

INVESTIGAÇÃO DO EFEITO VASORRELAXANTE INDUZIDO PELA GARCINIELIPTONA FC OBTIDA A PARTIR DAS SEMENTES DO BACURI (*Platonia insignis* Mart.)

Antonio Expedito Simeão Souza (bolsista ICV-UFPI), Rayra Gomes Ribeiro (bolsista ICV-UFPI), Prof^a. Dr^a. Aldeídia Pereira de Oliveira (colaboradora, NPPM/CCS; Campus Amílcar Ferreira Sobral-UFPI), Prof. MSc. Daniel Dias Rufino Arcanjo (orientador, Depto. Biofísica e Fisiologia/CCS/UFPI)

INTRODUÇÃO

O bacurizeiro pertence à família Clusiaceae, subfamília Clusioideae, gênero *Platonia* Mart. e a espécie é designada *Platonia insignis* Mart.¹ Trabalhos descrevem a atividade antioxidante da banha contida na semente do bacuri². Também se sabe que preparações das sementes são utilizadas na medicina popular para tratamento de diarreias, enquanto o látex amarelo da árvore, em algumas regiões, é utilizado para o tratamento de eczemas, vírus do herpes e outros problemas de pele³. Estudos prévios mostraram que diferentes extratos obtidos a partir das cascas do fruto de *P. insignis* apresentaram efeito vasorrelaxante em anéis de artéria aorta e mesentérica superior isolada de rato. O presente estudo objetiva estudar a resposta vasorrelaxante induzida pela garcinieliptona FC, um composto obtido a partir das sementes do bacuri (*P. insignis*), investigando os possíveis mecanismos de ação envolvidos na resposta.

METODOLOGIA

Todos os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPI (No. 76/2010). Nos experimentos, utilizou-se a substância Garcinieliptona FC, obtida a partir da purificação de frações obtidas do extrato hexânico em pó das sementes do fruto de *P. insignis* por métodos de espectroscopia⁴. Foram utilizados ratos Wistar machos (*Rattus norvegicus*), peso entre 250-300 g, provenientes do Biotério do NPPM/UFPI, mantidos sob condições de controle de temperatura ($24 \pm 2^\circ \text{C}$) e ciclo claro-escuro de 12 horas, tendo livre acesso a alimentação e água. Após eutanásia, a artéria mesentérica superior foi retirada, livre de tecido conectivo e adiposo e seccionada em anéis (2 - 3 mm) mantidos em 6,0 mL de solução de Tyrode (pH 7,4, 37°C), aerados com carbogênio (95% O_2 + 5% CO_2), suspensos em haste de aço inoxidável e linha de algodão e fixadas a um transdutor de força acoplado a um sistema de aquisição (AECAD 1604, AQCAD 2.1.8, AVS Projetos, SP) para o registro das tensões isométricas. Cada anel foi submetido a uma tensão constante de 0,75 gf por 60 minutos, trocando-se as soluções nutritivas a cada 15 minutos para evitar interferência de metabólitos⁵. Verificou-se a presença do endotélio por meio do relaxamento após a adição de acetilcolina 10^{-5} M sobre a pré-contração com fenilefrina (Fen) 10^{-5} M; para um relaxamento superior a 70% foram considerados anéis com endotélio; relaxamento inferior a 10%, sem endotélio⁶. Depois, os anéis foram pré-contraídos com Fen 10^{-5} M ou KCl 80 mM. Na fase tônica da contração, administraram-se, de maneira cumulativa, concentrações crescentes (3×10^{-10} – 3×10^{-4} M) de GFC para obter curvas concentração-resposta. Para avaliar a resposta contrátil da Fen na presença de concentrações isoladas de GFC obteve-se uma primeira curva controle com a Fen (10^{-9} – 10^{-5} M); em seguida, as preparações foram lavadas e, ao retorno dos valores do tônus basal, incubaram-se, por 30 minutos, separadamente, concentrações de GFC (3×10^{-6} , 3×10^{-5} e 3×10^{-4} M) e, então, as preparações foram submetidas a uma adição cumulativa de Fen para obtenção de uma segunda

