



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA**

HUGO HENRIQUE DE OLIVEIRA SILVA

**AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTAGONISTA DE SATICI E SATI4T SOBRE
RECEPTORES ALFA1-ADRENÉRGICOS EM RATOS**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA
CURSO DE ENFERMAGEM

HUGO HENRIQUE DE OLIVEIRA SILVA

**AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTAGONISTA DE SATICI E SATI4T SOBRE
RECEPTORES ALFA1-ADRENÉRGICOS EM RATOS**

TCC apresentado ao Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico da Vitória, com o requisito para a obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. Alice Valença Araújo.

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO – PE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Hugo Henrique de Oliveira .

Avaliação da ação antagonista de SAT1Cl e SAT14T sobre receptores alfa1-
adrenérgicos em ratos / Hugo Henrique de Oliveira Silva. - Vitória de Santo
Antão, 2023.

20 : il.

Orientador(a): Alice Valença Araújo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, Enfermagem, 2023.

1. antagonistas adrenérgicos alfa. 2. pirimidinonas. 3. hipertensão arterial..
I. Araújo, Alice Valença . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

HUGO HENRIQUE DE OLIVEIRA SILVA

**AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTAGONISTA DE SATICI E SATI4T SOBRE
RECEPTORES ALFA1-ADRENÉRGICOS EM RATOS**

TCC apresentado ao Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico da Vitória, com o requisito para a obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Aprovado em: 20/09/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Alice Valença Araújo (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Ellen Cristina Barbosa dos Santos (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. René Duarte Martins (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Thaynan Raquel dos Prazeres Oliveira (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

RESUMO

O estudo dos receptores α_1 -adrenérgicos no sistema cardiovascular e genitourinário é importante devido ao seu papel na regulação da vasoconstrição e pressão sanguínea, assim, antagonistas desses receptores são usados no tratamento da hipertensão e sintomas da hiperplasia benigna prostática. Devido a isso, estudos têm buscado avaliar moléculas à base de pirimidinonas como possíveis antagonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos. O estudo proposto tem como objetivo a avaliação dos compostos SATICI e SATI4T com ação antagonista dos receptores α_1 -adrenérgicos em aorta de ratos. Foi realizado experimentos de reatividade utilizando a artéria aorta de ratos wistar, onde anéis de 4mm foram testados com os compostos em resposta ao agonista α_1 -adrenérgicos. A análise estatística foi realizada para calcular o Emax e pCE₅₀, a fim de verificar diferenças entre os grupos, com um nível de significância de 5%. No Composto SATICI, a potência foi alterada apenas na concentração de 1000 μ mol/L (Controle: pCE₅₀ = 7,567; 10 μ mol/L: pCE₅₀ = 8,461; 100 μ mol/L: pCE₅₀ = 6,673; 1000 μ mol/L: pCE₅₀ = 5,979), com SATI4T não teve efeito significativo nas contrações induzidas pela fenilefrina, exceto a 10 μ mol/L, onde aumentou a força. A potência não foi significativamente afetada. (Controle: Emax = 2,186g, pCE50 = 7,567; 10 μ mol/L: Emax = 4,645g, pCE50 = 8,017 ; 100 μ mol/L: Emax = 2,065g, pCE50 = 7,746; 1000 μ mol/L: Emax = 2,210g, pCE50 = 6,682) . SATICI possui potencial como antagonista superável dos receptores α_1 -adrenérgicos não havendo redução do efeito máximo em todas as concentrações testadas, enquanto SATI4T demonstrou nenhum resultado significativo como antagonista, o que sugere explorar mais estudos dada a possíveis influências em outros subtipos dos receptores.

Palavras-Chave: Antagonistas adrenérgicos alfa. Pirimidinonas. Hipertensão arterial.

ABSTRACT

The study of α 1-adrenergic receptors in the cardiovascular and genitourinary system is important due to their role in regulating vasoconstriction and blood pressure. Thus, antagonists of these receptors are used in the treatment of hypertension and symptoms of benign prostatic hyperplasia. Consequently, studies have sought to evaluate pyrimidinone-based molecules as potential antagonists of α 1-adrenergic receptors. The proposed study aims to evaluate the compounds SATICI and SATI4T with antagonist action on α 1-adrenergic receptors in rat aorta. Reactivity experiments were conducted using the aorta artery of Wistar rats, where 4mm rings were tested with the compounds in response to the α 1-adrenergic agonist. Statistical analysis was performed to calculate E_{max} and pEC_{50} to verify differences between the groups, with a significance level of 5%. In the SATICI compound, potency was altered only at a concentration of 1000 μ mol/L (Control: pEC_{50} = 7.567; 10 μ mol/L: pEC_{50} = 8.461; 100 μ mol/L: pEC_{50} = 6.673; 1000 μ mol/L: pEC_{50} = 5.979), while SATI4T had no significant effect on phenylephrine-induced contractions, except at 10 μ mol/L, where it increased strength. Potency was not significantly affected. (Control: E_{max} = 2.186g, pEC_{50} = 7.567; 10 μ mol/L: E_{max} = 4.645g, pEC_{50} = 8.017; 100 μ mol/L: E_{max} = 2.065g, pEC_{50} = 7.746; 1000 μ mol/L: E_{max} = 2.210g, pEC_{50} = 6.682). SATICI has the potential as a surmountable antagonist of α 1-adrenergic receptors without a reduction in maximum effect at all tested concentrations, while SATI4T showed no significant result as an antagonist, suggesting further exploration in studies given possible influences on other receptor subtypes.

