

**CARACTERIZAÇÃO DO MECANISMO DE AÇÃO VASORRELAXANTE DO
EXTRATO ETANÓLICO DE *Platonia insignis* MART.-BACURI (CLUSIACEAE).**
*Marco Philipe Teles Reis Ponte (Bolsista PIBIC-UFPI); Profa. Dra. Aldeídia Pereira
de Oliveira (Orientadora/Campus Amílcar Ferreira Sobral-UFPI)*
*Marcelo Bezerra Mendes (Colaborador/NPPM), Prof. MSc. Daniel Dias Rufino
Arcanjo (Colaborador/NPPM)*

Introdução

A maior parte da resistência interposta ao fluxo sanguíneo dá-se nos vasos de pequeno calibre, tal qual a artéria mesentérica superior. Logo, estes também estão mais amplamente implicados na regulação da pressão capilar (MULVANY; AALKJAER, 1990). A atividade contrátil de células musculares lisas de artérias e arteríolas é, pois, o principal determinante da resistência ao fluxo sanguíneo. Assim, o tônus vascular desempenha um papel importante na regulação da pressão arterial e da distribuição do fluxo sanguíneo nos tecidos e órgãos do corpo.

O bacurizeiro, *Platonia insignis* Mart., pertencente à família Clusiaceae é uma planta frutífera e madeireira, que distribui-se naturalmente em todos os estados da Região Norte do Brasil, Maranhão e Piauí em áreas de vegetação secundária (MONTEIRO, 1997).

Estudos prévios em nosso laboratório (PIBIC-ICV 2010/11) mostraram que o extrato etanólico apresenta efeito vasorrelaxante em anéis de artéria mesentérica de superior isolada de rato. Esses resultados fundamentaram a investigação do mecanismo de ação farmacológico do bacuri para melhor caracterização de suas propriedades.

Metodologia

Todos os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPI (078/2010). Utilizaram-se ratos machos (*Rattus norvegicus*), pesando 275 ± 25 g. Após a realização da eutanásia sob anestesia, a artéria mesentérica foi removida, livre de tecido conectivo e adiposo e seccionada em anéis (1-2 mm). Os anéis foram colocados em solução de Tyrode a 37°C, aerados com mistura carbogênica, suspensos por linhas de algodão e fixados a transdutores de força sob tensão de 0,75 gf. A presença de endotélio (E+) foi considerada quando obtidos relaxamentos superiores a 70% após a adição de acetilcolina (10 μ M) em anéis pré-contraídos com fenilefrina (10 μ M), enquanto relaxamentos inferiores a 10% foram admitidos como sem endotélio funcional (E-).

Para avaliar o efeito do EtOH-Pi sobre contrações induzidas por fenilefrina (10 μ M), após estabilização (60 min.), os anéis com e sem endotélio funcional foram pré-contraídos com fenilefrina (10 μ M) e, na fase tônica da contração, adicionaram-se cumulativamente o EtOH-Pi (0,1 – 750 μ g/ml).

A verificação do efeito vasorrelaxante do EtOH-Pi sobre contrações induzidas por cloreto de potássio requereu anéis sem endotélio funcional, que, após estabilização (60 min.), foram pré-contraídos com KCl (80 mM) e, na fase tônica da contração, adicionaram-se cumulativamente o EtOH-Pi (0,1 – 750 μ g/ml).

