

José Maria Serejo S. Jacinto(*)

José Antonio Lapa (**)

Souccar Caden (**)

RESUMO

O trombeteiro é uma solanacea arbustiva comum na ilha de São Luís. Suas flores e folhas são utilizadas popularmente na forma de cigarros durante as crises asmáticas agudas. Como no Maranhão são frequentes as crises asmáticas colinérgicas relacionadas com a exploração de jaborandi para a produção de pilocarpina, procurou-se neste trabalho, relacionar a atividade farmacológica das folhas com sua utilização popular. As folhas verdes foram extraídas a frio com etanol e o extrato bruto (EB) concentrado a vácuo. Para os testes farmacológicos o EB era disperso em salina/tween-80 (0,03ml/100 mg EB) e injetado i.p. ou e.v. Os testes gerais de atividade em ratos não indicaram ação farmacológica específica do EB (10 a 1000 mg/kg i.p.) além de midríase acentuada com as maiores doses. No jejuno isolado de ratos as curvas dose-efeito de acetilcolina (ACh) foram deslocadas para a direita na presença do EB sem alterar o efeito contra-tíl máximo da ACh. Na presença de EB (2 e 5 ug/ml) a DE50 da ACh foi deslocada de 46 e 160 vezes respectivamente. No íleo isolado de cobaia, a incubação de EB (2 ug/ml) por 3 min. bloqueou as contrações produzidas pela ACh (3×10^{-7} M) e pela Histamina (3×10^{-7} M). Após a lavagem as respostas foram recuperadas em 35 e 15 min. respectivamente. Na pressão arterial de rato o EB (1 a 5 mg/kg) não produziu efeitos constantes mas inibiu a hipotensão produzida pela ACh (1 a 5 ug/kg) deslocando paralelamente a curva dose-resposta. Doses maiores do EB (10 a 50 mg/kg) produziram hipertensão proporcional à dose. A hipertensão correspondente à dose mais elevada foi reduzida de 80% na presença de yohimbina (3 mg/kg), dose suficiente para reduzir de 95% a resposta pressórica à noradrenalina (2 ug/kg). Estes dados comprovam que a ação predominante da *Datura arborea* L. é parassimpaticolítica. No extrato da folha a substância com esta ação parece estar associada a outra(s) substância(s) de atividade alfa-simpaticomimética cujas ações vasoconstritoras poderiam ser sinérgicas na atividade anti-asmática.

(*) Departamento de Farmácia/CCS - UFMA

(**) Setor de Produtos Naturais - Farmacologia - INFAR-EPM

INTRODUÇÃO

A *Datura arborea* L, pertence à Família Solanaceae e é conhecida popularmente como Trombeteiro (São Paulo); Trombeta Branca (Bahia e Rio de Janeiro); Zabumba Branca (Ceará) Rainha da Noite (Maranhão).

Provavelmente de nenhum grupo de plantas se possui informações tão certas e completas como das Solanaceas. O Gênero *Datura* apresenta várias espécies conhecidas, dentre as quais se destaca a *Datura stramonium* L, que contém atropina, hiosciamina e escopolamina. Não obstante, na bibliografia disponível, poucas referências foram encontradas sobre a espécie em estudo *Datura arborea* L.

Braga (1965) atribui propriedades sedativas à planta pela presença de atropina nas flores e demais partes da planta.

Popularmente as flores dessecadas e pulverizadas são usadas na forma de cigarros nas crises asmáticas agudas.

OBJETIVO

Estudar os possíveis efeitos farmacológicos da *Datura arborea* L.

MATERIAL E MÉTODO

a) A planta

A Rainha da Noite "*Datura arborea* L" é um arbusto desenvolvido e bem esgalhado da família Solanaceae com folhas pecioladas, alternas, pubescentes, oblongas ou ovais lanceoladas, inteiras, com 10 a 20 cm de comprimento por 5 a 10 de largura; flores solitárias, grandes, (30 cm de comprimento aproximadamente), pendentes, trombetiformes, brancas, um pouco verdosas para a base, com 5 estames livres, cápsula glabra, sub-globosa, pendente, originária do Chile, nativa no Brasil.

b) A coleta

O material utilizado para a preparação do extrato para este estudo farmacológico foi coletado em São Luís (MA), no bairro Recanto dos Vinhais, por Maria Auxiliadora Serra dos Santos Jacinto, no mês de dezembro de 1963.