Keywords: Alpha adrenergic antagonists. Pyrimidinones. Arterial hypertension.

SUMÁRIO

ARTIGO.....	8
INTRODUÇÃO.....	9
MATERIAIS E MÉTODOS	11
RESULTADOS	12
DISCUSSÃO.....	14
AGRADECIMENTO/REFERÊNCIAS.....	17

ARTIGO

O PRESENTE TRABALHO ESTÁ APRESENTADO NO FORMATO DE ARTIGO REQUERIDO PELA REVISTA **BRAZILIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (BJPS)**.

AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTAGONISTA DE SATIC1 e SATI4T SOBRE RECEPTORES ALFA1-ADRENÉRGICOS EM RATOS

Hugo Henrique de Oliveira Silva ¹, Alice Valença Araújo ^{1*}

¹Laboratório de Nutrição, Atividade física e Plasticidade Fenotípica, Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, Vitória de Santo Antão, Brasil.

RESUMO

O estudo dos receptores α_1 -adrenérgicos no sistema cardiovascular e genitourinário é importante devido ao seu papel na regulação da vasoconstrição e pressão sanguínea, assim, antagonistas desses receptores são usados no tratamento da hipertensão e sintomas da hiperplasia benigna prostática. Devido a isso, estudos têm buscado avaliar moléculas à base de pirimidinonas como possíveis antagonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos. O estudo proposto tem como objetivo a avaliação dos compostos SATIC1 e SATI4T com ação antagonista dos receptores α_1 -adrenérgicos em aorta de ratos. Foi realizado experimentos de reatividade utilizando a artéria aorta de ratos wistar, onde anéis de 4mm foram testados com os compostos em resposta ao agonista α_1 -adrenérgicos. A análise estatística foi realizada para calcular o Emax e pCE₅₀, a fim de verificar diferenças entre os grupos, com um nível de significância de 5%. No Composto SATIC1, a potência foi alterada apenas na concentração de 1000 μ mol/L (Controle: pCE₅₀ = 7,567; 10 μ mol/L: pCE₅₀ = 8,461; 100 μ mol/L: pCE₅₀ = 6,673; 1000 μ mol/L: pCE₅₀ = 5,979), com SATI4T não teve efeito significativo nas contrações induzidas pela fenilefrina, exceto a 10 μ mol/L, onde aumentou a força. A potência não foi significativamente afetada. (Controle: Emax = 2,186g, pCE50 = 7,567; 10 μ mol/L: Emax = 4,645g, pCE50 = 8,017 ; 100 μ mol/L: Emax = 2,065g, pCE50 = 7,746; 1000 μ mol/L: Emax = 2,210g, pCE50 = 6,682) . SATIC1 possui potencial como antagonista superável dos receptores α_1 -adrenérgicos não havendo redução do efeito máximo em todas as concentrações testadas, enquanto SATI4T demonstrou nenhum resultado significativo como antagonista, o que sugere explorar mais estudos dada a possíveis influências em outros subtipos dos receptores.

Palavras-Chave: Antagonistas adrenérgicos alfa. Pirimidinonas. Hipertensão arterial.

***Autor correspondente:** Alice Valença Araújo; Curso de Saúde Coletiva, Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão, Brasil. E-mail: alice.araujo@ufpe.br.

INTRODUÇÃO

Os receptores adrenérgicos são acoplados à proteína G, que são proteínas de membrana, cuja ativação leva a uma resposta celular via cascatas de sinalização (Hoelz *et al.*, 2013; Hauache, 2001). Os receptores em questão podem ser divididos em tipos α e β (Ahlquist, 1948), que são subdivididos em: α_1 e α_2 (Langer, 1974; Starke, 1974) e β_1 , β_2 e β_3 (Lands *et. al.*, 1967). A subdivisão do tipo α_1 inclui: α_{1A} , α_{1B} e α_{1D} (Hieble, Ruffolo Jr, 1995). Da mesma maneira, os subtipos α_2 são α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} (Gilsbach. *et. al.*, 2009). Estes receptores exibem afinidade pelas catecolaminas, tais como adrenalina e noradrenalina (Langer, 1974; Starke, 1974).

