

**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<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. 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**

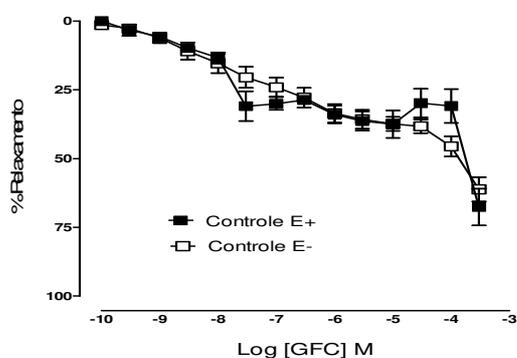
O bacurizeiro pertence à família Clusiaceae, subfamília Clusioideae, gênero *Platonia* Mart. e a espécie é designada *Platonia insignis* Mart.<sup>1</sup> Trabalhos descrevem a atividade antioxidante da banha contida na semente do bacuri<sup>2</sup>. Também se sabe que preparações das sementes são utilizadas 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 pele<sup>3</sup>. 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**

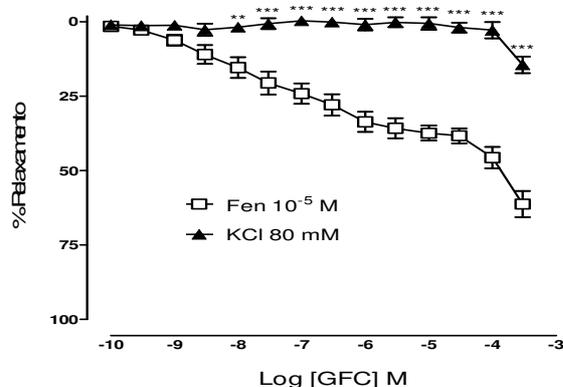
Todos os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPI (No. 76/2010). Nos experimentos, utilizou-se a substância Garcinieliptona FC, obtida a partir da purificação de frações obtidas do extrato hexânico em pó das sementes do fruto de *P. insignis* por métodos de espectroscopia<sup>4</sup>. 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,  $37^\circ \text{C}$ ), aerados com carbogênio (95%  $\text{O}_2$  + 5%  $\text{CO}_2$ ), 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 metabólitos<sup>5</sup>. 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 endotélio<sup>6</sup>. 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 ( $3 \times 10^{-10}$  –  $3 \times 10^{-4}$  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 ( $3 \times 10^{-6}$ ,  $3 \times 10^{-5}$  e  $3 \times 10^{-4}$  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  $\text{CaCl}_2$  ( $10^{-6}$  –  $10^{-2}$  M) em meio nominalmente sem cálcio com GFC ( $3 \times 10^{-4}$  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 ( $3 \times 10^{-8}$ ,  $3 \times 10^{-6}$  e  $3 \times 10^{-4}$ ) 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  $\text{pD}_2$  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 ( $10^{-10}$  –  $3 \times 10^{-4}$  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 ( $10^{-10}$  –  $3 \times 10^{-4}$  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 circulação<sup>7</sup>. Desse modo, GFC induziu efeito vasorrelaxante de modo dependente de concentração e independente do endotélio vascular ( $\text{pD}_2$ ;  $E_+ = 3,9 \pm 0,13$ ;  $E_- = 4,2 \pm 0,09$ , respectivamente,  $n=6$ ) sobre tônus induzido por fenilefrina, um agonista  $\alpha_1$ -adrenérgico que promove vasoconstrição como resultado de um acoplamento farmacomecânico e eletromecânico<sup>8</sup>. Os resultados sugeriram que não há participação dos fatores relaxantes derivados do endotélio nessa resposta (Figura 1). O aumento da concentração extracelular de  $\text{K}^+$  induz vasoconstrição através de uma despolarização de membrana mediante aumento do influxo de cálcio via canais para  $\text{Ca}^{2+}$  sensíveis a voltagem ( $\text{Ca}_v\text{L}$ )<sup>9,10</sup>. Em preparações com KCl 80 mM, GFC não foi capaz de reverter de maneira significativa as contrações (FIGURA 02). A pré-incubação com GFC ( $3 \times 10^{-6}$ ,  $3 \times 10^{-5}$  e  $3 \times 10^{-4}$  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 ( $3 \times 10^{-8}$ ,  $3 \times 10^{-6}$  e  $3 \times 10^{-4}$  M) interferiu na mobilização do íon 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O 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ão. Artria mesentérica. Bacuri.