

EFEITO VASORRELAXANTE DO ÁLCOOL PERÍLICO SOBRE A CONTRATILIDADE DE VEIA UMBILICAL HUMANA DE PARTURIENTES NORMOTENSAS: PARTICIPAÇÃO DAS VIAS DE DESPOLARIZAÇÃO POR K⁺ E POR 5-HT

Eixo I – Saúde, Biotecnologia e Qualidade de Vida

Maria Jérica da Silva Sousa¹, Carla Mikevely de Sena Bastos², Luis Pereira de Moraes¹, Maria Raquel da Silva Duarte¹, Jamily Fachine Cruz¹, Édylla Rilanny Laura de Araújo¹, Emmily Peticia do Nascimento Sales¹, Roseli Barbosa¹

¹ Universidade Regional do Cariri

jerica.sousa@urca.br, luispereira256@gmail.com, Raquel.duarte@urca.br,
jamily.fachine@urca.br, edyllarilanny.lauradearaujo@urca.br, emmily.peticia@urca.br,
roselibarbo@gmail.com

² Universidade Estadual do Ceará
mikevellybastos@gmail.com

RESUMO: **Introdução:** O álcool perílico (AP) é monoterprenoide encontrado majoritariamente nos óleos essenciais de hortelã e gengibre. Estudos anteriores descrevem efeitos antifúngicos, anticancerígenos e vasorrelaxantes, inclusive em artéria umbilical humana. Entretanto, estudos envolvendo seus efeitos em veia umbilical humana (VUH) ainda são limitados. **Objetivo:** Investigar efeitos vasorrelaxantes de AP sobre VUH de gestações sem complicações. **Métodos:** Após aprovação ética (CEP/URCA nº 3.832.881), segmentos de cordão umbilical de gestantes sem complicações foram coletados após consentimento livre e esclarecido. O cordão foi dissecado para obtenção de anéis venosos umbilicais (3–5 mm), montados em banhos de órgãos sob condições controladas (solução de Krebs-Henseleit, pH 7,4, 37 °C, carbogênio). Após estabilização (90 min), os anéis foram pré-contraídos com KCl (60 mM) ou serotonina (10 µM) para avaliar a despolarização por K⁺ e por 5-HT, respectivamente. Na fase de platô (10–15 min), curvas concentração-resposta cumulativas para AP foram obtidas em ampla faixa de concentrações. **Resultados:** O AP (1-2000 µM) relaxou completamente a vasoconstrição evocada por KCl (≥ 30 µM; ANOVA two-way; p < 0,01). Da mesma forma, contrações evocadas por serotonina foram relaxadas completamente (≥100 µM; ANOVA two-way: p < 0,001). Na análise para produzir 50% da resposta máxima (CE₅₀), foi demonstrado que a despolarização por K⁺ (161,1 ± 6,9 µM) teve efeito vasorrelaxante significativamente mais potente que a despolarização por 5-HT (269,8 ± 7,8 µM). **Conclusão:** O AP apresenta propriedades vasorrelaxantes por vias farmacológicas relevantes, apoiando seu potencial como molécula promissora em distúrbios vasculares associadas ao aumento da vasoconstrição dos vasos. **Agradecimentos:** CNPq; CAPES; FUNCAP.

Palavras-chave: Álcool Perílico; Vasorrelaxamento; Veia Umbilical Humana; Contratilidade Vascular; Saúde Materno-fetal

1. INTRODUÇÃO

O músculo liso vascular regula o tônus, influenciando fluxo sanguíneo, pressão arterial e respostas essenciais aos sistemas cardiovascular e feto-placentário. Os vasos do cordão umbilical conectam o feto à placenta e asseguram trocas gasosas, nutricionais e metabólicas necessárias ao desenvolvimento intrauterino (Bosselmann, Mielke, 2015).

O cordão umbilical possui duas artérias e uma veia envoltas pela geleia de *Wharton*; a veia conduz sangue oxigenado e nutrientes ao feto. Assim, alterações no tônus vascular podem comprometer a perfusão e a homeostase fetal (Santos-Silva; Cairrão; Verde, 2010).