A planta foi identificada como *Datura arborea* L no Herbário Ático Seabra da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) pelo biólogo José Everaldo Gomes, sendo um exemplar catalogado sob número 110.

c) Extração

Com o material verde, logo após a colheita, foi procedida a obtenção do extrato

to bruto, utilizando-se apenas as folhas, coletadas no mesmo dia. Quinhentos gramas (500 grs) de folhas verdes, parcialmente trituradas, foram maceradas em 1,5 litros de Etanol, durante 72 horas. O filtrado foi levado a concentração a vácuo em rotavapor à temperatura de 70°C.

Após a obtenção do extrato bruto o peso sêco foi determinado em 3 amostras de 0,2ml. O material foi sêco sob ventilação a quente, até peso constante. O peso sêco obtido por este processo foi de 36,2mg/ml.

O extrato bruto concentrado foi conservado em geladeira, em vidro escuro, hermeticamente fechado.

d) Preparação do extrato para uso

Na hora do uso, a quantidade necessária do extrato bruto era pipetado para beakers de 10ml. Evaporava-se em calor moderado e sob ventilação, e, em seguida, adicionava-se 1 gota (0,03 ml) de Tween 80 para emulsionar o material em 1 ml de solução salina a 0,9%.

e) Teste Geral de atividades

Para o teste geral de atividades foram utilizados 8(oito) camundongos injetados com extrato bruto (10 a 1000mg/kg) ou com o veículo (Tween 3% em salina) i.p. ou oral.

O tempo de observação foi de 120 min. anotando-se, após o tratamento, os sinais de efeito da droga em tabela padronizada adaptada da original, publicada por Malone.

Ainda como teste geral de atividades o extrato bruto 1000mg/kg foi injetado em rato adulto, via i.p. e observados os efeitos comparativos ao animal controle injetado com o veículo.

f) Testes Específicos

1. Jejuno isolado de rato:

Ratos de 200 a 300 gramas foram sacrificados com uma pancada na cabeça. Parte do jejuno foi retirada rapidamente e dissecada em placa de Petri contendo líquido nutritivo com a seguinte composição (g/l) NaCl 8,00; KCl 0,20; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; NaHPO_4 0,65; NaHCO_3 1,00 e glicose 1,00. Para o registro das contrações isotônicas os músculos eram suspensos em cubas de vidro com capacidade de 20ml contendo solução nutritiva aerada, mantida à temperatura de 30°C e montada com a técnica seguinte: Uma das extremidades do músculo era fixada em uma haste de vidro dentro da cuba e a outra era amarrada a uma haste inscritora. Os músculos eram submetidos a uma tensão inicial de 1g. Os registros eram feitos em cilindro esfumado conectado a um quimógrafo e a ampliação utilizada era de 6 vezes. Após repouso de 30 minutos a preparação era estimulada com 3 doses sucessivas de ACh (10^{-6}M) e, a seguir, realizadas as curvas dose-efeito cumulativas com ACh (10^{-8}M a 10^{-3}M) em intervalos de 15 minutos. O extrato (1 a 10 ug/ml) era então incubado por 5 minutos antes da adição do agonista.

A partir dos resultados obtidos foram construídos gráficos relacionando-se em abscissas o logarítmo das doses, e em ordenadas, o percentual dos efeitos obtidos em relação à concentração máxima produzida pelo agonista na ausência do extrato.

2. Pressão arterial de rato:

Para a medida da P.A. foram utilizados 4 ratos pesando de 220 a 350 gramas anestesiados com mistura de uretana (800 mg/kg) e nembutal (25 mg/kg). A veia ilíaca externa era canulada para a administração das drogas. A P.A. foi medida pelo método direto através de canulação da artéria carótida, com auxílio do manômetro de Hg tipo Condon acoplado ao quimôgrafo. As drogas utilizadas foram: ACh (0,1 a 50 ug/kg) e extrato bruto (1 a 50 mg/kg). Tomou-se o cuidado de não injetar volumes superiores a 0,5ml.

3. Íleo de Cobaia:

Uma cobaia de 400grs foi sacrificada com uma pancada na cabeça. A seguir, mediante uma incisão média, foi aberta a cavidade abdominal e localizada a junção íleo-cecal. A partir deste ponto foi tomado um fragmento de 3 cm que foi lavado com Tyrode sendo, em seguida, montada em cuba de vidro com capacidade de 20 ml contendo solução de Tyrode aerada e 30°C. A técnica de montagem foi a mesma empregada para o jejuno de rato anteriormente descrita. Após 30 minutos, tempo necessário para a estabilização do músculo, foram feitas doses simples de ACh e Histamina ($10^{-7}M$ a $10^{-4}M$). Os efeitos eram observados por 2 minutos e a preparação lavada várias vezes. As doses médias foram repetidas até estabilização das respostas e, então, incubado o extrato bruto (1 e 2 ug/ml) 1 minuto antes da adição dos agonistas.