Dentre os subtipos, os receptores adrenérgicos do tipo α_1 são amplamente distribuídos no organismo e são encontrados em diversos tecidos, incluindo os sistemas cardiovascular e genitourinário (O'Connel *et. al.*, 2014).

Quando uma catecolamina se acopla ao receptor, ele tem a capacidade de ativar a proteína G, desencadeando uma cascata de sinalização intracelular (Hoelz *et al.*, 2013; Hauache, 2001). Esse processo pode influenciar uma ampla funcionalidade celular, incluindo a regulação do cálcio intracelular em células musculares lisas (Abe, Karaki, Endoh, 1996).

A contração do músculo liso é controlada por alterações nos níveis de cálcio presentes no citoplasma celular ($[Ca^{2+}]_c$) e na capacidade dos componentes responsáveis pela contração de responder ao cálcio. Quando o cálcio entra na célula, ele é armazenado no retículo endoplasmático (RE), ou, no caso de células musculares, retículo sarco(endo)plasmático - SR). Quando o cálcio é liberado do retículo sarcoplasmático (SR) para o citoplasma, ele se conecta à calmodulina, desencadeando a ativação da cinase de cadeia leve de miosina, que fosforila e ativa essa cadeia leve da miosina, resultando na contração do músculo (Abe, Karaki, Endoh, 1996).

No sistema cardiovascular, a ativação desses receptores leva a uma vasoconstrição e, conseqüentemente, ao aumento da pressão arterial. No caso do sistema genitourinário, a Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), pode levar a um aumento da atividade da musculatura lisa, provocando sintomas urinários devido ao aumento da próstata, incluindo urgência e frequência urinária. Essa condição também pode estar associada à qualidade de vida dos pacientes, impactando por exemplo, em disfunção erétil. (Montiel-jarquín *et. al.*, 2021).

Assim, antagonistas desses receptores podem ser usados para o tratamento de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e para alívio dos sintomas da Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP).

No entanto, esses fármacos apresentam alguns efeitos adversos, como distúrbios ejaculatórios (Bapir *et al.*, 2022), astenia e desmaio (Carruthers, 1994), que podem ter relação com a baixa seletividade (Machado *et al.*, 2021). Assim, é necessário a busca por novos antagonistas dos adrenoreceptores α_1 , para proporcionar eficácia com poucos efeitos adversos.

Os anéis de pirimidinonas podem ter respostas antitumorais (Stringfellow, 1981), anticonvulsivantes (White *et al.*, 2004), antiinflamatórios (Nofal *et al.*, 2011), anti-hipertensivos (Bernhart *et al.*, 1994), dentre outros. Essas moléculas heterocíclicas, ou simplesmente anéis heterocíclicos, são observados em substâncias derivadas do metabolismo secundário dos seres vivos.

Estudos realizados pelo nosso grupo de pesquisa observaram que algumas moléculas à base de pirimidinona foram capazes de inibir a contração induzida pela fenilefrina ou noradrenalina, agonista dos receptores α_1 -adrenérgicos em anéis de aorta e ducto deferente de ratos, o que sugere uma ação antagonista sobre os tais receptores (Andrade *et al.*, 2017; Silva, 2022; Alves, 2022; Santos, 2022). Por meio de ensaios de relação estrutura-atividade, novas moléculas foram sintetizadas a fim de melhorar o perfil farmacológico. O objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade antagonista de duas dessas moléculas: SATICl e SATI4T (Figura 1) sobre os receptores α_1 -adrenérgicos em aorta de ratos.

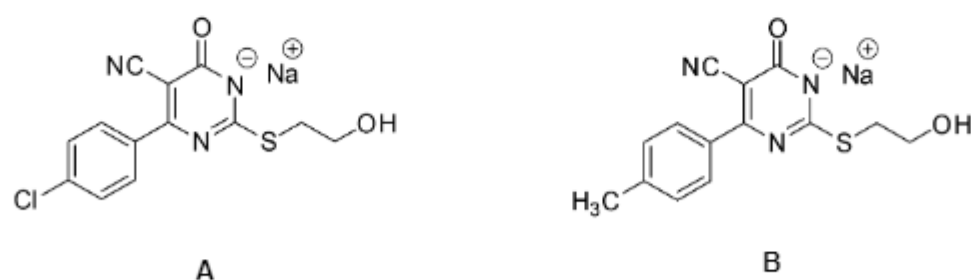


Figura 1. Estrutura das moléculas SATICl (A) e SATI4T (B).

