

ADMINISTRAÇÃO ORAL DO PTEROSTILBENO COMPLEXADO À CICLODEXTRINA PREVINE HIPERTROFIA E REDUZ O ESTRESSE OXIDATIVO NO VENTRÍCULO DIREITO DE RATOS COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

Denise Santos Lacerda^{1,2}, Patrick Turk¹, Cristina Carraro¹, Alexandre Hickmann¹, Rayane Teixeira¹, Sara Elis Bianchi³, Vanessa Pittol³, Adriane Beló Klein¹, Valquiria Link Bassani³, Alex Sander da Rosa Araujo^{1,2}

¹Laboratório de Fisiologia Cardiovascular– Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

²Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica; Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

³Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

Introdução: A hipertensão arterial pulmonar (HAP) induz hipertrofia do ventrículo direito (VD), e progressão à insuficiência cardíaca direita (ICD), eventos relacionados ao estresse oxidativo. O pterostilbeno apresenta potencial antioxidante, porém seus efeitos pela via oral podem ser limitados por sua baixa hidrossolubilidade. A complexação com ciclodextrinas pode aumentar a solubilidade aquosa deste composto. **Objetivos:** Promover a complexação do pterostilbeno com hidroxipropil- β -ciclodextrina (PTS:HP β CD), e avaliar seu efeito sobre a hipertrofia e parâmetros oxidativos no VD de ratos com ICD. **Materiais e Métodos:** O complexo PTS:HP β CD foi liofilizado e caracterizado por calorimetria diferencial (DSC), infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN-¹H). A HAP foi induzida pela administração de monocrotalina (60mg/kg), via intraperitoneal em ratos Wistar. Após 7 dias, os animais receberam veículo (HP β CD; CTR0 e MCT0) ou complexo PTS:HP β CD, nas doses de 25, 50 ou 100 mg/kg/dia, via gavagem durante 14 dias. O VD foi utilizado para determinar a concentração de ânion superóxido (O₂⁻) e atividade das enzimas SOD, CAT e GPX. Os dados foram analisados por ANOVA-2-vias + Tukey. Nível de significância $P < 0,05$. **Resultados:** Houve o desaparecimento do pico endotérmico no DSC e bandas do IV correspondentes ao pterostilbeno. O RMN-¹H mostrou interações entre o pterostilbeno e HP β CD. Os resultados *in vivo*, mostraram hipertrofia do VD, aumento na atividade da SOD, redução na atividade da CAT e GPx nos animais MCT. O complexo PTS: HP β CD (dose 100mg/kg) reduziu a concentração de O₂⁻ e aumentou a atividade da SOD e GPx, enquanto que a atividade da CAT foi reduzida pelas três doses testadas. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a metodologia de complexação foi efetiva. Ainda, a administração oral do

complexo PTS:HP β CD atenua a hipertrofia cardíaca, reduz O₂^{•-} e modula a atividade de enzimas antioxidantes em ratos ICD. Estes efeitos podem estar relacionados ao incremento de hidrossolubilidade oral do pterostilbeno e ao seu potencial antioxidante.

Aprovação Comitê de Ética (CEUA-UFRGS): 28218

Apoio financeiro: UFRGS, FAPERGS e CNPq

ORAL ADMINISTRATION OF PTEROSTILBENE COMPLEXED WITH CYCLODEXTRIN PREVENTS HYPERTROPHY AND REDUCES THE OXIDATIVE STRESS IN THE RIGHT VENTRICLE OF RATS WITH PULMONARY HYPERTENSION

Denise Santos Lacerda^{1,2}, Patrick Turk¹, Cristina Carraro¹, Alexandre Hickmann¹, Rayane Teixeira¹, Sara Elis Bianchi³, Vanessa Pittol³, Adriane Beló Klein¹, Valquiria Link Bassani³, Alex Sander da Rosa Araujo^{1,2}

¹Laboratório de Fisiologia Cardiovascular– Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

²Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica; Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

³Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) induces right ventricular hypertrophy (RVH), and progression to right heart failure (RHF), events related to oxidative stress. Pterostilbene has antioxidant potential, but its effects through the oral route may be limited by its low water solubility. Complexation with cyclodextrins may increase the aqueous solubility of this compound. **Aim:** To promote the complexation of pterostilbene with hydroxypropyl- β -cyclodextrin (PTS:HP β CD) and evaluate its effect on hypertrophy and oxidative parameters in the right ventricle (RV) of rats with RHF. **Material and Methods:** PTS:HP β CD was prepared by lyophilization and characterized by differential scanning calorimetry (DSC), infrared (IR) and nuclear magnetic resonance (NMR-¹H). PAH was induced by administering monocrotaline (60mg / kg) intraperitoneally in rats. After 7 days, animals received vehicle (HP β CD; CTR0 and MCT0) or PTS:HP β CD at doses of 25, 50 or 100 mg / kg / day by gavage for 14 days. RV was used to determine the concentration of superoxide anion (O₂⁻) and the activity of the enzymes SOD, CAT and GPx. Statistical analysis by 2-way-ANOVA followed by Tukey's test. Significance level of P <0.05. **Results:** There was the disappearance of the endothermic peak in the DSC and bands IV correspondents to Pterostilbene. NMR-¹H showed interactions between pterostilbene and HP β CD. The results *in vivo* showed RV hypertrophy, increase in SOD activity and reduction in the activity of CAT and GPx in MCT animals. PTS:HP β CD (100 mg/kg) reduced the concentration of O₂⁻ and increased the activity of SOD and GPx, while the CAT activity was reduced by the three doses tested. **Conclusion:** The results suggest that the complexing method was effective. Furthermore, oral administration of PTS:HP β CD attenuates cardiac

hypertrophy, reduces $O_2^{\cdot-}$ and modulates the activity of antioxidant enzymes in rats with RHF. These effects may be related to increased oral water solubility of pterostilbene and to its antioxidant potential.

Ethical committee approval (CEUA-UFRGS): 28218.

Financial support: UFRGS, FAPERGS and CNPq