

EFEITO HIPNÓTICO-SEDATIVO DOS FRUTOS DE *Piper tuberculatum* Jacq. POSSIVELMENTE VIA COMPLEXO RECEPTOR GABA

Sara Tavares de Sousa Machado¹, Jéssica Pereira de Sousa², Maysa de Oliveira Barbosa³ Marta Regina Kerntopf⁴

Resumo:

Esse estudo objetivou sugerir um possível mecanismo de ação que explique os efeitos centrais do óleo essencial de *Piper tuberculatum* Jacq (OEPT). Foram usados camundongos *Swiss* fêmeas (*Mus musculus*) com peso entre 20 e 30 gramas. Os dados foram coletados através de modelos farmacológicos *in vivo*, onde foi investigada a participação dos receptores GABAA, em dois modelos experimentais de ansiedade: labirinto em cruz elevado e campo aberto. Nesses dois protocolos, as doses do OEPT e do diazepam (DZP) foram associadas ao flumazenil, antagonista dos receptores GABAA. Os resultados obtidos fornecem evidências de que o OEPT tenha provável ação ansiolítica, sugerindo que o efeito esteja relacionado com um mecanismo GABAérgico, semelhantemente ao diazepam.

Palavras chave: *Piper tuberculatum*. Pimenta de macaco. Ansiedade. Receptor GABAérgico.

1. Introdução

A ansiedade é um estado emocional com componentes psicológicos e fisiológicos, que fazem parte do desenvolvimento do ser humano, podendo ser observada em situações de perigo real ou imaginário. Porém, quando há interferência na qualidade de vida do indivíduo, a ansiedade é caracterizada como um problema de saúde (CRYAN e SWEENEY, 2011).

Nos últimos anos, tem-se assistido a um grande avanço no tratamento farmacológico dos transtornos da ansiedade. Os primeiros fármacos utilizados foram os barbitúricos que, apesar da eficácia, provocavam toxicidade elevada, necessitando de substituição. Já a descoberta dos benzodiazepínicos marcou o curso da história do tratamento da ansiedade e na compreensão do envolvimento e funcionamento do mecanismo GABAérgico (DINAN, 2006). Firmando-se como a classe farmacológica de escolha, fazem parte o diazepam, alprazolam, clonazepam, bromazepam e lorazepam (MENDONÇA; CARVALHO, 2005).

Por outro lado, o saber popular é importante e muito difundido desde a antiguidade no que diz respeito aos cuidados com a saúde, sendo uma das principais condutas escolhidas, o uso das plantas medicinais (JUNIOR et al., 2005). A demanda por esse método alternativo de tratamento tem aumentado consideravelmente ao longo dos anos, uma vez que os fármacos alopáticos disponíveis costumam apresentar vários efeitos colaterais para seus usuários (ARGYROPOULOS; NUTT, 1999).

1 Universidade Regional do Cariri, email: saratavares17@hotmail.com

2 Universidade Federal Rural de Pernambuco, email: jessy.jsp@hotmail.com

3 Universidade Federal Rural de Pernambuco, email: maysabarbosa.ce@gmail.com

4 Universidade Regional do Cariri, email: martaluiz@yahoo.com.br

XXI Semana de Iniciação Científica da URCA

05 a 09 de novembro de 2018
Universidade Regional do Cariri

2. Objetivo

Analisar o possível mecanismo de ação que explique os efeitos centrais do Óleo essencial de *Piper tuberculatum*.

3. Metodologia

Para avaliar a atividade ansiolítica e locomotora foi realizado o teste de campo aberto. O equipamento foi feito de vidro (paredes transparentes e piso preto, 30x30x15 cm) e dividido em nove quadrantes iguais. Foram observados os seguintes parâmetros: número de cruzamentos (NC), quando o camundongo estiver com as quatro patas dentro do mesmo quadrante e cruzava para outro e *rearing* (NR), postura na qual o animal fica na posição vertical, apoiado somente pelas patas traseiras sem encostar-se às paredes e o número de comportamentos de *grooming* (NG), ação de auto-limpeza. Com o tempo de observação de 5 minutos. (ARCHER, 1973; COURVOISIER et al., 1996). Foram selecionados camundongos Swiss fêmeas (*Mus musculus*) com peso entre 20 e 30 gramas.

A investigação da participação dos receptores GABAA no efeito ansiolítico, foi escolhida a dose de 50 mg/kg do OEPT. Os animais foram divididos em dois grupos, tratados com flumazenil (FLU) 2,5 mg/kg. Com 15 minutos após o tratamento, os camundongos receberam DZP 1 mg/kg e o OEPT. Após um intervalo de 30 minutos, cada animal foi colocado no campo aberto para o registro do NC, NG e NR.

Posteriormente, realizou-se o teste do labirinto em cruz elevado, que investiga de maneira mais específica a ação tipo ansiolítica do OEPT. O aparelho consiste de dois braços abertos (32x6 cm) e dois fechados (31x7x27cm), ambos opostos, em forma de cruz, conectados por uma plataforma central (5x5cm), elevado a uma altura de 45 cm do nível do chão (LISTER, 1987). Os camundongos foram tratados da mesma forma que o teste de campo aberto. Decorridos 30 minutos dos tratamentos, cada animal foi colocado no labirinto em cruz elevado e, durante 5 minutos, foram registrados o número de entradas nos braços abertos (NEBA), número de entradas nos braços fechados (NEBF), tempo de permanência nos braços abertos (TPBA), tempo de permanência nos braços fechados (TPBF).

4. Resultados

No teste de campo aberto foi observado que, após o tratamento dos animais, tanto o OEPT ($58,5 \pm 5,3$) quanto o DZP ($62,0 \pm 3,0$) houve alteração do número de cruzamentos, reduzindo, respectivamente em 38,7 % e 35,7 %, comparando ao grupo controle ($95,5 \pm 6,9$). Quando feita a associação FLU+OPET ($77,4 \pm 2,8$), houve reversão parcial do efeito, com aumento do NC em 32,3 %, em comparação ao OEPT sozinho. Ainda nesse parâmetro, o FLU+DZP ($102,0 \pm 8,6$), também aumentou o NC em 64,5 %, havendo reversão total, em comparação com a administração só do DZP.

Quanto ao número de *grooming*, o OEPT ($1,8 \pm 0,3$) e o DZP ($1,6 \pm 0,2$), reduziram essa atividade em 41,9 % e 48,3 %, respectivamente, quando comparados ao controle salina ($3,1 \pm 0,4$). O FLU+OEPT ($3,4 \pm 0,2$), provocaram um aumento do NG em 88,8%, revertendo parcialmente o efeito, quando comparado ao OEPT. Resultado semelhante foi verificado no grupo FLU+DZP

XXI Semana de Iniciação Científica da URCA

05 a 09 de novembro de 2018
Universidade Regional do Cariri

(4,7 ± 0,4), onde o antagonista reverteu também em caráter total o NG, ao aumentar este parâmetro em 193,7%, feito o comparativo com o grupo DZP.

Logo após a observação do número de *rearing*, observou-se que o OEPT (2,0 ± 0,5) e o DZP (1,1 ± 0,2), promoveram redução do NG, respectivamente em 51, 2 % e 73, 1 %, quando comparados ao grupo controle (4,1 ± 0,4). Já a associação do FLU+OEPT (4,5 ± 0,8) reverteu a atividade em 125%. No entanto, FLU+DZP (4,0 ± 0,5) aumentou o NG em 263%, quando comparado ao DZP (1,1 ± 0,2), havendo, portanto, reversão total.

A utilização do antagonista possibilitou relacionar o efeito do OEPT com interação com o sistema GABAérgico, devido a reversão parcial do efeito. De acordo com Kolawole et al., (2007) pode estar havendo uma potenciação gabaérgica, que podem ser explicadas de duas formas: promoção da hiperpolarização da membrana, ou por ativação direta.

Para Olson (2002), muitas das drogas utilizadas como ansiolíticas e com ação anticonvulsivante, agem modulando de forma alostérica os receptores GABAA. O GABA (ácido γ -aminobutírico) é considerado o neurotransmissor inibitório com maior predominância no sistema nervoso central. Este importante neurotransmissor é formado a partir do glutamato com a participação da enzima ácido glutâmico descarboxilase (RANG & DALE, 2011). A ação pode ser decorrente dos compostos encontrados na planta como alcalóides, flavonóides e os diversos outros componentes presentes nos óleos essenciais (MAMUN et al., 2011).

No teste de labirinto em cruz elevado, foi observado que, após o tratamento dos animais com OEPT 50 (4,8 ± 0,4) e o DZP (12,2 ± 1,1), houve aumento mais o NEBA quando comparado ao controle (2,4 ± 0,2), respectivamente em, 100% e 408%. Feita a associação FLU+OEPT (2,3 ± 0,4), verificou-se reversão total do efeito, com redução do NEBA em 52%, comparado ao grupo OEPT isolado. Do mesmo modo, a associação FLU+ DZP (7,0 ± 1,3), reduziu em 42, 6 % o NEBA, revertendo parcialmente o efeito quando comparado ao grupo DZP.

