



EFEITO VASORRELAXANTE DEPENDENTE DE ENDOTÉLIO DO ÁCIDO SIRÍNGICO EM AORTA TORÁCICA DE RATOS HIPERTENSOS

Jeniffer Cristovão Moser, Mariana Zanovello

Área: Fitoquímica, Biotecnologia e Farmacologia de Plantas Medicinais

Introdução: A hipertensão arterial (HA) é caracterizada pela presença persistente de pressão arterial (PA) elevada. Nesse caso, considera-se hipertensão quando o valor da pressão sistólica é igual ou superior a 140 mmHg e a pressão diastólica é igual ou superior a 90 mmHg. Por ser uma condição que, muitas vezes, não apresenta sintomas, a HA quando não tratada adequadamente progride negativamente alterando a estrutura de órgãos-alvo, como o coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos (1). Visto isso, a HA está diretamente associada aos episódios de infarto e cardiopatia isquêmica e, conseqüentemente, é um dos principais fatores de morbimortalidade cardiovascular, justificando fortemente a investigação de terapias anti-hipertensivas (2). Recentemente, nosso grupo de pesquisa verificou um potencial vasorrelaxante do extrato hidroetanólico das folhas de *Plectranthus barbatus* Andrews. A partir desses resultados, passamos a investigar a composição do extrato, onde identificamos a presença do ácido siríngico (AS), vindo a ser um composto de interesse (3). O AS é um dos ácidos fenólicos mais abundantes na natureza, e está presente na composição de diversas plantas e alimentos. Já é bem conhecido por seu efeito antioxidante e apresenta propriedades antimicrobianas, anti-inflamatória, atua como protetor do sistema cardiovascular, fígado e cérebro (4). O objetivo deste estudo foi ampliar as pesquisas sobre o extrato hidroetanólico das folhas de *P. barbatus*, avaliando os efeitos do AS, encontrado em sua composição, sobre os parâmetros vasculares da aorta torácica de animais espontaneamente hipertensos. Além disso, o estudo buscou investigar o mecanismo de ação do possível efeito vasorrelaxante do composto.

Objetivos: Avaliar os efeitos vasculares do ácido siríngico identificado no extrato hidroetanólico das folhas de *Plectranthus barbatus* Andrews em aorta torácica de ratos hipertensos.

Metodologia: Foram utilizados ratos machos espontaneamente hipertensos fornecidos pelo Biotério da Univali e todas as metodologias e procedimentos seguiram os protocolos experimentais previamente aprovados pelo Comitê de Ética de Uso de Animais (CEUA) da Univali (n. 016/22). Os animais foram anestesiados intraperitonealmente com uma mistura de cetamina (80 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg). A artéria torácica descendente foi removida, dissecada e seccionada em anéis. Os anéis foram fixados em duas hastas metálicas acondicionadas no banho de órgãos contendo solução nutritiva aerada constantemente com carbogênio (95% O₂ e 5% CO₂), mantidos a 37°C e submetidos à tensão basal de 1 g. A contração isométrica foi registrada por um amplificador de sinal conectado a um computador, contendo um software de integração de dados específico (WinDaq Software, DATAQ Instruments, Akron, Ohio, USA). Após estabilização, a preparação foi contraída com cloreto de potássio (60 mM, KCl) para avaliar a responsividade do tecido. Uma nova contração foi induzida pela adição de



fenilefrina (1 μ M, PE), seguida pela administração de acetilcolina (1 μ M) na fase tônica da contração, após novo período de estabilização. Foram considerados vasos com endotélio funcional aqueles que obtiveram 80% de relaxamento. Para avaliação da inibição da resposta contrátil, os anéis de aorta foram expostos a concentrações crescentes cumulativas de ácido siríngico frente à contração induzida previamente com PE. E, para caracterizar a via mediadora do relaxamento, os anéis foram incubados por 30 minutos com um agente farmacológico antes da construção da curva concentração-relaxamento. Utilizamos L-NAME (100 μ M); ODQ (10 μ M); indometacina (10 μ M); glibenclamida (Gli, 10 μ M); tetraetilamônio (TEA, 1 mM e 10 mM); 4-aminopiridina (4-AP, 1 mM); atropina (1 μ M); propranolol (1 μ M); e BaCl₂ (10 μ M).

