

Avaliação da Apoptose e Neoangiogênese Miocárdica no Treinamento Ventricular de Cabritos Jovens Submetidos à Sobrecarga de Pressão Contínua Versus Intermitente

EDUARDO AUGUSTO VICTOR ROCHA

Orientador: Prof. Dr. Renato Samy Assad

Área de concentração: Cirurgia Torácica e Cardiovascular

RESUMO

ROCHA EAV. *Avaliação da Apoptose e Neoangiogênese Miocárdica no Treinamento Ventricular de Cabritos Jovens Submetidos à Sobrecarga de Pressão Contínua Versus Intermitente. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.*

Introdução: A correção anatômica da transposição das grandes artérias após o período neonatal demanda a preparação prévia do ventrículo subpulmonar, com bandagem do tronco pulmonar, para induzir a hipertrofia ventricular. Estudos experimentais prévios demonstraram que a sobrecarga sistólica intermitente determina uma hipertrofia ventricular mais eficiente, em relação à bandagem convencional (fixa) do tronco pulmonar. Os mecanismos adaptativos envolvidos no retreinamento do ventrículo subpulmonar ainda não estão completamente estabelecidos, pois se sabe que, além da hipertrofia e hiperplasia das células contráteis, também células do interstício e vasos sofrem alterações fenotípicas. Permanece indefinida a taxa ideal de incremento, tanto da matriz extracelular quanto da vascularização do miocárdio na situação do retreinamento ventricular, para suportar a resistência sistêmica. **Metodologia:** Foram utilizados 21 cabritos hípidos, com idade de 30 a 60 dias e pesos comparáveis, divididos em três grupos: Controle (n = 7, sem sobrecarga sistólica), Contínuo (n = 7, sobrecarga sistólica contínua do VD), Intermitente (n = 7, 12 horas/dia de sobrecarga sistólica intermitente do VD). A sobrecarga sistólica do VD foi mantida por 96 horas no grupo Contínuo e por quatro períodos de 12 horas, alternados com 12 horas de descanso, no grupo intermitente. Os animais do

grupo Controle foram submetidos ao implante do dispositivo de bandagem, o qual foi mantido desinsuflado. As medidas hemodinâmicas foram tomadas diariamente, antes e após o ajuste da sobrecarga sistólica. Avaliações ecocardiográficas foram realizadas no pré-operatório e no final do protocolo de estudo. Após 96 horas de estudo, os animais foram mortos para avaliação dos parâmetros morfológicos (peso e conteúdo de água das massas cardíacas e análise imuno-histoquímica da apoptose e da expressão do VEGF). **Resultados:** Ao final do protocolo, o ecocardiograma revelou uma diferença significativa da espessura do VD no grupo Intermitente (+129,2%), quando comparado ao grupo Contínuo (+58,2%; $p < 0,001$) e de ambos os grupos de estudo quando comparados ao grupo Controle ($p < 0,001$). Sob a análise morfológica, ambos os grupos de estudo apresentaram ganho de magnitude semelhante nas massas do VD (Intermitente: +115,8%; Contínuo: +90,8%; $p < 0,0001$) e do septo (Intermitente: +55,8%; Contínuo: +45,4%; $p < 0,047$), em relação ao grupo Controle, apesar do menor tempo de sobrecarga pressórica no grupo Intermitente. O protocolo de sobrecarga sistólica do VD não influenciou a massa muscular do VE. Houve um discreto aumento do conteúdo de água do VD (Contínuo: +3,5%, Intermitente: +4,6%) e do septo (ambos os grupos de estudo: +3,5%) em relação ao grupo Controle ($p < 0,002$). A expressão do VEGF foi maior no VD do grupo Intermitente ($2,89\% \pm 0,41\%$; $p = 0,005$) em relação ao VD dos demais grupos (Controle: $1,43\% \pm 0,18\%$; Contínuo: $1,80\% \pm 0,19\%$). A expressão desta molécula no miocárdio do VD do grupo Intermitente foi também maior que o do VE e septo dentro do mesmo grupo ($p < 0,050$). Não houve diferença na expressão do VEGF das demais massas cardíacas (VE: $p > 0,252$; Septo: $p > 0,740$). Em relação à apoptose, não foram observadas diferenças significativas no miocárdio do VD dos três grupos (Caspase: $p = 0,784$; TUNEL: $p = 0,374$). **Conclusão:** Ambos os grupos de estudo desenvolveram hipertrofia miocárdica do VD, não acompanhada de edema miocárdico importante ou apoptose. No entanto, a sobrecarga sistólica intermitente promoveu maior expressão do VEGF no miocárdio do VD. Esta associação entre sinalização de proliferação vascular e hipertrofia tem implicações importantes quando se objetiva preparar um ventrículo para suportar pressões sistêmicas, uma vez que o desejável é que a proliferação vascular

ocorra de forma sustentada, permitindo uma hipertrofia do VD mais eficiente.

Descritores: cabras; transposição dos grandes vasos; hipertrofia ventricular direita; hipertrofia ventricular esquerda; apoptose; fator A de crescimento do endotélio vascular/metabolismo; DNA nucleotidilexotransferase; caspases; indutores da angiogênese; moduladores da angiogênese; neovascularização fisiológica.