Após registro dos efeitos na presença do extrato bruto a preparação era lavada e, alternadamente, estimulada com a dose média de ACh e Histamina.

RESULTADOS

a) O extrato

O extrato obtido pela maceração das folhas do *Datura arborea* L em álcool etílico apresentou uma cor verde escura com precipitado escuro, cheiro suave característico. O extrato foi solúvel em salina após emulsificação em Tween 80.

b) Teste Geral de atividades

A administração do extrato bruto (10 a 1000mg/kg i.p. ou oral) em camundongos não produziu nenhum sinal característico que indicasse a presença de atividade farmacológica. Entretanto, a injeção de E.B. (1000 mg/kg i.p.) em rato produziu acentuada midríase (cerca de 3mm) no animal, a pupila ocupando quase totalmente o espaço corneano do globo ocular. Ao contrário, os animais injetados com veículo apresentaram

pupila reduzida durante todo o experimento (1mm de diâmetro). Não foram observadas manifestações de comprometimento autonômico como piloereção, irritabilidade, reação de fuga ou agressividade.

c) Jejuno isolado de rato

O jejuno de rato respondeu a ACh com contrações proporcionais a dose nos intervalos de $10^{-8}M$ a $10^{-3}M$.

O extrato bruto etanólico da *D. arborea* L nenhum efeito próprio produziu quando aplicado "in vitro" em jejuno isolado de rato. Contudo, já na dose de 2 ug/ml o E.B. deslocou a curva dose-efeito da ACh paralelamente para a direita com um aumento de 46 vezes a DE50 de ACh (de $3 \times 10^{-6}M$ para $1,4 \times 10^{-4}M$). Não foi observada diminuição do efeito máximo da ACh na presença do extrato. O Extrato Bruto (5 ug/ml) deslocou a curva dose-efeito de ACh paralelamente para a direita com um aumento de 158,5 vezes a DE50 de ACh (de $4,6 \times 10^{-7}M$ para $7,4 \times 10^{-5}M$) sem alterar o efeito máximo (Fig. 1 e 2).

A reversibilidade do bloqueio produzido foi rápida até a dose de 5 ug/ml. Doses maiores dificultaram a recuperação e não foram testadas.

d) Íleo de Cobaia

O íleo de cobaia respondeu a ACh e a Histamina com contrações proporcionais a dose no intervalo de $10^{-7}M$ a $10^{-4}M$ respectivamente. A dose de $3 \times 10^{-7}M$ para a ACh e para a Histamina, capaz de produzir cerca de 50% das contrações máximas, foi escolhida para o teste. O E.B. da planta (2 ug/ml) quando administrado em íleo de cobaia "in vitro" não produziu efeito próprio. No entanto, na presença do extrato houve bloqueio do efeito contrátil da ACh e da Histamina (Fig. 3). Após lavagem a preparação foi recuperando paulatinamente a reatividade. A velocidade de recuperação foi maior para a Histamina que apresentava a contração controle após 15 minutos de lavagem do extrato, enquanto a ACh recuperou a contração controle após 35 minutos de lavagem.

e) Pressão Arterial

O extrato da *D. arborea* L não produziu ação pressórica constante até a dose de 10 mg/kg. No entanto, com dose de E.B. (1mg/kg) o efeito hipotensor de acetilcolina foi reduzido de 54%. Doses maiores reduziram o efeito da ACh proporcionalmente a dose (Fig. 4).

O E.B. (25 e 50 mg/kg) produziu efeito hipertensivo relacionado a dose. O efeito produzido pelo E.B. (50mg/kg) foi de 13mm Hg. Nas mesmas condições a Noradrenalina (5 ug/kg) produziu um efeito hipertensivo de 19mm Hg. A injeção prévia de Yoimbina (3mg/kg) reduziu o efeito da Noradrenalina (5 ug/kg) para 1mm Hg e a hipertensão provocada pelo E.B. (50 mg/kg) para 5mm Hg (Fig. 5).

O objetivo deste trabalho foi estudar os possíveis efeitos farmacológicos da *Datura arborea* L.

