

## **INTERRELAÇÃO DOS MEDIADORES GASOSOS (SULFETO DE HIDROGÊNIO E ÓXIDO NÍTRICO) NA ATIVIDADE MOTORA E SECRETORA GÁSTRICA.**

*Geice Maria Pereira dos Santos (bolsista ICV-UFPI), Renan Oliveira Silva (Colaborador, Acadêmico do curso Bacharelado em Biomedicina, UFPI – CMRV), Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza (Colaborador, Depto de Farmacologia – UFC – CE), Jand-Venes Rolim Medeiros (Orientador, Departamento de Ciências biológicas-UFPI).*

### **INTRODUÇÃO**

Há mais de 20 anos alguns gases de pequeno peso molecular têm sido os mediadores biológicos mais estudados. O óxido nítrico (NO) é agora reconhecido como um dos mais importantes mediadores do corpo humano participando de inúmeros processos fisiológicos e patológicos. O segundo neurotransmissor gasoso reconhecido foi o monóxido de carbono (CO) que atua similarmente ao NO. Mais recentemente o último mediador gasoso endógeno a ter sua importância reconhecida foi o sulfeto de hidrogênio. Os três gases citados possuem propriedades semelhantes que os classificam como gasotransmissores, sendo moléculas pequenas, facilmente permeáveis entre as membranas biológicas, e sintetizados endogenicamente e enzimaticamente, e todos apresentem funções ora similares, ora específicas com grande relevância fisiopatológica. No contexto do sistema digestório, trabalhos recentes têm demonstrado que o H<sub>2</sub>S também é importante para manutenção da integridade da mucosa gástrica, regulação do fluxo sanguíneo e modulação das reações inflamatórias.

Estudos recentes sugerem que muitas dessas funções fisiológicas do NO na vasculatura são mediados, em parte, pela produção de H<sub>2</sub>S (LI et al., 2006). Da mesma forma que já está bem estabelecido na literatura que há uma interação entre NO-CO, há comprovações de que há também uma interação entre NO e H<sub>2</sub>S. Hoje há evidências que comprovam a participação do H<sub>2</sub>S e/ou NO em muitos aspectos funcionais do estômago. Baseado no exposto, o objetivo do trabalho foi estudar as interações entre o H<sub>2</sub>S e o NO na defesa da mucosa e no controle da motilidade do trato gastrointestinal, a fim de consolidar a compreensão desses mediadores gasosos no trato gastrointestinal.

### **METODOLOGIA**

Foram utilizados camundongos Swiss machos, com peso variando entre 25 a 30g, procedentes do Biotério Setorial do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – UFC, os quais foram mantidos em gaiolas metabólicas. Todos os em uso de animais de laboratório do National Institutes of Health (Bethesda, MD, USA) e esse projeto já foi enviado para apreciação pelo comitê de Ética em Pesquisa animal da UFPI.

Para análise no esvaziamento gástrico e transito intestinal será aferido através da técnica de Reynell & Spray (1978) modificada, os animais receberam, por gavagem, 300µL teste de um marcador não absorvível. Após 10, 20 ou 30 minutos, os animais foram sacrificados e o estômago e intestino delgado pinçados e rapidamente removidos. Cada um destes segmentos foi introduzido num cilindro graduado e o volume total aferido através da adição de 10ml de 0,1N NaOH. A seguir, os segmentos foram cortados em pequenos fragmentos e homogeneizados por 30s. Após 20 minutos da homogeneização, 1mL do sobrenadante foi centrifugado por 10min à 2800rpm. As proteínas no

homogeneizado foram precipitadas através da adição de ácido tricloroacético (20%), e novamente centrifugadas por 20 min à 2800 rpm. A seguir, 150 µL do sobrenadante foram adicionados a 200 mL de 0,5 N de NaOH. A absorbância das amostras foi estabelecida em espectrofotômetro a um comprimento de onda de 540nm e expresso em densidade óptica (D.O.). A curva padrão foi obtida da medida por espectrofotômetro à 540nm de uma concentração conhecida de vermelho de fenol diluída em 0,1 N NaOH.

