

IV SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXII Semana de Iniciação Científica

21 a 25 de outubro de 2019

Tema: "Desmonte da Pesquisa, Ciência e Tecnologia: repercussões e impactos tecnológicos, sociais e culturais"



EFEITO DO COMPOSTO FENÓLICO ÁCIDO CAFEICO EM MÚSCULO LISO DE AORTA, ÚTERO E ÍLEO ISOLADOS DE RATOS WISTAR

Andressa de Alencar Silva¹; Luís Pereira de Moraes²; Renata Evaristo Rodrigues Da Silva³; Isaac Moura Araújo⁴; Guilherme Maciel Honor de Brito⁵; Georgia Brito Milfont⁶; Maria Franciele Lima Gomes⁷; Gabriela Lucena Calisto⁸; Roseli Barbosa⁹;

Resumo

O presente trabalho investigou o efeito comparativo do ácido cafeico (AC) em musculatura lisa de aorta, útero e íleo isolados de ratos wistar. No desenvolvimento experimental utilizou-se ratos Wistar de ambos os sexos. Os órgãos foram mantidos em Tyrode modificado aerado (pH 7,4, à 32°C útero e 37°C íleo e aorta) em banho de órgãos, para registro isométrico das contrações musculares. Em presença de KCl (60mM) o AC relaxou as preparações de aorta na E- (IC50: 3,52 ± 0,9mM/mL) e na E+ (IC50 3,54 ± 0,5mM/mL) de endotélio vascular, preparações de útero (IC50: 5,2 ± 0,5 mM/mL) e de íleo (IC50: 1,98 ± 0,1 mM/mL). Foi verificado relaxamento promovido pelo AC para todos os órgãos: aorta (FE 0,1 µM) na E- (IC50: 2,41 ± 0,2mM/mL) e E+ (IC50: 1,54 ± 0,1mM/mL) de endotélio, em útero (OT 10-2UI/mL) com IC50: 2,48 ± 0,6mM/mL e em íleo (CCh 10⁻⁶M) com IC50:1,66 ± 0,28mM/mL. O AC apresenta envolvimento parcial com os canais de Ca²⁺ para o qual verificou-se uma potência farmacológica maior em musculatura lisa intestinal. Observa-se, portanto, o efeito miorelaxante do AC com maior potência em mecanismos que envolvem segundos mensageiros, seu efeito é parcialmente dependente de canais de Ca²⁺.

Palavras-chave: ácido cafeico. relaxamento, musculo liso.

^{1,2} Universidade Estadual do Ceará -UECE e-mail:
andressaalencar17@hotmail.com

^{3,4} Universidade Regional do Cariri – URCA;

⁵ Universidade Regional do Cariri – URCA e-mail:
guilhermehonor@hotmail.com

^{6,7,8,} Graduando do Curso de Ciência biológicas da Universidade Regional do Cariri – URCA

⁹ Orientador, Docente do Departamento de Química Biológica da Universidade Regional do Cariri – DQB/URCA e-mail:roselibarbo@gmail.com

1.Introdução

As plantas medicinais possuem metabólitos secundários que são produtos de origem vegetal que auxiliam nos processos de defesa e tem papel fundamental em muitos processos metabólicos da planta Sabe-se que, dentre

IV SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXII Semana de Iniciação Científica

21 a 25 de outubro de 2019

Tema: "Desmonte da Pesquisa, Ciência e Tecnologia: repercussões e impactos tecnológicos, sociais e culturais"



os metabólitos secundários estão os compostos fenólicos que podem estar presente na forma livre ou ligada a açúcares e proteínas à exemplo temos o ácido cafeico (WURTELE et al., 2012).

O ácido cafeico é um composto de interesse farmacológico para o qual já foram verificadas atividades: antioxidante (DA SILVA OLIVEIRA, 2015), miorelaxante (FUKUDA et al., 2015) antiasmática (MA et al., 2016), entre outras atividades – muito embora muitas dessas atividades estejam relacionadas ao seu derivado éster fenetil do ácido cafeico.

A atividade miorelaxante dos produtos naturais é de grande interesse clínico, uma vez que o tecido muscular liso ocupa papel importante no funcionamento e homeostase de muitos órgãos ocos. 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 apresentem atividades farmacológicas em vários ensaios biológicos os registros de sua atividade na motilidade vascular, uterina e intestinal não são bem detalhados ou confundem-se com o éster fenetil do ácido cafeico.

2. Objetivo

Investigar os efeitos do composto fenólico ácido cafeico em musculatura lisa de aorta, útero e íleo isolado de ratos Wistar.