curva. Realizou-se protocolo experimental para obtenção de uma curva cumulativa para CaCl_2 (10^{-6} – 10^{-2} M) em meio nominalmente sem cálcio com GFC (3×10^{-4} M) pré-incubada. Para avaliar a participação dos estoques de cálcio intracelulares, em solução de Tyrode livre de cálcio (EDTA 1mM), preparações foram pré-tratadas com GFC (3×10^{-8} , 3×10^{-6} e 3×10^{-4}) antes da indução de contração transiente com Fen 10^{-5} M. Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. Utilizou-se teste “t” de Student para avaliar a significância entre as médias. As curvas foram obtidas através de regressão não-linear. Os valores de pD_2 e $E_{\text{máx}}$ correspondem, respectivamente, ao logaritmo negativo da concentração que promove 50% de uma resposta máxima e à média percentual de relaxamento máximo de GFC para cada condição estudada. As diferenças entre os valores foram consideradas estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

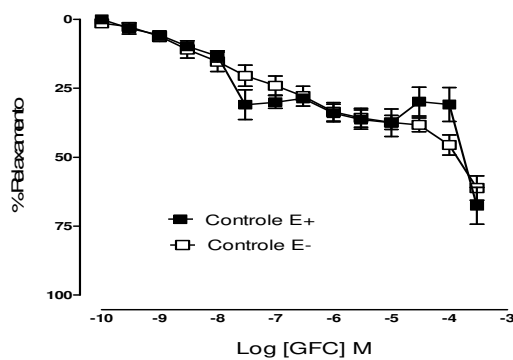


Figura 1. Curvas concentração-resposta para GFC (10^{-10} – 3×10^{-4} M) em anéis de artéria mesentérica superior pré-contraídas com fenilefrina, na presença (■) ou na ausência (□) do endotélio vascular. Os valores foram expressos como média \pm e.p.m de 6 experimentos.

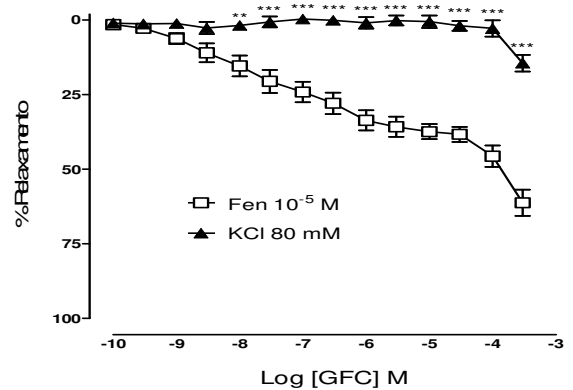


Figura 2. Curvas concentração-resposta para GFC (10^{-10} – 3×10^{-4} M) em anéis de artéria mesentérica superior sem endotélio funcional pré-contraídas com Fenilefrina 10^{-5} M (□) ou KCl 80 mM (▲). Os valores foram expressos como média \pm e.p.m de 6 experimentos. ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ versus Fen 10^{-5} M.

A artéria mesentérica superior é considerada um vaso de pequeno calibre, oferecendo significativa resistência ao fluxo sanguíneo, contribuindo para a regulação da circulação sistêmica pela variação da resistência vascular na circulação⁷. Desse modo, GFC induziu efeito vasorrelaxante de modo dependente de concentração e independente do endotélio vascular (pD_2 ; $E_+ = 3,9 \pm 0,13$; $E_- = 4,2 \pm 0,09$, respectivamente, $n=6$) sobre tônus induzido por fenilefrina, um agonista α_1 -adrenérgico que promove vasoconstrição como resultado de um acoplamento farmacomecânico e eletromecânico⁸. Os resultados sugeriram que não há participação dos fatores relaxantes derivados do endotélio nessa resposta (Figura 1). O aumento da concentração extracelular de K^+ induz vasoconstrição através de uma despolarização de membrana mediante aumento do influxo de cálcio via canais para Ca^{2+} sensíveis a voltagem (Ca_vL)^{9,10}. Em preparações com KCl 80 mM, GFC não foi capaz de reverter de maneira significativa as contrações (FIGURA 02). A pré-incubação com GFC (3×10^{-6} , 3×10^{-5} e 3×10^{-4} M) foi capaz de inibir de maneira concentração-dependente as contrações induzidas por Fen (10^{-9} – 10^{-5} M), havendo um deslocamento da curva para direita com inibição do

