseases, has been an alternative to accelerate the process of validating new therapies. Seeking to provide alternative drugs for the treatment of PU, the development of this study evaluated the gastroprotective effects of montelukast (MKT). The methodology will cover a) model of induction of acute gastric injury by ethanol; b) a model of induction of acute gastric injury by the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID); c) the determination of antioxidant mechanisms by blocking sulfhydryl compounds (HS) in the gastric mucosa. In this study, MTK inhibited statistically significantly in the induced injury models at a dose of 15 mg/kg. In the presence of an HS blocker, MTK lost its gastroprotection, thus indicating that its mucosal protective effect is dependent on HS integrity. Ethanol and NSAID induced gastric damage and MTK neutralized the gastric lesions, probably by its effects antioxidant, anti-inflammatory, and inhibitor of neutrophil activation.

Keywords: montelukast, peptic ulcer, neutrophil infiltration, drug repositioning.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do MTK.....	27
Figura 2 - Desenho experimental (úlceras gástricas induzidas por etanol).....	30
Figura 3 - Desenho experimental (úlceras gástricas induzidas por indometacina)	31
Figura 4 - Compostos com grupamento sulfidrila (G-SH) na gastroproteção	32
Figura 5 - Visualização macroscópica das lesões no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol. A) Controle negativo – salina 0,9%; B) Controle Positivo – carbenoxolona 100 mg/kg; C) Montelukaste 5 mg; D) Montelukaste 10 mg; E) Montelukaste 15 mg	34
Figura 6 - Visualização macroscópica das lesões no modelo de úlcera gástrica induzida por indometacina (DAINE). A) Controle negativo – salina 0,9%; B) Controle Positivo – cimetidina 100 mg/kg; C) Montelukaste 5 mg; D) Montelukaste 10 mg; E) Montelukaste 15 mg	35
Figura 7 - Visualização macroscópica das lesões no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol em ratos pré-tratados com NEM. A) Controle negativo sem o pré-tratamento com NEM – salina 0,9%; B) Controle negativo – salina 0,9%; C) Controle Positivo – carbenoxolona 100 mg/kg; D) Montelukaste 5 mg; E) Montelukaste 10 mg; F) Montelukaste 15 mg.....	37

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1:** Efeito do MTK no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol.....33
- Gráfico 2:** Efeito do MTK no modelo de lesões gástricas induzidas por indometacina (DAINE).....35
- Gráfico 3:** Efeito do montelucaste no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol em ratos pré-tratados com NEM36

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ALU = área de lesão ulcerativa

ANOVA = análise de variância de uma via

ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária

COX = ciclooxigenase

CYP2C8 = citocromo P4502C8

CysLTs = leucotrienos cisteínicos

DAINE = drogas anti-inflamatórias não esteroidais

e.p.m. = erro padrão da média

FDA = *Food and Drug Administration*

GSH = glutationa reduzida

H₂O₂ = peróxido de hidrogênio

HO· = radical hidroxila

I/R = isquemia e reperfusão

MDA = malondialdeído

LT = leucotrieno

MPO = mieloperoxidase

MTK = montelucaste

NEM = n-etilmaleimida

NO = óxido nítrico

O₂⁻ = radical superóxido

PG = prostaglandina

PGE₂ = prostaglandina E₂

PhRMA = *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*

ROS = reativas de oxigênio

UP = úlceras pépticas

SOD = superóxido dismutase

VEGF = fator de crescimento endotelial vascular

v.o. = via oral

v.s. = via subcutânea

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
1.1. Úlceras pépticas.....	23
1.2. Reposicionamento de fármacos	24
1.3 Montelucaste	25
2 OBJETIVOS	28
2.1 Objetivo Geral.....	28
2.2 Objetivos Específicos.....	28
3 MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1 Drogas.....	29
3.2 Animais	29
3.3 Avaliações das lesões	29
3.4 Avaliação da atividade gastroprotetora	30
3.4.1 Úlcera gástrica induzida por etanol absoluto	30
3.4.2 Úlcera gástrica induzida por indometacina (DAINE).....	31
3.5 Avaliação dos mecanismos protetores da mucosa gástrica	31
3.5.1 Compostos com grupamento sulfidril (G-SH) na gastroproteção.....	31
3.6 Análises estatísticas.....	32
4 RESULTADOS	33
4.1 Úlcera gástrica induzida por etanol.....	33
4.2 Úlcera gástrica induzida por indometacina (DAINE).....	34
4.3 Avaliação dos mecanismos protetores da mucosa gástrica	36
5 DISCUSSÃO	38
6 CONCLUSÃO	42
7 PERSPECTIVAS	43
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
8 ANEXOS	55

1 INTRODUÇÃO

1.1 Úlceras pépticas

As úlceras pépticas (UP) abrangem tanto as úlceras gástricas, quanto as úlceras duodenais (MALFERTHEINER et al., 2009); a cada ano a doença ulcerosa péptica afeta 4 milhões de pessoas no mundo (ZELICKSON et al., 2011). Ela continua a ser uma das principais causas de morbidade e, em alguns casos, é uma causa subjacente da mortalidade por complicações posteriores, tais como perfuração ou sangramento (BARKUN & LEONTIADIS, 2010). As UP são locais de danos na parede de órgãos do trato gastrointestinal, acometendo frequentemente o estômago e o duodeno (ARAÚJO et al., 2011).

A incidência da UP pode estar associada a fatores agressivos exógenos, como infecção por *Helicobacter pylori*, exposição da mucosa ao etanol, estresse ambiental, tabagismo, deficiências nutricionais e o uso frequente e indiscriminado de drogas anti-inflamatórias não esteroidais (DAINEs) (SHAKER et al., 2010; ARAUJO et al., 2011; LUIZ-FERREIRA et al., 2012). Tais agressões podem causar um desequilíbrio nos fatores endógenos, aumentando assim os níveis de ácido clorídrico e a secreção de pepsina com a consequente redução das secreções de muco e bicarbonato além da diminuição do fluxo sanguíneo local (MOTA et al., 2009; ARAUJO et al., 2011; LUIZ-FERREIRA et al., 2012; FARZAEI et al., 2015).

Embora a etiologia da UP seja multifatorial, as espécies reativas de oxigênio (ROS) desempenham um papel relevante na patogênese dessa doença. Estudos realizados em animais e humanos mostram um desequilíbrio de enzimas chave no controle do estresse oxidativo na UP (DE-FARIA et al., 2012; KANGWAN, 2014; PÉREZ et al., 2017). O trato gastrointestinal (GI) é uma importante fonte de ROS. Vários são os fatores que contribuem para o acúmulo de ROS no estômago. Níveis reduzidos de enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD), por exemplo, contribuem para o acúmulo de ROS associadas a doenças inflamatórias gastroduodenais (O'CONNOR et al., 1989; NAITO et al., 1992). Aditivamente, na UP causada pela infecção de *H. pylori*, números significativos de neutrófilos e/ou macrófagos infiltrados na mucosa gástrica são as principais fontes de ROS gerando grandes quantidades de ROS (HERNANDEZ-MUNOZ et al., 2000).

Por fim, a lesão isquêmica, outra causa de UP, envolve a participação de radicais livres como radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila ($HO\cdot$) (MILLER, 1987). A isquemia seguida de reperfusão (I/R), caracterizada pela restrição do suprimento sanguíneo para um órgão seguida pela restauração do fluxo sanguíneo e oxigenação, resulta em elevados níveis de ROS; a interrupção da homeostase celular normal por sinalização redox contribui para doenças em praticamente todos os órgãos, incluindo o desenvolvimento de UP (BHATTACHARYYA et al., 2014; GRANGER e KVIETYS, 2015).

As ROS produzidas pelo processo de I/R reagem diretamente com ácidos graxos poli-insaturados das membranas celulares, degradando proteínas estruturais e de membrana produzindo malondialdeído (MDA) um importante biomarcador do estresse oxidativo e liberando a mieloperoxidase (MPO), enzima que catalisa a formação de ROS (MATTHIJSSEN et al., 2007; VAJDOVICH, 2008).

Na manifestação clínica clássica da I/R a oclusão do vaso sanguíneo resulta em um grave desequilíbrio entre oferta e demanda de nutrientes causando hipóxia tecidual (ELTZSCHIG E ECKLE, 2011). O processo de I/R também está associado a uma alta taxa de mortalidade durante choque hemorrágico, hemorragia na UP, ruptura vascular e doença gastrointestinal isquêmica (LI et al., 2009).

Atualmente, os tratamentos da UP incluem a detecção e erradicação da infecção por *H. pylori* e/ou a administração de terapia antissecretória (bloqueadores do receptor H_2 da histamina e inibidores da bomba de prótons). No entanto, esse manejo atual promove alta incidência de efeitos adversos, como inibição da absorção da vitamina B12 e interações medicamentosas devido à inibição do CYP450 (NAJM, 2011). Já os tratamentos para lesões causadas por I/R são muito limitados ou ausentes (GRANGER E KVIETYS, 2015).

Diante dos efeitos adversos acima expostos e a inexistência de um tratamento 100% eficaz para a UP, a busca ativa por medicamentos antiúlcera com maior eficácia e menos efeitos adversos se faz necessária.

1.2 Reposicionamento de fármacos

Uma alternativa que tem surgido para acelerar o processo de validação de novas terapias é o reposicionamento de fármacos. Esse conceito consiste na

utilização de fármacos já estabelecidos para o tratamento de outras doenças (CHA et al., 2018). Esse processo visa principalmente a redução de custos e a velocidade de desenvolvimento para a validação de um novo medicamento (CHONG, 2007; GUIDO et al., 2008; PUSHPAKOM et al., 2019).

O desenvolvimento e validação de um novo fármaco é um processo demorado, oneroso e altamente burocrático. Além disso, o sucesso de sua produção final não é garantido (GUIDO et al., 2008). Para ocorrer a introdução de um novo medicamento no mercado, diversas etapas são requeridas. De uma maneira geral, o processo se divide em quatro estágios principais: a descoberta de um novo composto (ou molécula), testes pré-clínicos, ensaios clínicos e finalmente a revisão por uma agência regulatória (PUSHPAKOM et al., 2019). Todas estas etapas para atingir o processo completo da descoberta até a aplicação clínica pode levar em média 15 anos e a validação geralmente só é obtida por um sistema de patentes (SERAFINI et al., 2021).

Segundo dados da *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA), apenas cinco a cada 10.000 novas entidades químicas identificadas conseguem transpor com sucesso esses dois primeiros estágios (KAITIN, 2009). Toda essa problemática, tem impulsionado a indústria farmacêutica a explorar diferentes estratégias para o desenvolvimento de novos fármacos e novas aplicabilidades de fármacos já existentes.

1.3 Montelukaste

O montelukaste (MTK) é um medicamento aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da asma crônica, além da profilaxia e da prevenção da broncoconstrição induzida pelo exercício (SUN et al., 2019; ARNOLD et al., 2020; MESHRAM et al., 2020). Embora sua indicação clínica seja para a profilaxia e para o tratamento de pacientes com asma, estudos clínicos relatam sua eficácia na prevenção da dor, síndrome nefrótica e eczema (ZEDAN et al., 2016; FERGUSON et al., 2018; KAWAI et al., 2019; FIELD et al., 2020).