MATERIAL E MÉTODOS

Obtenção do Composto

A síntese das moléculas foi realizada no Laboratório de Síntese Orgânica/Departamento de Química/CCEN - UFPE Campus Recife. Foram sintetizados a partir do chassi tiometilpirimidinônico.

Animais

Foram utilizados ratos Wistar (*Rattus norvegicus* var. albinus), com 2-3 meses de idade. Esses animais são provenientes do Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia e mantidos no Biotério do Centro Acadêmico de Vitória- UFPE. Eles receberam água e dieta (nuvilab®) *ad libitum* e foram mantidos sob condições controladas de iluminação (ciclo 12h claro/escuro) e temperatura ($22 \pm 2^\circ \text{C}$).

Os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso Animal da Universidade Federal de Pernambuco (processos 0072/2020).

Montagem e reatividade da artéria aorta

Os animais foram anestesiados com isoflurano e decapitados. Posteriormente, foi retirada a artéria aorta do animal e foi removido o tecido conjuntivo fixado no vaso. A aorta foi cortada em anéis de 4 mm de comprimento, o tecido desses vasos em forma de anéis, posteriormente serão analisados, a ação antagonista. As preparações foram colocadas em cubas contendo solução de Krebs (em mM): NaCl 130,0; KCl 4,7; KH_2PO_4 1,2; CaCl_2 1,6; MgSO_4 1,2; NaHCO_3 14,9; glicose 5,5; em pH 7,4 sob gaseificação com mistura carbogênica (95% O_2 e 5% CO_2), a 37°C . Os anéis ficaram fixos sobre dois ganchos de metal, um gancho estava conectado a cuba, e outro gancho estava fixo a um transdutor de força para registro da tensão isométrica, captado por sistemas de aquisição (ADInstruments e AVS Projetos).

A tensão basal das aortas foi de 1,5 g e os anéis permaneceram nesta tensão durante uma hora, sendo lavados a cada 15 minutos, para estabilização.

O endotélio vascular foi removido mecanicamente e a efetividade da remoção foi demonstrada pela ausência de relaxamento à acetilcolina ($1 \mu\text{mol/L}$) nos anéis pré-contraídas com a CE_{50} da fenilefrina (Phe, $0,1 \mu\text{mol/L}$).

Avaliação do efeito dos compostos sobre as curvas concentração-efeito do agonista α_1 -adrenérgico

Foram construídas curvas concentração-efeito cumulativas para a fenilefrina ($0,1 \text{ nmol/L} - 1 \text{ mmol/L}$), na ausência e na presença dos compostos, nas concentrações de 10, 100 e $1000 \mu\text{mol/L}$.

Análise estatística

Os resultados são expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M). O cálculo dos valores de CE_{50} (concentração que produz 50% da resposta máxima) foram realizados utilizando-se o método de regressão não-linear de mínimos quadrados. A diferença entre os grupos foi verificada através da análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida, quando necessário, pelo teste de Tukey, com o programa GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software Corporation). Em todos os casos, a significância estatística foi considerada admitindo-se um nível crítico de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Avaliação do efeito dos compostos em artéria aorta de ratos

Após a realização das curvas concentração-efeito cumulativas para fenilefrina na presença de SATI4T e SATIC1 na concentração de $100 \mu\text{mol/L}$, em artéria aorta de ratos, não houve diferença no E_{max} nem na pCE_{50} entre os grupos (Controle: $E_{\text{max}} = 2,186 \pm 0,11 \text{ g}$, $\text{pCE}_{50} = 2,186 \pm 0,13$ $n = 7$; SATIC1 $100 \mu\text{mol/L}$: $E_{\text{max}} = 1,851 \pm 0,28 \text{ g}$, $\text{pCE}_{50} = 6,673 \pm 0,34$, $n = 7$; SATI4T $100 \mu\text{mol/L}$: $E_{\text{max}} = 2,065 \pm 0,16 \text{ g}$, $\text{pCE}_{50} = 7,746 \pm 0,28$, $n = 6$).