Apesar da relevância clínica, estudos sobre produtos naturais na vasoatividade umbilical ainda são limitados (Protić *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2020). Compostos como eugenol, *E-E*-farnesol e citral já demonstraram efeitos vasorrelaxantes ou respostas diferenciadas em condições como a pré-eclâmpsia (Batista *et al.*, 2023a; Pereira-de-Morais *et al.*, 2024; Silva *et al.*, 2024).

Entre os monoterpenos, destaca-se o álcool perílico (AP), composto presente em óleos essenciais e utilizado nas indústrias cosmética e alimentícia (Bhatia *et al.*, 2008; Garcia *et al.*, 2010). O AP apresenta atividades antitumoral, hepatoprotetora e vasorrelaxante em modelos animais e artérias umbilicais humanas (Khan; Nafees; Sultana, 2011; Cardoso-Teixeira *et al.*, 2018; Bastos *et al.*, 2024).

Diante dessas evidências, torna-se pertinente investigar os efeitos vasorrelaxantes do AP na VUH, uma vez que ela é um modelo relevante para investigar substâncias vasoativas, pois transporta sangue oxigenado e nutrientes ao feto, mas poucos estudos avaliam produtos naturais sobre sua musculatura lisa (Dantas *et al.*, 2019; Mangana; Lorigo; Cairrão, 2021; Batista *et al.*, 2023b).

Assim, investigar compostos bioativos que modulam a contratilidade vascular é fundamental para estratégias terapêuticas voltadas à disfunção dos vasos umbilicais (Leung; Quan; Lao, 2006). Nesse sentido, este estudo avaliou o efeito vasorrelaxante do AP sobre a VUH, buscando analisar sua participação nas vias de despolarização por K⁺ e por 5-HT.

2. METODOLOGIA

2.1 Soluções e drogas

A solução de Krebs-Henseleit (K-H) foi preparada conforme Dantas *et al.* (2022), contendo (mM): NaCl 118; KCl 4,8; MgSO₄ 1,2; KH₂PO₄ 1,2; NaHCO₃ 25; CaCl₂ 2,5; glicose 11; pH 7,4, a 37 °C.

A serotonina (5-HT; 1 M) foi diluída em água destilada e armazenada a 0–4 °C. O álcool perílico foi solubilizado em K-H com Tween® 80 (≤ 0,0016%) e utilizado a partir de solução inicial de 1 M.

2.2 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo CEP/URCA (parecer nº 3.832.881), com anuência hospitalar e assinatura do TCLE pelas participantes.

Foram incluídas gestantes adultas (18–40 anos), a termo (37–41 semanas), sem complicações clínicas relevantes (Bariskaner *et al.*, 2003). Excluíram-se tabagistas, etilistas, portadoras de doenças infectocontagiosas, diabetes gestacional, hipercolesterolemia, doenças autoimunes ou alterações do cordão umbilical.

2.3 Preparação e isolamento dos tecidos

Fragmentos de cordão umbilical (~10 cm) foram coletados após o parto, acondicionados em Krebs modificada, refrigerados (4–8 °C) e utilizados em até 24 horas (Silva *et al.*, 2024).

As VUHs foram isoladas, cortadas em anéis de 3–4 mm, desnudadas do endotélio e montadas em banhos de órgãos (10 mL) com K-H aerada (95% O₂ + 5% CO₂), pH 7,4, a 37 °C, sob tensão inicial de 3 gf (Pereira-de-Morais *et al.*, 2023). Após estabilização (~90 min), a viabilidade foi confirmada por contrações reprodutíveis evocadas por KCl (60 mM) ou 5-HT (10 µM) (Batista *et al.*, 2023a).

2.4 Protocolos experimentais

2.4.1 Protocolo 1 – Despolarização por K⁺:

Para avaliar a despolarização por K⁺, os anéis foram contraídos com KCl (60 mM) e expostos a concentrações cumulativas de AP (1–1000 µM) (Batista *et al.*, 2023a).

