

IX SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA XXVII Semana de Iniciação Científica da URCA

04 a 08 de NOVEMBRO de 2024



Tema: "CIÊNCIA, TECNOLOGIA E AMBIENTE: MÚLTIPLOS SABERES E FAZERES"

O ÁLCOOL PERÍLICO PROMOVE VASORRELAXAMENTO EM ARTÉRIA DO CORDÃO UMBILICAL HUMANO

Laíza Maria Ulisses Magalhães,¹ Maria Raquel da Silva Duarte,² Carla Mikevely de Sena Bastos,³ Francisca Daliane Severino da Silva,⁴ Sara Tavares de Sousa Machado,⁵ Andressa de Alencar Silva,⁶ Adrieli da Fátima Cruz Tavares,⁷ Maria Jérica da Silva Souza,⁸ Antonio César Viera da Silva⁹ Roseli Barbosa¹⁰

Resumo: O álcool perílico (POH) é um monoterpenoide encontrado em óleos essenciais de plantas que possui vários efeitos benéficos, como potencial anti-inflamatório, anticancerígeno e entre outros, os quais destacam-se a sua capacidade vasodilatadora e demonstrou relaxar os vasos sanguíneos de murinos, mas seu efeito nos vasos humanos ainda é pouco estudado. O presente estudo teve como objetivo caracterizar o efeito do POH nas artérias umbilicais humanas (HUA). Anéis de HUA foram obtidos de pacientes não complicados e suspensos em um banho de órgãos para registro isométrico. O efeito vasorrelaxante do POH em HUA foi avaliado no tônus basal e nas contrações eletromecânicas ou farmacomecânicas, e possíveis mecanismos de ação também foram investigados. Os dados deste estudo sugerem que o POH modula os canais iônicos Ca²⁺ e K⁺ para induzir uma resposta relaxante em HUA.

Foi descoberto que o efeito do POH pode estar relacionado ao bloqueio direto do VOCC tipo L, uma vez que a atividade vasorelaxante do POH nas contrações de Ba²⁺ foi semelhante ao efeito da nifedipina, confirmando nossa hipótese inicial.

Palavras-chave: Álcool perílico. Artéria umbilical humana. Vasorelaxamento.

Introdução: O álcool perílico (AP) IUPAC (4-prop-1-en-2-ylcyclohexen-1-ylmethanol), é um monoterpenoide presente na composição do óleo essencial (OE) de muitos vegetais, sendo o principal constituinte dos óleos de hortelã, menta e gengibre. É amplamente utilizado nas indústrias de cosméticos, perfumes, produtos de limpeza e no setor alimentício, devido ao seu aroma agradável investigação farmacológica desta molécula merece ser amplamente explorada devido à sua natureza pleiotrópica. Algumas atividades farmacológicas do AP já foram relatadas, como: antifúngica, anticancerígena, e vasorrelaxante em roedores. No entanto, apesar do seu potencial

vasorrelaxante, esse efeito ainda não foi descrito em vasos sistêmicos humanos, assim como em vasos umbilicais humanos. Dessa maneira, o presente estudo é inédito neste modelo.

No campo vascular, descobriu-se que o POH tem um efeito vasodilatador na artéria coronária suína e na aorta de ratos. Estudos preliminares do nosso grupo mostraram que esse efeito é reproduzível em vasos umbilicais humanos, merecendo, portanto, uma caracterização mais robusta nesse sentido.

