

VIII SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXVI Semana de Iniciação Científica da URCA

04 a 09 de dezembro de 2023

Tema: "INTERIORIZAÇÃO DA CIÊNCIA E REDUÇÃO DE ASSIMETRIAS: O PAPEL DOS PIBIC'S COMO EXPERIÊNCIA DE ARTICULAÇÃO DA PESQUISA NA GRADUAÇÃO E NA PÓS GRADUAÇÃO"



INVESTIGAÇÃO DO EFEITO VASORRELAXANTE DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Lippia alba* (VERBENACEAE) EM VIA HISTAMINÉRGICA E CANAIS DE CÁLCIO EM ARTÉRIA ISOLADA DE CORDÃO UMBILICAL HUMANO

Luiz Ramon Dos Santos Pereira¹; Luís Pereira-de-Morais²; Carla Mikevely De Sena Bastos³; Renata Evaristo Rodrigues Da Silva⁴; Sara Tavares De Sousa Machado⁵; Laíza Maria Ulisses Magalhães⁶; Maria Raquel da Silva Duarte⁷; Roseli Barbosa⁸

Resumo

Lippia alba é popularmente conhecida como erva-cidreira, com seu óleo essencial citado por apresentar efeitos antimicrobiano, ansiolítico, sedativo e relaxante em músculo liso. No entanto, sua ação em vasos humanos isolados permanece pouco estudada. Assim, avaliamos o possível efeito relaxante do óleo essencial de *L. alba* (OELa) em anéis de artéria umbilical humana (AUH) em banho de órgãos. Os anéis de AUH foram submetidos a contrações induzidas por cloreto de potássio a 60 mM (K60) para determinar a viabilidade tecidual, posteriormente, foram lavados com solução Krebs-Henseleit (K-H), em seguida foram pré-contraídos por histamina (Hist) posteriormente foi administrado o OELa (30 – 600 µg/mL), também foi avaliado o efeito do OELa em canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem (VOCC) tipo L. Na via histaminérgica o OELa teve 100% de relaxamento na concentração de 600 µg/mL enquanto que nos VOCC tipo L, em concentração única de 1000 µg/mL demonstrou um efeito semelhante ao controle positivo (nifedipina a 10 µM). O OELa apresentou efeito vasorrelaxante nas artérias umbilicais humanas.

Palavras-chave:

Óleo essencial. *Lippia alba*. Artéria umbilical humana. Efeito vasorrelaxante.

1. Introdução:

A importância dos produtos naturais é reconhecida pela ciência contemporânea, de modo que uma considerável gama de fármacos disponíveis possui como fonte primária de produtos naturais, com destaque para os derivados de plantas. Logo, os óleos essenciais de plantas aromáticas são alvo para o desenvolvimento de diferentes estudos biológicos e aplicações

VIII SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXVI Semana de Iniciação Científica da URCA

04 a 09 de dezembro de 2023

Tema: "INTERIORIZAÇÃO DA CIÊNCIA E REDUÇÃO DE ASSIMETRIAS: O PAPEL DOS PIBIC'S COMO EXPERIÊNCIA DE ARTICULAÇÃO DA PESQUISA NA GRADUAÇÃO E NA PÓS GRADUAÇÃO"



farmacológicas, pela sua variada composição de moléculas orgânicas voláteis com potencial medicinal (VALENTIM; SOARES, 2017).

A espécie *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown (Verbenaceae) é encontrada nas Américas Central e do Sul, África e Ásia. No Brasil, é popularmente conhecida como erva-cidreira. Seu óleo essencial é descrito por apresentar efeitos antibacteriano, antifúngico, ansiolítico, anticonvulsivante, anestésico e relaxante em músculo liso. Além disso, na medicina popular, essa espécie é usada para controlar a pressão arterial, como calmante e para tratar doenças respiratórias (CARVALHO *et al.*, 2018).

Estudos demonstram o potencial relaxante do óleo essencial de *L. alba* (OELa) em vasos arteriais isolados de murinos. No entanto, são poucos os estudos que avaliam a potencial atividade de produtos naturais derivados de planta na musculatura lisa da artéria umbilical humana (AUH). Estes que diferem das artérias sistêmicas e exercem um importante papel na manutenção da vida fetal, sendo grandemente prejudicados por alguns distúrbios hipertensivos, e em decorrência das limitações farmacoterápicas anti-hipertensivas, são urgentes estudos que se dedicam em descobrir produtos naturais relaxantes.

A prevalência de gestantes com síndromes hipertensivas, como a pré-eclâmpsia, é crescente e os fármacos anti-hipertensivos aprovados para essas mulheres contam com efeitos colaterais, como alteração dos vasos umbilicais humanos, além de transtorno depressivo para a mãe.