O MTK é um antagonista seletivo do receptor D4 do leucotrieno (LT) que interfere diretamente na produção de leucotrienos (LT) (ZHAO et al., 2011; WANG et al., 2020; TESFAYE et al., 2021). Os leucotrienos LTC₄, LTD₄, LTE₄, denominados

coletivamente leucotrienos cisteínicos (CysLTs), são lipídios conjugados com peptídeos que são produtos de eosinófilos, basófilos, mastócitos e macrófagos ativados sendo classificados de acordo com suas estruturas químicas e atividades biológicas (KANOAKA & BOYCE, 2004; SASAKI & YOKOMIZO, 2019). CysLTs são derivados do ácido araquidônico que são sintetizados e liberados por imunócitos na mucosa respiratória em resposta à presença de um alérgeno (NAYAK & LANGDON, 2007; BENNINGER & WATERS, 2009). Por exemplo, o LTB₄ é conhecido como um potente mediador quimioatraente da inflamação; estimula a quimiotaxia e aderência de neutrófilos às células endoteliais (AL-AZZAM & ELSALEM, 2020). Os CysLTs também estão intimamente envolvidos nas alterações na vasculatura, o LTC₄ e o LTD₄ podem promover vasoconstrição (AL-AZZAM & ELSALEM, 2020).

Foi demonstrado que a infiltração de neutrófilos nos tecidos da mucosa gástrica é um processo crítico na patogênese de uma variedade de UP. Foi observado que os neutrófilos produzem ROS durante a UP ou condições inflamatórias por meio do aumento da infiltração de neutrófilos nos tecidos (KWIECIEŃ et al. 2002). Um ensaio de mieloperoxidase (MPO) tem sido amplamente utilizado como um índice de infiltração de neutrófilos em várias lesões gástricas (TAKEUCHI et al., 1998; MIZOGUCHI et al., 2001).

O MTK é rapidamente absorvido após a administração atingindo o pico de concentração plasmática em 3 a 4 horas com uma biodisponibilidade média de 64% após a administração oral (BENNINGER & WATERS, 2009).

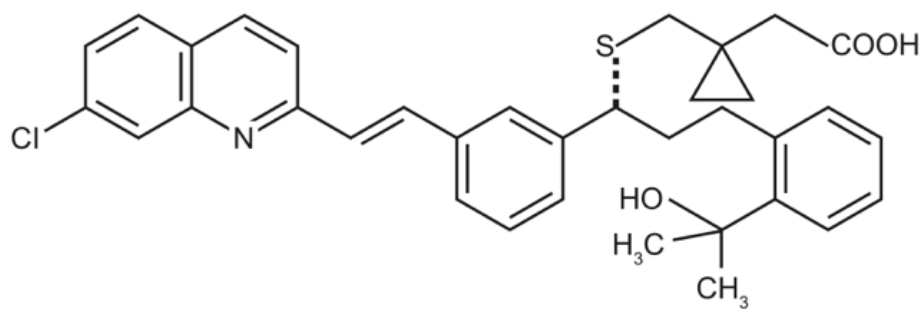
Após a ingestão, mais de 99% do MTK estão ligados às proteínas plasmáticas com distribuição mínima através da barreira hematoencefálica. O metabolismo ocorre via citocromos P450, com potente inibição realizada pelo citocromo P450C8 (CYP2C8). A excreção ocorre quase exclusivamente na bile com meia-vida de 2,7 a 5,5 horas em adultos saudáveis (LAGOS & MARSHALL, 2007).

O MTK é bem tolerado com um perfil de segurança semelhante nas populações adulta e pediátrica. Estudos de segurança e efeitos adversos demonstraram nenhuma diferença clínica ou laboratorial no quesito efeitos adversos quando comparados ao grupo placebo (LAGOS & MARSHALL, 2007; NAYAK & LANGDON, 2007). Os efeitos adversos foram descritos como leves e mais frequentemente incluem dor de cabeça, fadiga, faringite, infecção do trato respiratório superior, erupção cutânea e distúrbios gastrointestinais como, náuseas, vômitos, dispepsia e diarreia (DEMPSEY, 2000;

LAGOS & MARSHALL, 2007; NAYAK & LANGDON, 2007). Apesar dos distúrbios gastrointestinais citados, seu mecanismo fisiológico não está envolvido nas vias pró-inflamatórias, na qual é o interesse deste estudo, mas sim de estímulos eméticos desencadeados em vísceras abdominais e transmitidos através de vias aferentes vagais e simpáticas (CARVALHO et al., 1999).

Assim, diante do exposto, o objetivo do presente estudo será investigar os efeitos gastroprotetores do MTK (Fig. 1) contra as lesões gástrica induzida por etanol e indometacina em camundongos e determinar a relação entre esse mecanismo gastroprotetor e os grupamentos sulfidrilas nos tecidos gástricos.

Figura 1 - Estrutura química do MTK



Fonte: Bulário Eletrônico – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar os possíveis efeitos gastroprotetores do MTK contra as lesões gástricas induzidas por diferentes agentes em ratos e determinar os mecanismos de ação envolvidos.

2.2 Objetivos Específicos

- Elucidar a atividade anti-ulcerogênica do MTK no modelo experimental de úlcera induzida por etanol;
- Elucidar a atividade anti-ulcerogênica do MTK no modelo experimental de úlcera induzida por indometacina (DAINE);
- Avaliar os mecanismos protetores da mucosa gástrica no modelo experimental por meio de um bloqueador dos compostos com G-SH na gastroproteção.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Drogas

As drogas utilizadas foram o montelucaste (Geolab, Brasil), etanol absoluto (Merk, Alemanha), cimetidina, carbenoxolona, indometacina, N-ethylmaleimide (Sigma Aldrich, USA). Todos os reagentes tinham grau elevado de pureza. As drogas sólidas foram dissolvidas em solução salina a 0,9% ou solução de bicarbonato de sódio a 5%, preparadas imediatamente antes da utilização.

3.2 Animais

Para a avaliar a atividade gastroprotetora nos diferentes modelos de úlcera, foram utilizadas fêmeas de ratos *Wistar* (150 – 250 g), todas provenientes do Centro Multiusuário de Produção e Experimentação Animal (CMPEA), da Universidade Federal de Goiás (UFG).

Os animais foram alojados às condições do biotério da Universidade Federal de Catalão (UFCAT) por cerca de 15 dias antes dos ensaios experimentais. Todos foram mantidos em gaiolas com piso coberto por uma camada de maravalha (raspa de madeira picada), alimentados com dieta certificada (Presence®), com livre acesso à água, sob temperatura controlada de $20 \pm 2^\circ\text{C}$ e alternância de ciclos claro-escuro controlados de 12 horas. As limpezas das gaiolas foram realizadas três vezes por semana no período da manhã.

Os protocolos experimentais tiveram aprovação do Comitê de Ética de Utilização de Animais (CEUA) da UFCAT (vide anexo – protocolo 04/21). Os animais foram preservados conforme as declarações éticas que seguem as diretrizes para cuidados com animais conforme a Lei Arouca (Lei 11.794/2008). Todos os experimentos foram iniciados no período da manhã. A eutanásia foi realizada por overdose de CO_2 .

3.3 Avaliações das lesões

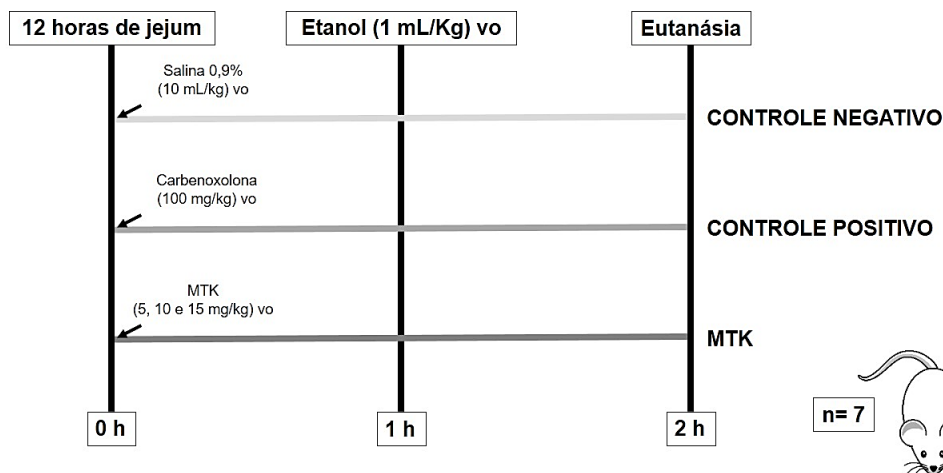
Com base em suas respectivas especificações, os grupos em cada modelo experimental incluíram controles positivos (carbenoxolona e cimetidina) e negativos (veículo-solução salina). Após cada experimento, os animais foram eutanasiados, os estômagos excisados, cortados ao longo da grande curvatura, cuidadosamente limpos com água corrente e pressionados em uma placa de vidro, foram escaneados para que as lesões pudessem ser medidas com auxílio do programa ImageJ®. Os resultados foram expressos como área de lesão ulcerativa (mm²).

3.4 Avaliação da atividade gastroprotetora

3.4.1 Úlcera gástrica induzida por etanol absoluto

Este experimento foi realizado conforme descrito por MORIMOTO et al., 1991. Ratos Wistar fêmeas foram distribuídos aleatoriamente em 5 grupos (n = 7) e submetidos a um período de jejum de 12 h antes de receber uma dose oral do veículo (solução salina; 10 mL/Kg), carbenoxolona (100 mg/Kg), montelucaste - MTK - (5, 10 ou 15 mg/Kg de peso corporal). Após 60 min, todos os grupos foram tratados por via oral com 1 mL de etanol absoluto para induzir úlceras gástricas (Figura 2). Após mais 1 hora, os animais foram eutanasiados e a extensão das lesões medidas como descrito anteriormente.

Figura 2 - Desenho experimental (úlceras gástricas induzidas por etanol)

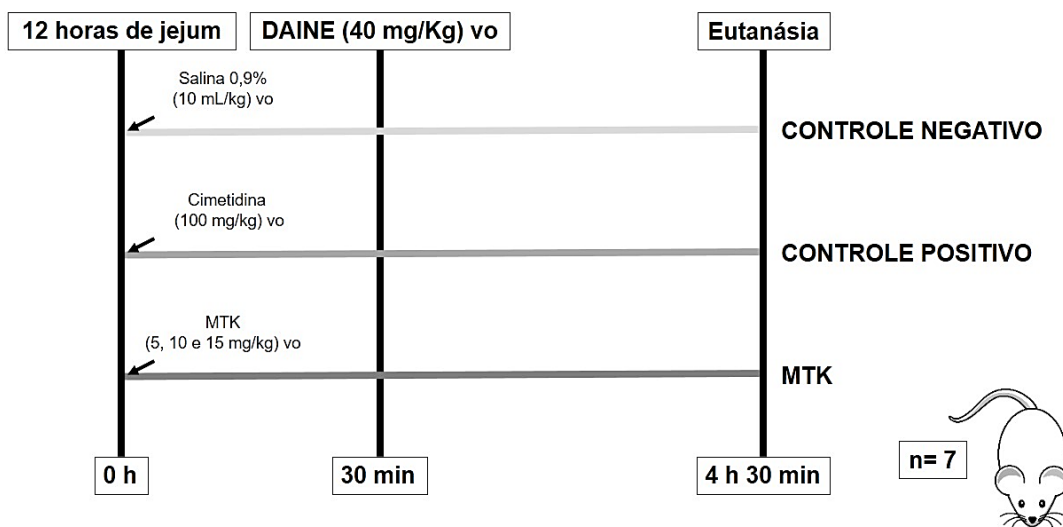


Fonte: dados da pesquisa – leiaute: Wygny Araújo Macedo.

