

Uso de Carmustina Associada a Nanoemulsões Ricas em Colesterol (LDE) Para Tratamento da Aterosclerose Induzida em Coelhos

ELAINE NUNES DAMINELLI

Orientador: Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão
Programa de Cardiologia

RESUMO

DAMINELLI, E. N. *Uso de carmustina associada a nanoemulsões ricas em colesterol (LDE) para tratamento da aterosclerose induzida em coelhos. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.*

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica e proliferativa que tem início quando fatores de risco alteram o endotélio vascular. As partículas da nanoemulsão lipídica LDE concentram-se em sítios inflamatórios e de intensa proliferação celular, como acontece nas lesões ateroscleróticas. A carmustina, um fármaco antiproliferativo usado na quimioterapia do câncer, não foi ainda explorada no tratamento da aterosclerose. Em trabalhos anteriores, mostrou-se que a associação com a LDE reduz drasticamente a toxicidade da carmustina, o que já foi demonstrado em pacientes com câncer avançado. O propósito do estudo é avaliar se a carmustina associada à LDE pode promover o efeito antiproliferativo nas lesões ateroscleróticas induzidas em coelhos. No presente trabalho, dezoito coelhos machos da raça New Zealand, receberam dieta rica em colesterol a 1% durante 8 semanas. Depois de 4 semanas foram divididos em dois grupos: grupo controle, que recebeu injeção endovenosa contendo apenas solução salina e grupo tratado, que recebeu LDE-carmustina na dose de 4mg/Kg semanalmente durante 4 semanas. Foram avaliados perfil hematológico, lipídico, bioquímico, ponderal e o consumo de ração. Após a eutanásia, foram medidas as lesões ateroscleróticas macroscópicas. Em seguida, o arco aórtico foi analisado por morfometria e por imunohistoquímica. 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 no grupo tratado. No perfil lipídico, ao final do estudo, as concentrações de colesterol total, não HDL-C e triglicerídeos aumentaram em todos os grupos. Portanto, o tratamento com LDE-carmustina inibiu as lesões ateroscleróticas em aproximadamente 90%, comparado ao grupo controle. LDE-carmustina também reduziu a presença de macrófagos, de células de músculo liso e das células reguladoras de linfócitos T na íntima arterial, bem como a expressão protéica de MMP9, das citocinas inflamatórias e dos receptores de lipoproteínas. O tratamento da aterosclerose induzida em coelho com LDE-carmustina resultou em marcante redução das lesões na aorta, da proliferação e invasão da íntima por macrófagos e células musculares lisas, características da doença, além dos fatores inflamatórios. Tendo em vista que, associada à LDE, a carmustina tem baixa toxicidade, a nova preparação LDE-carmustina tem grande potencial para a terapêutica das doenças cardiovasculares de natureza aterosclerótica.

Descritores: *Nanopartículas, Aterosclerose, Inflamação, Carmustina, Hipercolesterolemia, Coelhos*