Com o composto SATIC1, em artéria aorta de ratos, nenhuma das concentrações (10, 100 e $1000 \mu\text{mol/L}$) foi capaz de reduzir o E_{max} da contração induzida pela fenilefrina. A potência foi alterada apenas na concentração de $1000 \mu\text{mol/L}$. (Controle: $E_{\text{max}} = 2,186 \pm 0,11 \text{ g}$,

$pCE_{50} = 7,567 \pm 0,13$, $n = 7$; SATIC1 10 $\mu\text{mol/L}$: $E_{\text{max}} = 1,753 \pm 0,05\text{g}$, $pCE_{50} = 8,461 \pm 0,31$, $n = 3$; SATIC1 100 $\mu\text{mol/L}$: $E_{\text{max}} = 1,851 \pm 0,28\text{g}$, $pCE_{50} = 6,673 \pm 0,34$, $n = 7$; SATIC1 1000 $\mu\text{mol/L}$: $E_{\text{max}} = 2,275 \pm 0,27\text{g}$, $pCE_{50} = 5,979 \pm 0,14$, $n = 4$, $p < 0,05$). (Figura 3)

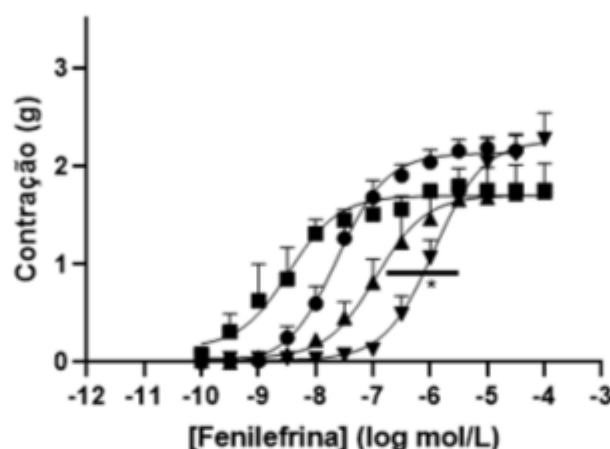


Figura 3. Efeito do composto pirimidônico (SATIC1) sobre a contração induzida por fenilefrina em aorta torácica de ratos. As curvas representam a resposta contrátil induzida pela fenilefrina na ausência (controle) e na presença do composto SATIC1 (10, 100 e 1000 $\mu\text{mol/L}$) em anéis sem endotélio. Os pontos representam média $\pm$ erro padrão da média de 3-7 experimentos realizados em preparações de diferentes animais.* diferença em relação ao controle ($p < 0,05$). ANOVA de uma via, seguida de Tukey

Já o composto SATI4T, no mesmo tecido de ratos, as concentrações de 100 e 1000 $\mu\text{mol/L}$ não alteraram o E_{max} da contração induzida pela fenilefrina, já na concentração de 10 $\mu\text{mol/L}$, ela aumentou o E_{max} dessa contração. A potência não foi alterada na presença do composto (Controle: $E_{\text{max}} = 2,186 \pm 0,11\text{g}$, $pCE_{50} = 7,567 \pm 0,13$, $n = 7$; SATI4T 10 $\mu\text{mol/L}$: $E_{\text{max}} = 4,645 \pm 0,08\text{g}$, $pCE_{50} = 8,017 \pm 0,13$, $n = 2$, $p < 0,05$; SATI4T 100 $\mu\text{mol/L}$: $E_{\text{max}} = 2,065 \pm 0,16\text{g}$, $pCE_{50} = 7,746 \pm 0,28$, $n = 6$; SATI4T 1000 $\mu\text{mol/L}$: $E_{\text{max}} = 2,210 \pm 0,38\text{g}$, pEC $pCE_{50} = 6,682 \pm 0,23$, $n = 3$). (Figura 4)

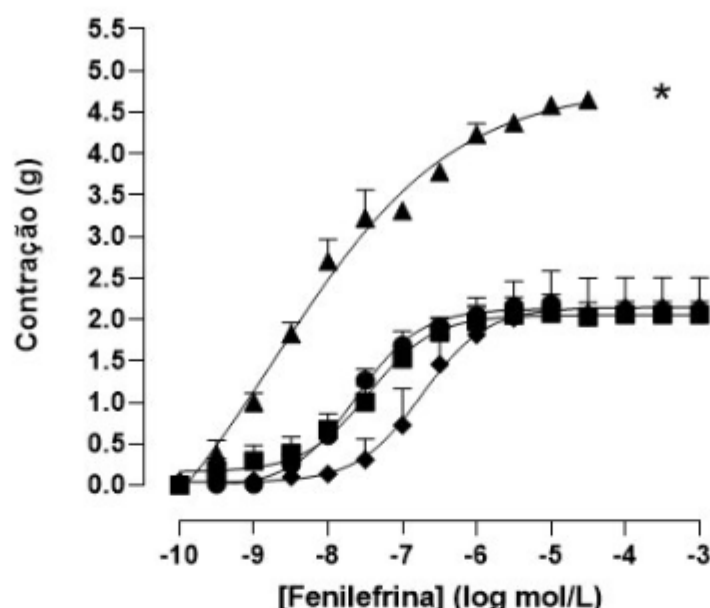


Figura 4. Efeito do composto pirimidônico (SATI4T) sobre a contração induzida por fenilefrina em aorta torácica de ratos. As curvas representam a resposta contrátil induzida pela fenilefrina na ausência (controle) e na presença do composto SATI4T (10, 100 e 1000 $\mu\text{mol/L}$) em anéis sem endotélio. Os pontos representam média $\pm$ erro padrão da média de 2-7 experimentos realizados em preparações de diferentes animais. * diferença em relação ao controle ($p < 0,05$). ANOVA de uma via, seguida de Tukey.

