

AVALIAÇÃO DA POSSÍVEL AÇÃO DOPAMINÉRGICA DE FLAVONÓIDES EXTRAÍDOS DA *HETEROPTERYS APHRODISIACA* O. MACH., UMA PLANTA MEDICINAL BRASILEIRA, EM MODELOS ANIMAIS “IN VIVO”

Letícia Ximenes Furtado Marques (ICV, UFPI), Paulo Marques da Silva Cavalcanti (Orientador, Depto de Bioquímica e Farmacologia - UFPI), Suzana Maria Pereira Galvão (Co-orientadora, FACIME-UESPI)

Introdução

Estudos fitoquímicos realizados com as raízes da *Heteropterys aphrodisiaca*, demonstraram a presença de vários grupos de substâncias químicas, sendo isoladas três substâncias fenólicas do extrato BST 0298, como sendo os dihidroflavonóis astilbina, neoastilbina e isoastilbina (De PIERI et al., 2000). Com relação aos efeitos farmacológicos desta espécie, cita-se o trabalho de GALVÃO et al. (2002), que avaliaram os efeitos do extrato desta droga sobre a aprendizagem e memória de ratos jovens e idosos, obtendo-se uma melhora significativa dos animais tratados avaliados nos modelos de esquiva passiva e labirinto em “T” (GALVÃO et al., 2002). Embora não tenha ocorrido efeito tóxico em três espécies de roedores, observou-se toxicidade do extrato em cães da raça Beagle, em que houve morte de 4 dos 8 animais tratados com 200 mg/kg (50%) e 1 de 8 animais tratados com 100 mg/kg (12,5%), inviabilizando a continuação dos estudos farmacológicos deste extrato em seres humanos. (GALVÃO, 2003).

Com base no exposto acima, apesar do impedimento nas pesquisas utilizando-se o extrato bruto da *H. aphrodisiaca*, percebe-se a importância de dar continuidade aos estudos utilizando-se, desta vez, os flavonóides da planta *H. aphrodisiaca*, já que, em dados não publicados, comprovou-se a ação antioxidante “*in vitro*” destes, semelhantemente ao extrato BST 0298, abrindo precedentes para o surgimento de um fitoterápico que preserve as mesmas propriedades farmacológicas do extrato bruto, porém, evitando seus efeitos tóxicos.

Materiais e Métodos

Utilizaram-se 20 animais da espécie *Rattus norvegicus* (linhagem Wistar), machos e jovens (cerca de 25 dias de idade), obtidos do departamento de Bioquímica e Farmacologia da Universidade Federal do Piauí. Os animais foram alojados um a um, em gaiolas metabólicas, divididos em 4 grupos (n=5/grupo): **grupo 1**, tratados agudamente com salina + tampão citrato, via intraperitoneal (ip.); **grupo 2**, tratados agudamente com apomorfina (1,5mg/kg), via ip.; **grupo 3**, tratados agudamente com flavonóides (250 mg/kg), via ip. + apomorfina (1,5mg/kg), via ip. e o **grupo 4**, tratados agudamente com flavonóides (500 mg/kg), via ip. + apomorfina (1,5mg/kg), via ip. Avaliou-se as implicações sobre o consumo e ganho ponderal após 24h, 48h e 7 dias do experimento, bem como a possível participação dopaminérgica dos flavonóides sobre a estereotipia induzida pela apomorfina em ratos, avaliados os seguintes parâmetros: latência, tempo de estereotipia e grau de estereotipia, onde empregou-se a seguinte escala, após 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 minutos do início de estereotipia:

0 – ausência de comportamento estereotipado

- 1 – cheirar intermitente
- 2 – cheirar contínuo
- 3 – como o 2 + lambar intermitente e/ou falsa mordida
- 4 – lambar contínuo e/ou falsa mordida
- 5 – como o 4 + mordida intermitente
- 6 – mordida contínua e não restrita
- 7 – mordida contínua restrita a uma pequena área

Falsa mordida é definida como agarrar a barra de arame da gaiola sem tocar com os dentes.

(TRONCONE et al., 1988; BARROS, BRAZ, CARLINI, 1989)

Resultados e Discussão

O tratamento agudo com a mistura de flavonóides na dose de 250 mg/kg em ratos apresentou uma redução estatisticamente significativa do grau de estereotipia induzida pela apomorfina, quando comparado ao grupo controle apomorfina (1,5 mg/kg) aos 10, 15 e 20 minutos do tratamento com a apomorfina. Em adição, foi observado estereotipia em 5/10 (50 %) e 8/9 (88,8%) dos ratos tratados com a mistura de flavonóides extraídos da *H. aphrodisiaca* na dose de 250 e 500mg/kg, por via ip.,, respectivamente. Isto pode sugerir que os flavonóides em mais baixas doses, podem apresentar efeitos antagonistas mais expressivos que os efeitos agonistas sobre os receptores dopaminérgicos, ou mesmo agir, também em mais baixas doses, como um agonista do receptor serotoninérgico, já que de maneira geral, a 5-HT inibe a liberação de DA nos axônios terminais nas vias dopaminérgicas mesocorticolímbica e nigroestriatal (STAHL, 1998), necessitando-se de mais estudos acerca das propriedades dos agonistas dos receptores serotoninérgicos sobre a estereotipia. Este efeito, no entanto, deu-se, de maneira fugaz, observando-o em apenas em 3 avaliações consecutivas da estereotipia.

