

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-HIPERTENSIVO E VASORRELAXANTE DE *Operculina alata* (AGUARDENTE ALEMÃ®) EM RATOS

Diego de Sousa Pontes (Bolsista – ICV/UFPI), Aldeídia Pereira de Oliveira (Orientadora, Campus Amílcar Ferreira Sobral – UFPI), Dailane de Sousa Moura (colaboradora – CAFS/UFPI), Dioneide Pereira da Silva (colaboradora – CAFS/UFPI)

Introdução

A espécie *Operculina alata* é conhecida popularmente como “batata-de-purga”; utilizada na medicina popular no tratamento de bronquite, hemorragia, hipertensão, inflamações e em distúrbios do trato gastrointestinal no tratamento da constipação e inapetência devido a sua propriedade laxante. A aguardente alemã® é apresentada na forma de solução hidroalcoólica, obtida a partir dos extratos dos tubérculos da espécie (FONTELES et al., 2008). Considerando a biodiversidade etnofarmacológicas das espécies vegetais da Caatinga brasileira e a vasta utilização de *Operculina alata* pela população para os mais variados fins, objetivou-se caracterizar suas propriedades farmacológicas sobre o sistema cardiovascular validando seu uso etnomedicinal.

Metodologia

A Aguardente alemã® foi obtida dos estabelecimentos comerciais de Floriano, Piauí. A solução hidroalcoólica foi colocada em liofilizador para obtenção do extrato seco (EL-AA) sem conteúdo alcoólico e, depois, dissolvido em solução salina na concentração de 100 mg/ml (estocada em freezer à 0°C). Foram utilizados ratos Wistar machos (250-300g), tratados com NG-nitro-L-arginina metil-éster (L-NAME) por sete dias na água de beber, para instalação da hipertensão arterial (RIBEIRO et al., 1992). Para o procedimento cirúrgico para implantação de catéters utilizou-se metodologia de acordo com Oliveira et al (1996).

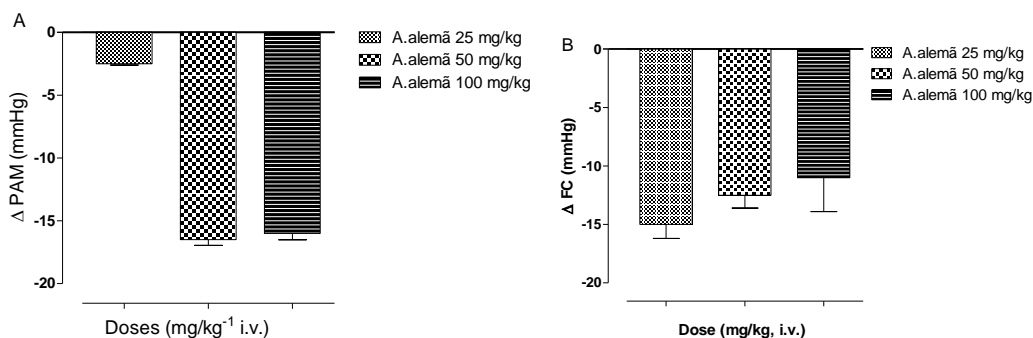
Os valores da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) foram obtidos através do cateter arterial conectado a transdutores de pressão acoplados a um amplificador (AVS-PROJETOS); e computados (SISTEMA DE AQUISIÇÃO AQCAD). Após os experimentos os animais foram submetidos a eutanásia. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética Animal da UFPI (043/11).

Após eutanásia, realizou-se laparotomia e, depois, a artéria mesentérica superior foi retirada e limpa de tecido conectivo e adiposo. Anéis do primeiro segmento da artéria foram obtidos livres e mantidos em cubas com Tyrode (solução nutritiva, de acordo com Tanaka et al., 1999). Os anéis foram acoplados a alças de aço inoxidável e suspensos por linhas de algodão fixadas a um transdutor de tensão acoplado a um amplificador de sinal para o registro das tensões isométricas; submetidos a tensão de 0,75 gf por 60 min. A presença do endotélio vascular foi verificada pelo relaxamento dos anéis após adição de 10 µM de acetilcolina. Após estabilização, anéis com e sem endotélio vascular foram pré-contraídos com Fenilefrina (10 µM) e adicionados concentrações cumulativas dos extratos EL-AA na fase tônica da contração para obtenção de uma curva concentração-resposta. Para análise estatística, utilizou-se “*t Student*” para médias de amostras pareadas e não pareadas, análise de variância “one-way” (ANOVA) e “*Tuckey*” para a significância das diferenças entre as médias; para valores significativamente diferentes $p < 0,05$; através do programa GraphPad Prism 5.03.

