

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"

AVALIAÇÃO DO EFEITO VASORRELAXANTE DO EUGENOL NO TÔNUS BASAL E VIAS CONTRÁTEIS (ELETROMECHANICA E FARMACOMECHANICA) EM ARTÉRIA UMBILICAL HUMANA DE MULHERES COM PRÉ-ECLÂMPsia

Luiz Ramon dos Santos Pereira¹, Jamily Fachine Cruz², Francisco Junio Dias³, Paulo Ricardo Batista⁴, Andressa de Alencar Silva⁵, Antonio César Vieira da Silva⁶, Gabriela Lucena Calixto⁷, Karine de Souza Oliveira⁸, Roseli Barbosa⁹

Resumo: Eugenol (EUG) é um fenilpropanoide de ocorrência natural com potencial vasorrelaxante já descrito na literatura. Entretanto, até o momento, seu efeito sobre a artéria umbilical humana de gestante com pré-eclâmpsia ainda permanece desconhecido. Considerando a importância dessa patologia sobre esses vasos, o sucesso e a saúde da parturiente e do feto, este estudo tem como objetivo avaliar a atividade do EUG no tônus e mecanismo contráteis de artérias umbilicais humanas de gestantes acometidas por pré-eclâmpsia. Para tanto, anéis arteriais foram obtidos de parturientes com pré-eclâmpsia, e montados em um banho de órgãos para registrar suas tensões isométricas, na presença e ausência de EUG (1 – 1200 μ M) em três condições experimentais: no (1) tônus basal, (2) estímulos eletromecânicos por KCl 60 mmol/L e (3) farmacomecânicos por 10 μ mol/L de 5-HT. Como resultados esperados tem-se: Obtenção de curva concentração-resposta do EUG e compreender os possíveis mecanismos pelos quais a atividade vasorrelaxante do EUG atua em artéria do cordão umbilical originários de gestantes com pré-eclâmpsia; Produção um manuscrito para posterior publicação; e apresentação dos dados em eventos científicos.

Palavras-chave: Artéria Umbilical Humano; Pré-eclâmpsia; Eugenol, Banho de Órgãos

1. Introdução

Os distúrbios pressóricos relacionados à gestação são classificados como: hipertensão arterial crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia (PE) com e sem hipertensão arterial crônica sobreposta, Síndrome *HELLP* e eclâmpsia, sendo essas quatro últimas desordens multissistêmicas que podem

1 Universidade Regional do Cariri, e-mail: luiz.ramon@urca.br

2 Universidade Regional do Cariri, e-mail: jamily.fachine@urca.br

3 Universidade Federal do Cariri, e-mail: junio.dias@aluno.ufca.edu.br

4 Universidade Regional do Cariri, e-mail: pauloricardourca@gmail.com

5 Universidade Regional do Cariri, e-mail: Andressa.asilva@urca.br

6 Universidade Regional do Cariri, e-mail: cesar.silva@urca.br

7 Universidade Federal do Ceará, e-mail: gabrielalucena05937@gmail.com

8 Universidade Regional do Cariri, e-mail: karine.oliveira@urca.br

9 Universidade Regional do Cariri, e-mail: roseli.barbosa@urca.br

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"

ocasionar morbimortalidade materna e perinatal, podendo afetar cerca de 10% de todas as gestações no Brasil (Chappell et al. 2021).

Dentre essas, merece destaque a pré-eclâmpsia, que pode ser diagnosticada mediante a elevação pressórica de uma gestante previamente normotensa, após a 20ª semana gestacional, para os seguintes parâmetros: pressão sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg, associada a proteinúria (≥ 300 mg em urina de 24 horas). Esse quadro clínico pode evoluir para condições mais graves como síndrome *HELLP* (insuficiência renal, edema agudo pulmonar, acidente vascular cerebral hemorrágico), eclâmpsia (forma convulsiva da doença) e até morte (Ives et al., 2020).

Dessa forma, evidencia-se que a busca por substâncias vasodilatadoras que atuem na linha hipotensora, constitui uma área relevante para ensaios pré-clínicos e clínicos com moléculas vasoativas que possam ser utilizadas como futuros fármacos no tratamento de distúrbios hipertensivos gestacionais.

