

INVESTIGAÇÃO DO EFEITO ESPASMOLÍTICO DO EXTRATO ETANÓLICO DE *Sida santaremnensis* H. Monteiro (MALVACEAE) EM AORTA ISOLADA DE RATO

Nelma Neylanne Pinho Muniz Oliveira (PIBIC/UFPI); Daniel Dias Rufino Arcanjo (NPPM/UFPI); Edson Santos Ferreira Filho (PIBIC/UFPI); Mariana Helena Chaves (colaboradora, Dpto de Química/UFPI); Aldeídia Pereira de Oliveira (co-orientadora, NPPM/CAFS/UFPI); Rita de Cássia Meneses Oliveira (orientadora, NPPM/UFPI).

1 INTRODUÇÃO

O interesse em investigar produtos de plantas com atividade sobre a musculatura lisa reside no fato de que substâncias espasmolíticas têm uma vasta aplicação em vários processos fisiopatológicos como asma, hipertensão, diarreias e espasmos tanto intestinais como uterinos. Além disso, os mecanismos de contração e de relaxamento muscular envolvem mobilizações de íons cálcio, responsáveis por grande parte das ações das drogas no nosso organismo.

Estudos etnofarmacológicos relatam o uso de espécies do gênero *Sida* para uma infinidade de enfermidades, dentre elas a dificuldade no trabalho de parto, devido a propriedade abortiva (KAMATENESI-MUGISHA; ORYEM-ORIGA, 2007). Possui ainda propriedades tônica (HANSEN et al., 1995), estomáquica (SCARPA, 2004), adstringente (SHINWARI et al., 2000), antiinflamatória hipoglicêmica e diurética (MEDEIROS et al., 2006).

Este trabalho teve como objetivo, investigar o efeito do extrato etanólico obtido das partes aéreas de *Sida santaremnensis* (Ssan-EtOH) em aorta isolada de rato.

2 METODOLOGIA

O extrato etanólico bruto, das partes aéreas de *Sida santaremnensis*, foi fornecido pelos colaboradores do Laboratório de Produtos Naturais do Departamento de Química/CCN/UFPI. 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 1 g, 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, o extrato foi adicionado cumulativamente nas seguintes concentrações 0,1; 0,3; 1; 3; 9; 27; 81; 243 e 500 µg/mL.

Como prosseguimento do estudo, anéis sem endotélio vascular foram pré-contraídos com uma solução despolarizante de KCl 30 ou 80 mM, individualmente. No componente tônico desta contração, o extrato Ssan-EtOH foi administrado de maneira cumulativa (0,1 - 750 µg/mL) para obtenção de uma curva concentração-resposta.

Em um outro protocolo, anéis sem endotélio vascular foram expostos a uma solução despolarizante de KCl 60 mM para indução de uma contração, em seguida, as preparações foram lavadas 15 min com uma solução de Krebs nominalmente sem Ca^{2+} . Logo após esse tempo, uma curva concentração-resposta foi obtida pela adição cumulativa de $CaCl_2$ para obtenção de uma curva controle. Posteriormente, todo o processo foi repetido e uma segunda curva concentração-resposta ao $CaCl_2$ de magnitude similar à primeira foi realizada. Em seguida, concentrações individuais do extrato Ssan-EtOH foram adicionadas em diferentes preparações por 30 min, e depois deste período uma terceira curva concentração-resposta para $CaCl_2$ foi obtida.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O extrato Ssan-EtOH apresenta efeito vasorelaxante independente de endotélio funcional por inibir nas mesmas concentrações as contrações tônicas induzidas por fenilefrina na concentração de 10^{-6} M em anéis de aorta torácica de rato na presença ($pD_2 = 2,4 \pm 0,09$ µg/mL) e na ausência ($pD_2 = 2,1 \pm 0,01$ µg/mL) de endotélio funcional.

Em anéis de aorta sem endotélio funcional, pré-contraídos com KCl 30 mM, a adição cumulativa do extrato Ssan-EtOH (0,1 - 750 µg/mL) promoveu efeito vasorelaxante dependente de concentração, porém ocorreu um deslocamento da curva concentração-resposta para direita ($CE_{50} = 322,7 \pm 24,9$ µg/mL) quando comparado com a curva pré-contraída com fenilefrina (10^{-6} M) ($CE_{50} = 153,0 \pm 29,4$ µg/mL) caracterizando assim uma atenuação do relaxamento induzido por Ssan-EtOH.