Resultados: Iniciamos a verificação dos efeitos do AS pela sua adição cumulativa (0,3 - 1000 μ g/mL), na solução contendo os anéis de aorta com endotélio preservado, frente a estímulos de contração prévios promovidos pela adição de KCl (60 mM) ou de PE (1 μ M). Foi possível perceber a promoção significativa do relaxamento do tecido aórtico quando comparado ao veículo, indicando potencial vasorrelaxante. A adição prévia de L-NAME (100 μ M), inibidor não-seletivo da enzima óxido nítrico sintase, assim como a adição prévia de ODQ (10 μ M), inibidor da enzima guanilato ciclase solúvel, foram capazes de interferir de forma significativa no relaxamento observado pela adição do AS em anéis aórticos previamente contraída por PE. Os resultados aqui apresentados permitem sugerir que a via NO/GCs/GMPc parece, de fato, ser importante para os efeitos relaxantes observados. O envolvimento de receptores muscarínicos e β -adrenérgicos, além da prostaciclina no efeito vasorrelaxante do AS foi investigado. Na presença de propranolol, um antagonista não-seletivo de receptores β -adrenérgicos, houve uma redução discreta, porém estatisticamente significativa, no potencial de relaxamento do AS na concentração de 500 μ g/ml. O relaxamento máximo não foi afetado, sugerindo que parte do efeito vasorrelaxante pode envolver a ativação dessa via. Diferente disso, quando a indometacina (inibidor não-seletivo da enzima cicloxigenase) ou a atropina (antagonista não-seletivo de receptores muscarínicos), foram incubados, o vasorrelaxamento proporcionado pela adição das concentrações do AS não foi modificado. Ao investigar o envolvimento de canais de K⁺, procedemos com a incubação de tetraetilamônio (TEA) na concentração de 1 mM e 10 mM, que atua como bloqueador de canais de K⁺ ativados por Ca²⁺ e bloqueador não seletivo de canais de K⁺, respectivamente; com 4-aminopiridina (4-AP), que atua bloqueando os canais de K⁺ voltagem-dependentes; incubação com o bloqueador dos canais de K⁺ retificadores de influxo (cloreto de bário; BaCl₂); com o bloqueador dos canais de K⁺ sensíveis a ATP (glibenclamida; GLB). Nenhum dos bloqueadores foi capaz de alterar a atividade vasorrelaxante do composto. Em conjunto, esses dados sugerem que não há a participação dos canais de K⁺ na atividade vasorrelaxante do AS. O envolvimento dos canais de Ca²⁺ intracelulares, que tem sua localização na membrana do retículo sarcoplasmático, também foram avaliados. Para isso, PE foi adicionada à cuba contendo os anéis aórticos, previamente mantidos em solução nutritiva livre de Ca²⁺. Os dados obtidos mostram que a contração induzida por PE em meio nutritivo livre de Ca²⁺ foi afetada na presença das três concentrações do AS (100, 300 e 1000 μ g/mL), sugerindo



que os receptores para IP3 localizados na membrana reticular estão envolvidos nas ações moduladoras do tônus vascular promovida pelo AS.

Considerações finais: O composto fenólico ácido siríngico promoveu vasorrelaxamento em anéis aórticos de SHR, de maneira dependente de endotélio o qual demonstrou envolver as vias de NO/GCs/GMPc e canal de cálcio intracelular.

Financiamento ou apoio: Capes/CNPq.

Referências

1) BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial-2020. Arquivos brasileiros de cardiologia, v. 116, p. 516-658, 2021. 2) JORDAN, J.; KURSCHAT, C.; REUTER, H. Arterial Hypertension. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(33-34):557-568. doi:10.3238/arztebl.2018.0557 3) MOSER, J. C. Relaxamento dependente de endotélio do extrato hidroetanólico das folhas de *Plectranthus barbatus* Andrews em aorta isolada de ratos hipertensos: participação dos canais transmembranares para cálcio. Orientadora: Priscila de Souza. 2021. 84 f. Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação de Ciências Farmacêuticas, Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2021. 4) SRINIVASULU, C. et al. Syringic acid (SA) - a review of its occurrence, biosynthesis, pharmacological and industrial importance. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 108, p. 547-557, 2018.