3. 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 180-250g de ambos os sexos os quais foram eutanasiados por câmara de CO₂ e por decapitação. Os animais para experimentos com íleo antecedendo 12h:00min dos experimentos foram mantidos em jejum. Os animais utilizados para experimentos da musculatura lisa uterina foram tratados, 24h:00min antes do início dos experimentos, com Dietilestilbestrol (1 mg/kg s.c.) para indução do estro.

Conseqüentemente realizou-se a eutanásia com posterior abertura dos na cavidade abdominal para dissecação dos órgãos a serem trabalhados, os quais passaram por minuciosa limpeza dos tecidos anexos para conseguinte preparação do tecido. A aorta foi seccionada em segmentos transversos circulares de 4-5 mm de comprimento, os dois cornos uterinos foram separados por meio de uma incisão, abertos longitudinalmente e suspensos verticalmente, a porção ileal do intestino foi seccionada em segmentos de 2-3 cm de comprimento sendo suspensas verticalmente, com auxílio de linha de algodão,

IV SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXII Semana de Iniciação Científica

21 a 25 de outubro de 2019

Tema: "Desmorte da Pesquisa, Ciência e Tecnologia: repercussões e impactos tecnológicos, sociais e culturais"



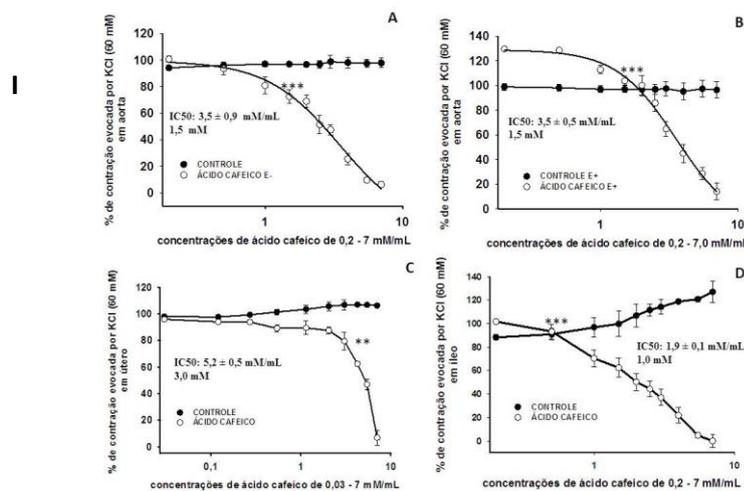
os órgão foram montados em banho de órgãos com capacidade de 10 mL sob temperatura constante de 37°C (aorta e íleo) e 32°C (útero). Para estabilização da preparação, o tecido foi mantido em repouso por ± 1 hora sob tensão de 1g.

4. Resultados e Discussão

Ao avaliar o efeito do AC sobre as contrações induzidas por KCl (60 mM) observou-se que este relaxou de forma concentração-dependente (0,2 - 7 mM/mL para aorta e íleo e 0,03 - 7 mM/mL para útero) as preparações de aorta na ausência E- (IC₅₀: 3,52 \pm 0,9mM/mL) e presença E+ (IC₅₀ 3,54 \pm 0,5mM/mL) de endotélio vascular, preparações de útero (IC₅₀: 5,2 \pm 0,5 mM/mL) e de íleo (IC₅₀: 1,98 \pm 0,1 mM/mL) como observado na Figura 1 I.

Em presença de agonistas que envolvem cascata de segundos mensageiros o AC promoveu relaxamento em todos os órgãos: aorta (FE 0,1 μ M) na E- (IC₅₀: 2,41 \pm 0,2 mM/mL) e E+ (IC₅₀: 1,54 \pm 0,1mM/mL) de endotélio, em útero (OT 10⁻² UI/mL) com IC₅₀: 2,48 \pm 0,6mM/mL e em íleo (CCh 10⁻⁶ M) com IC₅₀: 1,66 \pm 0,28 mM/mL (Fig. 1 II).

Ao avaliar o efeito inibitório do AC (7 mM/mL) quando exposto à contrações induzidas pelo íon Ba²⁺ (BaCl₂ 0,1-30 mM/mL), observa-se que o efeito inibitório parcial do AC em canais de Ca²⁺ é mais evidente em tiras miometriais e intestinais, para os quais os valores de contração foram estatisticamente menores em relação ao controle, mesmo em presença de 30 mM de BaCl₂: 79, 2 \pm 4,2% e 6,5 \pm 8,0 (p < 0,001 one way ANOVA, seguido de Holm-Sidak) em útero e íleo respectivamente (Fig. 1III).



