

EFEITO VASODILATADOR DE UM COMPLEXO DE RUTÊNIO EM ARTÉRIA AORTA DE RATO WISTAR

¹ Simone de Goes Simonato; ² Francisca Amanda de Oliveira Silva; ³ Natália Cavalcante Barbosa Lima; ⁴ Vitória Maria de Freitas Franco; ⁵ Allandeiverson Santos de Sousa; ⁶ Roberta Jeane Bezerra Jorge.

¹ Pós-Graduanda em Medicina Translacional pela Universidade Federal do Ceará; ² Pós-Graduanda em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará; ³ Pós-graduanda em Ciências Morfofuncionais pela Universidade Federal do Ceará; ⁴ Pós-Graduanda em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará; ⁵ Mestre em Química pela Universidade Federal do Ceará; ⁶ Docente do Departamento de Ciências Morfofuncionais da Universidade Federal do Ceará.

Área temática: Inovações em Farmácia e Farmacologia

Modalidade: Comunicação Oral Online

E-mail dos autores: simonegoess@alu.ufc.br¹; amandaoliveiraa@alu.ufc.br²; nataliacavalcantebl@gmail.com³; vitoriafreitas128@gmail.com⁴; allandeiverson123@gmail.com⁵; betajeane@gmail.com⁶

RESUMO

INTRODUÇÃO: As doenças cardiovasculares, que incluem a doença coronariana, cardiopatia congênita e doença cerebrovascular, são as principais causas de mortalidade global. Em 2015, aproximadamente 31% das mortes no mundo foram devido a doenças cardiovasculares, sendo a hipertensão um fator de risco significativo. Os compostos de rutênio, metais que interagem com óxido nítrico (NO), têm sido investigados pelo seu potencial como metalocompostos para tratamento de doenças cardiovasculares. Dada a prevalência e o impacto das doenças cardiovasculares, é fundamental explorar novos tratamentos, incluindo a pesquisa sobre complexos de rutênio. **OBJETIVO:** Este estudo objetivou avaliar o efeito do composto de rutênio FOR0903 na reatividade vascular da artéria aorta de ratos Wistar. **MÉTODOS:** No experimento, ratos Wistar adultos foram utilizados, com todos os procedimentos éticos aprovados. A aorta torácica dos animais foi removida e segmentada, e os segmentos foram montados em um banho de órgãos para medir a tensão isométrica. Após um período de estabilização, testes de viabilidade tecidual foram realizados. O composto de rutênio FOR0903 foi testado quanto ao seu efeito vasodilatador, comparado com um controle usando DMSO diluído a 1%. **RESULTADOS:** Os dados revelaram que em preparações pré-contráidas com PHE, o FOR0903 provocou uma resposta vasodilatadora significativamente maior em comparação ao controle. **DISCUSSÃO:** Os dados foram analisados usando o software GraphPad Prism 8. A fenilefrina gera uma contração no músculo liso e o composto conseguiu reduzir essa contração, mostrando o seu potencial vasodilatador. **CONCLUSÃO:** Foi possível compreender o potencial vasodilatador do FOR0903, muito importante no contexto das doenças cardiovasculares, devido à sua baixa toxicidade, mas são necessários estudos mais aprofundados sobre o assunto.

Palavras-chave: Sistema cardiovascular; Hipertensão; Compostos de Rutênio.

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade ao redor do mundo, e ocorrem quando há alterações no sistema, englobando patologias do coração e dos vasos sanguíneos, como: doença coronariana, cardiopatia congênita, doença cerebrovascular e entre outras desordens. Um dos mais significativos fatores de risco para obtenção de doenças do coração é a hipertensão, e os dados epidemiológicos sobre esse grupo de patologias é alarmante; em 2015, 31% dos óbitos a nível global foram de cunho cardiovascular (OPAS/OMS, 2019).

Os compostos de rutênio são compostos metálicos que possuem afinidade com o óxido nítrico (NO), em decorrência da sua estrutura química, através de ligações variadas e associado a outros compostos químicos e metálicos (Silveira, 2019; Lima, 2010). Devido ao seu fácil manuseio e controle de suas propriedades, esses compostos têm sido alvo de pesquisas por possuírem potencial de metalofármacos para uso clínico, principalmente para patologias de cunho cardiovascular (Lima, 2010; Tomazini, 2019).

Tendo em vista o problema de saúde pública com as doenças cardiovasculares, o estudo dos complexos de rutênio é de suma relevância para possíveis formas de tratamento para estas patologias, sendo importante pesquisas mais aprofundadas sobre o assunto. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é avaliar o efeito de metalocompostos de rutênio, mais especificamente, o FOR0903, na reatividade vascular de anéis da artéria aorta de ratos wistar.

