

# Efeitos da Associação de Quimioterápicos na Regressão de Placa Aterosclerótica e no Perfil de Marcadores Inflamatórios em Coelhos

FERNANDO LUIZ TORRES GOMES

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Junior  
Programa de Cardiologia

## RESUMO

**Gomes FLT.** *Efeitos da associação de quimioterápicos na regressão de placa aterosclerótica e no perfil de marcadores inflamatórios em coelhos. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.*

A aterosclerose é considerada, hoje, doença inflamatória e com intensa proliferação celular, daí o racional de se usar medicamentos antiproliferativos e com ação anti-inflamatória como o paclitaxel (PTX) e o metotrexato (MTX) no tratamento dessa condição. A nanoemulsão lipídica (LDE), de composição semelhante à da lipoproteína de baixa densidade (LDL), se liga a receptores de LDL após sua injeção endovenosa na corrente sanguínea. Como tais receptores estão superexpressos em células com altas taxas de proliferação, como ocorre no câncer e na aterosclerose, a LDE pode ser usada como veículo para direcionar agentes antiproliferativos a essas células, aumentando a sua eficácia e diminuindo a toxicidade. O paclitaxel é um quimioterápico com ação antiproliferativa usado em vários tipos de câncer e recobrimo stents farmacológicos, trabalhos anteriores, usando coelhos submetidos a uma dieta aterogênica, nos animais tratados com LDE-PTX houve redução de 60% da área lesionada. O metotrexato, além de ser usado em vários esquemas quimioterápicos, possui, também, ação anti-inflamatória, sendo usado em doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide. Em outro estudo envolvendo, coelhos hipercolesterolêmicos, o uso de MTX comercial por 4 semanas demonstrou uma redução de 75% na área de placa aterosclerótica. Esse estudo tem por objetivo avaliar macroscopicamente a eficácia das terapias quimioterápicas

combinada, composta de PTX-LDE com MTX-LDE, e monoterapia, apenas com PTX-LDE, na regressão da aterosclerose experimental. No presente trabalho, vinte e oito coelhos machos da raça New Zealand receberam dieta rica em colesterol a 1% durante 8 semanas. Depois desse período, foram divididos em quatro grupos: grupo CONTROLE, que foi sacrificado e as aortas fixadas para análise posterior, grupo DIETA, que apenas teve a ração enriquecida com colesterol a 1% suspensa, PTX, que recebeu tratamento com injeções endovenosas semanais de LDE-paclitaxel na dose de 4 mg/kg por 8 semanas, e PTX+MTX, que recebeu LDE-paclitaxel e LDE-metotrexato na dose de 4 mg/kg/semana por 8 semanas. Foram avaliados perfil hematológico, lipídico, bioquímico, ponderal e o consumo de ração. Após a eutanásia, foram medidas as lesões ateroscleróticas macroscópicas nas aortas dos coelhos. Em seguida, o arco aórtico foi analisado por morfometria e por imuno-histoquímica. Os marcadores inflamatórios foram analisados no plasma, por ELISA e por meio de expressão gênica por Qrt-pcr. Observou-se que não houve diferença no perfil ponderal e no consumo de ração entre os grupos de estudo. Não houve toxicidade hematológica, hepática e renal relacionada ao tratamento. No perfil lipídico, ao final do estudo, as concentrações de colesterol total, não HDL-C e triglicerídeos aumentaram significativamente em todos os grupos. Houve uma marcante regressão na área de placa aterosclerótica nos coelhos tratados com LDE-paclitaxel, da ordem de 64% e mais marcante no grupo LDE-metotrexato de 71%, quando comparados ao grupo CONTROLE. Na comparação com o grupo DIETA, houve, também, regressão, de 49% nos coelhos do grupo PTX e de 59% no grupo PTX+MTX. O tratamento quimioterápico também mostrou ação antiaterosclerótica nos outros parâmetros avaliados, destacando a intensa redução na relação íntima-média das aortas, na expressão proteica de MMP-9 e da redução na expressão gênica de TNF- $\alpha$  em relação ao grupo DIETA. Portanto, o tratamento quimioterápico com PTX e MTX associado à LDE possui potencial para uso clínico em pacientes com doença aterosclerótica, sendo muito eficaz e com boa tolerabilidade.

**Descritores:** *Aterosclerose; Nanopartículas; Inflamação Vascular; Paclitaxel; Metotrexato; Hipercolesterolemia; Coelhos.*