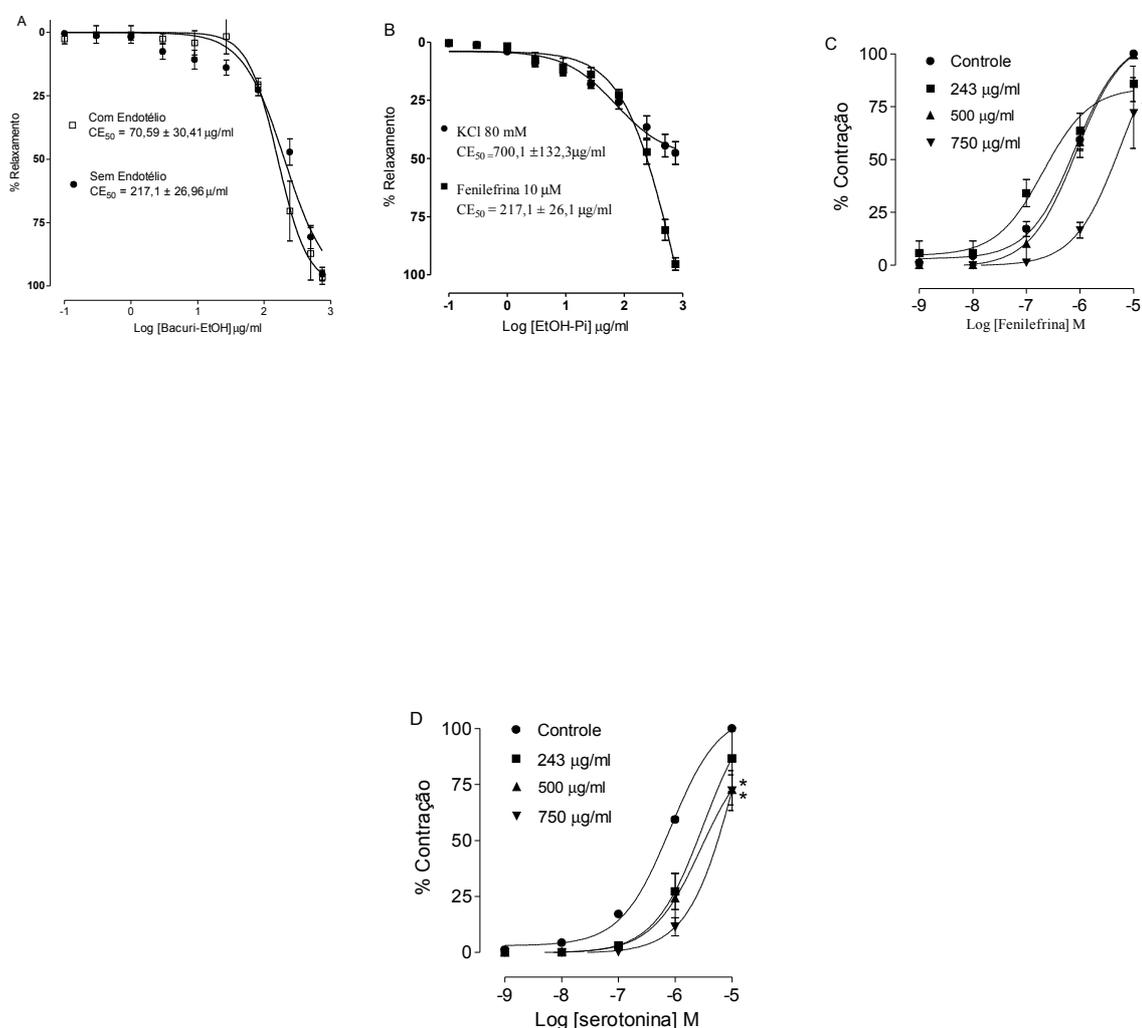
Para estudar o efeito do EtOH-Pi na inibição de contrações induzidas por fenilefrina ou serotonina em anéis de artéria mesentérica superior isoladas de rato, contraiu-se os anéis com a adição cumulativa fenilefrina ou serotonina (10^{-9} – 10^{-5} M) para obtenção de curva concentração-

resposta, após esse processo as preparações foram lavadas e ao retorno do tônus basal, repetiu-se esse procedimento para obtenção de uma nova curva concentração-resposta.

Os resultados foram expressos como Média \pm e.p.m., e os valores de CE_{50} foram obtidos por regressão não-linear. Utilizou-se Teste t de Student e ANOVA-One way seguido de Bonferroni, foram considerados significantes valores para $p < 0.05$ (PRISM[®] 5.03).