DISCUSSÃO

Neste estudo, foi avaliada a capacidade de compostos pirimidinônicos, SATIC1 e SAT4T, de antagonizar os receptores α_1 -adrenérgicos em aorta de ratos.

Contrações provocadas por um agonista adrenérgico na artéria aorta são principalmente desencadeadas pela ativação dos receptores adrenérgicos α_{1D} (Lima *et. al.*, 2005). Antagonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos têm demonstrado eficácia significativa no controle da hipertensão (Kubacka *et. al.*, 2013). A razão por trás desse sucesso é que os antagonistas conseguem interferir de maneira eficaz na atividade dos receptores α_1 -adrenérgicos, que estão envolvidos na regulação do tônus vascular e, por consequência, na pressão arterial (Kubacka *et. al.*, 2013).

Os receptores α_1 -adrenérgicos, ao se ligarem à proteína Gq, promovem a ativação da fosfolipase C β 1, resultando no aumento do teor de cálcio intracelular (Jensen, Ohconnel, Simpson, 2014). Este íon desempenha um papel crucial na contração dos vasos sanguíneos,

pois o aumento nos níveis de cálcio nas células musculares lisas das artérias desencadeia a contração destas estruturas, culminando em um aumento na resistência ao fluxo sanguíneo (Jordan, Kurschat, Reuter, 2018). Esta elevação na resistência contribui diretamente para o aumento da pressão arterial. A regulação da contração dos vasos sanguíneos se dá por intermédio dos receptores α_1 -adrenérgicos, desta maneira a importância desses receptores na modulação da pressão arterial é evidenciada pela eficácia dos antagonistas de adrenoreceptores α_1 (Wang *et al.*, 2013).

No presente estudo, os compostos foram incubados nos anéis da artéria aorta de ratos, sem endotélio, e foi medida a contração induzida pela fenilefrina. Esse tipo de teste *in vitro* é um importante estudo farmacológico para avaliar a atividade de compostos em tecidos isolados e pode fornecer informações importantes sobre os mecanismos de ação dos compostos testados (Kubacka *et al.*, 2013).

Quando testados na concentração de 100 $\mu\text{mol/L}$, os compostos não tiveram efeito significativo sobre o seu efeito máximo (E_{max}) e potência (pCE_{50}), o que já era previsível, considerando que nos estudos de Alves (2022), outros compostos de pirimidinona foram testados e não tiveram efeito significativo no valor da pCE_{50} . Além disso, apenas um composto de seis avaliados foi capaz de reduzir o E_{max} da contração induzida pela fenilefrina (Alves, 2022). O que motivou o interesse em testar os compostos em diferentes concentrações.

O SATIC1, ao ser testado em outras concentrações, observou-se que nenhuma (10, 100 e 1000 $\mu\text{mol/L}$) foi capaz de reduzir o efeito máximo do agonista. Na concentração de 1000 $\mu\text{mol/L}$, observou-se uma alteração na potência, o que indica uma possível influência na sensibilidade à fenilefrina. A diferença estatística na pCE_{50} reforça essa conclusão.

Já a molécula SATI4T, também avaliada em outras concentrações, nas concentrações de 100 e 1000 $\mu\text{mol/L}$, não alterou o efeito máximo, enquanto a concentração de 10 $\mu\text{mol/L}$ resultou em um aumento do E_{max} . A potência, no entanto, não foi alterada em nenhuma das concentrações.

Em estudos prévios, outros compostos sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa foram capazes de apresentar respostas semelhantes, o que permite estudar se os grupos funcionais dos compostos têm relação com a resposta (Silva, 2022; Alves, 2022, Santos, 2022). A presença de átomos eletronegativos no anel aromático influencia na capacidade de inibir a contração induzida pela fenilefrina na aorta isolada de ratos (Silva 2022).