3.4.2 Úlcera gástrica induzida por indometacina (DAINE)

A metodologia utilizada foi descrita por HAYDEN et al, 1978. Após 12 horas de jejum, os animais distribuídos aleatoriamente em 5 grupos (n = 7) foram tratados (via oral) com salina, cimetidina (100 mg/Kg) e montelucaste - MTK - (5, 10 ou 15 mg/Kg de peso corporal). Meia hora após o tratamento, a lesão gástrica foi induzida por administração oral de indometacina (40 mg/Kg). Os animais foram eutanasiados 4 horas após a administração da indometacina (Figura 3). Os estômagos removidos e abertos para a quantificação das áreas das lesões ulcerativas como descrito anteriormente.

Figura 3 - Desenho experimental (úlceras gástricas induzidas por indometacina)



Fonte: dados da pesquisa – leiaute: Wygny Araújo Macedo.

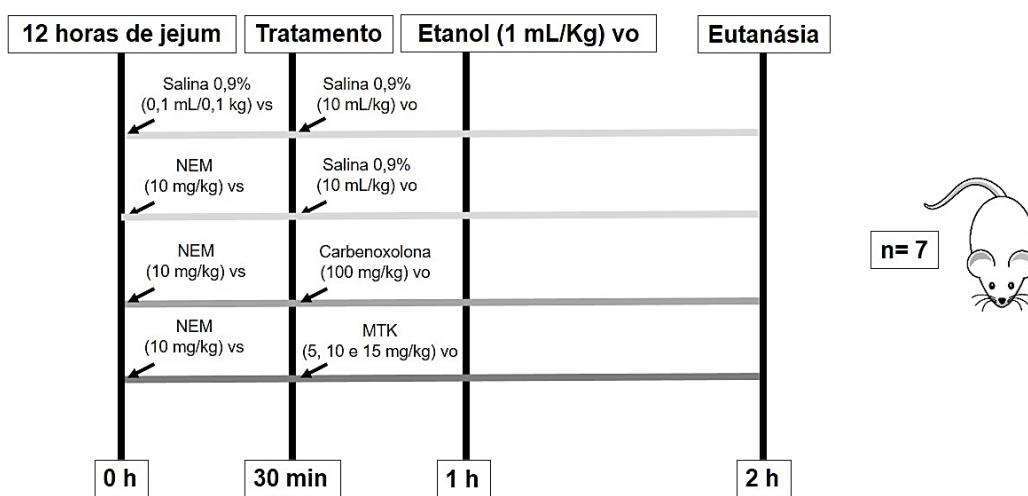
3.5 Avaliação dos mecanismos protetores da mucosa gástrica

3.5.1 Compostos com grupamento sulfidrila (G-SH) na gastroproteção

A metodologia foi realizada de acordo com ARRIETA et al, 2003. Os animais foram divididos em seis grupos (n = 7), pré-tratados por via subcutânea com N-ethylmaleimide (NEM, 10 mg/kg), um bloqueador dos compostos com G-SH. Trinta

minutos após os animais foram tratados por via oral (salina, salina, carbenoxolona e MTK 5, 10 e 15 mg/Kg). Trinta minutos depois, todos os grupos tiveram a úlcera induzida por etanol absoluto (1 mL/Kg) (Figura 4). Os animais foram eutanasiados uma hora após a administração de etanol e seus estômagos foram removidos para a quantificação das áreas de lesão ulcerativa.

Figura 4 - Compostos com grupamento sulfidril (G-SH) na gastroproteção



Fonte: dados da pesquisa – leiaute: Wygny Araújo Macedo

3.6 Análises estatísticas

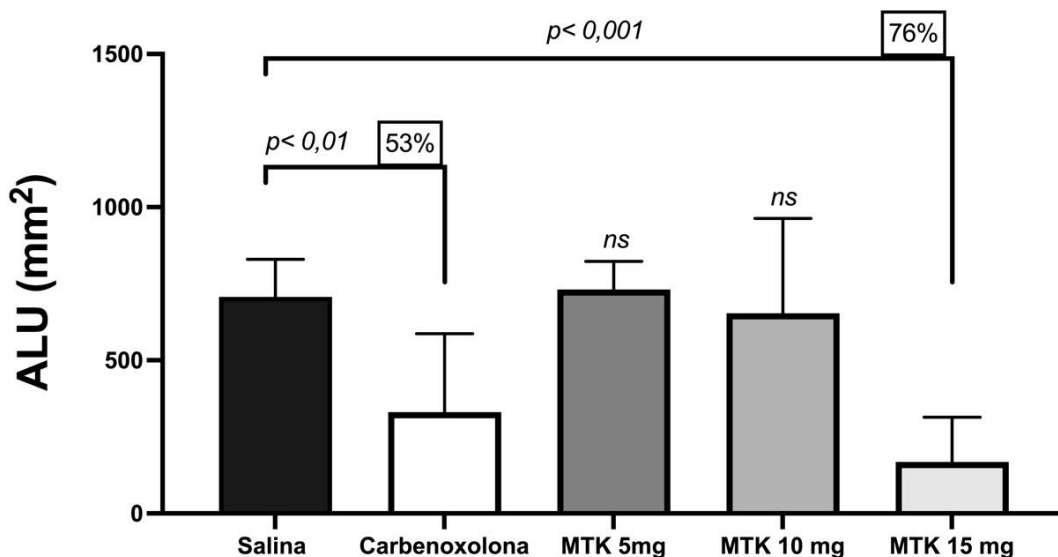
Os resultados foram expressos como a média \pm S.E.M., e as diferenças entre os grupos foram determinadas por análise de variância (ANOVA). Diferenças significativas foram determinadas usando o pós-teste de *Dunnett* (para dois ou mais grupos); $P < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

4 RESULTADOS

4.1 Úlcera gástrica induzida por etanol

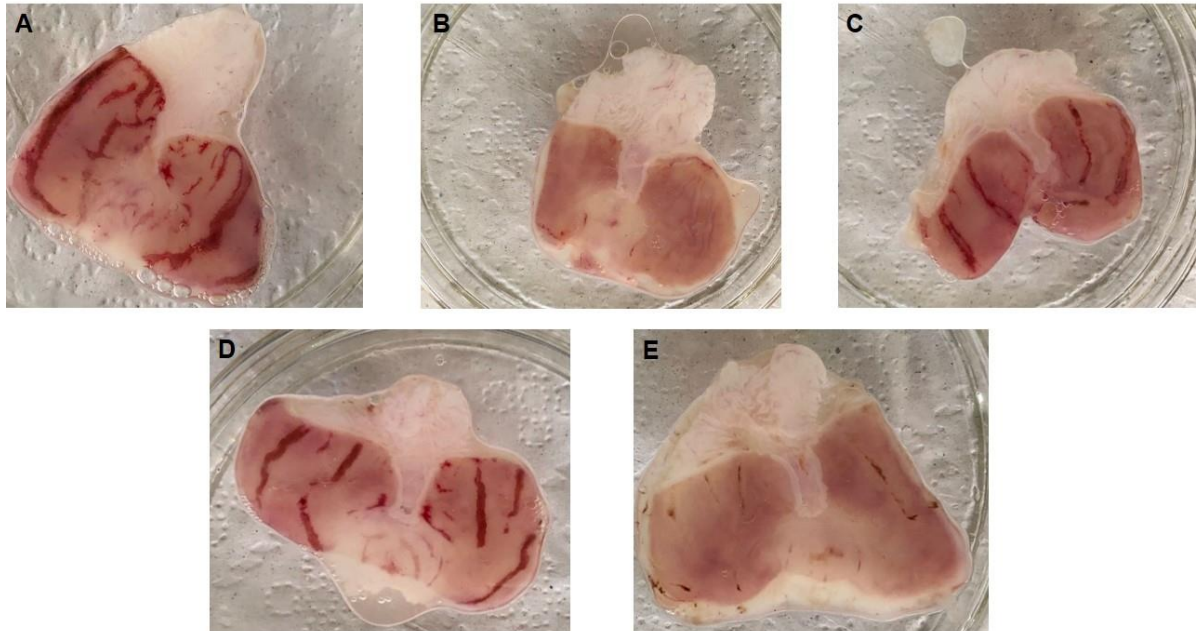
No modelo de indução de úlcera gástrica com etanol absoluto, foram testadas três doses de MTK: 5, 10 e 15 mg/kg. O MTK apresentou uma gastroproteção estatisticamente significativa na dose de 15 mg/kg ($p < 0,001$). As lesões diminuíram significativamente a extensão das lesões ulcerativas, no tratamento oral com carbenoxolona (utilizado como controle positivo na dose de 100 mg/kg) em 53%, e o MTK (15 mg/kg) em 76% respectivamente, em relação ao grupo tratado com salina (Gráfico 1). Foi também possível observar diminuição dos sinais hemorrágicos nos estômagos que receberam MTK comparados ao grupo controle negativo (Figura 5).

Gráfico 1 - Efeito do MTK no modelo de lesões gástricas induzidas por etanol. Resultados são médias \pm e.p.m. ANOVA seguida do teste de *Dunnett*. $p < 0,01$, $p < 0,001$ representa diferença significativa do grupo controle negativo



. Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Wygny Araújo Macedo

Figura 5 - Visualização macroscópica das lesões no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol. A) Controle negativo – salina 0,9%; B) Controle Positivo – carbenoxolona 100 mg/kg; C) Montelukaste 5 mg; D) Montelukaste 10 mg; E) Montelukaste 15 mg

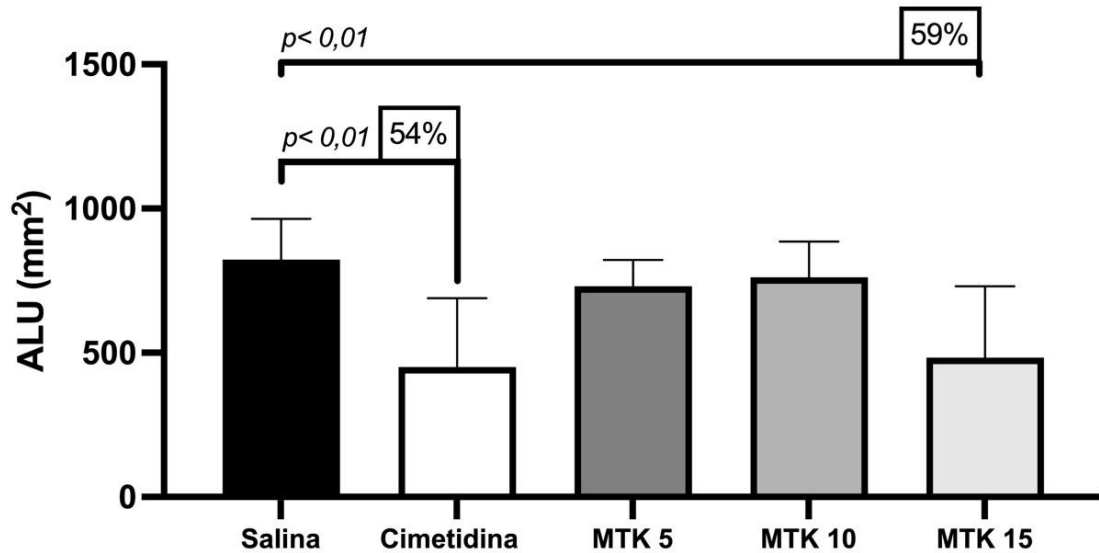


Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Wygny Araújo Macedo.

