

## **Hidrolisado da Clara do Ovo protege artérias de resistência de ratos de danos causados pela hipertensão em modelo DOCA-sal**

Camila Teixeira Herrera, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiiana

Camila Rodrigues Moro, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiiana

Samia Hassan Husein Kanaan, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiiana

Pedro Henrique Dorneles Costa, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiiana

Edina da Luz Abreu, discente de pós-graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiiana

Giulia Alessandra Wiggers, docente, Universidade Federal do Pampa

[camilaherrera.aluno@unipampa.edu.br](mailto:camilaherrera.aluno@unipampa.edu.br)

A hipertensão arterial é uma doença crônica de alta incidência, de origem multifatorial, e relacionada diretamente a disfunção endotelial, desequilíbrio redox e aumento do processo inflamatório vascular. A hipertensão altera a função e estrutura dos vasos sanguíneos, em especial dos vasos de resistência como as artérias mesentéricas (MRA), que desempenham papel importante na manutenção e regulação da pressão arterial. O modelo DOCA-sal, caracterizado pela sobrecarga salina associada a uninefrectomia e injeção de mineralocorticoide desoxicorticosterona, mimetiza a hipertensão secundária severa, sendo dependente de volume. Neste contexto, estratégias terapêuticas dietéticas, tem se destacado como alternativas para prevenção ou tratamento da hipertensão. Assim, o hidrolisado de clara de ovo (HCO), um alimento funcional, com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anti-hipertensivas, pela ação de seus peptídeos bioativos, destaca-se como uma alternativa não-farmacológica de baixo-custo e segura para auxiliar no tratamento da hipertensão. Por isso, investigamos os efeitos e os mecanismos envolvidos da suplementação com o HCO em artérias mesentéricas de resistência (MRA) de ratos DOCA-sal. Para tal, foram utilizados ratos machos *Wistar* de 7 semanas ( $\pm 250$  g), divididos em: a) SHAM (uninefrectomia + água destilada, via gavagem); b) SHAM+HCO (uninefrectomia + HCO 1 g/ kg /dia, via gavagem); c) DOCA (uninefrectomia + acetato de desoxicorticosterona (1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> semanas, com 20, 12 e 6 mg/Kg respectivamente); d) DOCA+HCO (HCO 1 g/ kg /dia, via gavagem da 4<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> sem). Os animais DOCA e DOCA+HCO receberam água suplementada com NaCl (1%) + KCl (0,2%). A reatividade vascular em artéria mesentérica foi avaliada utilizando o terceiro ramo (2 mm) em miógrafo de arame, na presença e ausência de endotélio, em curvas de concentração-resposta a acetilcolina (ACh) e nitroprussiato de sódio (NPS) e investigadas as vias envolvidas com incubação de superóxido dismutase (SOD), o scavenger de ânion superóxido mitocondrial (MitoTempo) e o inibidor de NF-kB (BAY 117082). Ainda, avaliados biomarcadores de estresse oxidativo, peroxidação lipídica (TBARS), níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) e capacidade antioxidante total (FRAP). E os níveis *in situ* de ânion superóxido

utilizando a sonda dihidroetídeo (DHE) na ausência e presença de MitoTempo. A imunofluorescência para NOX-1, e-NOS, NF-kB e TNF- $\alpha$  em MRA também foi avaliada e expressa em unidades de fluorescência (UF). Os resultados estão expressos em média  $\pm$  EPM, comparados por ANOVA de duas vias com significância de  $p < 0,05$  (CEUA/Unipampa 003/2020). O tratamento com o HCO aumentou a resposta a ACh (R<sub>máx</sub> – em % de pré-contracção a NE: SHAM:  $75,4 \pm 3,6$ ; SHAM+HCO:  $72,7 \pm 2,9$ ; DOCA:  $48,0^* \pm 5,8$  e DOCA+HCO:  $69,7 \pm 2,4^{*#}$  -  $^*$ vs SHAM e  $^{\#}$ vs DOCA). O relaxamento independente do endotélio não diferiu entre os grupos experimentais. A participação do endotélio na resposta a ACh prejudicada pela hipertensão DOCA-sal foi parcialmente restaurada pelo o tratamento com o HCO. Essa melhora vascular foi relacionada à diminuição de ROS oriundos das mitocôndrias e da NAD(P)H oxidase. Além disso, a detecção *in situ* de ROS demonstrou que os níveis de ânion superóxido estavam aumentados nos anéis DOCA (UF:  $1,59 \pm 0,14$ ), enquanto, o co-tratamento com HCO, foi capaz de melhorar esse aumento DOCA+HCO (UF:  $1,09 \pm 0,03$ ). Em anéis pré-incubados com o MitoTempo a intensidade de fluorescência foi melhorada enquanto nos anéis co-tratados não houve diferença (DOCA:  $0,95^* \pm 0,02$ ; DOCA+HCO:  $1,27 \pm 0,10$ ). Adicionalmente os níveis de NOX-1 foram aumentados em animais DOCA, enquanto, o HCO reduziu este aumento (SHAM:  $0,59 \pm 0,07$ ; SHAM+HCO:  $1,42 \pm 0,25$ ; DOCA:  $4,48 \pm 0,65^*$ ; DOCA+HCO:  $0,94 \pm 0,15^{*#}$  UF). O papel inflamatório foi evidenciado pelos níveis elevados dos marcadores NF-kB e TNF- $\alpha$  em segmentos de animais DOCA, os mesmos foram reduzidos pelo co-tratamento com HCO. No mesmo sentido, a incubação com BAY, melhorou o relaxamento induzido por ACh do grupo DOCA quando comparado ao grupo SHAM. O co-tratamento com HCO restaurou os parâmetros aumentados pelo tratamento com DOCA de peroxidação lipídica e de níveis de ROS em MRA. Não houve alteração nos ensaios de FRAP. Adicionalmente, quando investigado o envolvimento da via do óxido nítrico (NO) nos segmentos MRA, foi observado uma maior redução na expressão de e-NOS do grupo DOCA comparados ao SHAM, e novamente o tratamento com o HCO preservou a níveis de animais SHAM. Desta maneira, concluímos que o co-tratamento com HCO em animais hipertensos DOCA-sal, melhorou a função endotelial, os níveis de e-NOS, preveniu a produção de ROS, a ativação de NFkB e os níveis pro-inflamatórios de TNF- $\alpha$  em MRA. Este HCO pode ser considerado um alimento funcional de uso adjuvante e alternativo no tratamento das disfunções vasculares promovidas pela hipertensão grave.

**Agradecimentos:** CNPq, CAPES, FAPERGS, UNIPAMPA, ICB-USP e CIAL-CSIC

**Palavras-chave:** Hidrolisado da clara do ovo; DOCA-sal; estresse oxidativo; mitocôndrias.