Nessa perspectiva, o atual contexto de escassez de tratamentos ou terapias eficazes nessas condições, a busca por novos compostos que modulem a atividade contrátil dos vasos umbilicais humanos que não traga prejuízos para a contratilidade e/ou morfofisiologia dos vasos umbilicais humanos. Onde produtos de origem natural vêm sendo cada vez mais investigados devido sua versatilidade e possibilidades de interações com alvos biológicos (SILVA *et al.*, 2020).

2. Objetivo:

Investigar o efeito vasorrelaxante do óleo essencial de *Lippia alba* em via histaminérgica e canais de cálcio em artéria isolada de cordão umbilical humano.

3. Metodologia:

VIII SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXVI Semana de Iniciação Científica da URCA

04 a 09 de dezembro de 2023

Tema: "INTERIORIZAÇÃO DA CIÊNCIA E REDUÇÃO DE ASSIMETRIAS: O PAPEL DOS PIBIC'S COMO EXPERIÊNCIA DE ARTICULAÇÃO DA PESQUISA NA GRADUAÇÃO E NA PÓS GRADUAÇÃO"



Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Regional do Cariri (URCA), Nº 3.832.881, e pelo Comitê de Ética da Sociedade Beneficente São Camilo – Hospital e Maternidade São Francisco de Assis (ambos em Crato, Ceará – Brasil), segmentos (10-15 cm) distais (mais próximo do neonato) de cordão umbilical humano, provenientes de parto a termo (vaginal ou cesárea), foram coletados na referida maternidade, mediante autorização e assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelas parturientes maiores de 18 anos, sem complicações médicas presentes antes e/ou durante o período da gestação.

Após o transporte ao Laboratório de Fisiofarmacologia das Células Excitáveis (LFCE) da URCA, em solução Krebs-Henseleit (K-H) modificada para coleta, vide composição em Silva *et al.* (2020). Os segmentos de artéria foram seccionados, manualmente, para a obtenção dos anéis (3-5 mm). Posteriormente, os anéis foram suspensos em equipamento banho de órgãos com solução nutritiva K-H (SILVA *et al.*, 2020) com pH 7,4, temperatura de 37 °C e aeração constante com mistura carbogênica (95% de O₂ e 5% de CO₂); e submetidos a contrações induzidas por cloreto de potássio (KCl) a 60 mM para determinar a viabilidade do tecido. Logo após, foram lavados com solução K-H, sob tensão de 3 g/f para estabelecer o estado basal de contração desses anéis sem a presença de agente contraturante.

O efeito do OELa nos receptores de histamina (Hist) foi avaliado em anéis viáveis e iniciado após o período de estabilização, pelo registro das tensões isométricas evocadas pela Hist (10 µM) e administração do OELa nas concentrações de 30 – 600 µg/mL.

A investigação do envolvimento do OELa nos canais de Ca²⁺, se deu após a estabilização dos anéis de AUH, onde forma induzidas contrações pelo íon Ba²⁺ (0,1 – 30 mM) em solução K-H livre de Ca²⁺, em seguida, o OELa (1000 µg/mL), foi adicionado nas preparações, e seus efeitos expressos em curvas concentração-resposta.

Os resultados foram apresentados em média ± erro padrão da média (e.p.m.). Diferenças estatísticas (p < 0,05) foram calculadas no *software SigmaPlot* versão 11 usando *one-way* ANOVA seguida do teste Holm-Sidak.

4. Resultados:

Foi verificado que o OELa promoveu relaxamento total das contrações evocadas por Hist em anéis AUH. Observamos um efeito de OELa significativo a partir de uma concentração de 200 µg/mL (p < 0,001 *one-way* ANOVA), com EC₅₀ 277,1

VIII SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXVI Semana de Iniciação Científica da URCA

04 a 09 de dezembro de 2023

Tema: "INTERIORIZAÇÃO DA CIÊNCIA E REDUÇÃO DE ASSIMETRIAS: O PAPEL DOS PIBIC'S COMO EXPERIÊNCIA DE ARTICULAÇÃO DA PESQUISA NA GRADUAÇÃO E NA PÓS GRADUAÇÃO"



$\pm 8,5 \mu\text{g/mL}$ e relaxamento total em uma concentração de $600 \mu\text{g/mL}$. As preparações de controle de Hist apresentaram degradação significativa (Figura 1).