IV SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXII Semana de Iniciação Científica

21 a 25 de outubro de 2019

Tema: "Desmonte da Pesquisa, Ciência e Tecnologia: repercussões e impactos tecnológicos, sociais e culturais"

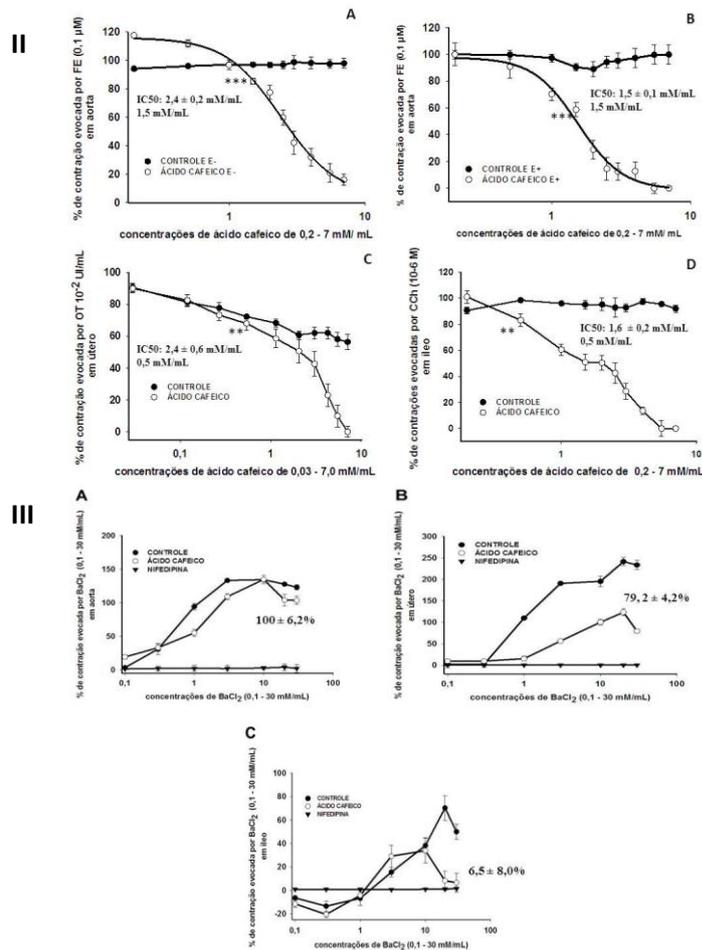


Figura 1: Efeito do ácido cafeico em aorta, útero e íleo de ratos. AC sobre contrações evocadas por KCl 60 mM (I); FE 1 μ M, OT, 10⁻² UI/mL, CCh 10⁻⁶ M (II) e na presença de BaCl₂ (III). A amostragem experimental para todos os experimentos foi n=6. Os valores estão expressos como média \pm E.P.M.; (p<0,05, *one-way* ANOVA seguido de Holm-Sidak).

Esse estudo permite verificar a resposta desse composto em diferentes tipos de receptores e mecanismos, uma vez que já é sabido que os músculos lisos possuem receptores diferentes. Os resultados possibilitam destacar a maior potência farmacológica do ácido cafeico em presença de agonistas que envolvem segundo mensageiros destacadamente em musculatura lisa intestinal e vascular e estatisticamente menor sobre as contrações evocadas por KCl, bem como em musculo liso uterino. Por outro lado a eficácia farmacológica é destacada em todos os órgãos, uma vez que o ácido cafeico relaxou totalmente o tecido vascular, uterino e intestinal. Observa-se que o efeito do AC é em partes mediado pelos canais de Ca²⁺ tipo L. Esses dados intensificam a atividade antiespasmódica de produtos vegetais em especial compostos fenólicos e corroboram com os achados da literatura (AVIELLO et

IV SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXII Semana de Iniciação Científica

21 a 25 de outubro de 2019

Tema: "Desmonte da Pesquisa, Ciência e Tecnologia: repercussões e impactos tecnológicos, sociais e culturais"



al., 2010; DE OLIVEIRA et al., 2016; REVUELTA; CANTABRANA; HIDALGO, 2000).

5. Conclusão

O ácido cafeico apresentou efeito miorelaxante com destacada potência farmacológica em acoplamento farmacomecânico evidenciado pelos valores de IC₅₀ e efeito envolvido parcialmente com os canais de Ca²⁺. 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.

6. Referências

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.

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

DE OLIVEIRA, L. M. et al. The vasorelaxant effect of gallic acid involves endothelium-dependent and -independent mechanisms. **Vascular Pharmacology**, v. 81, p. 69–74, jun. 2016.

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.

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.

REVUELTA, M. P.; CANTABRANA, B.; HIDALGO, A. Mechanisms involved in kaempferol-induced relaxation in rat uterine smooth muscle. **Life Sciences**, v. 67, n. 3, p. 251–259, 2000.

WURTELE, E. et al. Medicinal Plants: A Public Resource for Metabolomics and Hypothesis Development. **Metabolites**, v. 2, n. 4, p. 1031–1059, 2012.