

Papel da Eritropoetina na Atenuação da Fibrose Miocárdica

FERNANDA GALLINARO PESSOA

Orientador: Prof. Dr. Felix José Alvarez Ramires
Programa de: Cardiologia

Resumo

Pessoa FG. *Papel da eritropoetina na atenuação da fibrose miocárdica [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.*

Introdução: No processo de remodelamento miocárdico ocorre hipertrofia de miócitos e deposição exacerbada de colágeno no interstício, promovendo alteração na geometria e na função do coração. A eritropoetina (EPO) tem sido amplamente estudada nesse cenário, pois exerce efeitos cardioprotetores. **Objetivo:** Avaliar o papel da EPO na atenuação do remodelamento estrutural, geométrico e funcional do coração, em modelo experimental de infarto do miocárdio. **Materiais e Métodos:** Estudados 60 ratos Wistar machos divididos em 4 grupos (Controle; Controle+EPO; Infartado; Infartado+EPO). A fração do volume de colágeno intersticial do ventrículo esquerdo (FVCI-VE) e do ventrículo direito (FVCI-VD) foi determinada em cortes histológicos, corados com picosirus red utilizando-se o programa QWIN Image Processing and Analysis Software (Leica Microsystems Cambridge Ltd.). Essas mesmas lâminas e o software foram utilizados para a medida do tamanho da área de infarto. A análise anatômica e funcional foi realizada por ecocardiograma, avaliando-se a fração de encurtamento do VE (FE) e o diâmetro diastólico do VE (DDVE). Para o estresse oxidativo, dois kits comerciais foram utilizados na determinação da glutathiona e do ADMA. A sobrecarga ventricular, apoptose e inflamação foram realizadas por PCR, em tempo real. Na avaliação da angiogênese, utilizamos a técnica de imunohistoquímica. A análise hematológica foi realizada por exames laboratoriais para dosagem de hemoglobina e hematócrito. **Resultados:** A FVCI-VE (%) foi maior nos grupos infartados em relação aos grupos controles ($p < 0,001$), e atenuada

pela EPO ($p < 0,001$, IAM vs IAM+EPO) (CT = $0,76 \pm 0,21$; CT+EPO = $0,63 \pm 0,15$; IAM+EPO = $1,43 \pm 0,92$; IAM = $3,47 \pm 2,5$). A FVCI-VD (%) também foi maior nos infartados em relação aos grupos controles (CT = $0,60 \pm 0,2$; CT+EPO = $0,83 \pm 0,3$; IAM+EPO = $1,01 \pm 0,55$; IAM = $1,60 \pm 1,15$) ($p < 0,001$), mas sem diferença estatística quando comparados os grupos IAM vs IAM+EPO. A EPO não influenciou o tamanho do IAM. Os grupos infartados tiveram piora na fração de encurtamento em relação aos controles (CT = $45,65\% \pm 6,4$; CT+EPO = $40,81\% \pm 4,44$; IAM+EPO = $17,32\% \pm 6,01$ e IAM = $20,11\% \pm 9,49$) ($p < 0,001$), mas sem proteção da EPO. Os grupos infartados também tiveram maior dilatação do VE ($p < 0,001$) (CT = $0,73 \pm 0,06$; CT+EPO = $0,74 \pm 0,05$; IAM+EPO = $0,81 \pm 0,09$; IAM = $0,87 \pm 0,11$) sem atenuação da EPO. Os marcadores de estresse oxidativo, ADMA e glutatona, não evidenciaram ação da EPO nessa via. No que se refere à sobrecarga ventricular, o gene BNP apresentou maior expressão nos grupos infartados, em relação aos controles, porém não foi atenuado pela EPO ($p = 0,103$). Com relação à apoptose, os genes Bcl-2 e p53 mostraram-se mais expressos nos grupos infartados em comparação aos controles ($p < 0,05$), mas o Bcl-2 não foi ativado e nem o p53 inibido pela EPO. Os genes estudados na avaliação da inflamação foram TNF- α , TGF- β 1 e Ccr-5, também não demonstraram efeito anti-inflamatório da EPO. A semiquantificação da angiogênese pela marcação do VEGF também não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,95$). A análise da hemoglobina e do hematócrito apresentou diferença significativa em relação aos grupos tratados ou não com EPO ($p = 0,003$ e $p = 0,001$), respectivamente. **Conclusões:** EPO atenuou significativamente o acúmulo de colágeno intersticial, mas não protegeu o coração quanto à dilatação, à disfunção e à sobrecarga ventricular neste modelo. Na fase crônica do infarto, avaliada neste estudo, a EPO não modulou as vias da apoptose, estresse oxidativo e inflamação.

Auxílio FAPESP: 2010/06834-2

Descritores: 1.Eritropoetina; 2.Fibrose; 3.Remodelação ventricular; 4.Infarto do miocárdio; 5.Ratos wistar; 6.Inflamação; 7.Estresse oxidativo