2 MÉTODOS

Animais

Para os experimentos, foram utilizados ratos Wistar, em idade adulta, pesando entre 250 e 300g provenientes do Biotério Setorial do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará (NPDM-UFC). Os animais foram devidamente acondicionados em sala climatizadas à temperatura de 23°C e permaneceram sob o ciclo claro-escuro de 12/12h com água

e ração à vontade. O trabalho foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais do NPDM (CEUA- NPDM) sob o protocolo de número 67110523-0.

Composto

Foi utilizado o complexo de rutênio [Ru(phen)₂(Bzim)NO] (PF₆)³ (FOR 0903) cuja molécula é formada por um centro metálico de rutênio contendo seis coordenações, ocupadas por anéis polipiridínico, e radicais, como, 1,10' fenantrolina, 1H-benzimidazol, e uma molécula de NO.

Protocolo experimental

Os animais foram anestesiados com cetamina (80 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg), eutanasiados por exsanguinação, mediante incisão dos vasos cervicais, em seguida foi feita toracotomia e a aorta torácica foi cuidadosamente retirada e mantida em solução de Krebs-Henseleit (Composição (mM): NaCl 118, KCl 4,7, MgSO₄ 1,2, CaCl₂ 2,5, KH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, glicose 5,5; pH ajustado em 7,4) para limpeza do tecido. A aorta foi segmentada em quatro anéis de 4 mm de comprimento, e posteriormente foram montadas no Banho de órgãos. Após montados, os anéis de aorta passaram por um período de 60 minutos de estabilização, para então serem realizados os testes de viabilidade tecidual, para verificar a integridade do endotélio. Para avaliar o relaxamento das preparações de aorta foram construídas curvas cumulativas de concentração-efeito com a substância e esta foi pré-contraída com fenilefrina PHE (1 µmol/L) (n=6). Foi realizado, também, um grupo controle apenas com o veículo utilizado na diluição do fármaco (DMSO 1%). Após a realização dos experimentos, os dados foram transferidos para o software GraphPad Prism 8, onde foram realizadas as análises estatísticas.

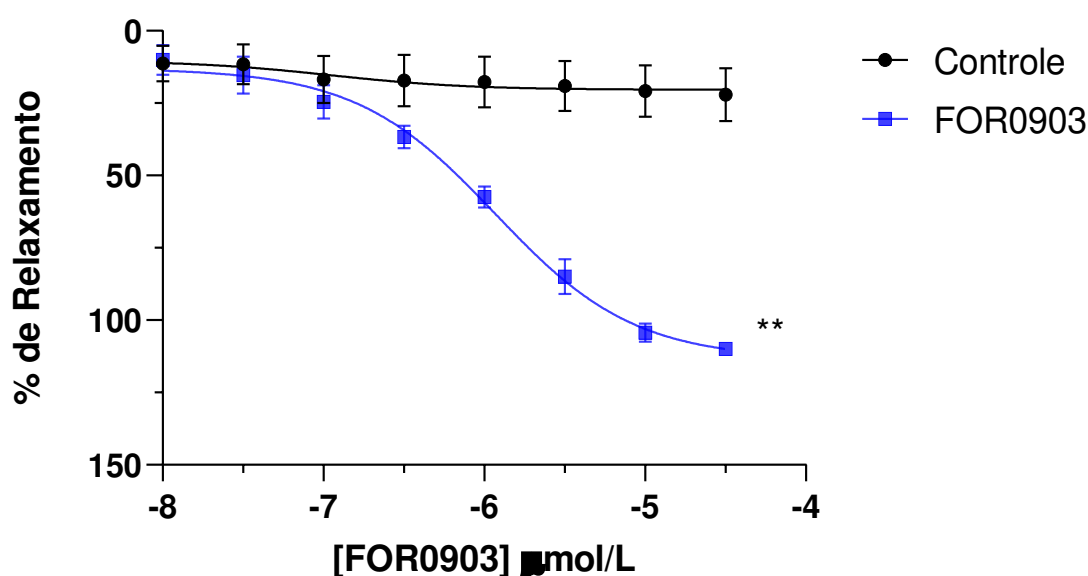
3 RESULTADOS

Os dados revelaram que em preparações pré-contraídas com PHE, o FOR0903 provocou uma resposta vasodilatadora nos anéis de aorta, significativamente maior, com EMAX de $113,57 \pm 3,92\%$ (n=6), em comparação ao controle, que exibiu EMAX de $20,38 \pm 4,38\%$ (n=6) (GRÁFICO 1). Os resultados

comparativos da pré-contracção com fenilefrina também mostraram uma CE50 de 1,170 (IC95%: [0,779 - 1,753]).

