



EFEITO HIPOTENSOR E DIURÉTICO DO ALCALOIDE BOLDINA EM RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS

Martina Odebrecht Cavichiolo, Rita Vilhena, Priscila de Souza

Farmácia - Farmacognosia

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma doença crônica não transmissível, trata-se de uma condição multifatorial, que depende de fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais. É definida por níveis pressóricos, caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), ou seja, PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg (BARROSO et al., 2021). A HAS é o fator de risco reversível mais importante para DCV. Por se tratar de condição frequentemente assintomática, a HAS costuma evoluir com alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos-alvo, como coração, cérebro, rins e vasos (CAREY et al., 2018). No Brasil, a HAS é a doença de maior prevalência com aproximadamente 36 milhões de indivíduos e ainda é a principal causa de morte. De acordo com os dados do Ministério da Saúde, 300 mil brasileiros anualmente evoluem a óbito em decorrência da HAS (BARROSO et al., 2021). Para o tratamento são utilizados fármacos que atuam na redução da pressão arterial, que agem por mecanismos de ação variados, como os diuréticos, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores adrenérgicos e agentes vasodilatadores (HACKAM et al., 2010). Sendo que o uso combinado dos fármacos é a estratégia terapêutica preferencial para a maioria dos casos (MANCIA et al., 2019). Apesar de grandes avanços nas medidas de terapia anti-hipertensiva, a adesão ao tratamento ainda é baixa (AGGARWAL et al., 2017). Assim a busca por novas opções terapêuticas que apresentem diferentes mecanismos de ação em combinações fixas de doses únicas torna-se cada vez mais necessária. Com isso as plantas medicinais representam um recurso extenso e renovável, seja para o uso in natura, ou para a descoberta de extratos com potenciais terapêuticos para a formulação de novas drogas (SEN; SAMANTA, 2015). Sabe-se ainda que as plantas têm centenas de metabólitos secundários, onde destaca-se o alcaloide boldina, encontrado nas folhas e cascas do boldo (*Peumus boldus* Molina), o qual tem sido objeto de estudo de diversos trabalhos científicos, como ação antioxidante e anti-inflamatória em diferentes modelos experimentais (O'BRIEN et al., 2006). No entanto, apesar de todas as evidências científicas, não há, até o presente momento, estudos que mostrem os efeitos deste alcaloide sobre parâmetros cardiorrenais. Sendo assim através da premissa de ações já descritas para a boldina, este estudo visou estudar os efeitos hipotensor e diurético do alcaloide boldina em ratos normotensos e hipertensos. Foram utilizados ratos Wistar machos, normotensos (NTR) e hipertensos (SHR) com 3 a 4 meses de idade (protocolo CEUA 01/23). Os animais foram divididos em grupos onde receberam diariamente através de gavagem: boldina (3 mg/kg) em ratos NTR e SHR ou apenas veículo (solução salina 1 ml/kg) em ratos NTR e SHR. O tratamento ocorreu por 7 dias e a pressão arterial foi aferida pelo método de pletismografia de cauda com os ratos acordados