Dessa perspectiva, melhores tratamentos para disfunções vasculares resultantes de síndromes hipertensivas gestacionais são urgentemente necessários, uma vez que alterações na reatividade vascular das artérias umbilicais humanas (HUA) já foram observadas e são críticas para a sobrevivência fetal. As opções farmacológicas anti-hipertensivas nessas situações ainda são limitadas, e seus efeitos diretos na contratilidade das HUA, e consequentes implicações para o crescimento/desenvolvimento fetal, permanecem menos explorados. Nesse sentido, os terpenos são vasoativos no HUA, como apoiado por vários dados de pesquisa experimental e parecem ser candidatos importantes para descoberta de novas moléculas anti-hipertensivas mais eficazes e seguras. Assim, dado o potencial preliminar do efeito relaxante do POH nos vasos umbilicais humanos e a importância de manter a fisiologia desses vasos para a saúde materno-fetal, este estudo teve como objetivo caracterizar o efeito do POH no músculo liso do HUA, sugerindo também vias mecanicistas.

Objetivo: Buscou-se avaliar o efeito do AP sob musculatura lisa de vasos umbilicais humanos. Os medicamentos e reagentes usados eram de pureza analítica e obtidos da Sigma Chemical Corporation (St. Louis, Missouri, EUA) e Merck (Darmstadt, Alemanha). A solução de Krebs-Henseleit e outros medicamentos foram preparados no laboratório. POH (IUPAC: (4-prop-1-en-2-ilciclohexen-1-il) metanol) foi solubilizado com Tween em solução de Krebs-Henseleit; a concentração de Tween na solução não excedeu 3% para não interferir no tônus vascular.

A coleta das amostras foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Regional do Cariri - URCA (nº 3.832.881) e pelo comitê de ética do Hospital e Maternidade São Francisco de Assis no Crato, Ceará, Brasil. Todos os procedimentos de pesquisa seguiram os princípios da Declaração de Helsinque. De acordo com o método descrito por Silva et al., segmentos do cordão umbilical humano (10 cm) destinados ao descarte e sem alterações patológicas foram obtidos após o parto a termo (cesáreas normais ou eletivas), com consentimento informado por escrito obtido de todos os participantes clinicamente saudáveis do estudo.

Optamos por uma amostra que incluiu cordões umbilicais derivados de partos vaginais e cesáreas eletivas (gestação cesárea anterior ou mau posicionamento

do bebê), como outros grupos de pesquisa na área, otimizando nosso esforço de amostragem. Para superar essa limitação, os vasos umbilicais foram distribuídos aleatoriamente ao longo dos experimentos, e anéis arteriais do mesmo cordão também foram usados como controles, de acordo com a estratégia de Mohammed et al.

Metodologia: Após aprovação do Comitê de Ética da Universidade Regional do Cariri (Nº 3.832.881), preparação e isolamento do tecido. As amostras foram armazenadas em uma caixa térmica ($\pm 4-8^{\circ}\text{C}$) e transportadas para o URCA, levando no máximo 20 minutos. Elas foram então transferidas para uma geladeira ($4-8^{\circ}\text{C}$) e puderam ser usadas em 48 horas. As artérias umbilicais humanas (HUA) foram isoladas limpas e seccionadas em anéis (3-4 mm) e mantidos em banho de órgãos, com capacidade de 10 mL, em meio a solução de Krebs Henseleit, sob mistura carbogênica, com PH 7,4 em temperatura de 37°C . Todas as substâncias e concentrações usadas neste estudo foram previstas a partir da literatura HUA. As concentrações de POH (1-1000 μM) foram escolhidas com base em evidências farmacocinéticas dos níveis plasmáticos de seus metabólitos. Após o período de estabilização, o efeito de POH (1-1000 μM) no tônus basal foi avaliado de acordo com o método descrito anteriormente e em acoplamentos eletromecânicos (KCl 60 mM) [41-43] e farmacomecânicos (5-HT 10 μM) [34, 44]. Nestas três seções experimentais, curvas concentração-resposta (intervalos de adição cumulativa: 5-15 min) foram obtidas na presença (grupo experimental) e ausência de POH (grupo controle), em diferentes grupos de preparações.

