

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DO β -MIRCENO EM MODELO DE SEPSE EXPERIMENTAL INDUZIDA EM CAMUNDONGO

Isadora Carneiro Martin (PIBIC/FA), Thais Fernanda Hachmann, Rafael Cardoso de Campos, Brenda Barroso Pelegrini, Priscilla de Laet Sant'ana, Alice Maria de Souza Kaneshima, Tânia Cristina Alexandrino Becker (Orientadora).
E-mail:tcabecker@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Ciências da Saúde/ Anatomia Patológica

Palavras-chave: Monoterpenos; Histopatologia; inflamação sistêmica.

RESUMO

O monoterpeno β -mirceno está presente em várias espécies de plantas farmacologicamente ativas. Por possuir estruturas semelhantes a outros compostos com atividade anti-inflamatória, sugere potencial efeito farmacológico e aplicabilidade na terapêutica. O objetivo desse estudo foi avaliar as alterações histopatológicas nos tecidos renal, hepático, pulmonar e intestinal de camundongos submetidos a sepse e tratados via oral com β -mirceno na dose de 200 mg/kg. Os animais foram divididos em grupos sépticos (CLP) e falso-operados (SHAM), que receberam apenas o veículo, e um grupo de animais sépticos tratados com 200mg/kg de β -mirceno por gavagem, uma hora antes do procedimento. O tratamento com o composto nesta dose mostrou redução nos infiltrados inflamatórios no fígado, entretanto, observou-se aumento no rim, além da presença de túbulos hipertróficos. Nos pulmões, houve redução no edema e na congestão, embora tenha sido identificado agravamento do colapso alveolar e formação de membrana hialina. Dessa forma, conclui-se que o composto apresenta efeitos benéficos no fígado, mas são ambíguos no rim e pulmão, evidenciando a necessidade de estudos adicionais.

INTRODUÇÃO

Sepse é definida como uma disfunção orgânica ameaçadora à vida que resulta em uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção, segundo o atual consenso declarado pelo Instituto Latino Americano de Sepse em 2016. Nos últimos anos, o estudo de plantas medicinais avançou significativamente, e o monoterpeno β -mirceno é estruturalmente semelhante a compostos com propriedades analgésicas, antimicrobianas e anti-inflamatórias (Bai e Tang, 2020). Neste sentido, este estudo teve por objetivo analisar amostras de tecidos renal, hepático, pulmonar e intestinal de camundongos submetidos ao modelo experimental de sepse para verificar a possível ação anti-inflamatória do β -mirceno na dose de 200 mg/kg, a fim de possibilitar a inovação em terapêuticas relacionadas à inflamação sistêmica e

sepsse.

MATERIAIS E MÉTODOS

Utilizamos animais submetidos à sepse induzida por ligadura e punção cecal (CLP), com aprovação no comitê de ética (CEUA nº 4628291021). Os animais foram divididos em grupos sépticos controle (CLP) e não sépticos/falso-operados (SHAM), sem tratamento, e um grupo de animais sépticos tratados com 200 mg/kg β -mirceno (B200) por gavagem, uma hora antes do procedimento. Amostras de fígado, rim, pulmão e intestino foram coletadas e processadas histologicamente em cortes de 4 μ m e coradas com Hematoxilina e Eosina (HE). A análise das alterações histopatológicas foi realizada e expressada de maneira semi quantitativa em cruzes: analisamos 8 campos/corte/lâmina em intensidades de + (discreta) a ++++ (intensa), conforme a presença de alterações em 1 a 4 quadrantes observados em microscópio de luz (aumento de 400x) e fotografados com sistema de documentação de imagem (*software*) OPTHD – Opticam. Posteriormente, realizamos a somatória do número de cruzes e sua média em relação ao número de animais do grupo (tabelas 01,02 e 03).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise do fígado dos camundongos identificamos alterações inflamatórias e degenerativas, como degeneração hidrópica, dilatação sinusoidal e necrose no grupo CLP. Por outro lado, no grupo B200, houve redução discreta dessas alterações em relação ao CLP, indicando possível efeito hepatoprotetor (Tabela1; Figura 01). Além disso, foi possível observar um leve aumento de infiltrados inflamatórios, porém, semelhante ao grupo SHAM, sugerindo que esse achado não representa agravamento da inflamação. A dilatação sinusoidal é frequentemente associada a padrões de lesão hepática induzida por drogas ou toxinas. Neste estudo, observamos uma intensidade discreta próximo a veia centro-lobular, como descrito na Figura 1B, no grupo séptico (CLP). Os demais parâmetros analisados foram observados com intensidade discreta em todos os grupos, sugerindo que o período experimental estava provavelmente no início de um processo inflamatório, não atingindo estágios avançados da sepse que culminariam na morte celular e necrose.

Tabela 1. Alterações histopatológicas no fígado de camundongos induzidos a sepse experimental e tratados com β -mirceno.

Grupo	SHAM ¹ (n=06)	CLP ² (n=06)	B200 ³ (n=06)
Infiltrado Inflamatório	0,60±0,24	0,40±0,24	0,60±0,40
Necrose	0,20±0,20	0,20±0,20	0,00±0,00
Dilatação Sinusoidal	0,60±0,40	1,60±0,51	1,40±0,24
Degeneração Hidrópica	2,60±0,68	3,00±0,32	2,80±0,20

¹Grupo de animais falso-operados, não-sépticos; ²Grupo de animais sépticos, utilizados como controle; ³Grupo de animais sépticos tratados com β -mirceno na dose de 200 mg/kg. Resultados em média $\pm$ desvio padrão.