2.4.2 Protocolo 2 – Despolarização por 5-HT:

Para avaliar a despolarização por 5-HT, os anéis foram contraídos com 5-HT (10 µM) e tratados cumulativamente com AP (1–2000 µM) (Dantas *et al.*, 2022).

2.5 Determinação da tensão

A força de contração foi registrada por transdutores isométricos conectados a sistemas de aquisição digital, considerando válidos apenas experimentos com contrações iniciais estáveis (Silva *et al.*, 2024).

2.6 Análise estatística

Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.). O número de anéis analisados (*n*) correspondeu a 2–6 cordões distintos por protocolo.

As curvas concentração-resposta foram comparadas por ANOVA, seguidas de testes *post-hoc* apropriados. Valores de *Emáx* e *pEC*₅₀ foram obtidos por interpolação e comparados por Kruskal-Wallis/Dunns (Hudes *et al.*, 2000). Diferenças foram significativas para *p* < 0,05.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A literatura mostra maior volume de estudos sobre a artéria umbilical humana em comparação à VUH, permanecendo limitados os dados sobre produtos naturais nesse vaso (Dantas *et al.*, 2019). Essa lacuna é relevante, pois a VUH participa diretamente do aporte de sangue oxigenado e nutrientes ao feto, sendo sua contratilidade regulada sobretudo por mecanismos locais, como íons, neurotransmissores e mediadores vasoativos, incluindo a 5-HT (Leung; Quan; Lao, 2006; Pereira-de-Morais *et al.*, 2023).

3.1 Efeito vasorrelaxante do AP na presença do agente despolarizante KCl (60 mM) em VUH

Na despolarização por K⁺, o AP (1–1000 μ M) relaxou de forma concentração-dependente as contrações evocadas por KCl (60 mM), com efeito significativo a partir de 30 μ M, EC_{50} de $161,1 \pm 6,9$ μ M e eficácia máxima em 1000 μ M ($p < 0,01$). Esse perfil foi mais potente que o descrito para AP em AUH e para outros produtos naturais avaliados em VUH, como citral, *E,E*-farnesol, eugenol e metil-eugenol (Batista *et al.*, 2023a; Bastos *et al.*, 2024; Pereira-de-Morais *et al.*, 2024; Silva *et al.*, 2024), sugerindo ação preferencial sobre mecanismos dependentes da despolarização da membrana e do influxo de Ca²⁺.

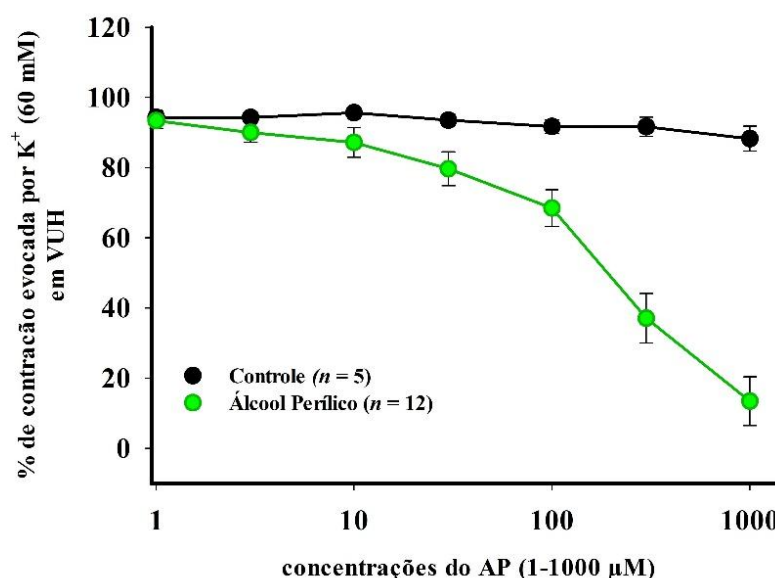


Figura 1. Curva concentração-resposta do AP (1–1000 μ M) sobre contrações evocadas por KCl (60 mM) em VUH. Análise por ANOVA *two-way*.