Dentre os produtos naturais, os fenilpropanóides são um grupo de compostos fenólicos derivados dos aminoácidos aromáticos fenilalanina e tirosina que apresentara grande diversidade químico-estrutural (Simões, et al., 2016). Pertencente a esse grupo, tem-se o EUG, um composto fenólico volátil ligeiramente ácido de fórmula química $C_{10}H_{12}O_2$ presente de forma majoritária no óleo essencial de várias plantas aromáticas. Sendo o cravo da índia (*Syzygium aromaticum*) umas das maiores fontes de EUG, de onde é extraído das folhas ou botões (Kamatou, et al., 2012).

Nesse contexto, o EUG se apresenta com uma molécula promissora na investigação da atividade relaxante de artérias umbilicais humanas de mulheres com pré-eclâmpsia por já ter demonstrado em seu efeito vasorrelaxante em modelos animais e em artéria umbilical humana de gestantes saudáveis. Onde vários estudos em animais mostraram efeitos relaxantes, em arteriais mesentéricas de ratos (Neves et al., 2015), na artéria uterina média de cabras (Jandhyam et al., 2018) na aorta torácica, e nas artérias cerebrais de ratos (Damiani; Rossoni; Vassallo, 2003; Neves; Cardoso; Jagar, 2014). Recentemente, o efeito vasorrelaxante do EUG foi descrito para artérias umbilicais humanas provenientes de mulheres saudáveis (Dantas et al., 2022), entretanto, sua ação sobre vasos umbilicais de mulheres acometidas por pré-eclâmpsia ainda permanece desconhecido.

2. Objetivo

Avaliar o efeito do eugenol sobre o tônus basal e frente a diferentes mecanismos contrátil de artérias umbilicais humanas de gestantes acometidas por pré-eclâmpsia.

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"

3. Metodologia

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Regional do Cariri, 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 de cordões umbilicais humanos de mulheres com pré-eclâmpsia (10-15 cm mais próximo do neonato) provenientes de parto cesárea, serão coletados na referida maternidade, com autorização via Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de parturientes sem outras complicações médicas e maiores de 18 anos.

Após a coleta, os cordões umbilicais serão transportados ao Laboratório de Fisiofarmacologia das Células Excitáveis da Universidade Regional do Cariri, em solução Krebs-Henseleit modificada para coleta. Os segmentos serão dissecados para a obtenção de anéis arteriais (3-5 mm), em seguida ficaram suspensos em equipamentos banho de órgãos com parâmetros fisiológicos ideais, isto é, pH 7,4, 37 °C, solução nutritiva Krebs-Henseleit e fornecimento de oxigênio (Silva *et al.*, 2020), para registros das tensões isométricas.

O efeito do EUG (1-1200 μ M) será avaliado sobre o tônus basal de anéis de artérias umbilicais humanas e frente a contrações pré-evocadas por KCl 60 mM (via eletromecânica) e 5-HT 10 μ mol/L (via farmacomecânica). O EUG será administrado de forma cumulativa em intervalos 5-15 minutos entre cada concentração para obtenção de curvas concentração-resposta (Silva *et al.*, 2020). Os resultados serão expressos em média $\pm$ erro-padrão da média (e.p.m.). Diferenças estatísticas ($p < 0,05$) serão calculadas no *software SigmaPlot* versão 12 (testes *t* de Student ou ANOVA *one-way* seguida dos testes *t* de Bonferroni ou Holm-Sidak quando apropriado). A eficácia e a potência serão expressas, respectivamente, em E_{MAX} (efeito máximo relaxante) e CE_{50} (concentração efetiva média).

4. Resultados esperados

1 - O presente estudo busca compreender os o efeito do EUG frente as vias de contração clássicas eletromecânica (KCL 60 mM) e farmacomecânica (5-HT), explorando sua atividade vasorrelaxante em artéria do cordão umbilical originários de gestantes com pré-eclâmpsia. Os resultados contribuirão, assim, na validação científica e no desenvolvimento de novos fármacos que venham a reduzir os efeitos deletérios da pré-eclâmpsia e outras doenças hipertensivas gestacionais.

