

## **EFEITO VASORELAXANTE DE EXTRATOS E FRAÇÕES DE PARTIÇÃO OBTIDOS DA CASCA DO CAULE DE *Terminalia fagifolia* Mart. & Zucc. (COMBRETACEAE) EM AORTA ISOLADA DE RATO**

*André Fonseca Nunes (ICV/UFPI); Náiguel Castelo Branco Silva (colaborador, NPPM/CCS/UFPI); Paulo Humberto Moreira Nunes (colaborador, NPPM/CCS/UFPI); Rita de Cássia Meneses Oliveira (orientadora, NPPM/CCS/UFPI).*

### **1 INTRODUÇÃO**

*Terminalia fagifolia* Mart. & Zucc. faz parte da família Combretaceae, a qual é constituída por aproximadamente 600 espécies distribuídas em 18 gêneros, sendo o gênero *Terminalia* composto por cerca de 200 espécies. É uma espécie encontrada no cerrado brasileiro, conhecida popularmente como capitão-do-mato, mirindiba e pau-de-bicho. Na medicina popular a casca do caule é usada no combate a aftas e tumores (AYRES et al., 2009) e como digestiva no tratamento de afecções do estômago e do intestino (FREIRE et al, 1992). É considerada como ornamental em meio urbano, e fornece madeira para carpintaria e construção civil (CORREA, 1978).

O estudo fitoquímico desta planta indicou a presença de compostos como triterpenóides pentacíclicos e seus derivados glicosilados, saponinas, flavonóides (flavanonas, chalconas e flavanas), taninos, um esteroide, o sitosterol, dentre outros compostos (ARAUJO; CHAVES, 2005).

Estudos realizados no Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais (NPPM) detectaram a presença de atividade antidepressiva e potencializadora de barbitúricos (CERQUEIRA et al, 2004), antibacteriana para Gram-positivas e baixa toxicidade para *Artemia salina* (CUNHA et al, 2004), bem como inibitória do crescimento de formas promastigotas de *Leishmania major* (CRUZ et al, 2004).

Este trabalho teve como objetivo investigar o efeito relaxante do extrato hidroalcolólico e frações de partição do extrato etanólico obtidos da casca do caule de *Terminalia fagifolia* Mart. & Zucc., em aorta isolada de ratos.

### **2 METODOLOGIA**

O extrato hidroalcolólico (EHATF) e as frações de partição do extrato etanólico, a saber, fração aquosa (FAQ), solúvel em água (FSA), insolúvel em água (FIA), hidroalcolólica (FHA) e hexânica (FHEX) foram obtidos e fornecidos por colaboradores. Em todos os protocolos experimentais foram utilizados ratos Wistar machos provenientes do Biotério do Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Piauí.

Os ratos foram eutanasiados e a artéria aorta torácica removida. Anéis aórticos de 2-3 mm foram obtidos livres de tecido conectivo e adiposo e 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 1g, renovando-se a solução nutritiva a cada 15 min, para prevenir a formação de metabólitos (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 e ausente quando o relaxamento foi inferior a 10% (AJAY, GILANI; MUSTAFA, 2003). Durante a fase tônica de uma terceira resposta ao agonista, o EHATF ou uma fração de partição foi adicionada cumulativamente nas seguintes concentrações 0,1; 0,3; 1; 3; 9; 27; 81; 243; 500 e 750 µg/mL, em diferentes preparações. O relaxamento foi expresso como a percentagem reversa da contração induzida por fenilefrina. Os valores foram expressos como média ± erro padrão da média (e.p.m.) dos valores de  $pD_2$  – co-logaritmo da concentração que promove 50% da resposta máxima – e de efeito máximo ( $Em_{\max}$ ), obtidos através de regressão não linear das curvas concentração-resposta. Utilizou-se para comparações o teste *t* de Student não-pareado, considerando significativos, valores de  $*p < 0,05$ .

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observou-se que todas as preparações inibiram de maneira dependente de concentração (0,1 - 1000 µg/mL), as contrações induzidas por fenilefrina ( $10^{-6}$  M). Além disso, as frações FAQ e FSA apresentaram resposta vasorelaxante máximo, que foi dependente de endotélio vascular, em valores de  $pD_2$  (FAQ E+:  $-2,05 \pm 0,04^*$ , n=7; FAQ E-:  $-2,37 \pm 0,03$ , n=5 / FSA E+:  $-2,30 \pm 0,04^*$ , n=6; FSA E-:  $-2,50 \pm 0,02$ , n=5). As demais preparações mostraram menor eficácia, além de efeito independente de endotélio vascular: EHATF (E+:  $-2,607 \pm 0,02$ ; E-:  $-2,598 \pm 0,03$ ; n=4), FIA (E+:  $-2,72 \pm 0,02$ , n=4; E-:  $-2,70 \pm 0,02$ , n=4), FHA (E+:  $-2,79 \pm 0,01$ ; E-:  $-2,76 \pm 0,01$ ; n=4) e FHEX (E+:  $-2,85 \pm 0,14$ ; E-:  $-2,83 \pm 0,05$ ; n=3). O efeito vasorelaxante das composições sugere que a espécie em estudo apresenta metabólitos especiais, responsáveis pelo efeito evidenciado. Além disso, verifica-se possível envolvimento de metabólitos endoteliais no efeito das frações FAQ e FSA.