4.2 Úlcera gástrica induzida por indometacina (DAINE)

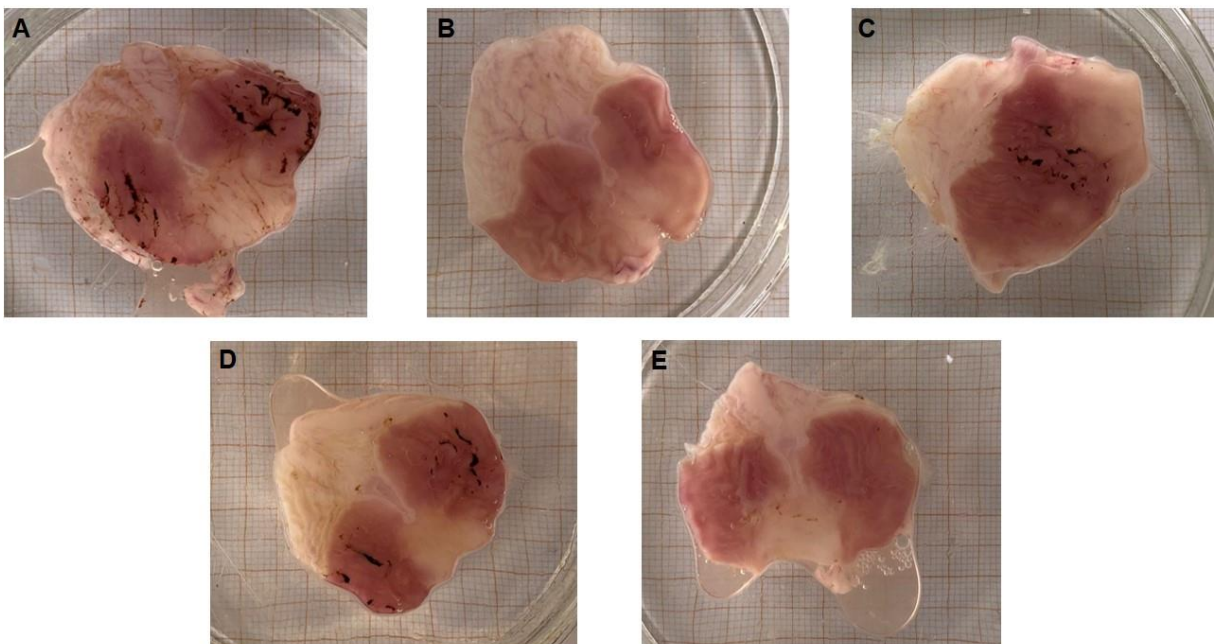
O MTK foi testado frente a um modelo de indução de úlceras por indometacina (DAINE). MTK na dose de 15 mg/kg apresentou um efeito gastroprotetor diminuindo as lesões ulcerativas em 59% comparado ao grupo salina (controle negativo) (Gráfico 2). Esta proteção foi superior àquela observada no grupo controle positivo cimetidina que apresentou proteção de 54% em relação ao grupo salina. Considerando a análise macroscópica dos estômagos nos diferentes grupos, observou-se várias regiões de necroses decorrentes da ação da indometacina no grupo salina e mucosa protegida no grupo MTK 15 mg/kg (Figura 6).

Gráfico 2 - Efeito do MTK no modelo de lesões gástricas induzidas por indometacina (DAINE). Resultados são médias \pm e.p.m. ANOVA seguida do teste de Dunnett. $p < 0,01$ representa diferença significativa do grupo controle negativo



Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Wygny Araújo Macedo.

Figura 6 - Visualização macroscópica das lesões no modelo de úlcera gástrica induzida por indometacina (DAINE). A) Controle negativo – salina 0,9%; B) Controle Positivo – cimetidina 100 mg/kg; C) Montelukaste 5 mg; D) Montelukaste 10 mg; E) Montelukaste 15 mg

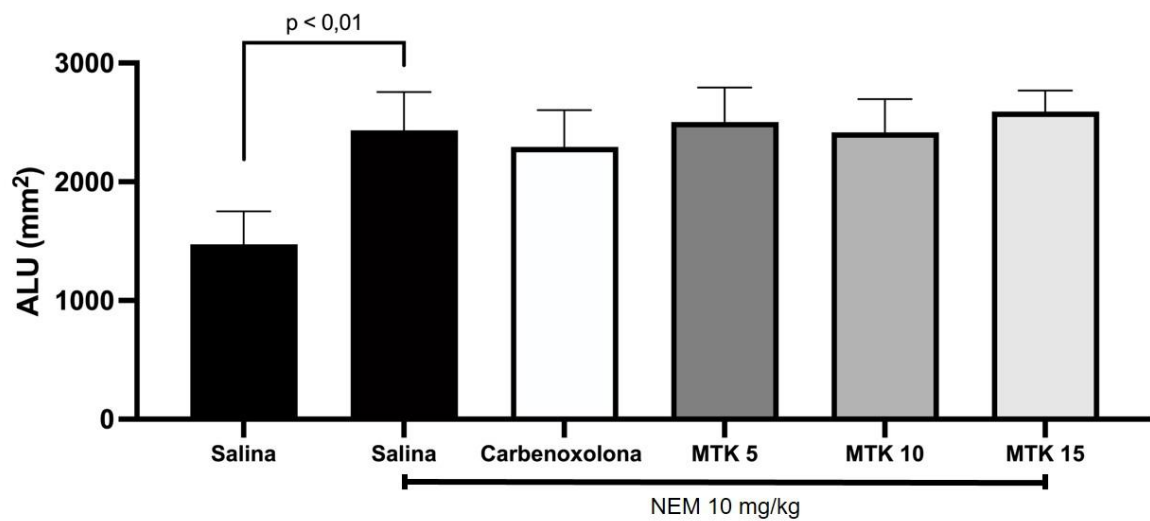


Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Wygny Araújo Macedo

4.3 Avaliação dos mecanismos protetores da mucosa gástrica

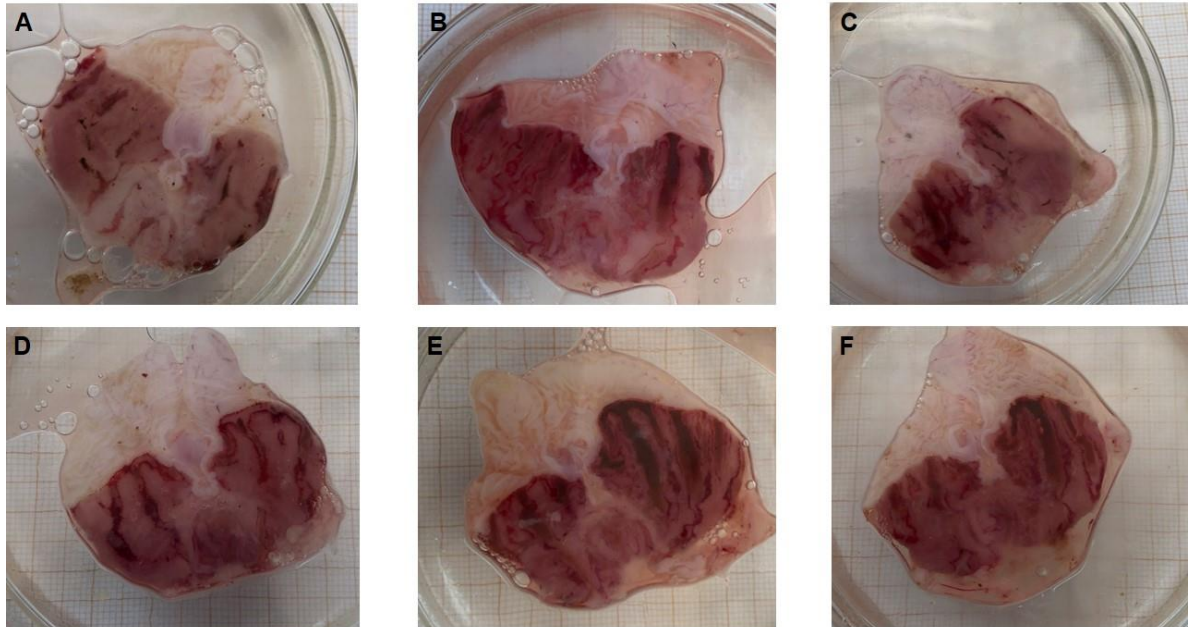
Para avaliar a participação do MTK (5, 10, 15 mg/kg) sobre os compostos sulfidrílicos os animais foram pré-tratados com NEM (bloqueador de compostos sulfidrílicos). A gastroproteção que antes era verificada nos tratamentos com a carbenoxolona (100 mg/kg) ou MTK (15 mg/kg) quando pré-tratados com NEM esta foi perdida. Os resultados indicam que tanto a carbenoxolona quanto o MTK dependem dos grupamentos sulfidrílicos para exercer sua ação gastroprotetora (Gráfico 3).

Gráficos 3. Efeito do montelucaste no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol em ratos pré-tratados com NEM. Resultados são médias \pm e.p.m. ANOVA seguida do teste de Dunnett. $p < 0,01$ representa diferença significativa do grupo controle negativo



Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Wygny Araújo Macedo.

Figura 7 - Visualização macroscópica das lesões no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol em ratos pré-tratados com NEM. A) Controle negativo sem o pré-tratamento com NEM – salina 0,9%; B) Controle negativo – salina 0,9%; C) Controle Positivo – carbenoxolona 100 mg/kg; D) Montelukaste 5 mg; E) Montelukaste 10 mg; F) Montelukaste 15 mg



Fonte: dados da pesquisa — leiaute: Wygny Araújo Macedo.

5 DISCUSSÃO

A pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos constituem um processo lento e oneroso (CHONG, 2007; GUIDO et al., 2008; PUSHPAKOM et al., 2019). Novas técnicas têm sido propostas para agilizar esse processo. Uma dessas técnicas é chamada de reposicionamento de fármacos, cujo objetivo principal é utilizar fármacos já comercializados para tratamento de outras doenças (CHONG, 2007; CHA et al., 2018). A proposição de um novo composto, fármaco ou nova utilização de um fármaco é um processo que necessita integrar informações de diversos campos do conhecimento (CHA et al., 2018; PUSHPAKOM et al., 2019).

O reposicionamento oferece várias vantagens em relação ao desenvolvimento de medicamentos inteiramente novos, pois o risco de fracasso é menor, uma vez que o fármaco reaproveitado já foi testado e teve sua segurança comprovada. Outrossim, o tempo para o desenvolvimento do medicamento é reduzido, porque a maior parte dos ensaios clínicos, avaliação de segurança e desenvolvimento da formulação já foram concluídos e além dos custos serem mais baixos (PUSHPAKOM et al., 2019). Em termos financeiros, os custos para reposicionamento de fármaco foram estimados em 300 milhões de dólares em média, em comparação com cerca de 3 bilhões de dólares para uma nova entidade química (NOSENGO, 2016).

O tratamento da UP é predominantemente clínico, mas em situações específicas o tratamento operatório tem suas indicações (LEME et al., 2003; NAJM, 2011). Dentre as opções farmacológicas disponíveis no mercado, temos os antagonistas de receptores H₂ e os inibidores da bomba de prótons. Algumas destas opções podem promover não somente uma gama de efeitos adversos, mas também uma menor eficácia no tratamento de úlceras e, principalmente, não evita a sua recidiva (DEVAULT e TALLEY, 2009). Assim, a necessidade de agentes mais efetivos e seguros se faz necessário e o reposicionamento pode ser uma ferramenta útil para descoberta de fármacos para o tratamento de UP.

A atividade gastroprotetora do MTK foi avaliada frente a diferentes agentes lesivos, entre eles, o etanol, que é um dos agentes mais irritantes para a mucosa gástrica.

