

Uso de Nanoemulsões Lipídicas como Veículos de Paclitaxel e de Metotrexato no Tratamento da Doença Vascular do Coração Transplantado em Coelhos

LUCAS REGATIERI BARBIERI

Orientador: Prof. Dr. Noedir Antonio Groppo Stolf
Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular

RESUMO

Barbieri LR. *Uso de nanoemulsões lipídicas como veículos de paclitaxel e de metotrexato no tratamento da doença vascular do coração transplantado em coelhos [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.*

Introdução: A doença vascular do coração transplantado, consiste em um processo inflamatório proliferativo que compromete o sucesso a longo prazo do transplante cardíaco e não há prevenção ou tratamentos efetivos. Uma nanoemulsão lipídica (LDE) pode carregar agentes quimioterápicos na circulação e concentrá-los nos enxertos cardíacos dos coelhos. O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do paclitaxel combinado a LDE; do metotrexate combinado ao LDE e a associação de ambos quimioterápicos ao LDE nos corações transplantados. **Método:** 28 coelhos alimentados com dieta com teor de 0,5% de colesterol e submetidos a transplante cardíaco heterotópico foram tratados com ciclosporina (dose 10 mg/kg/ dia por via oral) e alocados em 4 grupos de 7 animais. Um grupo recebeu a associação de Metotrexate e LDE endovenosa (4 mg/kg/semana); segundo grupo recebeu por via endovenosa a combinação de Paclitaxel e LDE; o terceiro grupo recebeu a associação de LDE com metotrexate e paclitaxel; grupo controle que recebeu somente solução salina intravenosa. Os animais foram sacrificados 6 semanas após o procedimento. Foram realizadas análises da morfologia, histologia, imunohistoquímica e análise da expressão gênica do enxerto e dos corações nativos. **Resultado:** Em comparação com o grupo controle, coelhos transplantados e tratados com paclitaxel associado ao LDE apresentaram redução em 50% de estenose em artérias coronárias. Já nos

grupos que usaram metotrexate associado a LDE ou paclitaxel combinado com metotrexate e associado a LDE, houve redução em 18% da estenose coronariana em relação ao grupo controle, mas a diferença não apresentou significância estatística. Nos três grupos tratados, houve redução do infiltrado macrofágico. No grupo que recebeu metotrexate associado a LDE, a expressão gênica de fatores pró-inflamatórios (TNF-alfa; MCP1; IL 18; VCAM-1 e MMP-12) foi reduzida drasticamente; enquanto a expressão de agentes anti-inflamatórios (IL 10 por exemplo) aumentou. Nos outros dois grupos (LDE+paclitaxel e LDE+paclitaxel e metotrexate) não houve influência consistente na expressão de genes pró e anti-inflamatórios.

Conclusão: A associação paclitaxel e LDE promoveu melhora importante na vasculopatia dos enxertos. A associação metotrexate e LDE e a metotrexate mais paclitaxel e LDE reduziram a estenose de coronárias porém sem significância estatística. O infiltrado macrofagocítico foi reduzido nos três grupos tratados. Tais resultados podem servir de ponte para novos ensaios clínicos.

Descritores: transplante de coração; doenças vasculares; imunossupressão; rejeição de enxerto; nanopartículas; metotrexato; paclitaxel; colesterol; coelhos.