

Efeito do Tratamento Crônico do Metotrexato Associado à Nanoemulsão de LDE no Remodelamento Cardíaco por Infarto do Miocárdio em Ratos Wistar

ALINE DERÍSIO DE LIMA

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

RESUMO

Lima AD. *Efeito do tratamento crônico do metotrexato associado à nanoemulsão de LDE no remodelamento cardíaco por infarto do miocárdio em ratos Wistar [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.*

Introdução: O infarto agudo do miocárdio (IAM) é a principal causa de mortalidade mundial. O IAM é acompanhado de remodelamento cardíaco, caracterizado por alterações gênicas, moleculares e celulares, com consequentes alterações no tamanho, forma e função do coração, e resultante disfunção ventricular e insuficiência cardíaca. Evidências experimentais e clínicas indicam que a prevenção ou o tratamento do remodelamento cardíaco beneficiam a função ventricular. A LDE é uma nanopartícula lipídica, com estrutura semelhante à lipoproteína de baixa densidade (LDL). A LDE tem a capacidade de se concentrar em células com superexpressão de receptores de LDL, como em processos proliferativos inflamatórios, sendo utilizada com um direcionador de fármacos a sítios específicos. Nosso laboratório demonstrou que o tratamento com metotrexato (MTX), um fármaco antiproliferativo e imunossupressor, associado à LDE reduziu acentuadamente as lesões ateroscleróticas na aorta de coelhos submetidos à dieta hipercolesterolêmica. Esses resultados nos levaram à hipótese de que a LDE-MTX possa ser utilizada para minimizar o processo inflamatório pós-IAM, determinante para o remodelamento cardíaco, e seus efeitos deletérios. **Objetivo:** investigar o efeito do tratamento da LDE-MTX sobre o remodelamento cardíaco em ratos submetidos ao IAM. Ratos machos Wistar (300-400g) foram submetidos ao

modelo cirúrgico de IAM ou à cirurgia fictícia (SHAM). Os grupos foram divididos entre: SHAM (solução fisiológica), IAM-LDE, IAMMTXc (metotrexato comercial), IAM-LDE-MTX. Os animais foram tratados uma vez por semana na dose de 1 mg/kg intraperitonealmente, por 6 semanas. Após 24 horas do IAM e ao final do seguimento, foi realizado o ecocardiograma. O coração, o pulmão, o fígado e os rins foram coletados para obtenção do peso relativo dos órgãos. O tamanho do IAM foi estimado pela média dos tamanhos dos IAM externo e interno. A avaliação da necrose dos miócitos, processo inflamatório, diâmetro dos miócitos e fibrose miocárdica nas regiões subendocárdica (SE) e intersticial (INT) foi realizada na região remota ao IAM. Marcadores de estresse oxidativo, inflamação, fibrose, angiogênese e os receptores de lipoproteínas foram quantificados por PCR em tempo real. O tratamento com LDE-MTX diminuiu a dilatação do VE, hipertrofia cardíaca, volumes sistólicos e diastólicos, espessura do septo interventricular e da parede posterior e massa do VE, comparado aos grupos IAM-LDE e IAM-MTXc. Além disso, houve uma melhora de aproximadamente 40% da função sistólica do VE em relação aos demais grupos IAM. O tratamento com LDE-MTX não alterou a função diastólica. O peso relativo do coração e do pulmão foi menor no grupo IAM-LDE-MTX quando comparado ao IAM-LDE. Na histomorfometria, houve diminuição no tamanho do infarto no grupo IAM-LDE-MTX quando comparado com IAM-LDE. A necrose, infiltrado inflamatório e fração de volume do colágeno nas regiões INT e SE foram menores no IAM-LDE-MTX em relação aos grupos IAM-LDE e IAM-MTXc, assim como o diâmetro dos miócitos. A expressão gênica dos marcadores de estresse oxidativo e fibrose foi menor no grupo IAM-LDE-MTX quando comparado ao grupo IAM-MTXc. Com relação à inflamação, o grupo IAM-LDE-MTX apresentou menor expressão do gene para TNF- α quando comparado aos grupos IAM-MTXc e SHAM. No que se refere ao receptor de lipoproteína, nos grupos IAM-LDE-MTX houve menor expressão do gene para receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR) quando comparado ao grupo tratado com MTXc. Não foi observada toxicidade em nenhum grupo. **Resultados:** indicam que o tratamento com LDE-MTX melhora significativamente a função cardíaca e atenua o remodelamento cardíaco em modelo experimental cirúrgico para IAM.

Descritores: 1. Remodelamento cardíaco 2. Infarto do miocárdio
3. Metotrexato 4. Nanopartícula 5. Ratos Wistar.