

Resumo

Mohammed Saad Lahlou

As plantas têm fornecido grande número de agentes clinicamente úteis, constituindo-se em potencial fonte de novas drogas. Considera-se que aproximadamente 25% de todos os medicamentos modernos sejam direta ou indiretamente derivados de plantas. A flora Brasileira, especialmente das regiões norte e nordeste, possui impressionante variedade de espécies vegetais produtoras de compostos biologicamente ativos de interesse para a biotecnologia farmacêutica. Nesse contexto, o Brasil possui papel importante devido à grande biodiversidade genética vegetal. Há interesse contínuo em produtos naturais ricos em compostos químicos miorelaxantes em virtude da potencial utilidade contra doenças cardiovasculares, especialmente a hipertensão arterial. Esta é apontada pela Organização Mundial da Saúde como um dos principais problemas de saúde pública no mundo, e um importante fator de risco para acidente vascular, infarto do miocárdio, doença vascular e doença renal crônica. A hipertensão pode ser tratada com várias classes de medicamentos anti-hipertensivos e pelas modificações de estilo de vida e a pesquisa dos efeitos de substâncias de origem natural está se expandindo rapidamente devido ao alto potencial de tais moléculas como novas drogas anti-hipertensivas. A aromaterapia, prática que usa óleos essenciais (OEs) obtidos de plantas, tem sido apontada como sendo eficaz na diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca. De maneira geral, os OEs são misturas complexas de substâncias voláteis, de grande importância econômica, sendo usados nas indústrias alimentícia, cosmética e farmacêutica. Também possuem atividades farmacológicas diversificadas, destacando-se as atividades antibacteriana, anti-inflamatória, antiespasmódica, antioxidante, antinociceptiva, broncodilatadora, dentre outras. Vários OEs reduzem a pressão arterial, principalmente através da diminuição da resistência periférica total em ratos normotensos ou hipertensos. Nesta conferência iremos discutir os mecanismos responsáveis pela ação hipotensora e/ou antihipertensiva de alguns OEs e de seus principais constituintes, enfatizando o potencial uso na hipertensão humana. Destaque será dado ao 1-nitro-2-feniletano (NF, Figura 1), primeiro composto orgânico contendo grupo nitro isolado de plantas, substância responsável pelo aroma de canela apresentado pela *Aniba canelilla* (H.B.K) Mez [Syn. *A. elliptica* A.C. SM., *Cryptocarya canelilla* Kunth]. Esta planta é abundante na região Amazônica conhecida popularmente como “casca-preciosa”, canela-cheirosa, folha preciosa ou pau-cheiroso conforme a localidade.

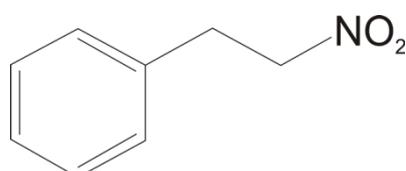


Figura 1. Estrutura química do 1-nitro-2-feniletano

Na medicina popular, decocções de cascas de *A. canelilla* são comumente usadas por seus efeitos antiespasmódicos, estimulante digestivo e por suas propriedades carminativas. O maior teor de NF é encontrado nas folhas durante a estação chuvosa atingindo cerca de 95% da composição do OE da *A. canelilla* (OEAc).

Estudos nossos mostram que a injeção intravenosa do NF induz efeitos hipotensores e bradicardizantes bisféricos em ratos normotensos ou espontaneamente hipertensos (SHRs). A primeira fase rápida é de origem reflexa vago-vagal aparentemente resultante da estimulação das fibras C aferentes pulmonares. O mecanismo de transdução de excitação destas fibras C não é ainda totalmente elucidado e parece não envolver a ativação dos receptores vaniloídes TPRV₁ ou receptores serotoninérgicos 5-HT₃ localizados em nervos sensoriais vagais. A resposta hipotensora tardia resulta de efeito vasodilatador direto do NF sobre o músculo liso vascular uma vez que o NF induz ação vasorrelaxante em anéis de artéria mesentérica superior, artérias de resistência ou aorta torácica de ratos normotensos ou hipertensos. Os efeitos vasodilatadores do NF são independentes da integridade da camada endotelial nos vasos sanguíneos e da liberação do óxido nítrico (ON) visto que ocorrem mesmo na vigência de inibição farmacológica da enzima ON sintetase (NOS) pelo L-NAME. Entretanto, a inibição da atividade da enzima guanilato ciclase solúvel pela oxidação do grupamento heme com ODQ reduz o efeito vasorrelaxante do NF. Em segmentos de aorta, o NF aumenta os níveis intracelulares de GMPc, efeito também abolido pelo ODQ. Estes dados mostram que o NF induz seu efeito vasodilatador através da estimulação da via guanilato ciclase/GMPc de forma independente da liberação de ON pelo endotélio vascular, mas dependente do grupamento heme da enzima guanilato ciclase. Ativadores e/ou estimuladores desta enzima são importantes não apenas para o tratamento de hipertensão arterial e pulmonar, mas também para insuficiência cardíaca, aterosclerose, trombose, disfunção erétil, fibrose e insuficiência renal, dentre outras doenças.

Considerando que o NF pode adotar diferentes conformações (ocorrência dos isômeros anti e vici, principalmente pela rotação da cadeia lateral em torno da ligação dos carbonos sp₃), a correlação entre a estrutura química do NF *versus* atividade biológica passa a ser de especial interesse. Através de modificações específicas em alguns pontos da molécula, é possível promover restrição conformacional em virtude da substituição dos carbonos sp₃ por sp₂, hipótese que pode favorecer melhor interação fármaco-receptor. O derivado de origem sintética assim formado, trans-nitrofeniletano ou 1-nitro-2-feniletano (NFE), possui potência 7 a 8 vezes maior para relaxar preparações isoladas de aorta torácica de rato em comparação ao NF (de origem natural). Estudos visando a modificar o aspecto eletrônico do NFE estão em andamento.

