

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTAGONISTA DOS RECEPTORES ALFA-ADRENÉRGICOS DE COMPOSTOS CONTENDO ANEL DE PIRIMIDINONA: CANDIDATOS A FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS

Clevson Pessoa da Costa¹; Alice Valença Araújo²

¹Estudante do Curso de Biomedicina - CCB – ufpe; e-mail: clevsoncosta@gmail.com, ²Docente/pesquisador do Curso de Saúde Coletiva – CAV – UFPE; e-mail: alicearaujo@yahoo.com.br

Sumário: As doenças cardiovasculares representam um terço dos óbitos com causa conhecida no Brasil. Vários estudos epidemiológicos e ensaios clínicos já demonstraram a drástica redução da morbimortalidade cardiovascular com o tratamento da hipertensão arterial. No entanto, apesar dos avanços na terapia anti-hipertensiva, uma porcentagem importante dos pacientes não apresenta controle dos níveis pressóricos. Drogas antagonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos, como a prazosina, são utilizados como fármacos anti-hipertensivos. O objetivo do nosso estudo foi verificar se as moléculas com núcleo pirimidinônico possuem efeito antagonista sobre receptores alfa₁-adrenérgicos em aortas de ratos Wistar. Foram utilizados ratos Wistar machos de 2-3 meses de idade. Os animais foram sacrificados e suas aortas dissecadas, limpas, e montadas em um sistema para registro de pressão isométrica (ADinstruments). Foram realizadas curvas-concentração-efeito para a fenilefrina (agonista α_1 -adrenérgico) na ausência e na presença das moléculas, nas concentrações de 1, 10 e 100 μ mol/L. As quatro moléculas testadas foram capazes de reduzir a contração induzida pela fenilefrina, quando utilizadas na dose de 100 μ mol/L (Valores de Emax: Fenilefrina: $2,68 \pm 0,17g$; Fenil: $1,83 \pm 0,13g$; p-Cl: $0,08 \pm 0,02g$; p-Br: $0,53 \pm 0,20g$ e p-F: $1,47 \pm 0,20g$). Os resultados sugerem que estas moléculas são antagonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos, porém mais estudos devem ser realizados para confirmas estes achados.

Palavras-chave: Antagonista alfa1-seletivo, Anti-hipertensivo, pirimidinona.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são responsáveis por mais de um terço das mortes no Brasil e no mundo (Passos et al., 2006). A hipertensão arterial (HA) é o principal fator de risco para doenças cardiovasculares, sendo a causa modificável mais importante para a morbidade e a mortalidade cardiovascular (National High Blood Pressure Education Program, 1994). A Organização Mundial da Saúde definiu, em 1978, a hipertensão arterial como sendo “uma doença caracterizada por uma elevação crônica da pressão arterial sistólica e/ou pressão arterial diastólica” (WHO, 1978). Apesar dos conhecidos benefícios da terapia anti-hipertensiva na prevenção das complicações cardiovasculares da HA, alguns estudos mostram que apenas cerca de metade do hipertensos tem o diagnóstico e, destes, apenas um pequeno percentual tem os níveis pressóricos controlados adequadamente. (Wilber e Barrow, 1972; Lessa, 1998; Décio, 2006). Desta forma, deve-se haver mais esforços na busca por novos tratamentos para o controle da pressão arterial (Smith, 1990). Os compostos heterocíclicos são a maior fonte de fármacos sintéticos. De fato, muitas das biomoléculas contêm anéis de heterocíclicos, como é o caso das bases nitrogenadas. Além disto, muitas substâncias derivadas do metabolismo secundário dos seres vivos, como flavonóides e alcalóides, também são constituídos de anéis heterocíclicos e a estas moléculas são atribuídas diversas atividades biológicas. A síntese de novos compostos