A partir da realização da curva de concentração-resposta, utilizando o veículo de controle, DMSO 1%, não foi observado efeito vasodilatador. As análises estatísticas feitas por teste t de Student denotam uma diferença significativa entre os dois grupos avaliados (Fonte: Dados da pesquisa).

Gráfico 01- Efeito do composto FOR0903 em anéis de aorta pré-contráidas com fenilefrina (1 $\mu\text{mol/L}$)



Curvas concentração-resposta do composto FOR0903

**p < 0,0001, denota a diferença dos valores de E_{max} entre as curvas. Fonte: Dados da pesquisa (Elaborado pelo próprio autor).

4 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou, de forma inédita, o composto FOR0903, com o objetivo de fornecer informações sobre o potencial efeito vasodilatador do mesmo em anéis de artéria aorta de ratos Wistar, tendo em vista sua baixa toxicidade e estabilidade (Silva, 2023).

É conhecido que o músculo liso vascular tem suas funções alteradas devido à liberação de neurotransmissores. Sendo assim, o uso da fenilefrina trouxe

resultados importantes, uma vez que ela é um agente contrátil de comportamento agonista $\alpha 1$ -adrenérgico, e a ativação dos seus receptores está intrinsecamente ligada às vias de transdução de sinal, que levam a interações celulares dessas substâncias, promovendo alterações na resposta celular (Silva, 2023; Neto et al., 2006).

A fenilefrina, sendo agonista $\alpha 1$ -adrenérgico, se acopla à família Gq através da proteína G, que faz parte de uma família de proteínas homólogas e triméricas, e ela, tendo sua subunidade α ativada, consiste num aumento citosólico de $[CA^{2+}]$, que gera a contração farmacomecânica das células do músculo liso (Silva, 2023).

Através do gráfico e dos demais dados avaliados, foi possível perceber que o FOR0903 reduziu a contração induzida pela fenilefrina e que ele possui uma porcentagem de relaxamento considerável em relação ao controle, que praticamente não sofreu relaxamento, o que denota um potencial de vasodilatação deste composto.

5 CONCLUSÃO

Com o estudo em questão, foi possível compreender o mecanismo de relaxamento do composto de rutênio FOR0903 em comparação ao veículo de controle, sendo aquele apresentado como um metalocomposto de potencial vasodilatador, o que representa grande valia no contexto das doenças cardiovasculares, tendo em vista sua baixa toxicidade em relação aos vasodilatadores já existentes no mercado. Entretanto, são necessários estudos mais aprofundados, com o uso de bloqueadores, a fim de se observar as principais vias pelas quais o composto pode atuar.

REFERÊNCIAS

CUNHA, G. **Efeito farmacológico das frações hexânica, clorofórmica e metanólica do óleo essencial de *Alpinia zerumbet* na reatividade vascular *in vitro* e nos parâmetros cardiovasculares *in vivo*.** 2012. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.

LIMA, B. **Avaliação das atividades citotóxicas de alguns complexos fosfínicos de rutênio (Células tumorais MDA-MB 231).** 2010. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2010.

NETO, Mário A; RASCADO, Ricardo R; BENDHACK, Lusiane, M. Receptores β -adrenérgicos no sistema cardiovascular. **Revista Medicina Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, v.39, n.1, p.3-12, jan./mar. 2006. Doi: [10.11606/issn.2176-7262.v39i1p3-12](https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v39i1p3-12)

PAS/OMS. Doenças cardiovasculares. Disponível em:

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096. Acesso em: 01 ago. 2024

SILVEIRA, J. **Caracterização Farmacológica da Atividade Vasodilatadora de Novos Complexos de Rutênio Contendo Derivados Imidazólicos.** 2019. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, 2019.

TOMAZINI, Lidiane Novaes; ANDRADE, Whystney Houston Novais de; MÁXIMO, Leandro Nériton Cândido. ÓXIDO NÍTRICO: uma breve revisão sobre aspectos históricos, estrutura química e algumas aplicações relevantes para o corpo humano.

Multi-Science Journal, Goiás, v. 2, n. 2, p. 82-88, dez. 2019. Doi:

<http://dx.doi.org/10.33837/msj.v2i2.941>.