

EFEITOS DO β -CARIOFILENO SOBRE O ESTRESSO OXIDATIVO NO MODELO DE LESÃO PULMONAR AGUDA (LPA) INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO (LPS)

Louise Ferreira Iunklaus (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Guilherme Henrique Oliveira Silva, Isabela Kirach Gaio, Gabriella Saory Kondo, Francielli Maria de Souza Silva (Co-orientadora), Jurandir Fernando Comar (Orientador), e-mail: jfcomar@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas / Maringá, PR.

Bioquímica / Metabolismo e Bioenergética.

Palavras-chave: inflamação pulmonar, estresse oxidativo, β -cariofileno

Resumo:

O β -cariofileno (β -Cary) é um composto encontrado em óleos essenciais com evidências de atividade anti-inflamatória. Sendo assim, o objetivo deste estudo consistiu em avaliar os efeitos desse composto na lesão pulmonar aguda (LPA) induzida por lipopolissacarídeo (LPS) em camundongos. Foram avaliadas as alterações pulmonares através de marcadores bioquímicos como a enzima mieloperoxidase (MPO) e marcadores de estresse oxidativo, como as proteínas carboniladas e GSH. Os resultados obtidos demonstram que o β -Cary nas doses 200 e 400 mg/kg é capaz de reduzir os níveis de MPO no pulmão, o que indica uma atenuação da migração de neutrófilos para este tecido. Além disso, esse composto também se mostrou eficaz na redução do estresse oxidativo pulmonar, evidenciado pela diminuição do nível de proteínas carboniladas e elevação dos níveis de GSH. Pode-se concluir que o β -Cary melhora a LPA em camundongos por meio da atenuação da migração de neutrófilos para os pulmões e diminuição do estresse oxidativo.

Introdução

O β -cariofileno (β -Cary) ou (-)-trans-cariofileno é um sesquiterpeno encontrado em grandes quantidades nos óleos essenciais derivados de muitas plantas e especiarias, tais como o cravo (*Syzygium aromaticum*) (Maffei, 2020). Muitas propriedades terapêuticas têm sido atribuídas ao β -cariofileno, como atividades anti-inflamatória, neuro-protetora, antidepressiva, antialérgica, antioxidante e antitumoral (Ames-Sibin et al., 2018). A atividade anti-inflamatória, no entanto, tem sido a propriedade mais investigada do β -Cary, o qual tem sido mostrado inibir em ratos o edema de pata induzido por LPS e carragenina (Medeiros et al., 2007) e também diminuir a inflamação sistêmica em ratos com artrite induzida por adjuvante.

No entanto, até o momento, nenhum estudo foi realizado para verificar se o β -Cary melhora a inflamação na LPA. Por esta razão, o presente estudo investigou os efeitos do β -Cary administrado por via oral na LPA induzida por LPS em camundongos.

Materiais e métodos

O presente projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Uso de Animais da UEM (certificado nº 9908100120). Os experimentos foram realizados no Laboratório de Inflamação da Universidade Estadual de Maringá. Para os experimentos foram utilizados camundongos machos (8 – 12 semanas) da linhagem Balb/c, com peso corporal de 25 - 30 gramas, provenientes do Biotério da Universidade Estadual de Maringá (UEM) e mantidos sob os cuidados necessários no biotério do laboratório. Para a realização dos experimentos, camundongos Balb/c foram tratados oralmente com veículo, β -Cary (50, 100, 200 e 400 mg/kg), zafirlucaste (Zaf 5 mg/kg, antagonista dos receptores de leucotrienos) ou dexametasona (Dexa, 1 mg / kg). Após 1 h, os animais foram anestesiados e receberam 50 μ L de uma solução de LPS (500 μ g/1mL) ou solução salina (controle) por via intranasal para induzir LPA. Após 24 h, os animais foram eutanasiados e o tecido pulmonar foi coletado para análise da atividade da enzima mieloperoxidase (MPO) e do estresse oxidativo (avaliação dos níveis de proteínas carboniladas e GSH no tecido pulmonar). Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Tukey pelo programa Prism versão 5.0.

Resultados e Discussão

O acúmulo de neutrófilos no pulmão foi avaliado pela atividade da enzima MPO, que aumentou significativamente após a administração de LPS (Fig. 1). O tratamento com 200 e 400 mg/kg de β -Cary reduziu a atividade de MPO em 50%. O mesmo valor foi obtido para animais tratados com Zaf e Dexa.

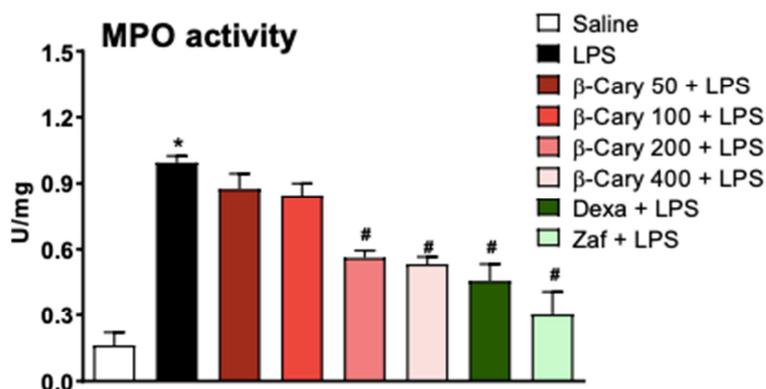


Figura 1 – Efeitos do β -Cary sobre a atividade da MPO no tecido pulmonar. * $p < 0.05$ comparado com o grupo salina; # $p < 0.05$ comparado com o grupo LPS.

