



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS

DARLYSON FERREIRA DE ALENCAR

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CARDIOVASCULARES E RENAIIS DO ÁCIDO
ALFA-LIPÓICO EM RATOS COM HIPERTENSÃO RENOVASCULAR NO
MODELO DOIS-RINS-UM-CLIQUE (2R1C)**

FORTALEZA

2020

DARLYSON FERREIRA DE ALENCAR

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CARDIOVASCULARES E RENAIIS DO ÁCIDO
ALFA-LIPÓICO EM RATOS COM HIPERTENSÃO RENOVASCULAR NO
MODELO DOIS-RINS-UM-CLIQUE (2R1C)

Dissertação apresentada à
Coordenação do Programa de Pós-
Graduação em Ciências
Morfofuncionais da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal
do Ceará, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre
em Ciências Morfofuncionais. Área
de concentração: Morfofisiologia
Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Thyago Moreira
de Queiroz

Co-Orientador: Prof. Dr. Richard
Boarato David

FORTALEZA
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A353a Alencar, Darlyson Ferreira de.

Avaliação dos efeitos cardiovasculares e renais do ácido alfa-lipóico em ratos com hipertensão renovascular no modelo dois-rins-um-clipe (2r1c) / Darlyson Ferreira de Alencar. – 2020.

83 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, 2020.

Orientação: Prof. Dr. Thyago Moreira de Queiroz.

Coorientação: Prof. Dr. Richard Boarato David.

1. Ácido alfa-lipóico. 2. Antioxidante. 3. Pressão arterial. 4. Hipertensão renovascular.. 5. Reatividade vascular. I. Título.

CDD 611

DARLYSON FERREIRA DE ALENCAR

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CARDIOVASCULARES E RENAIIS DO ÁCIDO
ALFA-LIPÓICO EM RATOS COM HIPERTENSÃO RENOVASCULAR NO
MODELO DOIS-RINS-UM-CLIFE (2R1C)

Dissertação apresentada à
Coordenação do Programa de Pós-
Graduação em Ciências
Morfofuncionais da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal
do Ceará, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre
em Ciências Morfofuncionais. Área
de concentração: Morfofisiologia
Cardiovascular.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Thyago Moreira de Queiroz
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Richard Boarato David
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Roberta Jeane Bezerra Jorge
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Fabíola Fialho Furtado Gouvêa (Externa a Instituição)
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) apresentam-se como uma das principais causas de mortes no mundo, dentre elas destaca-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS). A fisiopatologia da hipertensão é um fator de risco para o desenvolvimento de lesão renal aguda, injúria tubular, alterações na microcirculação e disfunção endotelial. O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos cardiovasculares do ácido α -lipóico (AL) em ratos normotensos (SHAM) e hipertensos (2R1C), por meio de uma abordagem *in vivo* e *in vitro*, procurando elucidar os possíveis mecanismos implicados nestes efeitos. Foram utilizados ratos *Wistar* no modelo experimental de hipertensão dois-rins-um-clipe (2R1C) e em apenas 2 grupos foram tratados com AL por 14 dias, uma vez ao dia, na dose de 0,1ml/kg via gavagem. Os animais foram distribuídos em 4 grupos aleatoriamente: cirurgia SHAM (SHAM) n = 5, hipertenso 2R1C (2R1C) n = 6, cirurgia SHAM + ÁCIDO-LIPÓICO (SHAM/AL) n = 4 e hipertenso 2R1C + ÁCIDO-LIPÓICO (2R1C/AL) n = 5. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais / UFC sob o número de protocolo 2867020519. Foram os testes estatísticos *one-way* e *two-way* ANOVA, além de pós-teste de Tukey, com $p < 0,05$. Após a indução da hipertensão e tratamento com AL, foram realizados estudos de análise de ingestão de volume diário de água e peso da ração, volume urinário, proporção rim esquerdo/rim direito (Índice Renal), relações órgãos e peso corpóreo, reatividade vascular em aortas isoladas de ratos frente a agentes como a fenilefrina (PHE), acetilcolina (Ach) e nitroprussiato de sódio (NPS). Em paralelo aos estudos farmacológicos, realizaram-se análises histológicas e histomorfométricas de aorta, coração e rins e análise bioquímica através da uréia e creatinina urinária para estudo de lesão renal. A curva de eficiência máxima (E_{max}) apresentou uma redução frente à contração realizada por PHE em animais 2R1C-AL, demonstrando assim que o tratamento com AL foi capaz de promover uma redução no mecanismo de vasoconstrição observada nesses animais. Observou-se através da análise bioquímica da urina de 24h que o AL não alterou os níveis de ureia e creatinina. Os resultados de histologia demonstraram que o tratamento não foi significativamente estatístico em promover alterações histomorfológicas presentes sobre o lúmen da aorta e na razão adventícia/média. Concluiu-se