O endotélio tem uma função importante na homeostasia vascular pela síntese e liberação de vários fatores vasodilatadores, como óxido nítrico (NO), prostaciclina ( $PGI_2$ ) e fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (EDHF), além de fatores contracturantes como endotelina, que poderão estar envolvidos no efeito relaxante de FSA e FAQ (FURCHGOTT; ZAWADKI, 1980).

Por outro lado, a fenilefrina promove o aumento do tônus vascular pela estimulação de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos que induz liberação de cálcio dos estoques intracelulares sensíveis a  $IP_3$  e aumento do influxo de cálcio através dos canais para cálcio operados por receptor (ROCCs), gerando um processo contrátil (KARAKI; WEISS, 1988). Estes resultados permitem sugerir que as demais preparações atuam influenciando de algum modo na diminuição da resposta contrátil induzida pela fenilefrina; provavelmente, agindo sobre a liberação de cálcio dos estoques intracelulares, inibindo-a, ou inibindo o influxo de cálcio através da membrana. Todavia, ainda é necessária a realização de experimentos adicionais, visando à elucidação de seus mecanismos de ação.

Assim, será continuada a investigação de qual fator derivado do endotélio vascular está sendo responsável pela ação vasodilatadora das FSA e FAQ, sendo desenvolvidos experimentos utilizando individualmente as ferramentas L-NAME 100 µM, hidroxocobalamina 30 µM, atropina 1 nM e indometacina 10 µM. Além disso, será dada continuidade à investigação do efeito vasorelaxante promovido pelas demais preparações, frente a diferentes agentes contráteis. Para isso, utilizar-se-á o

agente despolarizante KCl 80 mM, que induz contração por despolarização de membrana e abertura dos canais para cálcio sensíveis a voltagem, promovendo o influxo de cálcio e consequente contração, mecanismo esse chamado de acoplamento eletromecânico (VOGALIS et al., 1991).

#### 4 CONCLUSÃO

Na investigação do efeito espasmolítico do extrato hidroalcolólico, etanólico e frações de partição obtidos da casca do caule de *Terminalia fagifolia* Mart. & Zucc., em anéis de artéria aorta isolada de rato pré-contraídos com fenilefrina, observou-se que as preparações apresentaram efeito dependente de concentração, conclui-se que todas as preparações apresentam efeito dependente de concentração e adicionalmente, que as frações FAQ e FSA apresentam efeito vasorelaxante máximo e dependente de endotélio funcional.

**APOIO FINANCEIRO:** UFPI/CAPES

#### 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 (5), 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.

ARAÚJO, D. S.; CHAVES, M. H. Triterpenóides pentacíclicos das folhas de *Terminalia brasiliensis*. **Química Nova**, Vol. 28, No. 6, 996-999, 2005.

AYRES, Mariane Cruz Costa et al . Constituintes químicos e atividade antioxidante de extratos das folhas de *Terminalia fagifolia* Mart. et Zucc. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 6, 2009.

CERQUEIRA, M. A. F. et al. Estudo dos efeitos ansiolíticos, antidepressivos e relaxante muscular de *Terminalia brasiliensis* CAMB. e *Terminalia fagifolia* MART. et ZUCC. **Anais do XIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**, Manaus – AM, 2004.

CÔRREA,M.P. Dicionário das plantas úteis do Brasil. 1ª Ed. **Imprensa Nacional**. Rio de Janeiro,1978

CRUZ, F. J. S. M. et al. Efeito Inibitório dos extratos etanólicos de *Terminalia fagifolia* e *Qualea grandiflora* e do extrato etanólico e frações de *Terminalia brasiliensis* sobre promastigotas de *Leishmania major*. **Anais do XIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**, Manaus – AM, 2004.

CUNHA, T. L. C. et al. Atividade antibacteriana e citotóxica de *Terminalia brasiliensis*, *Terminalia fagifolia*, *Combretum leprosum* e *Qualea grandiflora*. **Anais do XIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**, Manaus – AM, 2004.

FREIRE, F.M.T. et al. Plantas Medicinais do Trópico Semi-Árido do Piauí. Aspectos Botânicos. IN: **Produção Científica do Programa de Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Nordeste na UFPI**. Fundação Universidade Federal do Piauí/CNPq/BID. Teresina-PI, Brasil, 1992.

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.

KARAKI, H; WEISS, GB. Calcium release in smooth muscle. **Life Sci**. 1988;42(2):111-22.

VOGALIS, F. et al. Relationship between calcium current and cytosolic calcium in canine gastric smooth muscle cells. **The American Journal of Physiology**, v. 260, p. C1012 - C1018, 1991.

**“Palavras-chave:”** *Terminalia fagifolia*. Efeito espasmolítico. Aorta de rato.