heterocíclicos pode fornecer novos candidatos a fármacos, capazes de inibir seletivamente algumas vias bioquímicas envolvidas em diversas patologias e distúrbios metabólicos. Pirimidinonas são núcleos heterocíclicos derivados oxigenados das pirimidinas e são conhecidos por estarem presentes em muitas estruturas de moléculas dotadas de atividade biológica (Brown & Manson, 1962) e a síntese de derivados pirimidinônicos tem ganhado destaque devido à sua relevância biológica (dos Anjos, 2004). De acordo com Skulnick (1986), uma das importantes atividades biológicas das pirimidinonas é apresentarem atividade anti-hipertensiva. O grupo de pesquisa da professora Dra. Janaina Versiani dos Anjos, do Departamento de Química CCEN/UFPE, tem se envolvido, há algum tempo, na síntese e na descoberta de novos candidatos a fármacos com os referidos heterociclos em suas estruturas (Mendonça et al., 2005; Falcão et al., 2006; dos Anjos et al., 2012). Uma série de pirimidinonas foi sintetizada através de uma estratégia multicomponente, nunca antes relatada na literatura para a síntese destes compostos. Esta nova metodologia sintética provavelmente diminuirá o tempo de obtenção das moléculas contendo os heterociclos. Devido à semelhança estrutural destas moléculas com a prazosina (antagonista alfa₁-adrenérgico), o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito antagonista sobre os receptores alfa₁-adrenérgicos das moléculas contendo anel pirimidinona em artéria aorta de ratos Wistar.

MATERIAIS E MÉTODOS

1. Obtenção dos compostos. O Laboratório de Síntese Orgânica/Departamento de Química Fundamental/CCEN, coordenado pela Profa. Dra. Janaina Versiani dos Anjos, forneceu os quatro compostos contendo o anel pirimidinona. **2. Animais.** Foram utilizados ratos Wistar machos, com 2-3 meses de idade (250-320g). Todos os protocolos experimentais foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal (CEEA) da Universidade Federal de Pernambuco (protocolo 021446/2013-12). **3. Experimento de reatividade vascular.** Os animais foram mortos por decapitação. A artéria aorta torácica foi isolada e foram removidos os tecidos conjuntivos e gordura. Anéis de 4 mm foram montados num banho de órgãos contendo 10 mL de solução de Krebs sob gaseificação com mistura carbogênica, a 37° C, e as respostas registradas em um sistema de aquisição (ADInstruments). O endotélio vascular foi removido mecanicamente e a efetividade da remoção demonstrada pela ausência de relaxamento à ACh nos anéis pré-contráidas com EC₅₀ da fenilefrina. As aortas ficaram numa tensão basal de 1,5g durante uma hora, sendo lavadas a cada 15 minutos para estabilização. **4. Curvas concentração-efeito para fenilefrina.** Foram construídas curvas de concentração-efeito cumulativas para a fenilefrina na ausência e na presença das moléculas a serem estudadas em várias concentrações. A partir das curvas obtivemos o E_{max} e o pD₂. **5. Análise estatística.** Valores expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M). As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa Prisma (GraphPad Software, versão 5.0). A diferença entre os grupos foi verificada através da análise de variância (ANOVA), seguida, quando necessário, pelo teste de Newman-Keuls. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi sempre ≥ 5%.

RESULTADOS

De acordo com a tabela 1, o efeito máximo da fenilefrina foi diminuído na presença das moléculas que continham os radicais Fenil, p-Cl, p-Br ou p-F, quando utilizadas na concentração de 100 μmol/L.

Molécula	Contração induzida pela fenilefrina (g)	Porcentagem de inibição (%)
Controle	2,56 ± 0,15	-
Prazosina (100 µmol/L)	0,00 ± 0,00	100
Fenil (100 µmol/L)	1,83 ± 0,13*	28,5
<i>p</i>-Cl (100 µmol/L)	0,08 ± 0,02*	96,8
<i>p</i>-Br (100 µmol/L)	0,53 ± 0,20*	79,2
<i>p</i>-F (100 µmol/L)	1,47 ± 0,20*	42,5

Tabela 1 – Os valores representam a média ± e.p.m. de animais diferentes. *Estatisticamente diferente do controle, $p < 0.05$ (one way ANOVA, seguida de Newmann-Keuls).