A ingestão de etanol absoluto leva a formação de danos microvasculares como ruptura do endotélio vascular que resulta em aumento da permeabilidade vascular, a

formação de edemas e de descolamento epitelial (SZABO et al., 1995; INEU et al., 2008; CHOI et al., 2009; ABDULLA et al., 2010).

Adicionalmente, o modelo de úlcera induzida por etanol absoluto foi escolhido, pois este agente lesivo promove lesões gástricas através da adesão e da agregação de neutrófilos ao endotélio vascular podendo até mesmo ocluir o fluxo sanguíneo da mucosa (EL-MARAGHY et al., 2015; SOMENSI et al., 2020). Neste modelo, o etanol penetra rapidamente e facilmente na mucosa gástrica, causando dano à membrana, esfoliação e erosão nas células epiteliais (SIDAHMED et al., 2013). A lesão neste modelo afeta predominantemente a porção glandular do estômago (SIDAHMED et al., 2013) e pode ser atribuída a alguns mecanismos como a formação de ROS (KWIECIEN, 2002; BANDYOPADHYAY et al., 2001); o decréscimo nas concentrações dos grupamentos sulfidrílicos (LI, 1990); a promoção da peroxidação lipídica além da diminuição dos níveis de glutatona (DAS et al., 2012).

No presente estudo o MTK inibiu, de forma estatisticamente significativa, as lesões induzidas pelo etanol absoluto na dose de 15 mg/kg. Davino-Chiovatto e colaboradores (2019) demonstraram em seu estudo que o MTK reduz a inflamação e a ativação de neutrófilos no tecido. É bem conhecido que neutrófilos ativados causam danos nos tecidos através da produções excessivas de ROS e de proteínas citotóxicas (SULLIVAN et al. 2002; DAVINO-CHIOVATTO et al., 2019). O efeito anti-ulcerogênico do MTK demonstrado aqui pode ser devido à sua capacidade de inibir a ativação neutrofílica e, conseqüentemente, a formação de ROS (RIZK et al., 2017; DAVINO-CHIOVATTO et al., 2019).

O uso de DAINEs está associada com a ocorrência de eventos adversos, incluindo erosões da mucosa gástrica, úlceras, hemorragias e perfuração, bem como um aumento do risco de complicações graves de úlceras crônicas pré-existentes (WALLACE, 2001). Já a continuidade do seu uso na presença de úlceras resulta no atraso do processo de cicatrização (REUTER et al., 1996; MIZUNO et al., 1997; SCHMASSMANN, 1998; HALTER, 2001).

A fisiopatologia das lesões gástricas dependentes das DAINEs, pelo menos em parte, é resultante da redução na capacidade de produção de prostaglandinas (PG) através da inibição da ciclooxigenase (COX), e, em parte, por mecanismos independentes da COX, como a diminuição de óxido nítrico (NO), poliamidas e sulfeto de hidrogênio (MUSUMBA, 2009).

A combinação dos mecanismos dependente e independente da COX leva a lesão por danos oxidativos no tecido que parece desempenhar um papel fundamental na sua patogênese (HIRAISHI, 2000; MAITY et al., 2009). Dados clínicos e experimentais indicam que as DAINEs retardam a cicatrização das úlceras por interferir com as ações dos fatores de crescimento, diminuição da proliferação epitelial celular nas margens da úlcera, redução da angiogênese, e atraso na maturação e granulação do tecido (SCHMASSMANN, 1998). De fato, a prostaglandina E₂ (PGE₂) promove a cicatrização de úlceras gastrointestinais, aumentando a angiogênese através da superexpressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (HATAZAWA, 2007; TAKEUCHI et al., 2010). O VEGF promove a cicatrização da úlcera, através da estimulação da formação de novos vasos, e em contrapartida a indometacina, uma DAINE, interfere neste processo através de uma regulação negativa da sua expressão (TARNAWSKI, 2003). Além disso, as DAINEs também aumentam a secreção ácida gástrica, inibem os níveis de NO e permitem a infiltração de neutrófilos juntamente com a formação de ROS (LAINE et al., 2008; WALLACE, 2008). O MTK apresentou atividade gastroprotetora frente ao agente ulcerogênico indometacina, demonstrando que essa via é recrutada para a atividade farmacológica deste fármaco. Provavelmente, a capacidade de aumentar muco na mucosa gástrica e inibir a infiltração neutrofílica pode explicar a ação do MTK neste modelo (ANDERSON et al., 2009; RIZK et al., 2017).

Como supracitado, a patogênese da UP é complexa e multifatorial ocorrendo devido um desequilíbrio entre os fatores agressores (ácido clorídrico, pepsina, etanol, DAINEs, estresse, *H. pylori*, entre outros) e os protetores (muco, bicarbonato, prostaglandinas, fluxo sanguíneo) da mucosa do estômago (MOTA et al., 2009; SHAKER et al., 2010; ARAUJO et al., 2011; LUIZ-FERREIRA et al., 2012; FARZAEI et al., 2015).

Dentre os fatores protetores da mucosa, a barreira muco-bicarbonato é uma das mais importante e serve como uma barreira contra a autodigestão provocada pelo ácido e pela pepsina (ALLEN & FLEMSTROM, 2005). A secreção de muco-bicarbonato é mediada, dentre outros fatores, pelos compostos sulfidrílicos (SH) (PHILLIPSON et al., 2008; NIV & BOLTIN, 2012). Estes também participam na manutenção da integridade da mucosa, particularmente quando ROS estão envolvidas na fisiopatologia do dano tecidual (SZABO, 1991; LOGUERCIO & DI

PIERRO, 1999). Para tal, se ligam aos radicais livres formados durante este processo ou produzidos após a exposição à agentes nocivos, protegendo assim a mucosa gástrica (SALIM, 1993; AVILA et al., 1996).

Adicionalmente, o etanol é reconhecido na literatura científica por reduzir os níveis de SH, como a glutathiona reduzida (GSH), favorecendo assim a formação e o acúmulo de ROS que tem efeitos ulcerogênicos relevantes (NATALE et al., 2004). Para avaliarmos um possível envolvimento antioxidante no efeito gastroprotetor do MTK, analisamos sua ação em animais pré-tratados com NEM, um bloqueador dos SH. Os resultados obtidos indicam que na presença do NEM, o MTK perdeu sua gastroproteção, indicando assim, que seu efeito protetor da mucosa é dependente da integridade de SH endógenos. Vários compostos SH, quando administrados oralmente, são citoprotetores e previnem as lesões gástricas (ROBERT, 1984). Os grupamentos SH participam da produção e manutenção de muco, uma vez que suas subunidades glicoproteicas são unidas entre si por pontes de dissulfeto que, se diminuída, tornam o muco hidrossolúvel (AVILA et al., 1996).

6 CONCLUSÃO

Podemos concluir que o etanol e DAINÉ induziram danos gástricos em ratos devido à promoção de estresse oxidativo, inflamação e infiltração neutrofílica nos estômagos. A administração de MTK neutralizou as lesões gástricas induzidas por esses agentes lesivos provavelmente por seus efeitos antioxidante, anti-inflamatório e inibidor da ativação de neutrófilos.

Considerando a eficácia limitada e os graves efeitos adversos verificados na terapêutica atual da UP, os resultados aqui obtidos propõem nova possibilidade indicação de uso para uma entidade química já conhecida. Ademais, a inexistência de estratégias terapêuticas disponíveis totalmente eficazes, faz do MTK um fármaco interessante a ser explorado como uma possível alternativa.

7 PERSPECTIVAS

Assim como a formação da UP, seu processo de cicatrização é multifatorial e complexo envolvendo reepitelização, restauração de glândulas, angiogênese e deposição de matriz extracelular. Esse conjunto de processos requer participação de várias vias moleculares que são coordenadas espacial e temporalmente.

Para efetivo efeito de qualquer tratamento adotado para UP, o processo de cicatrização é extremamente importante e deve ser considerada especialmente no que se refere às recidivas. Neste sentido, estudos futuros são necessários para replicar este trabalho e para verificar o efeito do MTK na cicatrização da UP crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULLA, M.A., AL-BAYATY, F., YOUNIS, L.T., ABU HASSAN, M.I. Anti-ulcer activity of *Centella asiatica* leaf extract against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. **Journal of Medicinal Plants Research** (Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/268303884>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 4, n. 13, p. 1253-1259, 2010.

AL-AZZAM, N., ELSALEM, L. Leukotriene D(4) role in allergic asthma pathogenesis from cellular and therapeutic perspectives. **Life Sciences** (Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118452>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 260, n. 118452, 2020.

ALLEN, A., FLEMSTROM, G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. **American Journal of Physiology-Cell Physiology** (Disponível em <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00102.2004>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 288, n. 1, p. C1-C19, 2005.

ANDERSON R, THERON AJ, GRAVETT CM, STEEL HC, TINTINGER GR, FELDMAN C. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMP-dependent mechanism. **British Journal of Pharmacology** (Disponível em <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00012.x>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 156, p. 105-115, 2009.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. (Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/agencia>. Acesso: 27 de dez. 2022).

ARAUJO, D.A.O.V., TAKAYAMA, C., DE-FARIA, F.M., SOCCA, E.A.R., DUNDER, R.J., MANZO, L.P., LUIZ-FERREIRA, A., SOUZA-BRITO, A.R.M. Gastroprotective effects of essential oil from *Protium heptaphyllum* on experimental gastric ulcer models in rats. **Revista Brasileira de Farmacognosia** (Disponível em <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000117>. Acesso: 22 nov. 2022), v. 21, n. 4, p. 721-729, 2011.

ARNOLD, D.H., BOWMAN, N., REISS, T.F., HARTERT, T.V., AKERS, W.S., SEGER, D.L. Adverse events associated with weight-based, high-dose montelukast exposures in children. **Clinical Toxicology** (Disponível em <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1609686>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 58, p. 145-146, 2020.

AVILLA, J.R., DE LA LASTRA, C.A., MARTIN, M.J., MOTILVA, V., LUQUE, I., DELGADO, D., ESTEBAN, J., HERRERIAS, J. Role of endogenous sulphhydryls and neutrophil infiltration in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by piroxicam in rats. **Inflammation Research** (Disponível em <https://doi.org/10.1007/BF02265120>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 45, p. 83-88, 1996.

BANDYOPADHYAY, D., BISWAS, K., BHATTACHARYYA, M., REITER, R. J. R., BANERJEE, R. K. Gastric toxicity and mucosal ulceration induced by oxygen-derived

reactive species: protection by melatonin. **Current Molecular Medicine** (Disponível em <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.2174/1566524013363483>. Acesso: 22 de nov. 2022), v.1, p. 501-513, 2001.

BARKUN, A., LEONTIADIS, G. Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. **The American Journal of Medicine** (Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.031>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 123, n. 4, p. 358-366, 2010.

BENNINGER, M.S., WATERS, H. Montelukast: pharmacology, safety, tolerability and efficacy. **Clinical Medicine Therapeutics** (Disponível em <https://doi.org/10.4137/CMT.S1147>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 1, p. 1253-1261, 2009.

BHATTACHARYYA, A., CHATTOPADHYAY, R., MITRA, S., CROWE S.E. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. **Physiological Reviews** (Disponível em <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2012>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 94, p. 329-354, 2014.

BRZOZOWSKI, T., KONTUREK, P.C., DROZDOWICZ, D., KONTUREK, S.J., PAWLIK, M., SLIWOWSKI, Z., PAWLIK, W., HAHN, E.G. Role of central and peripheral ghrelin in the mechanism of gastric mucosal defence. **Inflammopharmacology** (Disponível em <https://doi.org/10.1163/156856005774423971>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 13, p. 45-62, 2005.