Os efeitos gerais observados em camundongos não foram sinais característicos de ação farmacológica específicas; no entanto, as injeções i.p. em ratos permitiram verificar que a planta apresentava atividade midriática considerável. A midríase poderia ser explicada por uma ação simpatomética ou por uma ação parassimpaticolítica, esta mais provável, tendo em vista a história do gênero estudado. Na pressão arterial doses até 10mg/kg do extrato mostraram pequena atividade própria, mas foram capazes de bloquear competitivamente o efeito hipotensor da acetilcolina. Doses mais elevadas, (25 e 50mg/kg) permitiram a evidenciação de um efeito hipertensor relacionado a dose. O bloqueio do efeito hipertensor com a yimbina comprovou ser este efeito mediado pela estimulação α -adrenérgica. Experiências com ratos reserpinizados mostraram ser este efeito diretamente produzido no terminal simpático.

O efeito parassimpatolítico esperado do gênero *Datura* foi comprovado no jejuno de rato e no íleo de cobaia. Nestas preparações as contrações produzidas pela acetilcolina foram antagonizadas pelo extrato, proporcionalmente à dose, e as curvas dose-efeito obtidas no jejuno permitiram verificar ser o efeito puramente competitivo no intervalo de doses utilizadas. No íleo de cobaia o extrato foi capaz de bloquear também o efeito contrátil da histamina. As curvas de recuperação mostraram, no entanto, que a reversibilidade do efeito foi mais rápida para a histamina do que para a acetilcolina, indicando maior especificidade anticolinérgica. É conhecida, classicamente, que a atividade antimuscarínica da atropina é acompanhada de certa atividade anti-histamínica, o inverso ocorrendo com certos anti-histamínicos como o fenegan.

Nos Estados do Maranhão e Piauí a cultura de jaborandi e a extração de pilocarpina são importantes recursos econômicos. Como é conhecido, a pilocarpina, alcalóide parassimpatomimético direto, é capaz de exacerbar as ações bronquioloconstritoras colinérgicas. O quadro clínico observado nesses casos é muito semelhante, se não idêntico ao observado na asma alérgica. Esta é devida a bronquioloconstrição resultante de uma reação anafilática, onde a histamina é o mediador, e o pulmão, o órgão de choque.

As ações comprovadas do extrato da *D. arborea* L são todas favoráveis a uma ação anti-asmática, seja no caso da asma colinérgica ou da asma alérgica, uma vez que as ações do extrato são antagonicas aos dois mediadores.

Apesar de estudos específicos não terem sido realizados, no entanto, um fator mais, até agora não descrito, poderia estar relacionado a esta ação anti-asmática de *Datura arborea* L. Como dissemos, o extrato mostrou, em doses mais elevadas, uma ação simpaticomimética. Esta ação poderia ser coadjuvante às duas outras já discutidas. Isto porque, na asma, além da bronquioloconstrição, ocorrem, também, edema da mucosa bronquial e hipersecreção que aumentam a dificuldade respiratória. A ação vasoconstritora, neste caso, seria benéfica por promover vasoconstrição e diminuição do edema. Não sabemos das propriedades da substância vasoconstritora encontrada no extrato

D. arborea L, se resistente ou não à temperatura. No caso positivo talvez explicasse porque a informação popular refere que o asmático fuma o cigarro das flores e folhas da *Datura arborea* L durante a crise, quando é sabido, já ocorre uma insuficiência respiratória que só poderia ser agravada com o fumo e a fumaça.

Este trabalho foi realizado no Departamento de Ciências Fisiológicas da UFMA.