DISCUSSÃO

Um grande impulso nos estudos de receptores alfa-adrenérgicos tem sido o desejo de desenvolver antagonistas eficazes para a utilização no tratamento de perturbações cardiovasculares (Brogden et. al., 1977; Graham, 1984; Graham & Mulvihill-Wilson, 1980; Stanaszek et. al., 1983). O bloqueio seletivo de alfa1-adrenérgico possui grande valor no tratamento de pacientes com hipertensão. A prazosina, um antagonista alfa1-seletivo, foi aprovado para o tratamento da hipertensão nos Estados Unidos, em 1976. Com a diminuição da resistência periférica tanto em repouso e durante o exercício, a prazosina inverte o tônus vascular anormalmente elevada presente em pacientes hipertensos (Stanaszek et. al., 1983).

Embora existam alguns antagonistas alfa1-seletivos aprovados para uso clínico, há um grande interesse no desenvolvimento novas moléculas que apresentem a mesma eficácia, porém com menos efeitos adversos.

No nosso estudo, todas as moléculas testadas induziram uma diminuição do efeito máximo da fenilefrina quando utilizadas na concentração de 100 µmol/L, sugerindo atividade antagonista sobre os receptores alfa1-adrenérgicos.

CONCLUSÕES

Os resultados sugerem que as moléculas estudadas são antagonistas dos receptores alfa1-adrenérgicos. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar esta ação.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Profa. Dra. Janaína Versiani dos Anjos por nos ceder as moléculas estudadas e ao prof. Dr. Almir Gonçalves Wanderley pelo apoio dado na execução dos experimentos.

Agradecemos ao CNPq pela concessão da bolsa.

REFERÊNCIAS

Brown, D.J. & Manson, S.F., Edit., The Pyrimidines, Interscience Publishers, New York, PP.31-115, 1962

Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Prazosin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1977;14:163-97.

Décio Mion Jr., Giovanio Vieira da Silva, Katia Coelho Ortega, Fernando Nobre. A importância da medicação anti-hipertensiva na adesão ao tratamento. *Rev Brasileira de Hipertensão* vol. 13(1):55-58, 2006.

dos Anjos JV, Srivastava RM, Costa-Silva JH, Scotti L, Scotti MT, Wanderley AG, Leite ES, Melo SJ, Mendonça Jr FJB. *Molecules* 2012, 17, 809-819.

Falcão EPS, Melo SJ, Srivastava RM, Catanho MTJA, Nascimento SC. *Eur. J. Med. Chem.* 2006, 41 276-282.

Graham RM. Selective alpha₁-adrenergic antagonists: therapeutically relevant antihypertensive agents. *Am J Cardiol* 1984;53:16A-20A.

Graham RM, Mulvihill-Wilson J. Clinical pharmacology of prazosin used alone or in combination in the therapy of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980;2(Suppl 3):S387-98.

Mendonça Jr FJB, dos Anjos JV, Falcão EPS, Melo SJ, Srivastava RM. *Heterocycl. Commun.* 2005, 11, 479-484.

National High Blood Pressure Education Program Working Group. National high blood pressure education program working group report on hypertension in the elderly. *Hypertension* 1994; 23:275-85.

Passos V. Hipertensão Arterial no Brasil: Estimativa de Prevalência a partir de estudos de base populacional. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, (2006);15(1) :35-45.

Skulnick, H.I; Ludens, J.H.; Wendling, M.; Glenn, E.M.; Rohloff, N.A.; Smith, R.J.; Wiereng, W. – Pyrimidinones. 3. N-Substituted 6-phenylpyrimidinones and pyrimidinediones with diuretic/hipotensive and anti-inflammatory activity, *J. Med. Chem.*, v. 29, PP. 1499-1504, 1986.

Smith WCS, Lee AJ, Crombie IK, Tunstall-Pedoe H. Control of blood pressure in Scotland: the rule of halves. *Br Med J* 1990;300:981-983.

Stanaszek WF, Kellerman D, Brogden RN, Romankiewicz JA. Prazosin update: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1983;25:339-84.

Versiani dos Anjos, Janaina; José de Melo, Sebastião. Novas pirimidinonas : síntese, estudo da relatividade química e avaliação da atividade antiinflamatória. 2004. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2004.

WILBER, J. A.; BARROW, J. C. Hypertension: a community problem. *Am. J. Med.*, 1972.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Arterial Hypertension, Geneva, 1978. Report Geneva, 1978. (Technical Reports Series, 628)