

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DOS COMPOSTOS FENÓLICOS: ÁCIDO CAFEICO E RUTINA EM ÍLEO DE RATOS

Andressa de Alencar Silva^{1*}; Luis Pereira de Moraes¹; Renata Evaristo Rodrigues²; Ana Karênina Sá Fernandes³; Cícera Georgia Brito Milfont⁴; Roseli Barbosa⁵

Resumo

O ácido cafeico e a rutina são compostos fenólicos, produzidos pelo metabolismo secundário dos vegetais e largamente distribuídos na natureza, para os quais têm sido atribuídas atividades farmacológicas tais como: atividade antioxidante, miorelaxante, antiasmática, entre outras. Sabe-se que substâncias espasmolíticas apresentam relevante aplicação em processos clínicos, cuja contração anormal está envolvida, a exemplo a diarreia. Este estudo propôs investigar os efeitos dos compostos fenólicos: ácido cafeico e rutina em musculatura lisa de íleo isolado de ratos Wistar. O órgão foi mantido em meio a solução nutritiva Tyrode modificado à 37 °C (pH de 7.4) e montados em banho de órgãos para registro isométrico das contrações musculares. Observou-se para o ácido cafeico um efeito miorelaxante de forma dependente da concentração (0,2 - 7,0 mM/mL) sobre as contrações evocadas por KCl (60 mM) e por CCh (10^{-6} M), bem como efeito inibitório na presença de ACh (10 μ M). Sobre as contrações induzidas pelo Ba^{2+} (0,1-30 mM) o ácido cafeico também inibiu parcialmente os canais de Ca^{2+} . A rutina não apresentou efeito miorelaxante. O ácido cafeico apresenta promissor efeito clínico e maior potência em vias farmacológicas sendo necessárias futuras investigações para melhor compreensão dos mecanismos envolvidos no efeito do ácido cafeico.

Palavras-chave: ácido cafeico. rutina. musculo liso

¹ Mestre em Bioprospecção Molecular da Universidade Regional do Cariri – URCA;

² Doutoranda do Programa de Química Biológica da Universidade Regional do Cariri – URCA;

³ Mestre Ciências Fisiológicas, Professora substituta da Universidade Regional do Cariri – URCA/UD;

⁴ Graduanda do Curso de Ciência biológicas da Universidade Regional do Cariri – URCA

⁵ Orientador, Docente do Departamento de Ciências Biológicas – DCBio/URCA.

Introdução

Os compostos fenólicos, substâncias produzidas pelo metabolismo secundário das plantas, destacam-se por sua capacidade de exercer efeitos preventivos e/ou curativos em distúrbios fisiológicos no ser humano, em partes devido sua ação antioxidante. Dentre os compostos fenólicos destaca-se o ácido cafeico e a rutina, como compostos de interesse farmacológicos para os quais já foram verificadas atividades antioxidante (AMORATI et al., 2006; DA SILVA OLIVEIRA, 2015), miorelaxante

(FUKUDA et al., 2015) antiasmática (MA et al., 2016), cardioprotetora (ALI; MUDAGAL; GOLI, 2009), entre outras atividades.

As substâncias espasmolíticas tem uma relevante aplicação em processos clínicos, cuja contração anormal está envolvida, tais como hipertensão arterial, complicações durante o parto e a diarreia. Neste sentido, muito embora o ácido cafeico e rutina apresente atividade farmacológica em vários ensaios biológicos os registros de sua atividade na motilidade intestinal não são bem detalhados ou confundem-se com éster fenetil do ácido cafeico.

Objetivo

Investigar os efeitos dos compostos fenólicos: ácido cafeico e rutina em musculatura lisa de íleo isolado de ratos Wistar.

Metodologia

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA)-URCA, registrado sob o número de protocolo: 00158/2015.2. Foram utilizados animais com massa corpórea de >250g os quais foram eutanasiados por câmara de CO₂. Antecedendo 12h:00min dos experimentos os animais foram mantidos em jejum. Consequentemente a eutanásia realizou-se nos animais uma abertura da cavidade abdominal para dissecação do órgão a ser trabalhado, o qual passou por minuciosa limpeza dos tecidos anexos para conseguinte preparação do tecido. A porção ileal do intestino foi seccionada em segmentos de 2-3 cm de comprimento sendo suspensas verticalmente, com auxílio de linha de algodão, em banho de órgãos com capacidade de 10 mL sob temperatura constante de 37°C. Para estabilização da preparação, o tecido foi mantido em repouso por ± 1 hora sob tensão de 1g.

Resultados e Discussão

O ácido cafeico relaxou de forma dependente da concentração as preparações de íleo (IC₅₀: $1,98 \pm 0,1$ mM/mL) sobre as contrações induzidas por KCl (60 mM) e (CCh 10^{-6} M) com IC₅₀: $1,66 \pm 0,28$ mM/mL (Figura 1A e 1B). O efeito inibitório do ácido cafeico sobre contrações evocadas por ACh (10 μ M) em tiras intestinais caracteriza o envolvimento desse composto fenólico em acoplamento farmacomecânico de receptores colinérgico (Figura 1C). O ácido cafeico apresentou um envolvimento parcial com os canais de Ca²⁺ (Figura 1D). A rutina não alterou em valores estatisticamente

significantes os parâmetros contráteis da musculatura lisa, no entanto ao verificar a figura 1B é observado leve deslocamento da curva de contração para valores que alteram o 100% da contração evocada pelo CCh.

Verificou-se que as concentrações utilizadas promoveram relaxamento total da musculatura lisa intestinal, sendo estatisticamente significativa a partir de concentrações 1,0 mM e 0,5 mM/mL (em presença de KCl 60 mM e CCh 10^{-6} M respectivamente).

