

ESTUDO DA AÇÃO GASTROPROTETORA DO α -TERPINEOL, UM CONSTITUINTE MAJORITÁRIO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *PROTIUM HEPTAPHYLLUM* MARCH., EM ROEDORES

Luana Fonseca Almeida (bolsista do ICV/ UFPI), Rosemarie Brandim Marques (colaborador, Doutoranda DoRENORBIO/UFPI), Prof. Dr. Francisco de Assis Oliveira (colaborador, Departamento de Bioquímica e Farmacologia/CCS), Profa. Dra. Fernanda Regina de Castro Almeida (Orientador, Departamento de Bioquímica e Farmacologia/CCS-UFPI)

1.INTRODUÇÃO

A espécie *Protium heptaphyllum* é largamente encontrada na região amazônica e produz uma resina oleosa também conhecida como breu branco, almécega do Brasil, goma-limão, etc; produz um óleo-resina aromático, amarelo-claro, que se solidifica com o ar e se inflama facilmente (LORENZI, 1972). Estudos utilizando a técnica de cromatografia gasosa, mostraram que o óleo o α -terpineol, um monoterpene volátil de baixa toxicidade e extensamente empregado na indústria de perfumaria, é o componente majoritário (54,26 %). O α -terpineol é um constituinte químico presente em muitos óleos essenciais de variadas espécies vegetais com aplicações na medicina tradicional e na aromaterapia (MOREIRA et al., 2001).

2.OBJETIVOS

Geral: Avaliar a atividade gastroprotetora do α -terpineol em modelos de úlceras gástrica.

Específicos: Estudar o efeito do α -terpineol sobre a secreção gástrica em modelo de ligação do piloro; e avaliar os possíveis mecanismos de ação envolvidos no efeito gastroprotetor da substância em estudo.

3.METODOLOGIA

Foram utilizados camundongos Swiss fêmeas (20-25g) e ratos Wistar machos (150-200 g), provenientes do biotério do Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais (NPPM) da Universidade Federal do Piauí. Este Projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFPI sob o parecer No. 10/08. E o monoterpene, α -terpineol, foi obtido da Sigma-Aldrich. A diluição foi feita com água destilada e Tween 80 %.

Indução de úlceras por etanol acidificado: camundongos Swiss fêmeas, 25-30 g, divididos em grupos de 8 animais cada, em jejum de sólidos de 18 horas, foram tratados, via oral, com água destilada, cimetidina 100 mg ou α -terpineol (25, 50, 100 mg/kg). Uma hora após os tratamentos os animais foram sacrificados por deslocamento cervical, os estômagos retirados, a área da lesão gástrica glandular determinada por planimetria e os dados expressos em termos de percentagem (MIZUI et al., 1987).

Indução de úlceras gástricas por Ibuprofeno: camundongos Swiss fêmeas, 25-30 g, divididos em grupos de 8 animais cada, em jejum de sólidos de 18 horas, foram tratados, via oral, com água destilada, Ibuprofeno (400mg/kg) ou α -terpineol (25, 50, 100 mg/kg). Uma hora após os tratamentos os animais foram sacrificados por deslocamento cervical, os estômagos retirados e instilados com formalina a 5% durante 15 min. Após este tempo os estômagos foram abertos ao longo da curvatura maior, lavados em salina e observados para atribuições de escores de acordo com SZABO et al. (1985).

Estresse por imobilização e frio em ratos: ratos machos, 150-200 g foram submetidos a jejum de 18 h serão tratados via oral com α -terpineol (25, 50, 100 mg/kg), cimetidina (100 mg/kg) ou água destilada. Após 1h os animais foram anestesiados com éter etílico, contidos em tela plástica e colocados em geladeira ($3 \pm 1^\circ\text{C}$) durante 4 h. Após este tempo, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical e as lesões gástricas avaliadas de acordo com a metodologia descrita por Senay & Levine (1967).

Efeito do α -terpineol sobre a secreção gástrica em modelo de ligação do piloro: ratos Wistar machos, 150-180 g, divididos em grupos de 6 animais cada, em jejum de sólidos de 24 h, foram anestesiados e realizada a ligação do piloro (SHAY et al., 1945). Veículo (salina 0,9%, 10 mL/kg), α -terpineol (25, 50 e 100 mg/kg) ou cimetidina (100 mg/kg) foram administrados por via intraduodenal imediatamente após a ligação do piloro em um volume de 2,5 mL/kg. Após 4h da ligação do piloro, os animais foram sacrificados, a cárdia foi amarrada para evitar uma possível perda do material secretado, e o estômago retirado, lavados externamente com água destilada e secados em papel de filtro. O conteúdo gástrico foi coletado em tubos de ensaio e centrifugado a 1500 rpm por 30 minutos. O volume do sobrenadante foi mensurado em proveta e a acidez total gástrica foi determinada através de titulação com NaOH 0,1 N, utilizando fenolftaleína 2% como indicador ácido-base (REITMAN et al., 1970).

Os dados experimentais obtidos foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). As médias experimentais comparadas utilizando a análise de variância (ANOVA) e a significância entre os grupos foi estabelecida pelo teste de múltipla comparação de Student Newman Keul. A significância mínima aceita será de $p < 0,05$.

4.RESULTADOS E DISCUSSÃO

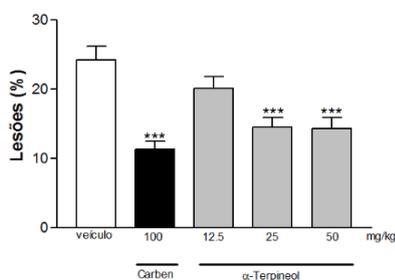


Gráfico 1: Efeito do α -terpineol no modelo de úlcera gástrica induzida por etanol acidificado em camundongos. Os dados representam a média \pm e.p.m. ANOVA uma via, teste de Tukey, *** $p < 0.001$.