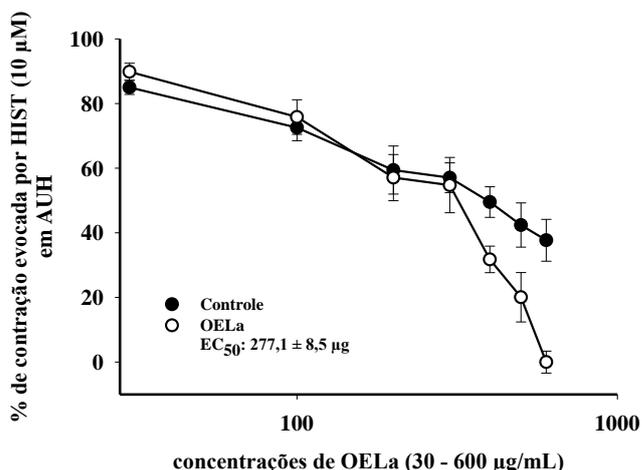


Figura 1. Efeito relaxante de OELa (30 – 1000 $\mu\text{g/mL}$) e avaliação do acoplamento farmacomecânico por Hist (10 μM) em AUH. Gráfico “Log-normal” para o efeito de OELa nas contrações induzidas por histamina em AUH. Os valores são expressos como a média \pm e.p.m.; $n = 6$ ($p < 0,01$, *one-way* ANOVA, seguida pelo teste de Holm-Sidak).

Pré-incubação com OELa (1000 $\mu\text{g/mL}$) reduziu a resposta de contração dos anéis de AUH ao BaCl_2 (0,1 – 30 mM). Essa redução foi semelhante à observada em anéis pré-incubados com nifedipina (10 μM), um antagonista seletivo para VOCC do tipo L (Figura 2).

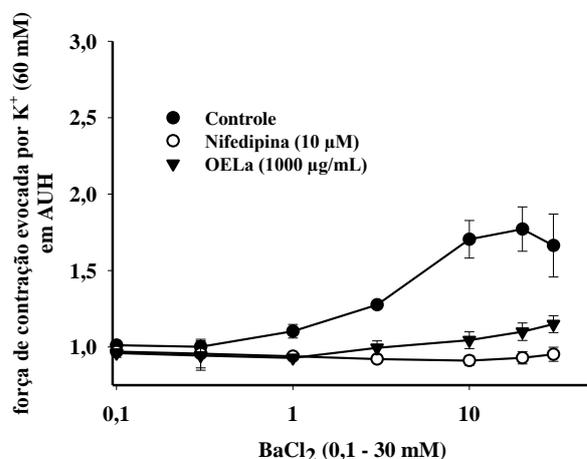


Figura 2: Efeito relaxante de OELa (1000 $\mu\text{g/mL}$) e avaliação da participação de VOCCs em AUH. Gráfico “Log-normal”: Controle: curva para o efeito contrátil por adição cumulativa de BaCl_2 (0,1 – 30 mM) em preparações de AUH; Nifedipina:

VIII SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXVI Semana de Iniciação Científica da URCA

04 a 09 de dezembro de 2023

Tema: "INTERIORIZAÇÃO DA CIÊNCIA E REDUÇÃO DE ASSIMETRIAS: O PAPEL DOS PIBIC'S COMO EXPERIÊNCIA DE ARTICULAÇÃO DA PESQUISA NA GRADUAÇÃO E NA PÓS GRADUAÇÃO"



curva para efeito inibitório da nifedipina (10 μ M) na contração induzida pela adição cumulativa de BaCl₂ (0,1 – 30 mM), controle positivo. OELa: curva do efeito inibitório do OELa (1000 μ g/mL) na contração induzida pela adição cumulativa de BaCl₂ (0,1 – 30 mM). Os valores são expressos como a média \pm e.p.m.; n = 6 (p < 0,05, *one-way* ANOVA seguida pelo teste de Holm-Sidak).

5. Conclusão:

O OELa apresentou efeito vasorrelaxante nas artérias umbilicais humanas, bloqueando o acoplamento farmacomecânico induzido por histamina, e também demonstrando relaxamento por vias que parecem estar relacionadas com sua capacidade de bloquear canais de cálcio operados por voltagem.

6. Agradecimentos:

Às instituições de fomento FUNCAP, CAPES e CNPq; ao Hospital e Maternidade São Francisco de Assis; as parturientes pela doação do material biológico; ao Laboratório de Fisiofarmacologia das Células Excitáveis (LFCE); e a Universidade Regional do Cariri (URCA).

7. Referências:

CARVALHO, P. M., MACÊDO, C. A., RIBEIRO, T. F., SILVA, A. A., DA SILVA, R. E., DE MORAIS, L. P., ... BARBOSA, R. Effect of the *Lippia alba* (Mill.) NE Brown essential oil and its main constituents, citral and limonene, on the tracheal smooth muscle of rats. **Biotechnology reports**, 17, 31-34, 2018.

SILVA, R. E. R.; SILVA, A. A.; PEREIRA-DE-MORAIS, L.; ALMEIDA, N. S.; IRITI, M.; KERNTOPF, M. R.; MENEZES, I. R. A.; COUTINHO, H. D. M.; BARBOSA, R. Relaxant effect of monoterpene (–)-carveol on isolated human umbilical cord arteries and the involvement of ion channels. **Molecules**, v. 25, n. 11, p.1-11, 2020.

VALENTIM, J. A.; SOARES, E. C. Extração de óleos essenciais por arraste a vapor. **PPGECN-LabPEQ/UFMT**. 2017.