

Efeitos da Suplementação com Creatina na Lesão de Isquemia e Reperfusão Após Transplante Pulmonar Unilateral em Ratos

FRANCINE MARIA DE ALMEIDA

Orientador: Dr. Rogerio Pazetti
Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular

RESUMO

Almeida FM. *Efeitos da suplementação com creatina na lesão de isquemia e reperfusão após transplante pulmonar unilateral em ratos [tese]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.*

A lesão de isquemia e reperfusão (IR) é um evento que pode elevar o risco de morte após o transplante pulmonar, por ativar o sistema imune inato a induzir a inflamação. Em situação de isquemia, a oferta de oxigênio se encontra abaixo das necessidades metabólicas, resultando na depleção das reservas celulares de ATP e no aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs). Adicionalmente, a IR desencadeia um processo inflamatório intenso, caracterizado principalmente pela presença de neutrófilos e macrófagos ativados, os quais liberam inúmeros mediadores inflamatórios, perpetuando a inflamação. Nossa hipótese inicial era que a suplementação com creatina (Cr) poderia atenuar a lesão de IR pelo aumento dos níveis de fosfocreatina (PCr) nas células, o que facilitaria a formação de adenosina trifosfato (ATP), promovendo a manutenção dos níveis de Ca^{2+} intracelular, desestimulando assim a formação de EROs e, conseqüentemente, diminuindo o processo inflamatório. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o papel da suplementação com creatina na atenuação da lesão de IR em ratos submetidos ao transplante pulmonar, segundo aspectos inflamatórios, estruturais e funcionais do tecido pulmonar. Foram utilizados 64 ratos machos da raça Sprague Dawley distribuídos em quatro grupos: A90, controle/água + 90 minutos de isquemia; Cr90, creatina + 90 minutos de isquemia; A180, controle/água + 180 minutos de isquemia; Cr180, creatina + 180 minutos de isquemia. Os

animais doadores receberam creatina (0,5g/kg/dia) diariamente durante cinco dias antes do transplante pulmonar. Os animais do grupo controle receberam apenas o veiculo. Após a extração, os pulmões permaneceram em isquemia fria por 90 ou 180 minutos sendo, a seguir, implantados e reperfundidos por 120 minutos. Ao final da reperfusão, foram coletados os dados de mecânica respiratória, além de amostras de ar exalado, sangue arterial e periférico, lavado broncoalveolar e tecido pulmonar. Os parâmetros avaliados foram: resistência das vias aéreas, resistência e elastância do tecido pulmonar, óxido nítrico exalado, pressão parcial de oxigênio e de dióxido de carbono, creatinina sérica, células inflamatórias, índice de edema, PCNA, Caspase-3, TLR 4 e 7, IL1-beta, IL6, TNF-alfa, IL10 e CINC1. Os animais tratados com creatina apresentaram melhora da mecânica pulmonar, dos níveis de creatinina sérica, da gasometria arterial, além da diminuição da fração exalada de óxido nítrico e da inflamação verificada no sangue periférico, no lavado broncoalveolar e no parênquima pulmonar. Estes animais também apresentaram diminuição da proliferação e da apoptose de células inflamatórias, de TLR4, dos níveis de IL6 e CINC1, além de aumento de IL10. Concluímos que o pretratamento com creatina tem efeito protetor na lesão de IR após transplante pulmonar unilateral em ratos.

Descritores: transplante de pulmão; lesão de isquemia e reperfusão; creatina/metabolismo; inflamação; respiração artificial; antioxidantes; ratos Sprague-Dawley.