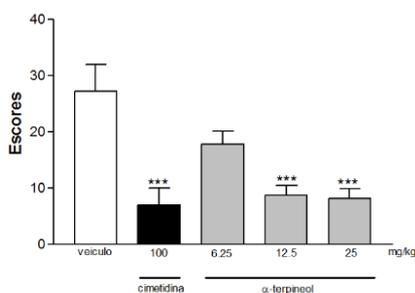


Gráfico 2: Efeito do α -terpineol no modelo de úlcera gástrica induzida por anti-inflamatório não esteroideal (ibuprofeno) em camundongos. Os dados representam a média \pm e.p.m. ANOVA uma via, teste de Tukey, *** $p < 0.001$.

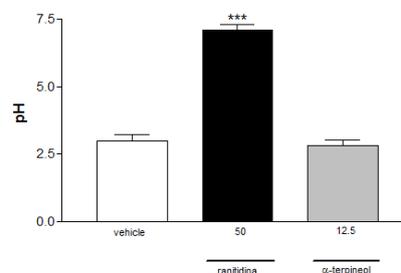


Gráfico 3: Efeito do α -terpineol sobre o pH gástrico em modelo de ligadura de piloro. Os dados representam a média \pm e.p.m. One-Way ANOVA, teste de Tukey, *** $p < 0.001$.

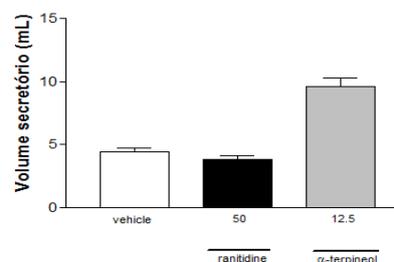


Gráfico 4: Efeito do α -terpineol sobre a secreção ácida basal em ratos com ligadura de piloro. Os dados representam a média \pm e.p.m. One-Way ANOVA, teste de Tukey.

A administração oral de α -terpineol protegeu a mucosa dos animais contra a formação de lesões gástricas induzidas por etanol acidificado, de maneira significativa, nas doses de 25 e 50 mg/kg (Gráfico 1), o que sugere uma atividade citoprotetora do monoterpeneo.

No modelo de indução de úlcera por ibuprofeno houve atividade gastroprotetora positiva nas doses de 12,5 e 25 mg/kg quando comparadas ao veículo que teve um alto índice de lesões (Gráfico 2). O efeito causado por essas doses é semelhante ao observado no grupo que recebeu cimetidina, substância esta que possui efeito gastroprotetor comprovado na literatura sendo um antagonista dos receptores H₂, e assim inibindo a produção de ácido ao competir reversivelmente com a histamina pela sua ligação a estes receptores na membrana basolateral das células parietais (VINAGRE, 2005).

O α -terpineol protegeu a mucosa gástrica contra lesões induzidas por etanol acidificado e por ibuprofeno. Essa proteção pode significar inibição da secreção ácida, o que ajudaria a reduzir o número de lesões induzidas por esses agentes. Assim, avaliou-se atividade anti-secretória através da análise do conteúdo gástrico pela ligadura de piloro. Modelo este que permite estudar o efeito do extrato na secreção gástrica e em alguns eventos envolvidos na gastroproteção.

A administração de α -terpineol não provocou alterações significativas no pH gástrico dos ratos com ligadura de piloro (gráfico 3) e nem no volume de secreção gástrica (gráfico 4) quando comparado ao grupo controle que recebeu ranitidina e veículo. Pela análise destes dados sugere-se que o α -terpineol não apresenta atividade gastroprotetora por meio de diminuição da secreção ácida, nem mesmo por elevação do pH gástrico. Uma vez que o pH da secreção diminuiu e o volume secretório se elevou, com resultado contrário ao da ranitidina, que inibe a produção ácida por competir de modo reversível com a histamina pela ligação aos receptores na membrana basolateral das células parietais.

O protocolo de indução de úlceras por estresse e contenção a frio não foi realizado porque não se conseguiu padronizar o modelo com relação ao tipo de contendor utilizado e à temperatura ideal exigidos nesta metodologia.

5. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos sugerem que o α -terpineol, constituinte majoritário do óleo essencial da resina de *Protium heptaphyllum* March, possui efeito gastroprotetor contra as lesões induzidas pelo etanol acidificado e por ibuprofeno, possivelmente com ação na liberação de substâncias protetoras da mucosa. Sobre a secreção gástrica em modelo de ligação de piloro o α -terpineol não apresentou redução do volume, nem aumento do pH, não sugerindo atividade anti-secretória.

6. APOIO: NPPM/UFPI, RENORBIO e CNPq.

7. REFERÊNCIAS

- AIHARA, T.; NAKAMURA, E.; AMAGASE, K.; TOMITA, K.; FUJISHITA, T.; FURUTANI, K. & OKABE, S. Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 98, p. 109-127, 2003.
- BAGGIO, CRISTIANE HATSUKO. Mecanismos envolvidos na atividade gastroprotetora do extrato aquoso das folhas de *Achillea Millefolium* L. Curitiba, 2004.
- LORENZI, H.; *Árvores Brasileiras*, **Plantarum** Ltda.: Piracicaba, 1972, p. 76.
- MOREIRA, M.R., CRUZ, G.M.; LOPES, M.S.; ALBUQUERQUE, A.A.; LEAL-CARDOSO, J.H. Effects of terpineol on the compound action potential of the rat sciatic nerve. **Braz J Med Biol Res**, 34(10):1337-40, 2001.

Palavras chave: α -terpineol, ação gastroprotetora, *Protium heptaphyllum* March.