Resultado: O AP (1-1000 μM) foi capaz de relaxar totalmente as contrações eletromecânicas induzidas por KCl (60 mM), e as contrações farmacomecânicas induzidas por serotonina (10 μM) respectivamente em AUH 100 μM e 100 μM e 100 μM na presença de KCl e 5-HT respectivamente, para os quais obteve-se os valores de EC_{50} de: $181,2 \pm 4,4 \mu\text{M}$ e $110,1 \pm 6,1 \mu\text{M}$ (AUH em presença de KCl e 5-HT respectivamente). Em AUH, o AP (1000 μM) também inibiu a contração provocada pelo BaCl_2 (0,1-30 mM), semelhante a nifedipina (10 μM), demonstrando o possível envolvimento dos VOCCs no seu efeito.

Efeito do Álcool Perílico na Tensão de Repouso das Artérias Umbilicais Humanas POH (1-1000 μM) alterou sutilmente ($p < 0,05$) o tônus basal do HUA. Este resultado indica que POH é capaz de modular um ou mais dos componentes que regulam a vasomoção espontânea do HUA.

POH (1-1000 μM) mostrou um efeito vasorelaxante dependente da concentração, iniciando em 100 μM ($p < 0,01$), com um valor de EC_{50} de 110,1 μM . Os dados não descartam a hipótese de que POH, além de modular os canais iônicos (Ca^{2+} e K^{+}), também interfere na ação de componentes intracelulares responsáveis pela liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático.

Conclusão: Os dados encontrados demonstram que o AP, possui efeito vasorrelaxante em vasos umbilicais humanos, com maior potência farmacológica na via serotoninérgica em artéria umbilical humana. Este efeito pode estar envolvido com canais de K⁺, na artéria umbilical humana, bem como com canais de cálcio tipo L na artéria umbilical humana. Esses dados demonstram novas possibilidades na terapêutica de disfunções vasculares dos vasos umbilicais, como a pré-eclâmpsia, com uso de produtos naturais, como o álcool perílico.

O bom funcionamento dos vasos umbilicais é essencial para a saúde materna e fetal, pois difere dos vasos sistêmicos. Além disso, a resistência/reactividade desses vasos é muito suscetível a alterações quando o corpo materno é afetado por síndromes hipertensivas, causando uma série de complicações fetais e neonatais.

Dessa perspectiva, as artérias umbilicais humanas (HUA) são um excelente modelo para descobrir novas substâncias vasoativas para expandir o atual arsenal farmacológico de medicamentos anti-hipertensivos durante a gravidez. Nesse sentido, a literatura experimental em investigar a atividade de produtos naturais em vasos umbilicais ainda é bastante limitada globalmente apesar dos resultados promissores para terpenos.

Nosso estudo relata uma descoberta farmacológica importante de que o álcool perílico (POH) exibe um potente efeito vasorelaxante na HUA de partos vaginais e cesáreas eletivas. Embora haja alguma evidência experimental de alterações na reatividade da HUA por anestésicos locais (lidocaína, bupivacaína, prilocaína, etidocaína e ropivacaína) e adjuvantes, como a morfina [53-57], os métodos usados nessas avaliações são insuficientes para considerar uma influência direta do modo de parto no efeito da POH, garantindo a consistência de nossos resultados.

1 Universidade Regional do Cariri, email: laiza.ulisses@urca.br

2 Universidade Regional do Cariri, email: raquel.duarte@urca.br

3 Universidade Estadual do Ceará, Instituto de Ciências Biomédicas, email: mikevellybastos@gmail.com

4 Universidade Regional do Cariri, email: daliane.silva@urca.br

5 Universidade Regional do Cariri, email: saratavares17@hotmail.com

6 Universidade Regional do Cariri, email: Andressa.alencar@urca.br

7 Universidade Regional do Cariri, email: adrieli.cruz@urca.br

8 Universidade Regional do Cariri, email: jerica.souza@urca.br

9 Universidade Regional do Cariri, email: cesar.silva@urca.br

10 Universidade Regional do Cariri, email: roselibarbo@gmail.com RACT