CARVALHO, W.A., VIANNA, P.T.G., BRAZ, J.R.C. Náuseas e Vômitos em Anestesia: Fisiopatologia e Tratamento. **Revista Brasileira de Anestesiologia** (Disponível em <https://www.bjan-sba.org/article/5e498c180aec5119028b493e/pdf/rba-49-1-65.pdf>. Acesso: 27 de dez. 2022), v. 49, p. 65-79, 1999.

CHA, Y., EREZ, T., REYNOLDS, I.J., KUMAR, D., ROSS, J., KOYTIGER, G., KUSKO, R., ZESKIND, B., RISSO, S., KAGAN, E., PAPAPETROPOULOS, S., GROSSMAN, I., LAIFENFELD, D. Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. **British Journal of Pharmacology** (Disponível em <https://doi.org/10.1111/bph.13798>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 175, p. 168-180, 2018.

CHOI, E., HWANG, H., KIM, I., NAM, T. Protective effects of a polysaccharide from *Hizikia fusiformis* Against ethanol toxicity in rats. **Food and Chemical Toxicology** (Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.10.026>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 47, p. 134-139, 2009.

CHONG, C.R., SULLIVAN JR., D.J. New uses for old drugs. **Nature** (Disponível em <https://doi.org/10.1038/448645a>. Acesso: 22 de nov. de 2022), v. 448, 645- 646, 2007.

DAS, A.K., BIGONIYA, P., VERMA, N.K., RANA, AC. Gastroprotective effect of *Achyranthes aspera* Linn. leaf on rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**

(Disponível em [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(12\)60024-8](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(12)60024-8). Acesso: 22 de nov. 2022), v. 5, p. 197-201, 2012.

DAVINO-CHIOVATTO, J.E., OLIVEIRA-JUNIOR, M.C., MACKENZIE, B., SANTOS-DIAS, A., ALMEIDA-OLIVEIRA, A.R., AQUINO-JUNIOR, J.C.J., BRITO, A.A., RIGONATO-OLIVEIRA, N.C., DAMACENO-RODRIGUES, N.R., OLIVEIRA, A.P. L., SILVA, A.P., CONSOLIM-COLOMBO, F.M., AIMBIRE, F., CASTRO-FARIA-NETO, H.C., VIEIRA, R.P. Montelukast, leukotriene inhibitor, reduces LPS-induced acute lung inflammation and human neutrophil activation. **Archivos de Bronconeumología** (Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.05.003>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 55, n. 11, p. 573-580, 2019.

DE-FARIA, F.M., ALMEIDA, A.C., LUIZ-FERREIRA, A., TAKAYAMA, C., DUNDER, R.J., DA SILVA, M.A., SALVADOR, M.J., ABDELNUR, P.V., EBERLIN, M.N., VILEGAS, W., TOMA, W., SOUZA-BRITO, A.R. Antioxidant action of mangrove polyphenols against gastric damage induced by absolute ethanol and ischemia-reperfusion in the rat. **Scientific World Journal** (Disponível em <https://doi.org/10.1100/2012/327071>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 2012, ID. 327071, 2012.

DEMPSEY, O.J. Leukotriene receptor antagonist therapy. **Postgraduate Medical Journal** (Disponível em <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.76.902.767>. Acesso: 22 de nov. 2022) v. 76, p.767–773, 2000.

DEVAULT, K.R., TALLEY, N.J. Insights into the future of gastric acid suppression. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology** (Disponível em <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.125>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 6, p. 524-532, 2009.

EL-MARAGHY, S.A., RIZK, S.M., SHAHIN, N.N. Gastroprotective effect of crocin in ethanol-induced gastric injury in rats. **Chemico-Biological Interactions** (Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.01.015>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 229, p. 26-35, 2015.

ELTZSCHIG, H.K., ECKLE, T. Ischemia and reperfusion from mechanism to translation. **Nature Medicine** (Disponível em <https://doi.org/10.1038/nm.2507>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 17, p. 1391-1401, 2011.

FARZAEI, M.H., RAHIMI, R., ABDOLLAHI, M. The role of dietary polyphenols in the management of inflammatory bowel disease. **Current Pharmaceutical Biotechnology** (Disponível em <https://dx.doi.org/10.2174/1389201016666150118131704>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 16, p. 196–210, 2015.

FERGUSON, L., FUTAMURA, M., VAKIRLIS, E., KOJIMA, R., SASAKI, H., ROBERTS, A., MORI, R. Leukotriene receptor antagonists for eczema. **Cochrane Database of Systematic Reviews** (Disponível em <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011224.pub2>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 10, p. 1-49, 2018.

FIELD, J.J., KASSIM, A., BRANDOW, A., EMBURY, S.H., MATSUI, N., WILKERSON, K., BRYANT, V., ZHANG, L., SIMPSON P., DEBAUN, M.R. Phase 2 trial of montelukast for prevention of pain in sickle cell disease. **Blood Advances** (Disponível em <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001165>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 4, p. 1159-1165, 2020.

GRANGER, D.N., KVIETYS, P.R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: the evolution of a concept. **Redox Biology** (Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.020>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 6, p. 524–551, 2015.

GUIDO, R.V.C., OLIVA, G., ANDRICOPULO, A.D. Virtual screening and its integration with modern drug design technologies. **Current Medicinal Chemistry** (Disponível em <https://dx.doi.org/10.2174/092986708783330683>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 15, p. 37–46, 2008.

HALTER, F. TARNAWSKI, A.S., SCHMASSMANN, A., PESKAR, B.M. Cyclooxygenase-2 implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives. **Gut** (Disponível em <https://dx.doi.org/10.1136/gut.49.3.443>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 49, p. 443- 453, 2001.

HATAZAWA, R., TANIGAMI, M., IZUMI, N., KAMEI, K., TANAKA, A., TAKEUCHI, K. Prostaglandin E₂ stimulates VEGF expression in primary rat gastric fibroblasts through EP4 receptors. **Inflammopharmacology** (Disponível em <https://doi.org/10.1007/s10787-007-1595-z>. Acesso: 22 de nov. 2022), v.15, p. 214-217, 2007.

HAYDEN, L.J., THOMAS, G., WEST, G. B. Inhibitors of gastric lesions in the rat. **Journal of Pharmacy and Pharmacology** (Disponível em <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1978.tb13214.x>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 30, p. 244-246, 1978.

HERNÁNDEZ-MUÑOZ, R., MONTIEL-RUÍZ, C., VÁZQUEZ-MARTÍNEZ, O. Gastric mucosal cell proliferation in ethanol-induced chronic mucosal injury is related to oxidative stress and lipid peroxidation in rats. **Laboratory Investigation** (Disponível em <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780124>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 80, p. 1161–1169, 2000.

HIRAISHI, H.; SHIMADA, T.; TERANO, A. Involvement of oxidative stress in the pathogenesis of NSAID-induced gastric mucosal damage. **Journal of Gastroenterology** (Disponível em <https://doi.org/10.1007/s005350070083>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 35, p. 567-569, 2000.

INEU, R. P., PEREIRA, M.E., ASCHNER, M., NOGUEIRA, C.W., ZENI, G., ROCHA, J.B. Diphenyl diselenide reverses gastric lesions in rats: involvement of oxidative stress. **Food and Chemical Toxicology** (Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.06.007>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 46, p. 3023-3029, 2008.

KAITIN KI. **Practices of Top Pharma/Biotech Performers**. Center for the Study of Drug Development R&D Management Report, v. 4. Best R&D, Boston, 2009.

KANGWAN, N., PARK, J., KIM, E., HAHM, K.B. Quality of healing of gastric ulcers: natural products beyond acid suppression. **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology** (Disponível em <https://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v5.i1.40>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 5, p. 40-47, 2014.

KANOAKA, Y., BOYCE, J.A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: cellular distribution and function in immune and inflammatory responses. **The Journal of Immunology** (Disponível em <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.3.1503>. Acesso: 22 de nov. 2022) v. 173, p.1503–1510, 2004.

KAWAI, Y., NARITA, Y., YAMAWAKI-OGATA, A., USUI, A., KOMORI, K.. Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonist, induces M2 macrophage polarization and inhibits murine aortic aneurysm formation. **BioMed Research International** (Disponível em <https://doi.org/10.1155/2019/9104680>. Acesso: 22 de nov. de 2022), v. 2019, p.1–11, 2019.

KWIECIEN, S., BRZOZOWSKI, T., KONTUREK, S. J. Effects of reactive oxygen species action on gastric mucosa in various models of mucosal injury. **Journal of Physiology and Pharmacology** (Disponível em https://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/03_02/pdf/39_03_02_article.pdf. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 53, p. 39–50, 2002.

LAGOS, J.A., MARSHALL, G.D. Montelukast in the management of allergic rhinitis. **Therapeutics and Clinical Risk Management** (Disponível em <https://doi.org/10.2147/tcrm.2007.3.2.327>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 3, p. 327–32, 2007.

LAINE, L., TAKEUCHI, K., TARNAWSKI, A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. **Gastroenterology** (Disponível em <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.030>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 135, p. 41-60, 2008.

LEME, P.L.S., CARVALHO, D.L.M., MALHEIROS, C.A. Indicações atuais do tratamento operatório da úlcera péptica. **Revista da Associação Médica Brasileira** (Disponível em <https://doi.org/10.1590/S0104-42302003000200012>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 49, p. 123, 2003.

LI, T., ZHANG, X. J. Involvement of sulfhydryls in the protective mechanism of gastric mucosa. **Sheng Li Xue Bao** (Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2293370>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 42, p. 571-577, 1990.

LOGUERCIO, C., DI PIERRO, M. The role of glutathione in the gastrointestinal tract: a review. **Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology** (Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10470601/>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 31, p. 401-407, 1999.

LUIZ-FERREIRA, A., COLA, M., BARBASTEFANO, V., DE-FARIA, F.M., ALMEIDA, A.B., FARIAS-SILVA, E., CALVO, T.R., HIRUMA-LIMA, C.A., VILEGAS, W., SOUZA-BRITO, A.R. Healing, antioxidant and cytoprotective properties of *Indigofera truxillensis* in different models of gastric ulcer in rats. **International Journal of Molecular Sciences** (Disponível em <https://doi.org/10.3390/ijms131114973>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 13, n. 11, p. 14973-14991, 2012.

MALFERTHEINER, P., MEGRAUD, F., O'MORAIN, C., BAZZOLI, F., EL-OMAR, E., GRAHAM, D., HUNT, R., ROKKAS, T., VAKIL, N., KUIPERS, E.J. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. **Gut** (Disponível em <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.101634>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 56, p. 772-781, 2007.

MATTHIJSSEN, R.A., HUUGEN, D., HOEBERS, N.T., DE VRIES, B., PEUTZ-KOOTSTRA, C.J., ARATANI, Y., DAHA, M.R., TERVAERT, J.W.C., BUURMAN, W.A., HEERINGA, P. Myeloperoxidase is critically involved in the induction of organ damage after renal ischemia reperfusion. **The American Journal of Pathology** (Disponível em <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070184>. Acesso: 22 de nov. de 2022), v. 171, p. 1743–1752, 2007.

MAITY, P., BINDU, S., DEY, S., GOYAL, M., ALAM, A., PAL, C., MITRA, K., BANDYOPADHYAY, U. Indomethacin, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, develops gastropathy by inducing reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathology and associated apoptosis in gastric mucosa: a novel role of mitochondrial aconitase oxidation. **The Journal of Biological Chemistry** (Disponível em <https://doi.org/10.1074/jbc.M805329200>. Acesso: 22 de nov. de 2022), v. 284, p. 3058-3068, 2009.