Por outro lado, os ratos tratados com a mistura de flavonóides nas duas doses, não apresentaram alteração na latência para aparecimento da estereotipia induzida pela apomorfina. No entanto, observou-se aumento do tempo total de estereotipia nos ratos tratados com a mistura de flavonóides extraídos da *H. aphrodisiaca* na dose de 500 mg/kg, quando comparados com os controles apomorfina, possivelmente demonstrando que o tratamento com a mistura dos flavonóides na dose 500 mg/kg pode apresentar algum efeito potencializador sobre a estereotipia induzida por apomorfina, uma vez que aumentou o tempo total de estereotipia, sem influência no grau de estereotipia. O tratamento agudo com a mistura de flavonóides nas doses de 250 e 500 mg/kg, por via ip. não alterou a evolução ponderal, quando comparados ao grupo controle, não descartando a hipótese de uma redução ponderal em um tratamento crônico. Também, observou-se uma redução no consumo de ração após 24 horas do tratamento agudo, com a mistura de flavonóides na maior dose. Em adição, foi observada redução no consumo de água em ratos tratados com a mistura de flavonóides nas duas doses (250 e 500 mg/kg), após 24h do tratamento agudo. Além disso, após 48h, observou-se redução de consumo de água em ratos tratados com apomorfina. A observação relevante da diminuição do consumo de água e ração na dose de 500 mg/kg, apesar de não refletir

sobre o desenvolvimento ponderal, sugere um efeito regulador do apetite. Outra possibilidade para esta redução é uma possível toxicidade sobre os animais tratados nesta dose citada.

Conclusão

Diante do que foi exposto, observou-se uma redução significativa estatisticamente dos graus de estereotipia induzida por apomorfina em 3 tempos consecutivos de avaliação da estereotipia, sugerindo um bloqueio efêmero dos receptores dopaminérgicos em mais baixas doses (250 mg/kg) da mistura de flavonóides. Porém, em dose maior (500 mg/kg), além de não ter sido constatada estatisticamente a redução do comportamento estereotipado induzido pela apomorfina, ainda pode-se observar o aumento da duração deste efeito, o que corrobora para um efeito mais expressivamente agonista dopaminérgico com o aumento da dose. Ainda, viu-se que não houve alterações de ganhos ponderais nos animais tratados agudamente nas duas doses da mistura de flavonóides, não descartando a hipótese de que esta alteração seja obtida em novos estudos incluindo o tratamento crônico. Com a dose de 500 mg/kg da mistura de flavonóides observou-se a redução após 24h do consumo de água e alimentos, sugerindo baixa toxicidade sobre os animais tratados, sem, no entanto, desconsiderar a continuidade de estudos farmacológicos, fitoquímicos e toxicológico pré-clínicos e clínicos, que comprovem e adicionem a esta hipótese.

Referências

BARROS, H. M. T.; BRAZ, S.; CARLINI, E. A. Behavioural manifestations elicited by apomorphine, influence of the route of administration. **Pharmacology**, v. 38, p. 335-340, 1989.

DE PIERI, C.; SILVA, P. E. R.; MUNDO, S. R.; BORGES, J. C.; CARDOSO, M. L. C.; MARQUES, L. C.; MELLO, J. C. P. Análise farmacognóstica e identificação de dihidroflavonóis em liofilizado de *Heteropterys aphrodisiaca*. In: **Simpósio de plantas medicinais do Brasil**, 16., 2000, Recife, Pernambuco: SPMB, 2000. p. 183.

GALVÃO, S.M.P, MARQUES, L.C., OLIVEIRA, M.G.M, CARLINI, E.A. *Heteropterys aphrodisiaca* (extract BST0298): a *Brazilian plant that improves memory in aged rats*. **Journal of Ethnopharmacology**, vol. 79, p. 305 – 311, 2002

GALVÃO, S.M.P. *Heteropterys aphrodisiaca* O. Mach. (extrato BST 0298): estudos pré – clínicos farmacológicos e toxicológicos. 2003. 163 f. [Tese]. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2003.

GONÇALVES, M. I. A.; MARTINS, D. T. O. Plantas medicinais usadas pela população do município de Santo Antônio de Leverger, Mato Grosso, Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 79, n. 3/4, p. 56-61, 1998.

STAHL, S.M. – Dopamine systems stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action. **J Clin Psychiatry** 62(12): 923- 924, 2001.

TRONCONE, L.R; FERREIRA, T.M.; BRAZ, S; SILVEIRA FILHO, N.G.; TUFIK, S. Reversal of the increase in apomorphine-induced stereotypy and aggression in REM sleep deprived rats by dopamine agonist pretreatments. **Psychopharmacology (Berl)**. 1988; 94: 79-83.

Palavras – chave: H.aphrodisiaca. Flavonóides. Estereotipia.