

EFEITOS DO EXTRATO BRUTO AQUOSO (EBA) E DA FRAÇÃO PURIFICADA DE SAPONINAS (FPS) TRITERPÊNICAS DE Ilex paraguariensis (ERVA-MATE) SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR.

MAAS, J.; RIBEIRO-DO-VALLE, R.M.; DOMINGOS, I. (C.E. de Farmacologia, CCB, UFSC); NICOLAU, M. (C. Fisiológicas, CCB, UFSC); MONTANHA, J. & SCHENKEL, E.P. (Faculdade de Farmácia, UFRGS).

**INTRODUÇÃO:** A erva-mate tem grande importância cultural e econômica, principalmente no Sul do Brasil, pela sua utilização tanto medicinal como alimentar. Dentro da fitoterapia, a erva-mate é recomendada como antiinflamatório, anti-reumático e diurético (1). O objetivo deste trabalho foi verificar se o EBA e a FPS triterpênicas obtidos da erva-mate exercem alguns efeitos sobre o sistema cardiovascular.

**MATERIAL E MÉTODOS:** 1. **Material botânico:** partes aéreas de I. paraguariensis var. "talo-roxo" foram coletadas na Estação Experimental da Secretaria da Agricultura do Estado do RS (2). 2. **Obtenção do EBA e da FPS triterpênicas:** EBA: o infuso foi feito com 20 g de folhas trituradas, em 1000ml de água destilada a 75°C, por 10 min e concentração em evaporador rotatório a 75°C. FPS triterpênicas: a) decocção em mistura etanol-água (4:6) e concentração; b) submetido a extração seqüencial com clorofórmio, acetato de etila e álcool butílico; c) a fração butanólica de saponinas foi aplicada em uma coluna de amberlite XAD-2. Este processo de purificação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada sobre gel de sílica, para verificar a eliminação dos compostos fenólicos (2). 3. **Ensaio biológico: Pressão arterial de rato anestesiado:** Ratos machos normotensos (250-300 g) foram anestesiados com uretana (1,25 mg/kg, i.p.). A pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC) foram registradas através da artéria carótida externa direita canulada e conectada a um transdutor de pressão acoplado a um polígrafo. O EBA (1 - 100 mg/kg) e a FPS triterpênicas (1 - 30 mg/kg) foram dissolvidos em NaCl 0,9% e administrados através da veia femoral. Todos os animais receberam heparina 125 UI e ambos os parâmetros foram medidos antes e depois de cada dose administrada. O intervalo entre as doses foi de 4 min, tempo necessário para que a PAM e a FC retornassem aos níveis normais. **Coração isolado perfundido de cobaia:** No coração isolado perfundido de cobaia de ambos os sexos (300-350 g) a perfusão foi feita pelo método de Langendorff modificado: solução de perfusão Ringer-Locke, 37°C, O<sub>2</sub> e fluxo constante médio de 8 ml/min. Dois parâmetros foram medidos: 1) a pressão de perfusão (mmHg) e 2) a frequência cardíaca (bat/min). Depois de a pressão estar estabilizada, foi aplicado em "bolus" de 0,5 e 1,0 mg da FPS triterpênicas. **Aorta isolada de rato:** Anéis de aorta torácica (3-5 mm) de ratos machos (200 - 250g) com o endotélio íntegro foram montados para registro isométrico (Krebs-Heslenleit, pH 7,4, 95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>, 1 g de tensão, 37°C). Decorrido o período de equilíbrio (90 min) foram estudados: 1) a influência da pré-incubação (20min) do EBA (0,25-2,0 mg/ml) e da FPS triterpênicas (0,25-1,0 mg/ml) sobre a curva concentração-resposta à noradrenalina (NA) (0,01 - 10 µM); 2) o efeito da FPS triterpênicas sobre a curva de relaxamento da acetilcolina (ACh) (0,01 - 10 µM), na aorta pré-contratada com noradrenalina (10 nM).

**RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Na pressão arterial de rato anestesiado, o EBA de erva-mate diminuiu ( $p < 0,01$ ) a PAM a partir da dose de 10 mg/kg, enquanto a FC foi reduzida somente na dose de 100 mg/kg. A FPS triterpênicas diminuiu a PAM nas doses de 10 e 30 mg/kg e nada afetou a FC. (Fig. 1). Esse efeito hipotensor do EBA provavelmente não se deve às saponinas triterpênicas.