Resultados e Discussão

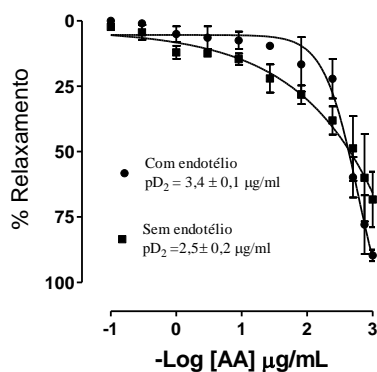
Neste estudo a administração venosa de doses crescentes de EL-AA (25, 50 e 100 mg/kg) promoveram uma diminuição da pressão arterial média (PAM) ($2,5 \pm 1,5$; $-16 \pm 3,5$; $-15 \pm 2,5$, respectivamente, $n=3$) (Gráfico 1A) e frequência cardíaca de ratos hipertensos L-NAME (Gráfico 1B).

Gráfico 1 - Efeito da administração endovenosa EL-AA sobre a PAM (A) e FC (B) em ratos hipertensos L-NAME. Dados expressos como média \pm e.p.m. $n=3$ animais.



Em estudos para avaliar a ação de EL-AA sobre a musculatura lisa vascular, observou-se que concentrações cumulativas de (EL-AA) (0,1 - 1000 $\mu\text{g/ml}$) promoveram relaxamento em anéis de artérias mesentéricas pré-contraídas com fenilefrina, independente do endotélio e independente de concentração (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Efeito vasorrelaxante de EL-AA (0,1 - 1000 $\mu\text{g/ml}$) em anéis de artéria mesentérica superior isolada de ratos com (●) ou sem (■) endotélio e pré-contraídos com fenilefrina (10 μM). Os resultados foram expressos como Média \pm e.p.m., e os valores de pD_2 foram obtidos por regressão não-linear. $n = 5$.



Neste estudo a administração de (L-NAME 50 mg/kg/dia) adicionado na água de beber dos ratos, aumentou os níveis basais de PAM e FC. Esses resultados são importantes visto que, de acordo com a literatura, a administração de L-NAME durante sete dias promove uma elevação da PAM e FC (LIU *et al.*, 1998). Os resultados obtidos direcionam a sequencia de experimentos no sentido de investigar o mecanismo de ação pelo qual o EL-AA induz alteração da pressão arterial em ratos hipertensos. Assim, sequencia dos estudos será no intuito que caracterizar a participação dos receptores muscarínicos, visto que, a bradicardia pode representar uma ação do EL-AA sobre a ativação desses receptores cardíacos.

O músculo liso é o principal tipo de músculo que controla e regula o funcionamento da maioria dos órgãos do corpo (WATTERSON et al., 2005). Para verificar o efeito vasorrelaxante do EL-AA sobre a musculatura lisa vascular, utilizou-se fenilefrina, um agonista dos receptores α_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). Nessas condições, observou-se que EL-AA promoveu uma inibição da ação contrátil induzida por um agonista adrenérgico fenilefrina de maneira concentração dependente e independente do endotélio vascular. Esses resultados sugerem que provavelmente os fatores relaxantes derivados do endotélio vascular não participam do efeito vasorrelaxante de EL-AA em anéis de artéria mesentérica superior isolada de rato.

Conclusão

Com os resultados conclui-se que administração endovenosa do extrato liofilizado de Aguardente alemã[®] possui efeito hipotensor e bradicárdico independente de dose em ratos hipertensos L-NAME, e induz vasorrelaxamento em anéis de artéria mesentérica superior isolada de ratos.

Apoio financeiro:ICV-UFPI/FAPEPI

Referências

- FONTELES, M. M. F.; VENÂNCIO, E. T.; RIOS, V. E. R.; *et al.* Vigilância pós-comercialização da Aguardente Alemã[®] (*Operculina macrocarpa* e *Convolvulus scammonia*). *Braz. J. of Pharmacol.* 18(Supl.): 748-53, 2008.
- KARAKI, H.; WEISS, G. B. Calcium release in smooth muscle. **Life Sciences**, v 42, p. 111-122, 1988.
- LIU, Y.; TSUCHIHASHI, T.; KAGIYAMA, S.; *et al.* Central and peripheral mechanisms involved in hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthase in rats. *J Hypertens.*, 16:1165-73, 1998.
- MONTEIRO, F. S.; SILVA, A. C. L.; MARTINS, I. R. R.; *et al.* Vasorelaxant action of the total alkaloid fraction obtained from *Solanum paludosum* Moric. (Solanaceae) involves NO/cGMP/PKG pathway and potassium channels. *Journ Ethnoph*, 141:895-900, 2012.
- OLIVEIRA, E. J.; MEDEIROS, I. A.; MUKEIJEE, R. Hypotensive and spasmolytic effects of normacusine B from *Strychnos atlantica* root. *Phytomedicine*; 3:45-9, 1996.
- RIBEIRO M.O, ANTANES, E., DE NUCCI, G., LOVISOLO, S.M, ZATZ, R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. **Hypertension** 20: 298–303. 1992.
- TANAKA, Y.; MOCHIZUKI, Y.; TANAKA, H.; SHIGENOBU, K. Significant role of neuronal non-N-type calcium channels in the sympathetic neurogenic contraction of rat mesenteric artery. **British Journal of Pharmacology**, 128, 1602–1608, 1999.

Palavras-chave: *Operculina alata*. Plantas medicinais. Artéria mesentérica