diariamente assim como o controle de peso. Ao término do tratamento os animais foram acoplados em gaiolas metabólicas por 6 horas para coleta de urina e a função renal foi avaliada quanto ao volume de urina, pH e perfil eletrolítico. Após 24 h do último tratamento, os animais foram eutanasiados com sobredose de anestesia para coleta de sangue e posterior análise dos eletrólitos. As análises de sódio e potássio foram quantificados por espectrofotometria de chama. Para a quantificação das concentrações de cloreto e cálcio, as amostras foram pipetadas em placa de 96 poços com os kits seguindo as instruções do fabricante. O pH foi determinado nas amostras de urina imediatamente após a coleta usando um pHmetro. Em animais acordados e sem efeito de anestesia, a pressão arterial foi aferida por meio da técnica de pletismografia de cauda. Para obtenção dos valores pressóricos e de frequência cardíaca, os animais foram treinados em sala aquecida a 30°C sendo acondicionados em tubos acrílicos de contenção e acomodados sobre placa aquecida para adaptação do equipamento. Pelo menos três determinações foram feitas em cada sessão e a média dos três valores foi tomada como o valor de cada. A primeira medida foi aferida antes do início do tratamento para obtenção dos valores basais dos grupos experimentais. O grupo NTR apresentou média da PAS de 126,2 mm Hg e o grupo SHR obteve PAS de 177,4 mm Hg, indicando a homogeneidade das amostras e confirmando a hipertensão no grupo SHR. A média da FC dos grupos NTR e SHR foi de 537,2 bpm e 458,7 bpm respectivamente. Após determinação dos valores basais, dividiu-se 4 grupos experimentais, NTR Veículo; NTR boldina; SHR Veículo; e SHR Boldina. Os dados apresentados são os valores obtidos no último dia de tratamento. Em ratos NTR o grupo tratado com boldina a PAS foi menor em comparação com seu controle (valores médios de 83,20 e 102,8 mmHg respectivamente). O tratamento com a boldina também diminuiu ($-9,429 \pm 8,238$ mm Hg) significativamente a PAS no grupo SHR quando comparado com seu controle. Os valores da PAD e FC, não foram modificados pelo tratamento com boldina. O tratamento com a boldina não influenciou o ganho ponderal dos animais de nenhum dos grupos ao final do experimento. Sabe-se que os diuréticos são frequentemente utilizados como tratamento de primeira linha para hipertensão leve a moderada além de serem parte essencial no tratamento da insuficiência cardíaca (SARAFIDIS et al., 2010). Considerando a importância terapêutica dos diuréticos e sua extensa aplicação clínica, foi investigado a atividade diurética do alcaloide boldina pela análise da urina. O tratamento com a boldina promoveu aumento significativo no volume de urina em ambos os grupos normotensos e hipertensos quando comparado com seu respectivo veículo. Foi possível observar que a boldina possui efeito diurético sem alterar os valores de pH da urina. Os efeitos do tratamento com a boldina foram associados ao aumento de excreção de Na^+ e K^+ nos animais normotensos, sem alteração significativa na excreção de Na^+ , K^+ e Cl^- no grupo de animais hipertensos. Observamos ainda um efeito poupador de Ca^{2+} em ambos os grupos tratados. Este resultado é particularmente importante pois, um dos efeitos adversos mais comuns em algumas classes de fármacos diuréticos são osteoporose e formação de cálculos renais devido a depleção de Ca^{2+} . Para uma melhor compreensão dos efeitos sistêmicos do tratamento prolongado com a boldina, também foram avaliados parâmetros plasmáticos. Nos quais de maneira



importante, não foram encontradas alterações entre os grupos experimentais tratados com seus respectivos veículos. sugerindo um baixo potencial de toxicidade e efeitos adversos. É importante ressaltar que, esses resultados apontam para o não aparecimento de distúrbio eletrolíticos, o que sugere seu uso seguro e eficaz na dose estudada. A boldina apresentou efeito hipotensor em ambos os grupos de animais tratados sem alterar a frequência cardíaca. Além disso a boldina induziu aumento do volume urinário nos animais normotensos e hipertensos, apresentando efeito diurético e natriurético no grupo normotenso, juntamente com a diminuição na excreção de cálcio em ambos os grupos, promovendo possível efeito protetor renal. Considerando as ações já descritas na literatura sobre o alcaloide boldina, este trabalho acrescenta informações sobre seus efeitos para a diminuição da pressão arterial, contribuindo para um provável efeito protetor renal. Apesar dos resultados relevantes aqui descritos, mais estudos são necessários para aprofundar os mecanismos responsáveis pelo efeito hipotensor e diurético bem como a atuação do composto sobre outros sistemas e órgãos que contribuem para o controle da pressão arterial.

Palavras-chave: Pressão arterial; Boldina; Diurese

AGGARWAL, M.; AGGARWAL, B.; RAO, J. Integrative medicine for cardiovascular disease and prevention. *Med Clin North Am*, v. 101, n. 5, p. 895-923, 2017.

BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021.

CAREY, R. M. et al. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*, v. 72, n. 11, p. 1278-1293, 2018.

HACKAM, D. G. et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol*, v. 26, n. 5, p. 249-58, 2010.

MANCIA, G. et al. Two-Drug Combinations as First-Step Antihypertensive Treatment. *Circ Res*, v. 124, n. 7, p. 1113-23, 2019.

O'BRIEN, P.; CARRASCO-POZO, C.; SPEISKY, H. Boldine and its antioxidant or health-promoting properties. *Chem Biol Interact*, v. 159, n.1, p.1-17, 2006.

SARAFIDIS, A. P.; GEORGIANOS, P. I.; LASARIDIS, A. N. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opinion on Drug Safety*, v. 9, n. 2, p. 259-273, 2010.

SEN, T.; SAMANTA, S. K. Medicinal plants, human health and biodiversity: a broad review. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, v. 147, p. 59-110, 2015.

Apoio: CAPES; CNPq e FAPESC.