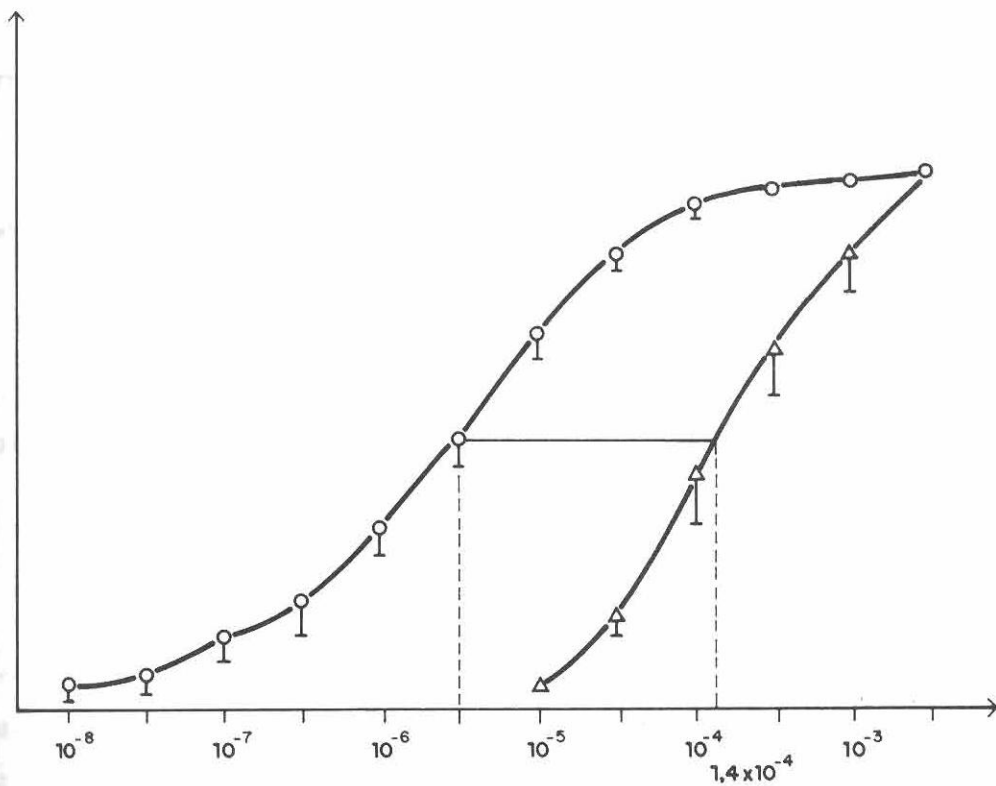


FIG. 1 - Curvas dose-efeito de acetilcolina na ausência e na presença de E.B. de *Datura arborea* L - 2 µg/ml em jejuno isolado de rato.

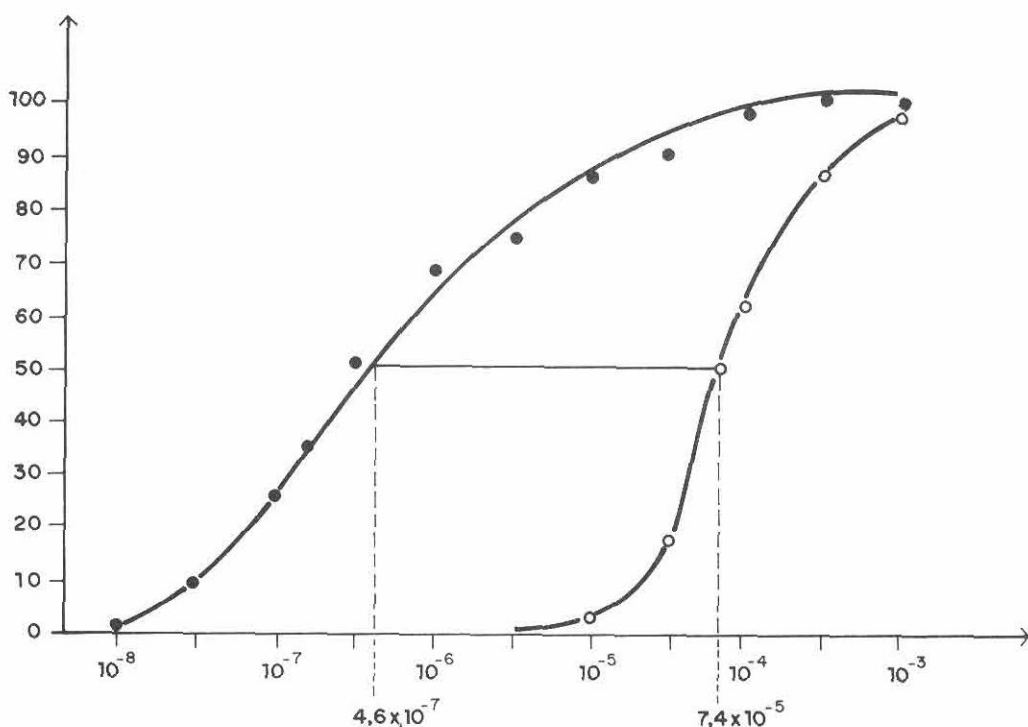


FIG. 2 - Curvas dose-efeito de acetilcolina na ausência e na presença de E.B. de *Datura arborea* L - 5 μ g/ml em jejuno isolado de rato.