Resultados e discussão

FIGURA 1: Curvas concentração-resposta do efeito vasorrelaxante extrato EtOH-Pi (A), sobre contrações induzidas por fenilefrina 10^{-5} M. (B) efeito vasorrelaxante de EtOH-Pi contrações sobre contrações induzidas por KCl 80 mM. Efeito da reatividade vascular de EtOH-Pi na inibição de contrações induzidas por (10^{-5} – 10^{-9} M) fenilefrina (C) e serotonina (10^{-5} – 10^{-9} M) (D). Valores expressos como media \pm e.p.m, n=5 experimentos.



O EtOH-Pi promoveu efeito vasorrelaxante dependente de concentração e independente de endotélio funcional por inibir as contrações tônicas produzidas por fenilefrina 10 μ M na presença ($CE_{50} = 70,59 \pm 30,41 \mu$ g/mL) e na ausência ($CE_{50} = 217,1 \pm 26,96 \mu$ g/mL) de endotélio funcional (Figura 1-A). A fenilefrina é 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). Sugere-se, dessa forma, que o EtOH-Pi influencia de algum modo na diminuição da resposta contrátil induzida pela fenilefrina, reduzindo na liberação de cálcio dos estoques intracelulares ou inibindo o influxo de cálcio através da membrana.

Em preparações pré-contraídas com KCl 80 mM, houve efeito vasorrelaxante dependente de concentração (CE_{50} 700,96 \pm 132,32) (Figura 1-B). O aumento da concentração extracelular de potássio induz contração no músculo liso através de uma despolarização de membrana com ativação de canais para cálcio sensíveis a voltagem (CaVL), levando ao influxo de cálcio através da membrana e à liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático (GURNEY, 1994). Assim, sugere-se que EtOH-Pi induz vasorrelaxamento de modo inespecífico, visto que atua tanto sobre contrações induzidas por fenilefrina (acoplamento farmacomecânico e eletromecânico) quanto por KCl 80 mM (acoplamento eletromecânico), embora haja maior potência na primeira via.

O EtOH-Pi 750 μ g/mL produziu ainda a inibição da contração vascular induzida pela fenilefrina (E_{max} = 71,97 \pm 16,75*), * p <0,05 versus controle (E_{max} = 100,00 \pm 0,00) (Figura 1-C). O EtOH-Pi, nas concentrações de 500 e 750 μ g/mL, promoveu também a inibição da contração vascular (500 μ g/ml E_{max} = 72,60 \pm 6,70* e 750 μ g/ml E_{max} = 72,30 \pm 8,93* %) (Figura 1-D). A serotonina (5-HT) atua na bradicardia ou taquicardia, hipotensão ou hipertensão e vasodilatação ou vasoconstrição. Sua ações relacionam-se aos mais de 15 subtipos de receptores caracterizados, muitos dos quais podem atuar na contração da musculatura lisa vascular (Delbin et al, 2011).

Conclusão

O EtOH-Pi possui efeito vasorrelaxante em artéria mesentérica superior isolada de ratos, de maneira dependente de concentração e independente do endotélio vascular. O EtOH-Pi também promove inibição da contração do músculo liso vascular induzida por fenilefrina e serotonina, mais potente sobre esta última, podendo atuar numa via comum de sinalização a estes dois agonistas farmacológicos e até mesmo numa etapa específica da via serotoninérgica.

Apoio financeiro: UFPI/FAPEPI

Referências

DELBIN, Maria Andréia et al . Interação entre as vias de sinalização de receptores serotoninérgicos e B-adrenérgicos em artéria femoral de ratos. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 98, n. 1, Jan. 2012 .

GURNEY, AM. Mechanisms of drug-induced vasodilation. **J. Pharm. Pharmacol.** 1994;46(4):242-51.

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

MONTEIRO, A. R.; MEIRELES, M. A. A.; MARQUES, M. O. M.; PETENATE, A. J. Extraction of the soluble material from the shells of the bacuri fruit (*Platonia insignis* Mart) with pressurized CO₂ and other solvents. **Journal of Supercritical Fluids**, 11: p. 91-102, 1997.

MULVANY, M. J.; AALKJAER, C. Structure and function of small arteries. **Physiology Research.** 70: 921-951, 1990.

Palavras-chave: Bacuri. Vasorrelaxamento. Farmacologia Cardiovascular.