O estresse oxidativo pulmonar foi avaliado por meio da análise dos níveis de proteínas carboniladas e GSH no tecido pulmonar. A Figura 2 mostra os resultados do estresse oxidativo pulmonar. Os níveis de grupos proteicos carbonil, um parâmetro pró-oxidativo, foram 60% maiores no pulmão de camundongos do grupo LPS e o tratamento com 200 e 400 mg / kg de β -Cary reduziu consideravelmente esses níveis. Os níveis de GSH no pulmão, um parâmetro antioxidante, foram reduzidos após a administração de LPS (Figura 2B). O tratamento de camundongos com β -Cary 400 mg/kg praticamente restabeleceu os valores de controle e GSH.

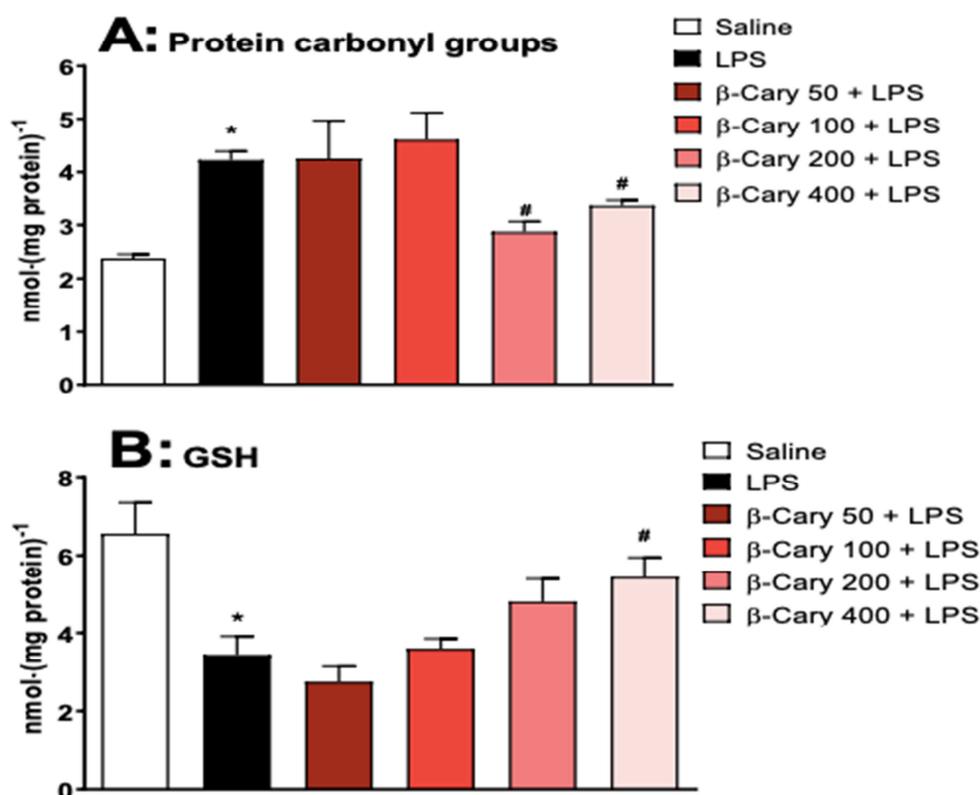


Figura 2 - Efeitos do β -Cary sobre o estresse oxidativo no tecido pulmonar * $p < 0.05$ comparado com o grupo salina; # $p < 0.05$ comparado com o grupo LPS

Conclusões

De modo geral, este estudo sugere que o β -Cary melhora a LPA em camundongos por meio da atenuação da migração de neutrófilos para os pulmões, fenômeno que também diminui o estresse oxidativo.

Agradecimentos

Agradecimentos à Fundação Araucária pelo apoio dado ao projeto.

Referências

Ames-Sibin AP, Barizão CL, Castro-Ghizoni CV, Silva FMS, Sá-Nakanishi AB, Bracht L, Bersani-Amado CA, Marçal-Natali MR, Bracht A, & Comar JF. β -Caryophyllene, the major constituent of copaiba oil, reduces systemic inflammation and oxidative stress in arthritic rats. **Journal of Cellular Biochemistry**, 2018, v. 119(12), pp. 10262–10277.

Maffei, ME. Plant natural sources of the endocannabinoid (E)- β -caryophyllene: a systematic quantitative analysis of published literature. **Int. J. Mol. Sci.** 21 (2020) 6540

Medeiros R, Passos GF, Vitor CE, Koepf J, Mazzuco TL, Pianowski LF, Campos MM, Calixto JB. Effect of two active compounds obtained from the essential oil of *Cordia verbenacea* on the acute inflammatory responses elicited by LPS in the rat paw. **Br. J. Pharmacol.**, 2007, v. 151, pp. 618–627.