que o AL apresentou resposta no mecanismo contrátil nos animais 2R1C-AL no estudo de reatividade vascular, no entanto, esperou-se resposta no mecanismo de relaxamento nesse referido, no entanto, não se observou diferença em relação ao 2R1C. Verificou-se que não ocorreram alterações estatisticamente significativas nas análises bioquímicas e histomorfométricas com o tratamento ocasionado pelo processo de indução da hipertensão pré-estabelecido.

Palavras-chave: Ácido alfa-lipóico. Antioxidante. Pressão arterial. hipertensão renovascular. Reatividade vascular.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are one of the main causes of death in the world, among which systemic arterial hypertension (HAS) stands out. The pathophysiology of hypertension is a risk factor for the development of acute kidney injury, tubular injury, changes in microcirculation and endothelial dysfunction. The aim of this study was to investigate the cardiovascular effects of α -lipoic acid (LA) in normotensive (SHAM) and hypertensive (2R1C) rats, using an in vivo and in vitro approach, seeking to elucidate the possible mechanisms involved in these effects. Wistar rats were used in the two-kidney-one-clip (2R1C) hypertension experimental model and in only 2 groups were treated with AL for 14 days, once a day, at a dose of 0.1 ml / kg via gavage. The animals were divided into 4 groups randomly: SHAM surgery (SHAM) n = 5, hypertensive 2R1C (2R1C) n = 6, SHAM surgery + LIPOIC ACID (SHAM / AL) n = 4 and hypertensive 2R1C + LIPOIC ACID (2R1C / AL) n = 5. The project was approved by the Ethics Committee on the Use of Animals / UFC under protocol number 2867020519. It was the one-way and two-way ANOVA statistical tests, in addition to the Tukey post-test, with $p < 0.05$. After the induction of hypertension and treatment with LA, studies were carried out to analyze the intake of daily water volume and weight of the ration, urinary volume, left kidney / right kidney ratio (Renal Index), organ relationships and body weight, vascular reactivity in aortas isolated from rats against agents such as phenylephrine (PHE), acetylcholine (Ach) and sodium nitroprusside (SNP). In parallel to the pharmacological studies, histological and histomorphometric analyzes of the aorta, heart and kidneys and biochemical analysis using urea and urinary creatinine were performed to study kidney damage. The maximum efficiency curve (Emax) showed a reduction compared to the contraction performed by PHE in 2R1C-AL animals, thus demonstrating that the treatment with AL was able to promote a reduction in the vasoconstriction mechanism observed in these animals. It was observed through biochemical analysis of 24h urine that LA did not alter the levels of urea and creatinine. The histology results showed that the treatment was not significantly statistical in promoting histomorphological changes present over the aortic lumen and in the adventitial / mean ratio. It was concluded that the AL showed a response in the contractile

mechanism in animals 2R1C-AL in the study of vascular reactivity, however, a response in the relaxation mechanism was expected in that subject, however, there was no difference in relation to 2R1C. It was found that there were no statistically significant changes in biochemical and histomorphometric analyzes with the treatment caused by the pre-established hypertension induction process.

Keywords: Alpha-lipoic acid. Antioxidant. Blood pressure. renovascular hypertension. Vascular reactivity.