MESHAM, D., BHARDWAJ, K., RATHOD, C., MAHADY, G.B., SONI, K.K. The role of leukotrienes inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. **Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery** (Disponível em <https://doi.org/10.2174/1872213x14666200130095040>. Acesso: 22 de nov. 2022), v.14, p. 15-31, 2020.

MILLER, T.A. Mechanisms of stress-related mucosal damage. **American Journal of Medicine** (Disponível em [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90805-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90805-9). Acesso: 22 de nov. 2022), v. 83, p. 8–14, 1987.

MIZOGUCHI, H., OGAWA, Y., KANATSU, K., TANAKA, A., KATO, S., TAKEUCHI, K. Protective effect of rebamipide on indomethacin- induced intestinal damage in rats. **Journal of Gastroenterology and Hepatology** (Disponível em <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02592.x>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 16, p. 1112–1119, 2001.

MORIMOTO, Y., SHIMOHARA, K., OSHIMA, S., SUKAMOTO, T. Effects of the new anti-ulcer agent KB-5492 on experimental gastric mucosal lesions and gastric mucosal defensive factors, as compared to those of teprenone and cimetidine. **Japanese Journal of Pharmacology** (Disponível em [https://doi.org/10.1016/S0021-5198\(19\)39795-1](https://doi.org/10.1016/S0021-5198(19)39795-1). Acesso: 22 de nov. 2022), v. 57, p. 495-505, 1991.

MOTA, K.S., DIAS, G.E., PINTO, M.E.F., LUIZ-FERREIRA, A., SOUZA-BRITO, A.R., HIRUMA-LIMA, C.A., BARBOSA-FILHO, J.M., BATISTA, L.M. Flavonoids with gastroprotective activity. **Molecules** (Disponível em <https://doi.org/10.3390/molecules14030979>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 14, p. 979-1012, 2009.

MIZUNO, H., SAKAMOTO, C., MATSUDA, K., WADA, K., UCHIDA, T., NOGUCHI, H., AKAMATSU, T., KASUGA, M. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. **Gastroenterology** (Disponível em <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9024292>. Acesso em: 22 de nov. 2022), v. 112, p. 387-397, 1997.

MUSUMBA, C., PRITCHARD, D.M., PIRMOHAMED, M. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics** (Disponível em <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04086.x>. Acesso em: 22 de nov. 2022), v. 30, p. 517–31, 2009.

NAITO, Y., YOSHIKAWA, T., ANDO, T., KISHI, A., UEDA, S., OYAMADA, H., KONDO, M. Changes in superoxide dismutase activity in the gastric mucosa of peptic ulcer patients. **Journal of Clinical Gastroenterology** (Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1629568/>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 14, p. 131–134, 1992.

NATALE, G., LAZZERI, G., LUBRANO, V., COLUCCI, R., VASSALLE, C., FORNAI, M., BLANDIZZI, C., DEL TACCA, M. Mechanisms of gastroprotection by lansoprazole pretreatment against experimentally induced injury in rats: role of mucosal oxidative damage and sulfhydryl compounds. **Toxicology and Applied Pharmacology** (Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.10.006>. Acesso em: 22 de nov. 2022), v. 195, p. 62-72, 2004.

NAYAK, A., LANGDON, R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis. **Drugs** (Disponível em <https://doi.org/10.2165/00003495-200767060-00005>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 67, p. 887–890, 2007.

NIV, Y., BOLTIN, D. Secreted and membrane-bound mucins and idiopathic peptic ulcer disease. **Digestion** (Disponível em <https://doi.org/10.1159/000341423>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 86, p. 258-263, 2012.

NOSENGO, N. Can you teach old drugs new tricks? **Nature** (Disponível em <https://doi.org/10.1038/534314a>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 534, p.314–316, 2016.

O'CONNOR, H.J., SCHORAH, C.J., HABIBZEDAH, N., AXON, A.T., COCKEL, R. Vitamin C in the human stomach: relation to gastric pH, gastroduodenal disease, and possible sources. **Gut** (Disponível em <http://dx.doi.org/10.1136/gut.30.4.436>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 30, p. 436–442, 1989.

PAULA, A.C.B., TOMA, W., GRACIOSO, J.S., HIRUMA-LIMA, C.A., CARNEIRO, E.M., SOUZA BRITO, A.R.M., The gastroprotective effect of the essential oil of *Croton cajucara* is different in normal rats than in malnourished rats. **British Journal**

of Nutrition (Disponível em <https://doi.org/10.1079/BJN20061827>. Acesso: 22 de nov. 2022) v. 96, p. S310-S315, 2006.

PÉREZ, S., TALÉNS-VISCONTI, R., RIUS-PÉREZ, S., FINAMOR, I., SASTRE, J. Redox signaling in the gastrointestinal tract. **Free Radical Biology and Medicine** (Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.048>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 104, p. 75-103, 2017.

PHILLIPSON, M., JOHANSSON, M.E., HENRIKSNÄS, J., PETERSSON, J., GENDLER, S.J., SANDLER, S., PERSSON, A.E.G., HANSSON, G.C., HOLM, L. The gastric mucus layers: constituents and regulation of accumulation. **American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology** (Disponível em <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90252.2008>. Acesso: 22 de nov. 2022), v. 295, p. G806-G812, 2008.

PUSHPAKOM, S., IORIO, F., EYERS, P.A., ESCOTT, K.J., HOPPER, S., WELLS, A., DOIG, A., GUILLIAMS, T., LATIMER, J., MCNAMEE, C., NORRIS, A., SANSEAU, P., CAVALLA, D., PIRMOHAMED, M. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nature Reviews Drug Discovery** (Disponível em <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 18, p. 41-58, 2019.

REUTER, B.K., ASFAHA, S., BURET, A., SHARKEY, K.A., WALLACE, J.L. Exacerbation of inflammation associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2. **The Journal of Clinical Investigation** (Disponível em <https://doi.org/10.1172/JCI119013>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 98, p. 2076-2085, 1996.

RIZK, F.H., IBRAHIM, M.A.A., ABD-ELSALAM, M.M., SOLIMAN, N.A., ABD-ELSALAM, S.M. Gastroprotective effects of montelukast and *Nigella sativa* oil against corticosteroid-induced gastric damage: they are much more than antiasthmatic drugs. **Canadian Journal of Physiology Pharmacology** (Disponível em <https://doi.org/10.1139/cjpp-2016-0374>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 95, n. 6, p. 714-720, 2017.

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** (Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/456839/>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 77, p. 433-443, 1979.

SALIM, A. S. Sulfhydryl-containing agents: new approach to the problem of refractory peptic ulceration. **Pharmacology** (Disponível em <https://doi.org/10.1159/000139015>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 45, p. 301-306, 1992.

SASAKI, F., YOKOMIZO, T. The leukotriene receptors as therapeutic targets of inflammatory diseases. **Internacional Immunology** (Disponível em <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz044>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 31, p. 607-615, 2019.

SCHMASSMANN, A. Mechanism of ulcer healing and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **The American Journal of Medicine** (Disponível em [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00211-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00211-8). Acesso: 23 de nov. 2022), v. 104, p. 43-51, 1998.

SERAFINI, M.R., SANTOS, V.V., TORRES, B.G.S., AZEREDO, F.J., SAVI, F.M., ALVES, I.A. A patent review of antibiofilm fungal drugs (2002-present). **Critical Reviews in Biotechnology** (Disponível em <https://doi.org/10.1080/07388551.2021.1874283>. Acesso: 27 de dez. de 2022), v.41, p. 229-248, 2021.

SHAKER, E., MAHMOUD, H., MNA, S. Anti-inflammatory and anti-ulcer activity of the extract from *Alhagi maurorum* (camelthorn). **Food and Chemical Toxicology** (Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.07.007>. Acesso: 23 de nov. de 2022), v. 48, p. 2785–2790, 2010.

SIDAHMED, H.M., AZIZAN, A.H., MOHAN, S., ABDULLA, M.A., ABDELWAHAB, S.I., TAHA, M.M., HADI, A.H., KETULY, K.A., HASHIM, N.M., LOKE, M.F., VADIVELU, J. Gastroprotective effect of desmosdumotin C isolated from *Mitrella kentii* against ethanol-induced gastric mucosal hemorrhage in rats: possible involvement of glutathione, heat-shock protein-70, sulfhydryl compounds, nitric oxide, and anti-*Helicobacter pylori* activity. **BMC Complementary and Alternative Medicine** (Disponível em <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-183>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 13, p. 1- 15, 2013.

SULLIVAN, S.E., STABA, S.L., GERSTING, J.A., HUTSON, A.D., THERIAQUE, D., CHRISTENSEN, R.D., CALHOUN, D.A. Circulating concentrations of chemokines in cord blood, neonates, and adults. **Pediatric Research** (Disponível em <https://doi.org/10.1203/00006450-200205000-00018>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 51, p. 653–657, 2002.

SZABO, S. Mechanisms of gastric mucosal injury and protection. **Journal of Clinical Gastroenterology** (Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1885900/>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 13, suppl. 2, p. S21-S34, 1991.

SZABO, S., KUSSTATSHER, S., SAKOULAS, S., SANDOR, Z., VINCSE, A., JADUS, M. Growth factors: new endogenous drug for ulcer healing. **Scandinavian Journal of Gastroenterology** (Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8578198/>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 210, p. 15–18, 1995.

SOMENSI, L.B., COSTA, P., BOEING, T., MARIANO, L.N.B., LONGO, B., MAGALHÃES, C.G., DUARTE, L.P., MACIEL E SILVA, A.T., DE SOUZA, P., DE ANDRADE, S.F., DA SILVA, L.M. Gastroprotective properties of lupeol-derived ester: pre-clinical evidences of lupeol-stearate as a potent antiulcer agente. **Chemico-Biological Interactions** (Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.108964>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 321, ID. 108964, 2020.

SUN, W., LIU, H.Y. Montelukast and budesonide for childhood cough variant asthma. **Journal of the College of Physicians and Surgeons** (Disponível em

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925958/>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 29, p. 345-348, 2019.

TAKEUCHI, K., YASUHIRO, T., ASADA, Y., SUGAWA, Y. Role of nitric oxide in pathogenesis of aspirin-induced gastric mucosal damage in rats. **Digestion** (Disponível em <https://doi.org/10.1159/000007506>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 59, p. 298–307, 1998.

TAKEUCHI K. Prostaglandin EP receptors and their roles in mucosal protection and ulcer healing in the gastrointestinal tract. **Advances in Clinical Chemistry** (Disponível em [https://doi.org/10.1016/s0065-2423\(10\)51005-9](https://doi.org/10.1016/s0065-2423(10)51005-9). Acesso: 23 de nov. 2022), v. 51, p. 121-44, 2010.

TARNAWSKI, A.S., JONES, M.K. Inhibition of angiogenesis by NSAIDs: molecular mechanisms and clinical implications. **Journal of Molecular Medicine** (Disponível em <https://doi.org/10.1007/s00109-003-0479-y>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 81, p. 627-636, 2003.

TESFAYE, B.A., HAILU, H.G., ZEWDIE, K.A., AYZA, M.A., BERHE, D.F. Montelukast: the new therapeutic option for the treatment of epilepsy. **Journal of Experimental Pharmacology** (Disponível em <https://doi.org/10.2147/JEP.S277720>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 13, p. 23-31, 2021.

VAJDOVICH, P. Free radicals and antioxidants in inflammatory processes and ischemia-reperfusion injury. **Veterinary Clinics of North American: Small Animal Practice** (Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.11.008>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 38, p. 31-123, 2008.