Ao analisar o estudo de Silva (2022) e Alves (2022), dos compostos avaliados, compostos demonstraram uma redução significativa tanto na potência quanto no E_{max} da

resposta à fenilefrina em concentrações de 100 $\mu\text{mol/L}$, além disso, os compostos avaliados por Kubacka *et al.* (2013) mostraram resultados similares aos de Silva (2022), destacando a importância de testar diversas concentrações para avaliar a eficácia e potência. Um composto exibe potencial como antagonista dos receptores α_1 -adrenérgicos com uma inclinação particular para o subtipo $\alpha_1\text{D}$ (Silva, 2022), o que também indica a relevância de avaliar SATIC1 e SATI4T em outros tecidos com predominância de outros subtipos dos receptores α_1 . No estudo de Alves 2022, o composto pirimidinônico utilizado (STI4T-ET), nos receptores adrenérgicos α_1 do ducto deferente, que também foi utilizada mais de uma concentração do composto, a concentração de 300 $\mu\text{mol/L}$ aboliu completamente a resposta do agonista (Alves 2022). Os receptores α se dividem em três subtipos: $\alpha_1\text{A}$, $\alpha_1\text{B}$ e $\alpha_1\text{D}$ (Zhang, Simpson, Jensen, 2020), os quais estão presentes nos tecidos do ducto deferente, bazo e aorta, respectivamente (Rokosh *et al.*, 1994; Scofield *et al.*, 1995).

Em conclusão, o estudo sugere que a molécula SATIC1 pode ser antagonista superável dos receptores adrenérgicos α_1 , pois não houve redução do efeito máximo em nenhuma das concentrações avaliadas. Enquanto o composto SATI4T não demonstrou um efeito significativo como antagonista. É sugerido que mais investigações sejam conduzidas em diferentes concentrações e em outros subtipos de receptores, a fim de determinar se o composto pode ter influência em outros receptores.

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar minha sincera gratidão à minha orientadora Dra. Alice Valença, que durante esses quase dois anos, guiou com paciência e dedicação o estudo, e minha formação enquanto pesquisador, além de ser exemplo de responsabilidade, ao qual quero me espelhar e levar para minha vida em todos os aspectos. Também à professora Janaína Versiani dos Anjos (UFPE) por disponibilizar os protótipos. Também desejo expressar minha profunda gratidão à Sidiane Barros e Anna Julia, que estiveram comigo durante toda a pesquisa, que me apoiaram e auxiliaram sempre que necessitei.

REFERÊNCIAS

Abe F, Karaki H, Endoh. M. Effects of cyclopiazonic acid and ryanodine on cytosolic calcium and contraction in vascular smooth muscle. Br J Pharmacol. 1996 Aug;118(7):1711-6.

Ahlquist RP. A Study of the Adrenotropic Receptors. *Am J Physiol.* 1948; 135: 586.

Alves, SML. Caracterização farmacológica da ação de compostos pirimidinônicos sobre os receptores $\alpha 1$ -adrenérgicos de ratos. [Dissertação de Mestrado] Vitória de Santo Antão, UFPE, 2022.

Andrade, A; Araújo, A; Barbosa, H; Wanderley, A; Malta, O; Dos anjos, J. Vasoactive Thiomethyl-Pyrimidines: promising drug candidates with vascular activity. *Journal Of The Brazilian Chemical Society.* 2016. [S.L.], p. 1266-1237.

Bernhart, C.A.; Hundricourt, F.B.; Assens, J.L.; Gougat, J.; Lacour, C.; Roccon, A.; Cazaubon, C.; Brelière, J.C.; Fur, G. Le; Nisato, D.. Cyclopentanespiro-3H-dihydro-pyrimidinones as Angiotensin II AT1 receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, [S.L.], jan. 1994, v. 4, n. 1, p. 157-162.

Gilsbach R, Röser C, Beetz N, Brede M, Hadamek K, Haubold M, Leemhuis J, Philipp M, Schneider J, Urbanski M, Szabo B, Weinshenker D, Hein L. Genetic dissection of $\alpha 2$ -adrenoceptor functions in adrenergic versus nonadrenergic cells. *Mol Pharmacol.* 2009 May;75(5):1160-70.

Hauache, Omar M.. Receptores acoplados à proteína G: implicações para a fisiologia e doenças endócrinas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], jun. 2001. v. 45, n. 3, p. 228-239.

Hieble JP, Ruffolo RR Jr. Possible structural and functional relationships between imidazoline receptors and $\alpha 2$ -adrenoceptors. *Ann N Y Acad Sci.* 1995 Jul 12;763:8-21.

Hoelz LVB., de Freitas GBL, Torres PHM, Fernandes TVA, Albuquerque MG, da Silva JFM, Pascutti PG, de Alencastro RB. G Protein-Coupled Receptors. *Revista Virtual de Química*, Rio de Janeiro, out. 2013, v. 5, n. 5, p. 981-1000.

Jensen, BC.; O'Connell, TD.; Simpson, PC.. $\alpha 1$ -Adrenergic Receptors in Heart Failure. **Journal Of Cardiovascular Pharmacology**, [S.L.], abr. 2014, v. 63, n. 4, p. 291-301.

