

## “Avaliação do papel do óxido nítrico nos efeitos do antagonista AT1, losartan, na função e remodelamento do ventrículo esquerdo de ratos”

Karen E. A. Galvão\*, Jamaira A. Victorio, Daniel A. O. Rodríguez, Ana P. Davel, Aline M. dos Santos

### Resumo

A estimulação crônica dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos no coração pode ativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona, podendo levar ao desenvolvimento de fibrose e hipertrofia cardíaca. Neste trabalho, nós investigamos se o uso do antagonista dos receptores AT1 atenua os efeitos causados pelo modelo clássico de cardiomiopatia induzida por isoproterenol (ISO), agonista não seletivo dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos ( $\beta$ -AR). Para isso, ventrículos esquerdos (VE) provenientes de corações de ratos Wistar (3 meses) controle (CTL), tratados com ISO, tratados com losartan (LOS) e co-tratados com ISO e LOS (ISO-LOS), por 7 dias consecutivos, foram analisados. Os resultados obtidos indicam que há atenuação da hipertrofia cardíaca pelo bloqueio dos receptores AT1 (grupo LOS), contudo, outras análises estão sendo realizadas para confirmar a atuação da sintase de óxido nítrico endotelial e óxido nítrico nesse processo.

### Palavras-chave:

Hipertrofia cardíaca, Losartan, eNOS

### Introdução

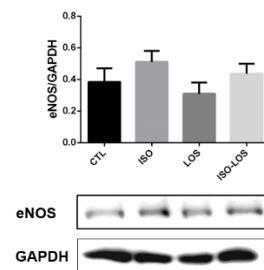
A ativação dos receptores AT1 (AT1R) da angiotensina II está envolvida no desenvolvimento da fibrose e hipertrofia cardíaca (HC). Antagonistas de AT1R, como o losartan (LOS), além da sua atuação clássica, podem apresentar efeitos pleiotrópicos, como ativação da sintase de óxido nítrico endotelial (eNOS) aumentando a produção de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador. A HC pode ser estudada experimentalmente via tratamento crônico de murinos com isoproterenol (ISO), um agonista dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos não seletivo. Dessa forma, levantamos a hipótese de que a HC induzida pelo ISO poderia ser mediada pelos AT1R via ativação da eNOS e produção de NO. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar as alterações estruturais cardíacas de ratos tratados com ISO e co-tratados com LOS, investigando a via de sinalização para síntese e liberação do NO no tecido cardíaco.

### Resultados e Discussão

O tratamento com ISO apresentou maior porcentagem de fibrose ventricular e hipertrofia dos cardiomiócitos comparado aos demais grupos (Fig. 1), corroborando dados da literatura<sup>1,2</sup>. O uso do antagonista do AT1R, losartan, reduziu a hipertrofia decorrente do tratamento com isoproterenol, mas não a fibrose ventricular.

Teste Kruskal-Wallis.  $P < 0.05$  vs. CLT (\*).  $P < 0.05$  vs. ISO (#).  $P < 0.05$  vs. LOS (†).

A expressão proteica da eNOS total no grupo ISO (Fig. 2) aumentou em 32% em relação grupo controle e o co-tratamento com losartan preveniu esse aumento em 19%, porém essas alterações não resultaram em diferença estatística entre os grupos. Vale ressaltar que as alterações pós-traducionais da eNOS, como a fosforilação em sítios de ativação, pode estar envolvida neste modelo e este mecanismo ainda está sendo avaliado.



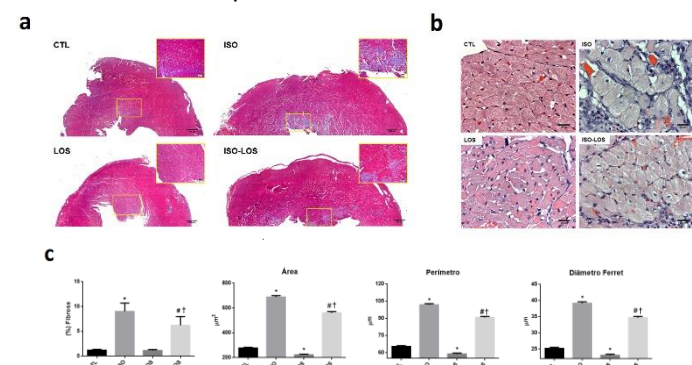
**Figura 2.** Expressão proteica por *Western Blot* (eNOS/GAPDH),  $n=4-5$ . Two-Way ANOVA,  $P < 0,05$ .

### Conclusões

A hipertrofia, mas não a fibrose, causada pelo isoproterenol foi atenuada pelo bloqueio dos receptores AT1, via losartan. Este efeito benéfico do losartan parece estar associado a via da eNOS, porém mais experimentos são necessários para determinar as alterações pós-traducionais da eNOS na hipertrofia cardíaca induzida pelo isoproterenol.

### Agradecimentos

Agradeço ao PIBIC/CNPq e FAPESP pelo apoio financeiro para execução deste projeto.



**Figura 1.** Análises morfológicas. **(a)** Mosaicos representativos de cortes dos VE corados com Tricômio de Masson. **(b)** Micrografias de cortes histológicos do VE corados com hematoxina-eosina. **(c)** Análises estatísticas: