

INVESTIGAÇÃO DO EFEITO ESPASMOLÍTICO DO EXTRATO ETANÓLICO DA CASCA DO CAULE DE *TERMINALIA FAGIFOLIA* MART. & ZUCC. (COMBRETACEAE) EM AORTA ISOLADA DE RATO

André Fonseca Nunes (ICV/UFPI); Dilson Marreiros Nunes Filho (colaborador, NPPM/UFPI); Mariana Helena Chaves (colaboradora, Dpto de Química/UFPI); Paulo Humberto Moreira Nunes (colaborador, NPPM/UFPI); Aldeídia Pereira de Oliveira (co-orientadora, NPPM/UFPI); Rita de Cássia Meneses Oliveira (orientadora, NPPM/UFPI).

1 INTRODUÇÃO

Terminalia fagifolia Mart. et Zucc faz parte da família Combretaceae, a qual é constituída por aproximadamente 600 espécies distribuídas em 18 gêneros, sendo *Terminalia* composto por cerca de 200 espécies. É uma espécie encontrada no cerrado brasileiro, conhecida popularmente como capitão-do-mato, mirindiba e pau-de-bicho (AYRES et al., 2009)

Na medicina popular a casca do caule é usada no combate a aftas e tumores (AYRES et al., 2009). Além disso, é utilizada como digestiva no tratamento de afecções do estômago e do intestino (FREIRE et al, 1992). É considerada como ornamental em meio urbano, e fornece madeira para carpintaria e construção civil (CORREA, 1978).

O estudo fitoquímico desta planta indicou a presença de compostos como triterpenóides pentacíclicos e seus derivados glicosilados, saponinas, flavonóides (flavanonas, chalconas e flavanas), taninos, um esteroide, o sitosterol, dentre outros compostos (ARAUJO; CHAVES, 2005).

Estudos etnofarmacológicos mostraram que *T. fagifolia* apresenta atividade citotóxica sobre células de carcinoma de laringe (HEP₂) e células mucoepidermóide (H₂₉₂) de câncer de pulmão (GARCEZ et al, 2006). Estudos realizados no Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais (NPPM) com extratos desta planta detectaram a presença de atividade antidepressiva e potencializadora de barbitúricos (CERQUEIRA et al, 2004), atividade antibacteriana para Gram-positivas e baixa toxicidade para *Artemia salina* (CUNHA et al, 2004), bem como atividade inibitória do crescimento de promastigotas de *Leishmania major* (CRUZ et al, 2004).

Este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito espasmolítico do extrato etanólico (Tf-EtOH) obtidos da casca do caule de *Terminalia fagifolia* (Combretaceae) em aorta isolada de rato

2 METODOLOGIA

O extrato etanólico de *Terminalia fagifolia* Mart. & Zucc (Tf-EtOH) foi obtido e fornecido pelos colaboradores do Laboratório de Produtos Naturais do Departamento de Química/CCN/UFPI, sob orientação da Profª Drª. Mariana Helena Chaves. Em todos os experimentos foram utilizados ratos Wistar machos provenientes do Biotério do Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais - NPPM/UFPI.

Os ratos foram eutanasiados por deslocamento cervical, anéis aórticos de 2-3 mm foram obtidos livres de tecido conectivo e adiposo a partir da aorta torácica. Os anéis foram suspensos individualmente por alças de aço inoxidável, em cubas de vidro (10 mL) contendo solução de Krebs

normal a 37°C, aerada com mistura carbogênica. As preparações foram estabilizadas por um período de 60 min, durante o qual foram mantidas sob uma tensão de repouso de 1g, renovando-se a solução nutritiva a cada 15 min. (ALTURA; ALTURA, 1970).

Em seguida, foram induzidas duas contrações com fenilefrina 10^{-6} M e durante o componente tônico, 12 a 15 min da segunda resposta, foi adicionado 10^{-6} M de acetilcolina à todas as preparações para verificar a integridade do endotélio (FURCHGOTT; ZAWADKI, 1980). O endotélio vascular foi considerado íntegro quando os anéis aórticos apresentaram relaxamento igual ou superior a 50% do induzido por acetilcolina (AJAY, GILANI; MUSTAFA, 2003). Quando o relaxamento foi inferior a 10% os anéis foram considerados sem endotélio funcional. Durante a fase tônica de uma terceira resposta ao agonista, Tf-EtOH foi adicionado cumulativamente nas seguintes concentrações 0,1; 0,3; 1; 3; 9; 27; 81; 243; 500 e 750 µg/mL. O relaxamento foi expresso como a percentagem reversa da contração induzida por fenilefrina. Os valores de pD_2 (co-logaritmo da concentração que promove 50% da resposta máxima) foram obtidos por regressão não linear a partir das curvas concentração-resposta obtidas na ausência e presença de endotélio funcional. Em todos estes procedimentos, foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism versão 5.00.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O extrato Tf-EtOH apresentou efeito vasorelaxante dependente de concentração (0,1 - 750 µg/mL) e independente de endotélio funcional por inibir as contrações tônicas induzidas por fenilefrina na concentração de 10^{-6} M em anéis de aorta torácica isolada de rato na presença ($pD_2 = -1.93 \pm 0.04$) e na ausência ($pD_2 = -1.95 \pm 0.04$) de endotélio funcional, indicando que a casca do caule da espécie objeto de estudo apresenta metabólitos especiais, responsáveis pelo efeito evidenciado.

A fenilefrina promove o aumento do tônus vascular pela estimulação de receptores α_1 -adrenérgicos que induz liberação de cálcio dos estoques intracelulares sensíveis a IP_3 e aumento do influxo de cálcio através dos canais para cálcio operados por receptor (ROCCs), gerando um processo contrátil (KARAKI; WEISS, 1988). Estes resultados permitem sugerir que o extrato influencia de algum modo na diminuição da resposta contrátil induzida pela fenilefrina; provavelmente, ele age sobre a liberação de cálcio dos estoques intracelulares, inibindo-a, ou inibindo o influxo de cálcio através da membrana. Todavia, ainda é necessária a realização de experimentos adicionais, visando à elucidação do mecanismo de ação do Tf-EtOH.

Desse modo, será dada continuidade à investigação do efeito vasorelaxante promovido por Tf-EtOH, usando o agente despolarizante KCl 80 mM, o qual induz contração através da despolarização de membrana e abertura dos canais para cálcio sensíveis a voltagem, promovendo o influxo de cálcio e conseqüente contração, mecanismo esse chamado de acoplamento eletromecânico (VOGALIS et al., 1991).

5 CONCLUSÃO

Na avaliação do efeito espasmolítico do extrato etanólico da casca do caule de *Terminalia fagifolia* (Combretaceae) conclui-se que o extrato estudado apresentou efeito vasorelaxante de

maneira dependente de concentração e independente de endotélio funcional em anéis de aorta isolada de rato pré-contraídos com fenilefrina 10^{-6} M, parecendo agir inibindo a liberação de cálcio dos estoques intracelulares ou o influxo de cálcio através da membrana

APOIO FINANCEIRO: UFPI/CAPES

REFERÊNCIAS

AJAY, M.; GILANI, A.H.; MUSTAFA, M.M. Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta. **Life Sciences**. v.74 (5), p. 603 - 612, 2003.

ALTURA, B. M.; ALTURA, B. T. Differential effects of substrate depletion on drug-induced contractions of rabbit aorta. **American Journal of Physiology**.v. 219, p.1698 - 1705, 1970.

ARAÚJO, D. S.; CHAVES, M. H. Triterpenóides pentacíclicos das folhas de *Terminalia brasiliensis*. **Química Nova**, Vol. 28, No. 6, 996-999, 2005.

AYRES, Mariane Cruz Costa et al . Constituintes químicos e atividade antioxidante de extratos das folhas de *Terminalia fagifolia* Mart. et Zucc. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 6, 2009.

CERQUEIRA, M. A. F. et al. Estudo dos efeitos ansiolíticos, antidepressivos e relaxante muscular de *Terminalia brasiliensis* CAMB. e *Terminalia fagifolia* MART. et ZUCC. In: **XVIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**, 2004, Manaus - AM. Anais do XVIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 2004.

CÔRREA, M.P. Dicionário das plantas úteis do Brasil. 1ª Ed. **Imprensa Nacional**. Rio de Janeiro, 1978

CRUZ, F. J. S. M. et al. Efeito Inibitório dos extratos etanólicos de *Terminalia fagifolia* e *Qualea grandiflora* e do extrato etanólico e frações de *Terminalia brasiliensis* sobre promastigotas de *Leishmania major*. In: **XIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**, 2004, Manaus - AM. Anais do XIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 2004.

CUNHA, T. L. C. et al. Atividade antibacteriana e citotóxica de *Terminalia brasiliensis*, *Terminalia fagifolia*, *Combretum leprosum* e *Qualea grandiflora*. In: **XIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**, 2004, Manaus - AM. Anais do XIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 2004.

FREIRE, F.M.T. et al. Plantas Medicinais do Trópico Semi-Árido do Piauí. Aspectos Botânicos. IN: **Produção Científica do Programa de Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Nordeste na UFPI**. Fundação Universidade Federal do Piauí/CNPq/BID. Teresina-PI, Brasil, 1992.

FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**. v. 288, p. 373 - 376, 1980.

GARCEZ, F.R., GARCEZ, W.S., SANTANA, A.L.B.D., ALVEZ, M.M, MATOS, M.F.C., SCALIANTE, A.M. **Bioactive flavonoids and triterpenes from *Terminalia fagifolia* (Combretaceae)**. **Journal of Brazilian Chemistry Society**. Campo Grande, v.17, n.7, p.1223-1228, 2006.

KARAKI, H; WEISS, GB. Calcium release in smooth muscle. **Life Sci**. 1988;42(2):111-22.

VOGALIS, F.; PUBLICOVER, N. G.; HUME, J. R.; SANDERS, K. M. Relationship between calcium current and cytosolic calcium in canine gastric smooth muscle cells. **The American Journal of Physiology**, v. 260, p. C1012 - C1018, 1991.

“Palavras-chave:” *Terminalia fagifolia*. Efeito espasmolítico. Aorta de rato.