Em anéis de aorta sem endotélio funcional, pré-contraídos com KCl 80 mM, a adição cumulativa do Ssan-EtOH (0,1 - 750 µg/mL) promoveu efeito vasorelaxante dependente de concentração, com deslocamento da curva concentração-resposta para direita ($CE_{50} = 315,9 \pm 20,8$ µg/mL) quando comparado com a curva pré-contraída com fenilefrina (10^{-6} M) ($CE_{50} = 153,0 \pm 29,4$ µg/mL) caracterizando assim uma atenuação do relaxamento induzido por Ssan-EtOH.

De acordo com a literatura, o aumento da concentração de potássio extracelular induz contração no músculo liso através de uma despolarização de membrana com subsequente ativação de canais para cálcio sensíveis a voltagem - Ca_vL e liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (GURNEY, 1994; YOSHIHIMA et al., 1992), e a contração induzida por fenilefrina resulta de um acoplamento misto, farmacomecânico e eletromecânico (LEUNG et al., 2008). Em ambos os casos, o principal efeito resultante é o aumento da concentração de cálcio intracelular levando a contração.

Nas contrações cumulativas induzidas por $CaCl_2$ em meio despolarizante nominalmente sem Ca^{2+} , observou-se atenuações quando incubados individualmente Ssan-EtOH nas concentrações 500

e 750 µg/mL, o que indica uma possível participação dos canais para Ca²⁺ sensíveis a voltagem no vasorelaxamento promovido por Ssan-EtOH em anéis de artéria aorta isolada de ratos.

5 CONCLUSÃO

Na investigação da atividade espasmolítica do extrato etanólico de *Sida santaremnensis* H. Monteiro (MALVACEAE), conclui-se que o extrato Ssan-EtOH apresenta efeito vasorrelaxante independente de endotélio funcional em anéis de aorta isolada de rato pré-contraídos com fenilefrina e com KCl 30 e 80mM e que o efeito vasorelaxante parece ser decorrente de uma inibição do influxo de cálcio através dos canais para cálcio sensíveis a voltagem (Ca_vL). No entanto, outros mecanismos podem estar envolvidos nesta resposta.

APOIO FINANCEIRO: UFPI/CAPES/FAPEPI/CNPq

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, 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.
- 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.
- HANSEN, K.; NYMAN, U.; SMITT, U. ADSERSEN, A.; GUDIENSEN, L.; RAJASEKHARAN, S.; PUSHPANGADAN, P. In vitro screening of traditional medicines for anti-hypertensive effect based on inhibition of the angiotensin converting enzyme (ACE). *Journal of Ethnopharmacology*, v. 48, p. 43 - 51, 1995.
- GURNEY, A. M. Mechanisms of drugs-induced vasodilatation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. v. 46, p. 242 - 251, 1994.
- GURNEY, A. M. Mechanisms of drugs-induced vasodilatation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*.v. 46, p. 242 - 251, 1994.
- KAMATENESI-MUGISHA, M.; ORYEM-ORIGA, H. Medicinal plants used to induce labour during childbirth in western Uganda. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 109, p.1 - 9, 2007.
- LEUNG, F. P.; YUNG, L. M.; YAO, X.; LAHER, I.; HUANG, Y. Store-operated calcium entry in vascular smooth muscle. *British Journal of Pharmacology*. v.153,p. 846 - 857,2008.
- MEDEIROS, I. A.; SANTOS, M. R. V.; NASCIMENTO, N. M. S.; DUARTE, J. C. Cardiovascular effects of *Sida cordifolia* leaves extract in rats. *Fitoterapia*. v. 77, p. 19 - 27, 2006.
- SCARPA, G. F. Medicinal plants used by the Criollos of Northwestern Argentine Chaco. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 91, p. 115 - 135, 2004.
- SHINWARI, M. I.; KHAN, M. A. Folk use of medicinal herbs of Margalla Hills National Park, Islamabad. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 69,p. 45 - 56, 2000.

Palavras-chave: *Sida santaremnensis*; efeito espasmolítico; aorta de rato.