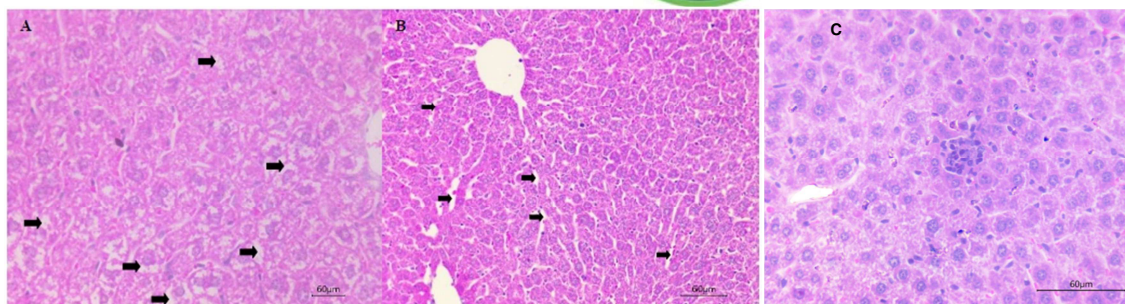


Figura 1. Alterações histopatológicas hepáticas em camundongos da linhagem Balb/c (H&E). A: Balonização (setas) Aumento 200x; B: Dilatação dos sinusóides hepáticos (setas) Aumento 40x; C: Infiltrado inflamatório – Aumento 400x - Escala 60µm.

Nas análises histopatológicas do rim, identificamos um aumento de túbulos hipertróficos nos animais tratados em relação aos demais grupos (tabela 2), sugerindo um processo de hipertrofia tubular (Kanbay *et al.*, 2024), provavelmente acentuado pela ação farmacológica do β -mirceno. Em contrapartida, os animais do grupo SHAM apresentaram maior degeneração hidrópica em comparação ao grupo CLP. Além disso, o aumento de infiltrados inflamatórios nos grupos tratamento, semelhante ao SHAM, sugere ativação de células inflamatórias como mecanismo de reparo, intensificado pelo β - mirceno.

Tabela 2. Alterações histopatológicas no rim de camundongos induzidos à sepse experimental e tratados com β -mirceno.

Grupo	SHAM ¹ (n=06)	CLP ² (n=06)	B200 ³ (n=06)
Túbulo Hipertrófico	0,60±0,40	1,40±0,51	2,00±0,00
Dano Tubular	0,00±0,00	0,40±0,24	0,00±0,00
Degeneração Hidrópica	2,20±0,58	2,00±0,32	1,00±0,00
Isquemia	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Infiltrado Inflamatório	1,80±0,37	1,60±0,24	1,80±0,37
Necrose	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00

¹Grupo de animais falso-operados, não sépticos; ²Grupo de animais sépticos, utilizados como controle; ³Grupo de animais sépticos tratados com β -mirceno na dose de 200 mg/kg; Resultados em média $\pm$ desvio padrão.

No tecido pulmonar, os grupos tratados apresentaram um aumento no colabamento alveolar, com maior presença de membrana hialina em relação ao grupo não tratado, sugerindo um efeito desfavorável sobre a dinâmica pulmonar. Por outro lado, observamos uma redução no edema pulmonar e diminuição da congestão em comparação aos animais sépticos não tratados (tabela 3), assemelhando-se aos valores do grupo SHAM.

Tabela 3. Alterações histopatológicas no pulmão de camundongos induzidos a sepse experimental e tratados com β -mirceno.

Grupo	SHAM ¹ (n=06)	CLP ² (n=06)	B200 ³ (n=06)
Colabamento Alveolar	1,50±0,65	1,20±0,49	2,20± 0,37
Membrana Hialina	0,25±0,25	0,40±0,24	0,80±0,20
Infiltrado Inflamatório	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Edema	1,25±0,75	1,80±0,20	1,20±0,20
Congestão	1,25±0,75	2,20±0,37	1,80±0,20

¹Grupo de animais falso-operados, não sépticos; ²Grupo de animais sépticos, utilizados como controle; ³Grupo de animais sépticos tratados com β -mirceno.

CONCLUSÕES

O β -mirceno na dose de 200mg/kg apresentou uma ação sobre o processo inflamatório, baseado na análise dos parâmetros de degeneração hidrópica e presença de infiltrados inflamatórios observados nesta dose, que, quando combinado ao *stress* cirúrgico, possivelmente foi muito agressivo, sobrecarregando o metabolismo hepático. No entanto, pesquisas adicionais são necessárias para avaliar o efeito do β -mirceno frente a sepse, visando um entendimento mais claro do efeito anti-inflamatório desse composto. Sendo assim, pode-se inferir que existe uma ação anti-inflamatória na terapêutica do β -mirceno como modulador da resposta inflamatória na sepse, ressaltando a relevância de pesquisas complementares para explorar diferentes intervenções.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação Araucária (FA).

REFERÊNCIAS

BAI, X.; TANG, J. Myrcene Exhibits Antitumor Activity Against Lung Cancer Cells by Inducing Oxidative Stress and Apoptotic Mechanisms. **Natural Product Communications**, v. 15, p. 1–7, 2020. DOI: 10.1177/1934578X20961189.

ILAS–INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE SEPSE. **Sepse 3.0**. Disponível em: <https://ilas.org.br/sepse-3-0/>. Acesso em: 28 ago. 2025.

KANBAY, M *et al.* Proximal tubule hypertrophy and hyperfunction: a novel pathophysiological feature in disease states. **Clinical Kidney Journal**, v.17, n.7, sfae 195, 25 jun. 2024. DOI: 10.1093/ckj/sfae195. PMID: 39050867; PMCID: PMC11267238.