Jordan, J; Kurschat, C; Reuter, H. Arterial Hypertension. **Deutsches Ärzteblatt International**, [s. l], 20 ago. 2018, n. 115, p. 557-568.

Kubacka M, Mogilski S, Filipek B, Marona H. The hypotensive activity and alpha1-adrenoceptor antagonistic properties of some aroxyalkyl derivatives of 2-methoxyphenylpiperazine. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jan 5;698(1-3):335-44.

Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP, Brown TG Jr. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*. 1967 May 6;214(5088):597-8.

Langer, SZ. Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochemical Pharmacology*, 1974, v.23, n. 13, p. 1793–1800.

Lima V, Mueller A, Kamikihara SY, Raymundi V, Alewood D, Lewis RJ, Chen Z, Minneman KP, Pupo AS. Differential antagonism by conotoxin rho-TIA of contractions mediated by distinct alpha1-adrenoceptor subtypes in rat vas deferens, spleen and aorta. *Eur J Pharmacol*. 2005 Jan 31;508(1-3):183-92.

Machado, LC; Santos, JF; Barros, EMS; Paula, RA; Pires, JGP. Critérios de escolha de fármacos anti-hipertensivos em adultos / Criteria for choosing anti-hypertensive drugs in adults. *Brazilian Journal Of Health Review*, [S.L.], 2021 v. 4, n. 2, p. 6756-6775.

Montiel-jarquín, AJ; Gutiérrez-quiróz CT; Pérez-vázquez AL; Ortiz-agustín, JJ; García-galicia A; Loria-castellanos J. Calidad de vida y disfunción eréctil en pacientes con hiperplasia prostática benigna. **Cirugía y Cirujanos**, [S.L.], , 9 fev. 2021, v. 89, n. 2, p. 218-222.

Nofal ZM, Fahmy HH, Zarea ES, El-Eraky W. Synthesis of new pyrimidine derivatives with evaluation of their anti-inflammatory and analgesic activities. *Acta Pol Pharm*. 2011 Jul-Aug;68(4):507-17.

O'connell TD, Jensen BC, Baker AJ, Simpson PC. Cardiac α 1-adrenergic receptors: novel aspects of expression, signaling mechanisms, physiologic function, and clinical importance. *Pharmacol Rev*. 2013 Dec 24;66(1):308-33.

Rokosh DG, Bailey BA, Stewart AF, Karns LR, Long CS, Simpson PC. Distribution of α 1C-adrenergic receptor mRNA in adult rat tissues by RNase protection assay and comparison with α 1B and α 1D. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994 May 16;200(3):1177-84.

Santos, RCA. Avaliação Citotóxica de Derivados de Pirimidinona e Estudo do Efeito Antagonista da Molécula STI4T-Et sobre os Receptores α 1-adrenérgicos. [Trabalho de Conclusão de Curso Enfermagem] - Vitória de Santo Antão, UFPE-CAV 2022.

Scofield MA, Liu F, Abel PW, Jeffries WB. Quantification of steady state expression of mRNA for α -1 adrenergic receptor subtypes using reverse transcription and a competitive polymerase chain reaction. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Nov;275(2):1035-42.

Silva, SB. Avaliação da atividade antagonista de novos compostos contendo o anel de pirimidinona sobre os receptores α 1-adrenérgicos. [Dissertação de mestrado] Recife, UFPE, 2022.

STARKE, K. Comparison of the effects of clonidine on pre-and postsynaptic adrenoceptors in the rabbit pulmonary artery. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 1974 v. 285, n. 2, p. 133-150.

STRINGFELLOW, D. A. Antineoplastic properties of pyrimidinone interferon inducers. *Adv Enzyme Regul*, 1981, v.19, p.335-348.

Wang M, Tanida M, Shibamoto T, Kurata Y. Alpha-adrenoceptor antagonists and chemical sympathectomy exacerbate anaphylaxis-induced hypotension, but not portal hypertension, in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013 Oct 15;305(8):R900-7.

White DC, Greenwood TD, Downey AL, Bloomquist JR, Wolfe JF. Synthesis and anticonvulsant evaluation of some new 2-substituted-3-arylpyrido[2,3-d]pyrimidinones. *Bioorg Med Chem*. 2004 Nov 1;12(21):5711-7.

Zhang, J; Simpson, PC.; Jensen, BC.. Cardiac α 1A-adrenergic receptors: emerging protective roles in cardiovascular diseases. **American Journal Of Physiology-Heart And Circulatory Physiology**, [S.L.], 1 fev. 2021, v. 320, n. 2, p. 725-733.