3.2 Efeito do AP na reatividade da VUH 5-HT (10 μ M)

Na despolarização por 5-HT, a 5-HT (10 μ M) evocou contrações relaxadas pelo AP (1–2000 μ M) de modo concentração-dependente, com significância a partir de 100 μ M e EC_{50} de $269,8 \pm 7,8$ μ M ($p < 0,001$). Embora menos potente que na

despolarização por K⁺, o AP apresentou desempenho superior ao citral, *E,E*-farnesol e metil-eugenol, sendo inferior apenas ao eugenol nessa condição (Batista *et al.*, 2023b; Pereira-de-Morais *et al.*, 2024; Silva *et al.*, 2024). A resposta indica que o AP também interfere em vias ativadas por receptores, ainda que sua maior eficácia ocorra em condições de despolarização.

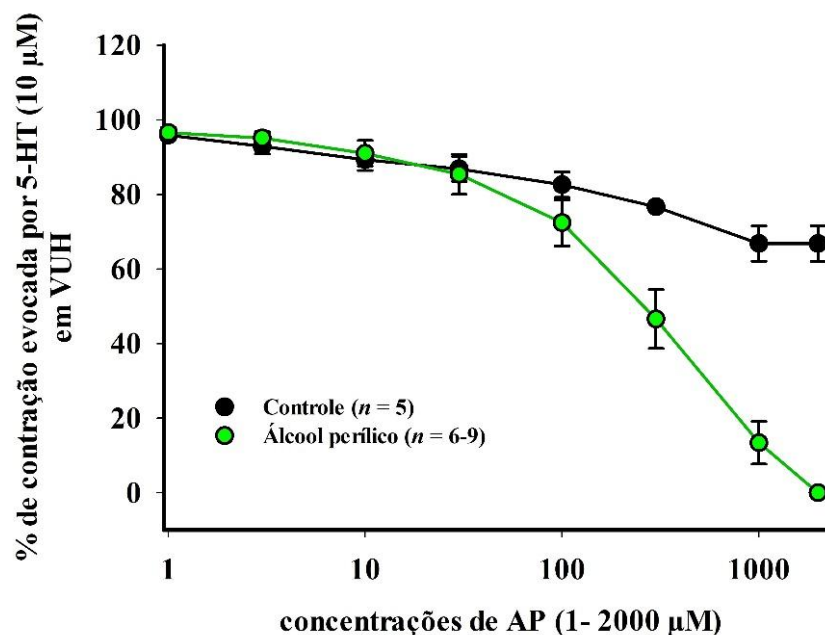


Figura 2. Curva concentração-resposta do AP (1–2000 µM) sobre contrações evocadas por 5-HT (10 µM) em VUH. Análise por ANOVA *two-way*.

Em conjunto, os resultados indicam que o AP apresenta efeito vasorrelaxante relevante em VUH, com maior potência na despolarização por K⁺. Esse achado reforça a importância da VUH como modelo experimental e sugere potencial farmacológico do AP em contextos associados ao aumento da vasoconstrição, como distúrbios hipertensivos gestacionais (Leung; Quan; Lao, 2006; Domingues; Wiltbank; Hernandez, 2023). Como limitação, destaca-se que os dados ainda são funcionais e não definem, isoladamente, os alvos moleculares envolvidos, sendo necessários estudos adicionais com bloqueadores específicos para confirmar os mecanismos de ação.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O AP apresenta efeito vasorrelaxante em VUH de gestações sem complicações. O relaxamento ocorre em contrações induzidas por KCl e por 5-HT. O AP mostra maior potência na despolarização por K⁺. Os resultados indicam participação de mecanismos associados à despolarização da membrana e ao influxo de Ca²⁺.

O estudo amplia o conhecimento sobre monoterpenoides em vasos umbilicais humanos. A VUH se confirma como modelo relevante para investigação de substâncias vasoativas. O AP constitui composto promissor para estudos relacionados à contratilidade vascular feto-placentária.