No NEBF a dose 50 mg/kg (8,4 ± 0,5) e o DZP 1 mg/kg (8,4 ± 0,5) reduziram o parâmetro em 46,4% e 43,9 %, quando comparados ao controle (15,7 ± 1,2). Com relação ao antagonismo, o FLU reverteu totalmente o efeito do OEPT (12,2 ± 1,1), ao aumentar o NEBF em 45,2 %, em comparação ao grupo OEPT. Como já era esperado, o FLU reverteu totalmente o efeito do DZP (16,4 ± 1,0), aumentando o NEBF em 86,3 %, comparando ao DZP.

Quando observado o TPBA, tanto o OEPT (59,0 ± 4,4) quanto o DZP (226,0 ± 18,3), aumentaram o parâmetro, respectivamente em 109,2% e 243,2 %. No entanto, FLU+ OEPT 50 (24,4 ± 3,6), reduziram em 58, 6 %, em comparação ao OEPT 50 mg/kg, havendo reversão total do efeito. O mesmo ocorreu na associação do FLU+ DZP 1 mg/kg (44,3 ± 7,2), revertendo totalmente o TPBA, ao reduzir em 80,3 %, quando comprado ao grupo DZP 1 mg/kg.

Com relação ao TPBF, o OEPT (156,8 ± 10,2) e o DZP (81,2 ± 11,9) reduziram o parâmetro respectivamente em 28,9% e 63,1%, quando comparados ao controle (220,6 ± 6,7). Diferente disso, o FLU+OEPT (156,0 ± 10,3), não reverteram o TPBF, quando comparados com o grupo OEPT. Enquanto o FLU+DZP (155,8 ± 12,6) não reverteu a atividade. No entanto aumentou o TPBF em 91,8 %, com relação ao grupo DZP.

XXI Semana de Iniciação Científica da URCA

05 a 09 de novembro de 2018
Universidade Regional do Cariri

Para Treit et al (1993), os animais tratados e submetidos ao experimento, que passaram mais tempo nos braços abertos e entraram mais vezes, são considerados menos ansiosos. Esse comportamento foi comprovado com a utilização de drogas ansiolíticas, como o diazepam, clonazepam, bromazepam e alprazolam.

Esses dados fornecem evidências de que o OEPT tenha provável ação tipo ansiolítica, enfatizada quando o OEPT foi associado ao flumazemil, revertendo parcialmente os dois parâmetros supracitados, sugerindo que o efeito do OEPT esteja relacionado com um mecanismo GABAérgico, semelhantemente ao diazepam, agindo no receptor GABAA.

5. Conclusão

Conclui-se que óleo essencial dos frutos de *P. tuberculatum* Jacq. possui efeito farmacológico ansiolítico. Os testes realizados descrevem que a ação se dá, provavelmente, pelo mecanismo de interação com o sistema via GABAérgico.

6. Referências

ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Animal Behaviour**, vol. 21, n. 2, p. 205-35, 1973.

ARGYROPOULOS, S. V.; NUTT, D. J. The use of benzodiazepines in anxiety and other disorders. **European Neuropsychopharmacology**, 9, S407-S412. 1999.

BALDWIN, D.; WOODS, R.; TAYLOR, D. Efficacy of drug treatments for generalized anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal**, vol. 324, p. 1-11, 2011.

COURVOISIER, H; MOISAN, M.P; SARRIEAU, A; HENDLEY, E.D; MORMÈDE, P. Behavioral and neuroendocrine reactivity to stress in the WKHAWKY inbred rat strains: a multifactorial and genetic analysis. **Brain Research**, vol. 743, n. 1-2, p. 77-85, 1996.

CRYAN, J.F.; SWEENEY, F.F. The age of anxiety: role of animal models of anxiolytic action in drug discovery. **Br J Pharmacol**, v. 164, p. 1129-1161, 2011.

DINAN, T. Therapeutic options: Addressing the current dilemm. **European Neuropsychopharmacology**, vol.16, p. S119-S127, 2006.

JUNIOR, V. F. V; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura. **Química nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

KOLAWOLE, O. T.; MAKINDE, J. M.; OLAJIDE, O. A. Central nervous system depressant activity of russelia equisetiformis. **Nigerian Journal of Physiological Sciences**, vol. 22, n.1-2: 59-63. 2007.

XXI Semana de Iniciação Científica da URCA

05 a 09 de novembro de 2018
Universidade Regional do Cariri

LISTER, R. G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology**, vol. 92, n. 2, p. 180-185, 1987.

MAMUN, A.; M. H. KHATUN. Evaluation of CNS depressant and analgesic activities of the methanol extract of *Piper longum* linn. Leaves. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, vol. 2, n. 11, p. 2874-2879, 2011.

OLSON, R. GABA. In: Davis K, Charney D, Coyle J, Nemeroff C, editors. **Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2002.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

TREIT, D.; MENARD, J.; ROYAN, C. Anxiogenic stimuli in the elevated plus-maze. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.44, n. 2, p.463 - 469, 1993.