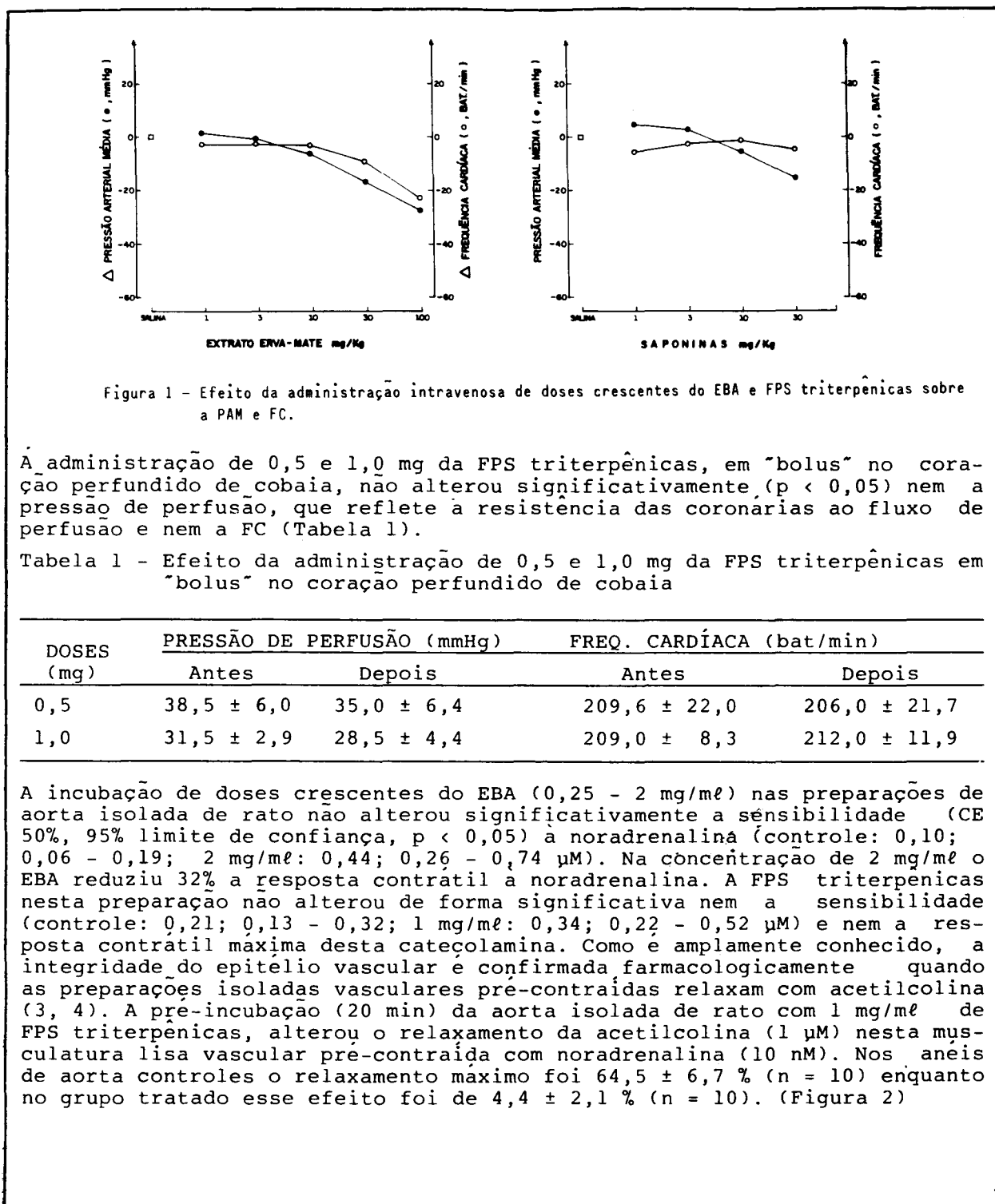


Figura 1 - Efeito da administração intravenosa de doses crescentes do EBA e FPS triterpênicas sobre a PAM e FC.

A administração de 0,5 e 1,0 mg da FPS triterpênicas, em "bolus" no coração perfundido de cobaia, não alterou significativamente ( $p < 0,05$ ) nem a pressão de perfusão, que reflete a resistência das coronárias ao fluxo de perfusão e nem a FC (Tabela 1).