5. REFERÊNCIAS

BARISKANER, H.; TUNCER, S.; DOGAN, N. Effects of bupivacaine and ropivacaine on the isolated human umbilical artery. **International Journal of Obstetric Anesthesia**, v. 12, n. 4, p. 261–265, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0959-289X\(03\)00072-4](https://doi.org/10.1016/S0959-289X(03)00072-4)

BASTOS, C. M. S.; PEREIRA-DE-MORAIS, L.; SILVA, A. A.; DANTAS, D. M.; BATISTA, P. R.; GOMES, M. F. L.; DELMONDES, G. A.; MENEZES, I. R. A.; SILVA, R. E. R.; BARBOSA, R. Perillyl Alcohol Promotes Relaxation in Human Umbilical Artery. **Current Medicinal Chemistry**, v. 31, n. 42, p. 7072–7082, 2024. DOI: <https://doi.org/10.2174/0109298673269428231204064101>

BATISTA, P. R.; SILVA, A. A.; BASTOS, C. M. S.; SILVA, R. E. R.; CALIXTO, G. L.; PEREIRA-DE-MORAIS, L.; DELMONDES, G. A.; KERNTOPF, M. R.; MENEZES, I. R. A.; BARBOSA, R. Vasodilation promoted by (*E,E*)-farnesol involving ion channels in human umbilical arteries. **Heliyon**, v. 9, n. 6, p. e17328–e17328, 2023a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117227>

BATISTA, P. R.; SILVA, A. A.; BASTOS, C. M. B.; BORGES, A. S.; DIAS, F. J.; PEREIRA, L. R. S.; MACHADO, S. T. S.; DELMONDES, G. A.; KERNTOPF, M. R.; MENEZES, I. R. A.; BARBOSA, R. Vasorelaxant effect of (*E,E*)-farnesol in human umbilical vein ex vivo assays. **Chemico-Biological Interactions**, v. 386, n. 110746, p. 110746, 2023b. DOI: 10.1016/j.cbi.2023.110746

BHATIA, S. P.; MCGINTY, D.; LETIZIA, C. S.; API, A. M. Fragrance material review on myrtenol. **Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 46 Suppl 11, n. 11, p. S237-40, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.06.091>

BOSELTMANN, S.; MIELKE, G. Sonographic Assessment of the Umbilical Cord. **Geburtshilfe und Frauenheilkunde**, v. 75, n. 08, p. 808–818, 2015. DOI: 10.1055/s-0035-1557819

CARDOSO-TEIXEIRA, A. C.; FERREIRA-DA-SILVA, F. W.; PEIXOTO-NEVES, D.; OLIVEIRA-ABREU, K.; PEREIRA-GONÇALVES, A.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; LEAL-CARDOSO, J. H. Hydroxyl group and vasorelaxant effects of perillyl alcohol, carveol, limonene on aorta smooth muscle of rats. **Molecules**, v. 23, n. 6, p. 1–13, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23061430>

DANTAS, D. M.; SILVA, A.A; PEREIRA-DE-MORAIS, L.; BASTOS, C. M.; CALIXTO, G. L.; KERNTOPF, M.; MENEZES, I. R.; WEINREICH, D.; BARBOSA, R.

Characterization of the vasodilator effect of eugenol in isolated human umbilical cord arteries. **Chemico-Biological Interactions**, v. 359, n. 109890, p. 109890, 2022.

DOI:10.1016/j.cbi.2022.109890

DANTAS, D. de M.; SILVA-JÚNIOR, C. P. da; BARBOSA, R.;

PEREIRA-DE-MORAIS, L. Implementação de método alternativo para substituição do uso de animais em estudos com músculo liso. **Ciência Animal (Impr.)**, v. 29, n. 3, p. 148-154, 2019.

DOMINGUES, R. R.; WILTBANK, M. C.; HERNÁNDEZ, L. Maternal serotonin: implications for the use of selective serotonin reuptake inhibitors during gestation.

Biology of Reproduction, v. 109, n. 1, p. 17–28, 2023. DOI:

<https://doi.org/10.1093/biolre/ioad046>

GARCIA, D. G.; AMORIM, L. M. F.; FARIA, M. V. C.; FREIRE, A. S.; SANTELLI, R.