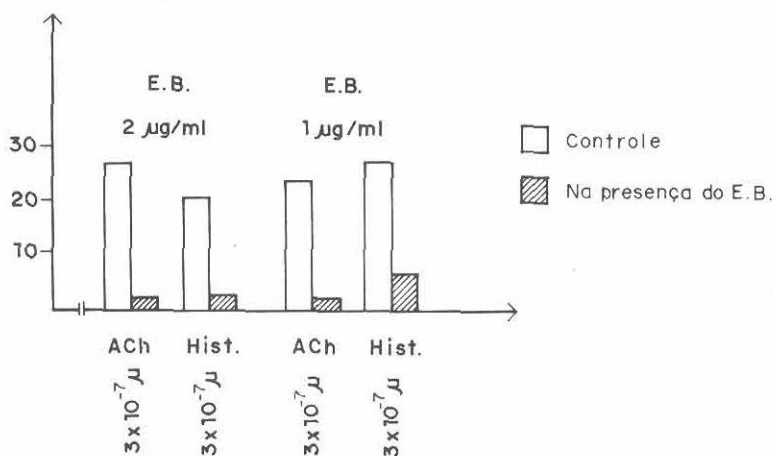


FIG. 3 - Curvas dose-efeito de acetilcolina e histamina em ileo isolado de cobaia na ausência e na presença de E.B. de *Datura arborea* L.

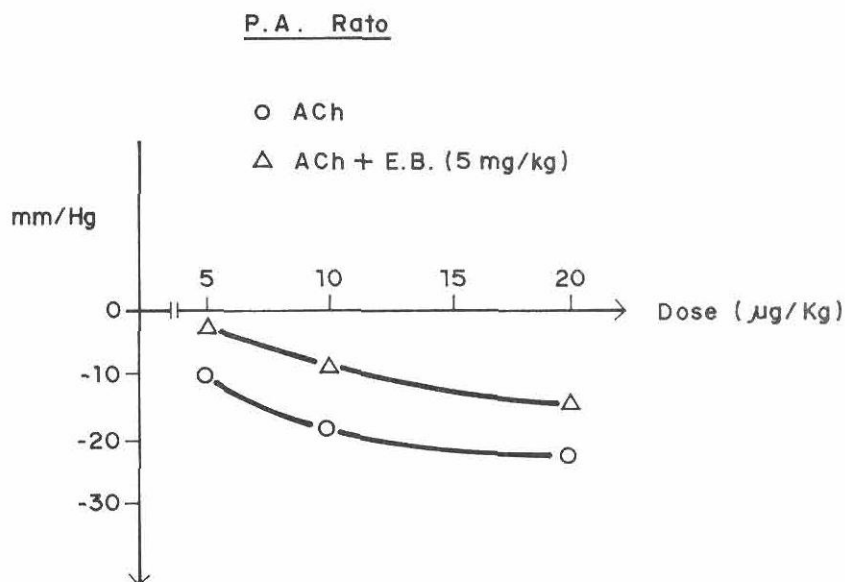


FIG. 4 - Efeito da acetilcolina na pressão arterial de rato antes e após a administração do E.B. de *Datura arborea* L.

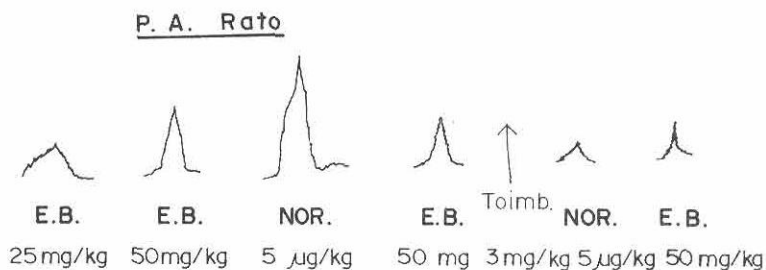


FIG. 5 - Efeito do EB etanólico de *D. arborea* L na pressão arterial de rato.

Referências bibliográficas

- Braga, R. - 1960. Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará. Imprensa Oficial 2.ed.
- Gilman, Alfred Goodman - 1983. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Guanabara Koogan, 6 ed.
- Miller, Otto - 1982. Livraria Atheneu, 13 ed.
- Salter, W.T. - 1953. Tratado de Farmacologia Aplicada. Editorial Interamericana S.A. , México.
- Silva, M.R. - 1969. Fundamentos da Farmacologia e suas Aplicações a Terapêutica, 2 ed.
- Zanini, A.C. - 1982. Farmacologia Aplicada, 2 ed, Atheneu. São Paulo.