Alguns extratos de espécies vegetais apresentam atividade relaxante sobre contrações evocadas por CCh à exemplo *Equisetum debile* Roxb (ALI et al., 2017), o extrato de *Pycnocycla spinosa* e seu composto fenólico ácido 6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hexanônico que possui efeito antiespasmódico em contrações evocadas por ACh em musculatura lisa intestinal de camundongos (SADRAEI et al., 2014). Esses dados intensificam a atividade antiespasmódica de produtos vegetais em especial compostos fenólicos e corroboram com os achados do presente estudo. Compostos tais como o éster fenetil do ácido cafeico demonstrou atividade relaxante em contrações miogênicas de íleo de ratos com mecanismo que envolve pelo menos em parte os canais Ca^{2+} tipo L (AVIELLO et al., 2010). Esses dados assim como o encontrado em nosso estudo em musculo liso intestinal destaca o envolvimento parcial dos canais de Ca^{2+} uma vez que o BaCl_2 não foi capaz de evocar valores superiores a 30% de contração.

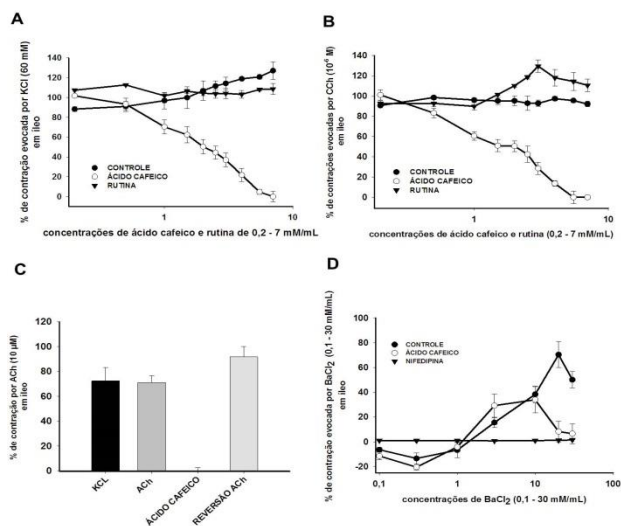


Figura 1: Efeitos dos compostos fenólicos: ácido cafeico e rutina em musculatura lisa intestinal. **A:**Gráfico concentração-resposta do efeito do ácido cafeico e rutina sobre contrações evocadas por KCl (60 mM) em íleo isolado de ratos. **B:** Gráfico concentração-resposta do relaxamento produzido pelo ácido cafeico e rutina na presença de contração evocada por CCh (10^{-6} M) em íleo de ratos **C:**Gráfico do efeito inibitório do ácido cafeico sobre contrações evocadas por ACh em íleo isolado de ratos. **D:**Gráfico concentração-resposta do relaxamento produzido pelo ácido cafeico em preparações de tecido intestinal contraído com concentrações cumulativas de BaCl_2 . A amostragem experimental para todos os experimentos foi n=6. Os valores estão expressos como média $\pm$ E.P.M.; ($p < 0,05$, one-way ANOVA seguido de Holm-Sidak).

Conclusão

O ácido cafeico apresentou efeito miolorrelaxante com destacada potência farmacológica em acoplamento farmacomecânico evidenciado pelos valores de IC₅₀ e efeito envolvido parcialmente com os canais de Ca²⁺. A rutina não foi caracterizada estatisticamente como um composto fenólico miolorrelaxante. Os resultados demonstram, que o ácido cafeico é um composto fenólico que pode ser utilizado como um agente terapêutico promissor frente a desordens que envolvam a contratilidade muscular lisa.

Referências

ALI, M.; MUDAGAL, M. P.; GOLI, D. Cardioprotective effect of tetrahydrocurcumin and rutin on lipid peroxides and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in rats. **Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 64, n. 2, p. 132–136, 2009.

ALI, S. et al. A pharmacological evidence for the presence of antihistaminic and anticholinergic activities in *Equisetum debile* Roxb. **Indian journal of pharmacology**, v. 49, n. 1, p. 98, 2017.

AMORATI, R. et al. Solvent and pH effects on the antioxidant activity of caffeic and other phenolic acids. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 8, p. 2932–2937, 2006.

AVIELLO, G. et al. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester, a plant-derived polyphenolic compound, on rat intestinal contractility. **European Journal of Pharmacology**, v. 640, n. 1–3, p. 163–167, 2010.

CORRÊA, M. F. P.; DE MELO, G. O.; COSTA, S. S. Substâncias de origem vegetal potencialmente úteis na terapia da asma. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, n. SUPPL., p. 785–797, 2008.

DA SILVA OLIVEIRA, G. L. Capacidade antioxidante celular da rutina frente ao dano oxidativo induzido em linhagens mutantes de *Saccharomyces cerevisiae*. **Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada**, v. 36, n. 3, p. 461–466, 2015.

FUKUDA, T. et al. Augmentation of ferulic acid-induced vasorelaxation with aging and its structure importance in thoracic aorta of spontaneously hypertensive rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 388, n. 10, p. 1113–1117, 2015.

GÜLÇİN, I. Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). **Toxicology**, v. 217, n. 2–3, p. 213–220, 2006.

MA, Y. et al. Caffeic acid phenethyl ester alleviates asthma by regulating the airway microenvironment via the ROS-responsive MAPK/Akt pathway. **Free radical biology & medicine**, v. 101, n. August, p. 163–175, 2016.

SADRAEI, H. et al. Antispasmodic and antidiarrhoeal activities of 6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-hexanoic acid from *Pycnocycla spinosa* Decne. ex Boiss. **Research in pharmaceutical sciences**, v. 9, n. 4, p. 279, 2014.

Apoio Financeiro: CNPq, CAPES e FUNCAP