Para avaliar a secreção gástrica, foi utilizado o modelo descrito por VISSHER et al., (1954), que permite estudar o efeito de drogas na secreção gástrica. O conteúdo gástrico foi acumulado durante 4 horas e avaliado em termos de volume secretado, pH e acidez total. Os animais foram anestesiados com éter, fixados em decúbito dorsal em uma placa de cortiça onde foi realizada a tricotomia da parede abdominal. Com uma incisão de 2cm na região epigástrica, o estômago foi localizado e o piloro amarrado com linha cordonê. Após esse procedimento, os camundongos foram tratados com NaHS (50µmol kg<sup>-1</sup>) ou reagente de Lawesson's (81 µmol kg<sup>-1</sup>) via intraperitoneal, em cada grupo correspondente. Os grupos controle foram tratados com salina, histamina (5mg kg<sup>-1</sup>) ou ranitidina (5mg kg<sup>-1</sup>) também por via intraperitoneal. Após a administração das drogas, a parede abdominal foi então suturada e aguardou-se a recuperação anestésica. Transcorridas 4 horas da cirurgia, os animais foram sacrificados sob anestesia etérea profunda. Após o sacrifício o esôfago foi rapidamente pinçado para evitar perda de material secretado e os estômagos removidos, lavados com água destilada, secados com papel de filtro e mantidos sobre placa de gelo. Em seguida o estômago foi seccionado ao longo da pequena curvatura, e a mucosa foi lavada com 2mL de soro, recolhendo-se o suco gástrico e o lavado em tubos de ensaio imersos em gelo. O pH e o total de acidez do suco gástrico foi determinado através de titulação, usando fenolftaleína 2% como indicador.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em nosso estudo foi mostrado que o tratamento com reagente de Lawesson's ou NaHS (doadores de H<sub>2</sub>S) de forma dose-dependente, a retenção gástrica de líquido, sendo uma diminuição de 39.9% quando tratado com reagente de Lawesson's(81µmol kg<sup>-1</sup>) e 47.1% quando tratado com NaHS (50µmol kg<sup>-1</sup>). Observa-se que o tratamento com drogas que aumentam a produção de H<sub>2</sub>S (NaHS ou reagente de Lawesson's) em camundongos após 4 horas de ligadura piloro, não ocorre alterações significativas no volume de suco gástrico, pH e o total de acidez quando comparado ao grupo tratado apenas com solução salina. Por outro lado, quando pré-tratado com histamina houve um aumento do volume (1190 ± 163.6) e do total de acidez (12 ± 0.9) quando comparado com o grupo controle (salina, 618 ± 76.6 e 5.2 ± 0.5, respectivamente).

Nossos dados estão de acordos com outros já mostrados na literatura. Dados na literatura mostram que o H<sub>2</sub>S pode alterar a motilidade da mucosa, foi também que o H<sub>2</sub>S exógeno possui múltiplos efeitos no músculo liso gástrico: efeitos excitatório (contração tônica) que é mediado por inibição dos canais de potássio voltagem-dependentes, e os efeitos inibitórios (contração espontânea) é mediado por ativação dos canais de potássio ATP-dependentes e hiperpolarização do potencial de membrana. Assim, acreditamos que a aceleração do esvaziamento gástrico promovida pelos coadores de H<sub>2</sub>S pode ser secundário a um aumento da contração tônica gástrica ou diminuição da

resistência antro-duodenal. Portanto, mais experimentos serão necessários para explicar esse efeito do H<sub>2</sub>S.

### **CONCLUSÃO**

- ✓ Doadores de H<sub>2</sub>S aceleram o esvaziamento gástrico de líquidos em camundongos acordados.
- ✓ Doadores de H<sub>2</sub>S não afetam a atividade secretora gástrica em animais normais.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- LI, L.; BHATIA, M.; MOORE, PK. Hydrogen sulfide—a novel mediator of inflammation? **Curr Opin Pharmacol.**, v. 6, p. 125-9, 2006.
- REYNELL, PC.; SPRAY, GH. The simultaneous measurement of absorption and transit in the gastrointestinal tract of the rat. **J. Physiol.**, v. 15, p. 361-371. 1978.
- ZHAO, P.; HUANG, X.; WANG, Z.Y.; QIU, Z.X.; HAN, Y.F.; LU, H.L.; KIM, Y.C.; XU, W.X. Dual effect of exogenous hydrogen sulfide on the spontaneous contraction of gastric smooth muscle in guinea-pig. **Eur J Pharmacol.** v. 616(1-3), p.223-28, 2009.

**Palavras-Chave:** *Mediadores Gasosos, Sulfeto de Hidrogênio, Esvaziamento Gástrico.*