Tabela 1 - Efeito da administração de 0,5 e 1,0 mg da FPS triterpênicas em "bolus" no coração perfundido de cobaia

DOSES (mg)	PRESSÃO DE PERFUSÃO (mmHg)		FREQ. CARDÍACA (bat/min)	
	Antes	Depois	Antes	Depois
0,5	38,5 ± 6,0	35,0 ± 6,4	209,6 ± 22,0	206,0 ± 21,7
1,0	31,5 ± 2,9	28,5 ± 4,4	209,0 ± 8,3	212,0 ± 11,9

A incubação de doses crescentes do EBA (0,25 - 2 mg/ml) nas preparações de aorta isolada de rato não alterou significativamente a sensibilidade (CE 50%, 95% limite de confiança,  $p < 0,05$ ) a noradrenalina (controle: 0,10; 0,06 - 0,19; 2 mg/ml: 0,44; 0,26 - 0,74  $\mu\text{M}$ ). Na concentração de 2 mg/ml o EBA reduziu 32% a resposta contrátil a noradrenalina. A FPS triterpênicas nesta preparação não alterou de forma significativa nem a sensibilidade (controle: 0,21; 0,13 - 0,32; 1 mg/ml: 0,34; 0,22 - 0,52  $\mu\text{M}$ ) e nem a resposta contrátil máxima desta catecolamina. Como é amplamente conhecido, a integridade do epitélio vascular é confirmada farmacologicamente quando as preparações isoladas vasculares pré-contraídas relaxam com acetilcolina (3, 4). A pré-incubação (20 min) da aorta isolada de rato com 1 mg/ml de FPS triterpênicas, alterou o relaxamento da acetilcolina (1  $\mu\text{M}$ ) nesta musculatura lisa vascular pré-contraída com noradrenalina (10 nM). Nos anéis de aorta controles o relaxamento máximo foi 64,5 ± 6,7 % (n = 10) enquanto no grupo tratado esse efeito foi de 4,4 ± 2,1 % (n = 10). (Figura 2)

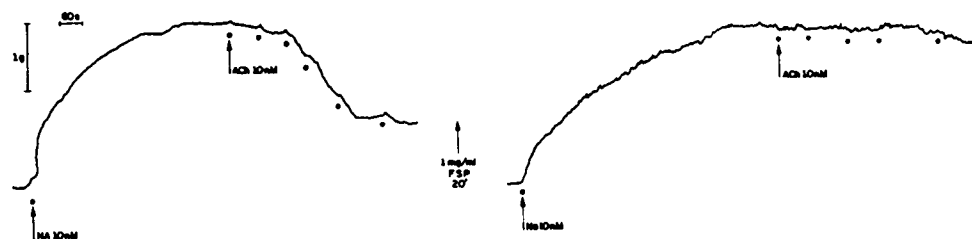


Figura 2 - Efeito da FPS triterpênicas sobre o relaxamento induzido pela Ach na aorta pre-contraída pela NA.

Vários pesquisadores observaram que saponinas podem lesar o endotélio da musculatura vascular (5,6,7). Esta remoção do endotélio vascular é comprovada através de ensaios farmacológicos: a) inibição da resposta relaxante da acetilcolina (3); b) aumento da sensibilidade e da resposta máxima contrátil à noradrenalina (7). Nos nossos resultados não observamos alteração da resposta à noradrenalina nas aortas isoladas pré-tratadas com as saponinas triterpênicas (0,25 - 1 mg/ml). Futuros estudos farmacológicos e histológicos (6,7) seriam importantes para determinar como estas saponinas triterpênicas estariam interferindo na resposta da acetilcolina na musculatura lisa vascular.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** (1) Gosmann, G. Saponinas de *Ilex paraguariensis* St. Hil. (erva-mate). Porto Alegre, UFRGS, 1989 (Tese de Mestrado). (2) MONTANHA, JA. Estudo químico e biológico das saponinas de *Ilex paraguariensis* St Hil. Aquifoliaceae. Porto Alegre, UFRGS, 1990 (Tese de Mestrado). (3) De Mey, J.G. & Vanhoutte, P.M. *Prog. Appl. Microcir.*, 8: 181-7, 1985. (4) Furchgott, R.F. & Zawadzki, J.V. *Nature*, 288: 373-6, 1980. (5) Samata, K. et al. *Eur. J. Pharmacol.*, 128: 85-91, 1986. (6) Wiest, E.; Trach, E. & Sisson, A.A. *J. Pharmacol. Methods*, 23: 31-9, 1990.