

Síntese e Avaliação de Nitróxidos no Tratamento Crônico da Hipertensão Renovascular

Douglas V. Q. Nunes^{1,2} (IC), Dayane T. Ognibene² (PQ), Angela C. Resende,² (PQ), Cristiane A. Costa² (PQ), Anna C. Cunha³ (PQ), Vitor F. Ferreira³ (PQ), **Alessandro K. Jordão^{1*}** (PQ)

E-mail: akjordao@gmail.com

¹Laboratório de Síntese Orgânica Aplicada às Ciências da Saúde, Centro Universitário Estadual da Zona Oeste - UEZO, 20770-130, Rio de Janeiro, RJ

²Laboratório de Farmacologia Cardiovascular e Plantas Medicinais, Departamento de Farmacologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ, 20551-030, Rio de Janeiro, RJ

³Instituto de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Campus do Valonguinho, Universidade Federal Fluminense – UFF, 24020-141, Niterói, RJ

Palavras Chave: Tempol, Nitróxidos, Hipertensão Renovascular

Abstract

Synthesis and Nitroxides Assessment in Chronic Treatment of Renovascular Hypertension. The study evaluated the effect of nitroxides on hemodynamic factors and oxidative stress model of renovascular hypertension.

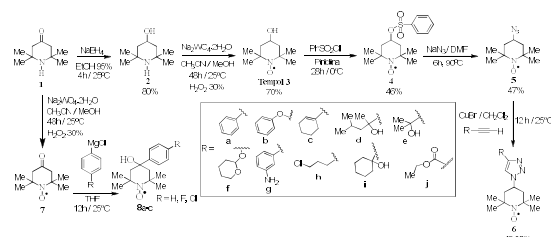
Introdução

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença com imensas repercussões sociais devido a sua alta morbidade e mortalidade. A relação entre estresse oxidativo, desencadeado pelo desequilíbrio entre a formação e a remoção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e o aumento da pressão arterial, tem sido demonstrada em muitos modelos de hipertensão experimental, inclusive no modelo de hipertensão renovascular 2 Rins, 1 Clip. Antioxidantes enzimáticos ou não-enzimáticos representam uma estratégia interessante de proteção contra o estresse oxidativo e, conseqüentemente, de prevenção ou tratamento do fenótipo hipertensivo. Neste contexto, os antioxidantes como o Tempol (3) e análogos de nitróxidos podem ser investigados para fins de uso terapêutico no modelo de hipertensão renovascular.^{1,2}

Resultados e Discussão

O nitróxido Tempol (3) e seus novos derivados **6a-j** e **8a-c**, contendo na posição C-4 do anel 2,2,6,6-tetrametilpiperidil-1-oxi os correspondentes grupamentos hetero e homoaromáticos, foram obtidos em rendimentos que variaram de razoáveis a bons, conforme ilustrado no Esquema 1.

O estudo farmacológico de 3 consistiu em duas etapas: i) avaliar o efeito vasodilatador direto do Tempol (3) em leito arterial mesentérico (LAM) de ratos Wistar (Etapa 1); e ii) (2) avaliar o efeito do tratamento crônico com Tempol (3) (17mmol/Kg/dia durante 5 semanas) em modelo de hipertensão renovascular 2rins, 1clip (2R,1C) (Etapa 2).



Esquema 1. Síntese do Tempol (3) e de análogos relacionados **6a-j** e **8a-c**

Etapa 1: Injeções *in bolus* do Tempol (3) promoveram respostas vasodilatadoras que foram dependentes da dose (10-300µmol) em LAM de ratos Wistar. A vasodilatação observada foi expressa como % de queda da resposta pressora induzida pela norepinefrina. Os resultados estão listados a seguir: 10µmol = 20±1,7%; 30µmol = 37±3,3%; 60µmol = 51±5,0%; 100µmol = 68±4,7% e 300µmol = 93±2,9%.

Etapa 2: O tratamento crônico com Tempol (3) preveniu o desenvolvimento da hipertensão no modelo 2R,1C. A pressão arterial sistólica (mmHg) dos grupos no final do tratamento foi: 2R1C: 199±13; 2R1C+Tempol: 150±7; Controle: 129±5,1; Controle+Tempol: 116±5,1 (n=8-9).

Conclusões

Os dados obtidos até o momento demonstram que o efeito anti-hipertensivo do Tempol (3) pode estar associado, pelo menos em parte, ao seu efeito vasodilatador direto.

Agradecimentos

FAPERJ – Processo nº E-26/111.781/2013

¹ Touyz, R. M. *Hypertension* **2004**, *44*, 248

² McIntyre, M.; Bohr, D. F.; Dominiczak, A. F. *Hypertension* **1999**, *34*, 539