efeito máximo ($E_{m\acute{a}x} = 75,04 \pm 1,71^{***}$; $74,89 \pm 2,16^{***}$ e $34,74 \pm 1,75^{***}$, respectivamente, $n=5$). Em meio despolarizante nominalmente sem Ca^{2+} , observou-se uma redução estatisticamente significativa do valor de pD_2 (controle = $3,6 \pm 0,026$ e GFC = $3,13 \pm 0,09^{**}$) na curva de contrações induzidas pela adição cumulativa de $CaCl_2$, sem diminuição do efeito máximo *versus* controle. Tal achado sugere que a GFC também possa interferir no fluxo de cálcio pela membrana plasmática. Em meio livre de Ca^{2+} , GFC (3×10^{-8} , 3×10^{-6} e 3×10^{-4} M) interferiu na mobilização do in dos estoques intracelulares, atenuando as contrações transientes induzidas por Fen 10^{-5} M ($E_{m\acute{a}x} = 98,20 \pm 4,83\%$; $85,81 \pm 3,44\%^{**}$ e $82,15 \pm 4,39\%^{**}$, respectivamente).

CONCLUSÃO

GFC possui efeito vasodilatador dependente de concentração e independente do endotélio vascular, provavelmente interferindo na liberação de cálcio dos estoques intracelulares sensíveis à fenilefrina e, em altas concentrações, no influxo de cálcio através da membrana.

APOIO: UFPI/IFPI/FAPEPI/CAPES.

REFERÊNCIAS

- BRAGA, R. Plantas do nordeste especialmente do Ceará. Mossoró: **ESAM**, p. 540, 1976.
- LIMA, M. M. O.; VIEIRA, L. F.; COSTA-JUNIOR, J. S. Avaliação da atividade antioxidante de *Platonia insignis* Mart. (CLUSIACEAE). **Anais do II CONNEP**. João Pessoa, 2007.
- SHANLEY, P. MEDINA, G. Frutíferas e Plantas Uteis na Vida Amazônica. Belem: **CIFOR, Imazon**, 2005.
- COSTA JÚNIOR, J.S.; FERRAZ A. B. F.; BARROS FILHO, B. A.; FEITOSA C. M.; CIT A. M. G. L.; FREITAS R. M.; SAFFI J.; Evaluation of antioxidant effects in vitro of Garcinielliptone FC isolated from *Platonia insignis* Mart. **Soc. Bra. Química (SBQ)**, 861-865, 2011.
- ALTURA, B. M.; ALTURA, B. T. Calcium content and force of drug-induced contractions of arterial muscle during recovery in vitro. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, 135, 739-744, 1970.
- FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, 288, 373-376, 1980.
- ADARAMOYE, O. A.; ANJOS, R. M.; ALMEIDA, M. M.; VERAS, R. C.; SILVIA, D. F.; OLIVEIRA, F. A.; CAVALCANTE, K. V.; ARAUJO, I. G.; OLIVEIRA, A. P.; MEDEIROS, I. A. Hypotensive and endothelium-independent vasorelaxant effects of methanolic extract from *Curcuma longa* L. in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, 124, 457-462, 2009.
- LEUNG, F. P.; YUNG, L. M.; YAO, X.; LAHER, I.; Store-operated calcium entry in vascular smooth muscle. **British Journal of Pharmacology**, 153: 846-857, 2008.
- GURNEY, A. M. Mechanisms of drugs-induced vasodilatation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 46: 242-251, 1994.
- YOSHIHIMA, N.; ICHIARA, K.; YOSHIDA, R.; ABIKO, Y. Positive inotropic and chronotropic effects of (-)-cis-diltiazem in rat isolated atria. **British Journal of Pharmacology**. 105: 696-702, 1992.

PALAVRAS-CHAVE: Vasodilatao. Artria mesentérica. Bacuri.