2 – Com a realização deste trabalho, pretende-se produzir um manuscrito para posterior publicação;

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"

3 – Assim como a apresentação dos dados ~~parciais~~ em congressos e outros eventos.

5. Conclusão

Esse trabalho contribuirá para a elucidação do efeito vasorrelaxante do EUG em condições de pré-eclâmpsia. Elucidando também a diferença da condição fisiologia e patológica.

6. Agradecimentos

Agradeço aos órgãos de fomento PIBIC/CNPq, FUNCAP, BPI, a instituição URCA e ao programa de pós-graduação PPQB.

7. Referências

Chappell, L. C.; Cluver, C. A.; Kingdom, J.; Tong, S. Pre-eclampsia, *The Lancet*, v. 398, n. 10297, p. 341-354, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32335-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32335-7)

Damiani, C. E. N.; Rossoni, L. V.; Vassallo, D. V. Efeitos vasorelaxantes do eugenol na aorta torácica de ratos. *Vascular pharmacology*, v. 40, n. 1, p. 59-66, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1537-1891\(02\)00311-7](https://doi.org/10.1016/S1537-1891(02)00311-7)

Dantas, D. de M.; Silva, A. de A.; Moraes, L. P.; Bastos, C. M. de S.; Calixto, G. L.; Kerntopf, M. R.; Menezes, I. R. A.; Weinreich, D.; Barbosa, R. Characterization of the vasodilator effect of eugenol in isolated human umbilical cord arteries. *ChemicoBiological Interactions*, v. 359, p. 109890, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109890>

Ives, C. W.; Sinkey, R.; Rajapreyar, I.; Tita, A. TN.; Oparil, S. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 76, n. 14, p. 1690-1702, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>

Jandhyam, H.; Parija, S. C. Vasorelaxation caused by eugenol, curcumin and nanocurcumin is partially mediated by activation of aminoguanidine-sensitive iNOS in the middle uterine artery of non-pregnant and pregnant *Capra hircus*. *Natural Product Communications*, v. 13, n. 10, p. 1934578X1801301025, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1177/1934578X1801301025>

Kamatou, G. P.; Vermaak, I.; Viljoen, A. M.. Eugenol—from the remote Maluku Islands to the international market place: a review of a remarkable and versatile molecule. *Molecules*, v. 17, n. 6, p. 6953-6981, 2012. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules17066953>

Neves, D. P.; Wang, Q.; Cardoso, J. H. L. ; Rossoni, L. V.; Jaggar, J. H. Eugenol dilates mesenteric arteries and reduces systemic BP by activating endothelial cell

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"

TRPV 4 channels. British Journal of Pharmacology, v. 172, n. 14, p. 3484-3494, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.13156>

Neves, P. D.; Cardoso, J. H. L.; Jaggar, J. H. Eugenol dilates rat cerebral arteries by inhibiting smooth muscle cell voltage-dependent calcium channels. Journal of cardiovascular pharmacology, v. 64, n. 5, p. 401-406, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1097/FJC.000000000000131>

Silva, R. E. R.; Silva, A. A.; Moraes, L. P.; 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. AVALIAÇÃO DO EFEITO VASORELAXANTE DO EUGENOL NO TONÔUS BASAL E VIA CONTRATEIS (ELETROMECHANICA E FARMACOMECHANICA) EM ARTERIA UMBILICAL HUMANA DE MULHERES COM PRÉ-ECLÂMPsia URCA - Roseli Barbosa Página 16/19 Molecules, v. 25, n. 11, p. 1–11, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25112681>

Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R. Farmacognosia: Do Produto Natural Ao Medicamento, Artmed Editora, 2016 URL: https://books.google.com.br/books?hl=pt%20BR&lr=&id=uo5vDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT12&dq=Farmacognosia:+Do+Produto+Nat%20ural+Ao+Medicament+o&ots=1E6GnVlpmj&sig=Upnnlz_gsrepRTtmSO%20xA6UNOTj0&redir_esc=y#v=snippet&q=link&f=false