WALLACE, J. L. Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology** (Disponível em <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0229>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 15, p. 691-703, 2001.

WALLACE, J. L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? **Physiological Reviews** (Disponível em <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2008>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 88, p. 1547-1565, 2008.

WANG, S., NI, X.J., WEN, Y.G., XIE, H.S., CHEN, J.R., LUO, Y.L., LI, P.L. A simple and sensitive HPLC-MS/MS assay for the quantitation of montelukast in cell-based systems *in vitro* pulmonary drug permeability study. **Journal of Pharmaceuticals and Biomedical Analysis** (Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113657>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 192, ID. 113657, 2020.

ZHAO, R., SHI, W.Z., ZHANG, Y.M., FANG, S.H., WEI, E.Q. Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, attenuates chronic brain injury after focal cerebral ischaemia in mice and rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology** (Disponível em <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01238.x>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 63, p. 550–557, 2011.

ZEDAN, M.M., EL-REFAEY, A., ZAGHLOUL, H., ABDELRAHIM, M.E., OSMAN, A., ZEDAN, M.M., ELTANTAWY, N. Montelukast as an add-on treatment in steroid dependant nephrotic syndrome, randomised-controlled trial. **Journal of Nephrology** (Disponível em <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0297-2>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 29, p. 585-592, 2016.

ZELICKSON, M. S., BRONDER, C.M., JOHNSON, B.L., CAMUNAS, J.A., SMITH, D. E., RAWLINSON, D., VON, S., STONE, H.H., TAYLOR, S.M. *Helicobacter pylori* is not the predominant etiology for peptic ulcers requiring operation. **The American Surgeon** (Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944523/>. Acesso: 23 de nov. 2022), v. 77, p. 1054-1060, 2011.

ANEXOS



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CATALÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA



PARECER REFERENTE AO PROJETO DE PESQUISA DO PROTOCOLO 04/21

1. FINALIDADE

Projeto Pesquisa

2. IDENTIFICAÇÃO

Título:

Atividade gastroprotetora do montelucaste em modelos de úlceras: um possível reposicionamento de fármaco?

Pesquisador(a) Responsável:

Anderson Luiz Ferreira

Pesquisadores(as) participantes:

Álefe Cardoso Cruz, Leonardo José Peloso e Wygny Araújo Macedo

Unidade onde será realizado:

Unidade Acadêmica de Biotecnologia/Laboratório de Pesquisa em Doenças Inflamatórias Intestinais

Data de apresentação à CEUA:

25/10/2021

3. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS DO PROJETO:

Alguns estudos clínicos relatam a eficácia do MTK na prevenção da dor, síndrome nefrótica e eczema, no entanto, visando uma possível utilização terapêutica para o tratamento da UP, faz-se necessário a elucidação da atividade antiulcerogênica.

As úlceras pépticas (UP) são locais de danos na parede de órgãos do trato gastrointestinal, acometendo frequentemente o estômago e o duodeno.

A incidência de UP pode estar associada a fatores agressivos exógenos, como infecção por *Helicobacter pylori*, exposição da mucosa ao etanol, estresse ambiental, tabagismo, deficiências nutricionais e o uso frequente e indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Esses fatores agressivos podem causar um desequilíbrio nos fatores endógenos, aumentando assim os níveis de ácido clorídrico e a secreção de pepsina com a

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA
Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação/PROPESQ-UFCA, Campus I, Bloco Didático I, sala da
CEUA – Catalão-GO. Email: ceua@ufca.edu.com.br



consequente redução das secreções de muco e bicarbonato além da diminuição do fluxo sanguíneo local.

Embora a etiologia da UP seja multifatorial, as espécies reativas de oxigênio (ROS) desempenham um papel relevante na patogênese dessa doença. Estudos realizados em animais e humanos mostram um desequilíbrio de enzimas chave no controle do estresse oxidativo na UP. O trato gastrointestinal (GI) é uma importante fonte de ROS. Vários são os fatores que contribuem para o acúmulo de ROS no estômago. Níveis reduzidos de enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD), por exemplo, contribuem para o acúmulo de ROS associadas a doenças inflamatórias gastroduodenais.

No entanto, na UP causada pela infecção de *H. pylori*, números significativos de neutrófilos e/ou macrófagos infiltrados na mucosa gástrica são as principais fontes de ROS gerando grandes quantidades de ROS.

Por fim, a lesão isquêmica, outra causa de UP, envolve a participação de radicais livres como radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila ($HO\cdot$). A isquemia seguida de reperfusão (I/R), caracterizada pela restrição do suprimento sanguíneo para um órgão seguida pela restauração do fluxo sanguíneo e oxigenação, resulta em elevados níveis de ROS; a interrupção da homeostase celular normal por sinalização redox contribui para doenças em praticamente todos os órgãos, incluindo o desenvolvimento de UP.

As ROS produzidas pelo processo de I/R reagem diretamente com ácidos graxos poli-insaturados das membranas celulares, degradando proteínas estruturais e de membrana produzindo malondialdeído (MDA) um importante biomarcador do estresse oxidativo e liberando a mieloperoxidase (MPO), enzima que catalisa a formação de ROS.

Na manifestação clínica clássica da I/R a oclusão do vaso sanguíneo resulta em um grave desequilíbrio entre oferta e demanda de nutrientes causando hipóxia tecidual. O processo de I/R também está associado a uma alta taxa de mortalidade durante choque hemorrágico, hemorragia de UP, ruptura vascular e doença gastrointestinal isquêmica.

Atualmente, os tratamentos da UP incluem a detecção e erradicação da infecção por *H. pylori* e/ou a administração de terapia antissecretória (bloqueadores do receptor H_2 da histamina e inibidores da bomba de prótons). No entanto, esse manejo atual promove alta incidência de efeitos colaterais, como absorção da inibição da vitamina B12 e interações



medicamentosas devido à inibição do CYP450. Já os tratamentos para lesões causadas por I/R são muito limitados ou ausentes.

Diante dos efeitos colaterais acima expostos e a inexistência de um tratamento para lesões causadas por I/R, busca ativa por medicamentos antiúlcera com maior eficácia e menos efeitos colaterais adversos se faz necessária.

Uma alternativa que tem surgido para acelerar o processo de validação de novas terapias é o reposicionamento de fármacos. Esse conceito consiste na utilização de fármacos já estabelecidos para o tratamento de outras doenças. Esse processo visa principalmente a redução de custos e a velocidade de desenvolvimento para a validação de um novo medicamento.

O desenvolvimento e validação de um novo fármaco é um processo demorado, oneroso e altamente burocrático. Além disso, o sucesso de sua produção final nunca é garantido. Para ocorrer a introdução de um novo medicamento no mercado, diversas etapas são requeridas. De uma maneira geral, o processo se divide em quatro estágios principais: a descoberta de um novo composto (ou molécula), testes pré-clínicos, ensaios clínicos e finalmente a revisão por uma agência regulatória. Todas estas etapas para atingir o processo completo da descoberta até a aplicação clínica pode levar em média 15 anos.

Segundo dados da Pharmaceutical Research and Manufactures of América, apenas cinco a cada 10.000 novas entidades químicas identificadas conseguem transpor com sucesso esses dois primeiros estágios. Toda essa problemática, tem impulsionado a indústria farmacêutica a explorar diferentes estratégias para o desenvolvimento de novos fármacos.

O montelucaste (MTK) é um medicamento aprovado pela *Food and Drug Administration* para o tratamento da asma crônica e profilaxia e prevenção da broncoconstrição induzida pelo exercício. Embora sua indicação clínica seja para a profilaxia e para o tratamento de pacientes com asma, estudos clínicos relatam sua eficácia na prevenção da dor, síndrome nefrótica e eczema.

O MTK é um antagonista seletivo do receptor D4 do leucotrieno (LT) que interfere diretamente na produção de LT. Os LTs são produtos da via da lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidônico. Eles podem ser classificados de acordo com suas estruturas químicas e atividades biológicas em duas classes: o dihidroxileucotrieno (LTB4) e os LTs cisteínicos (CysLTs). O LTB4 é conhecido como um potente mediador quimioatraente da inflamação;



estimula a quimiotaxia de neutrófilos, quimiocinese e aderência às células endoteliais e ativa os neutrófilos, levando à liberação de enzimas e mediadores e degranulação. Os CysLTs também estão intimamente envolvidos nas alterações na vasculatura, e o LTC4 e o LTD4 causam vasoconstrição.

Foi demonstrado que a infiltração de neutrófilos nos tecidos da mucosa gástrica é um processo crítico na patogênese de uma variedade de úlceras gástricas, incluindo aquelas causadas por I/R. Foi observado que os neutrófilos produzem ROS durante a UP ou condições inflamatórias por meio do aumento da infiltração de neutrófilos nos tecidos. Um ensaio de mieloperoxidase (MPO) tem sido amplamente utilizado como um índice de infiltração de neutrófilos em várias lesões gástricas.

4. SUMÁRIO PROJETO:

Número de animais:

Serão utilizados no total 160 animais.

Descrição do animal utilizado (espécie, linhagem, sexo, peso):

Serão utilizadas ratas *Wistar (Rattus norvegicus)* com 8 semanas de idade e peso corporal entre 150 a 250g. Serão realizados dois modelos experimentais com cinco grupos de animais cada e um modelo experimental com seis grupos de dez animais.

Descrição das instalações utilizadas e número de animais/área/qualidade do ambiente (ar, temperatura, umidade), alimentação, hidratação:

Os animais serão mantidos em temperatura controlada ($20 \pm 2^\circ\text{C}$), alternância de ciclos claro-escuro de 12 horas, umidade do ar $45 \pm 15\%$, ventilação através de sistema de exaustão com 10 trocas de ar por hora. As trocas das gaiolas serão realizadas três vezes por semana no período da manhã por uma equipe treinada para esta finalidade.

Utilização de agente infeccioso/gravidade de infecção a ser observada e análise dos riscos para os pesquisadores/alunos

Não se aplica

Adequação da metodologia e considerações sobre o sofrimento imposto aos animais

A metodologia é embasada na literatura e a equipa apresenta experiência para a devida execução da mesma. O projeto é exequível contando com a infraestrutura da instituição.

Os pesquisadores descrevem os detalhes para do manejo para o bem-estar dos animais.



Método de eutanásia:

A eutanásia será realizada por overdose de CO₂.

Destino do animal:

As carcaças, bem como qualquer material biológico dos animais não serão utilizados em outros projetos ou aulas práticas. Dessa forma, após eutanásia, as carcaças serão acondicionadas em sacos plásticos apropriados e mantidas em freezers a -18°C até seu recolhimento que ocorre uma vez por semana. O transporte das carcaças será realizado nestes sacos, de forma rápida e segura, evitando-se a contaminação do ambiente a partir de possíveis vazamentos de sangue ou outros excrementos.

As carcaças serão destinadas ao Aterro Sanitário da cidade de Catalão, conforme acordo firmado entre a Universidade Federal de Catalão e a Secretaria do Meio Ambiente da cidade de Catalão.

Parecer da CEUA:

De acordo com a documentação apresentada à CEUA/UFCA, o protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com animais nos limites da redação e da metodologia apresentadas. Neste sentido, consideramos protocolo de pesquisa **APROVADO**. Ao final da pesquisa deverá encaminhar para a CEUA um relatório final.

OBS: O CEUA/UFCA LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEUA PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Catalão, 16 de novembro de 2021.

Profa. Dra. Karla Graziella Moreira

Vice Coordenadora da CEUA/UFCA