E.; FONSECA, C. O.; QURICO-SANTOS, T.; BURTH, P. The anticancer drug perillyl alcohol is a Na/K-ATPase inhibitor. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 345, n. 1–2, p. 29–34, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0556-9>

HUDES, G. R.; SZARKA, C. E.; ADAMS, A.; RANGANATHAN, S.; McCAULEY, R.

A.; WEINER, L. M.; LANGER, C. J.; LITWIN, S.; YESLOW, G.; HALBERR, T.; QIAN, M.; GALLO, J. M. Phase I Pharmacokinetic Trial of Perillyl Alcohol (NSC 641066) in Patients with Refractory Solid Malignancies1. **Clinical Cancer Research**, v. 6, n. 8, p. 3071–3080, 2000. **PubMedID** 10955786

KHAN, A. Q.; NAFEES, S.; SULTANA, S. Perillyl alcohol protects against ethanol induced acute liver injury in Wistar rats by inhibiting oxidative stress, NFκ-B activation and proinflammatory cytokine production. **Toxicology**, v. 279, n. 1-3, p. 108–114, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.09.017>

LEUNG, S. W. S.; QUAN, A.; LAO, T. T.; MAN, R. Y. K. Efficacy of different vasodilators on human umbilical arterial smooth muscle under normal and reduced oxygen conditions. **Early Human Development**, v. 82, n. 7, p. 457–462, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.11.009>

MANGANA, C.; LORIGO, M.; CAIRRAO, E. Implications of Endothelial Cell-Mediated Dysfunctions in Vasomotor Tone Regulation. **Biologics**, v. 1, n. 2, p. 231–251, 8 set. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/biologics1020015>

PEREIRA-DE-MORAIS, L.; SILVA, A. A.; BASTOS, C. M. S.; CALIXTO, G. L.;

ARAÚJO, I. M.; ARAÚJO, I.C.; BARBOSO, R.; LEAL-CARDOSO, J. H. The preeclampsia condition alters external potassium-evoked contraction of human umbilical vessels. **Placenta**, v. 138, p. 68–74, 2023. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.05.005>

PEREIRA-DE-MORAIS, L.; SILVA, A.A.; BASTOS, C. M. S.; DIAS, F. J.; DANTAS, D. M.; ARAÚJO, M. C.; SILVA, R. E. R.; FERREIRO-DA-SILVA, F. W.; BARBOSA, R.; LEAL-CARDOSO, J. H. Citral relaxes umbilical vessels of normotensive and preeclamptic parturients, **Placenta**, v. 152, p. 65–71, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2024.05.130>

PROTIĆ, D., RADUNOVIĆ, N., SPREMOVIĆ-RAĐENOVIĆ, S., ŽIVANOVIĆ, V., HEINLE, H., PETROVIĆ, A., GOJKOVIĆ-BUKARICA, L., The role of potassium channels in the vasodilatation induced by resveratrol and naringenin in isolated human umbilical vein. **Drug Development Research**, v. 76, n. 1, p. 17–23, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.21236>

SANTOS-SILVA, A. J.; CAIRRAO, E.; VERDE, I. Study of the mechanisms regulating human umbilical artery contractility. **Health**, v. 02, n. 04, p. 321, 2010. <https://doi.org/10.4236/HEALTH.2010.24049>

SILVA, R. E. R.; SILVA, A. A.; PEREIRA-DE-MORAIS, L.; ALMEIDA, N. S.; IRITI, M.; KERNTOPF, M.; 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. 2681–2681, 2020. DOI: [10.3390/molecules25112681](https://doi.org/10.3390/molecules25112681)

SILVA, A. A.; PEREIRA-DE-MORAIS, L.; BASTOS, C. M. S.; DANTAS, D. M.; BATISTA, P. R.; DIAS, F. J.; MENEZES, I. R. A.; CARDOSO, J. H. L.; RAPOSO, A.; HAN, H.; COUTINHO, H. D. M.; BARBOSA, R. Vasorelaxant effect of phenylpropanoids: Methyl eugenol and eugenol in human umbilical cord vein. **Biomedecine & pharmacotherapie Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 178, n. 117227, p. 117227, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117227>