

O PAPEL DO TECIDO ADIPOSEO PERIVASCULAR NO AUMENTO DA CONTRATILIDADE À FENILEFRINA EM AORTA DE RATOS TRATADOS COM ISOPROTERENOL



Silva, NS; Victório, JA; Davel, AP.

Laboratório de Fisiologia da Vasomotricidade, Depto. de Biologia Estrutural e Funcional Instituto de Biologia, UNICAMP, Campinas-SP.

INTRODUÇÃO E OBJETIVO

● Sabe-se que a maioria dos vasos sanguíneos, como a aorta, é envolvido pelo tecido adiposo perivascular (PVAT). Este pode regular a função vascular via produção de fatores que atuam paracrinamente nas células musculares lisas e endoteliais. Sob condições normais, o PVAT exerce efeitos anti-contráteis liberando substâncias que promovem vasodilatação dependente e independente do endotélio (Gu & Xu, 2013). Em situações patológicas pode haver um aumento da síntese de aldosterona e/ou glicocorticoides pelo PVAT que via ativação do receptor MR podem induzir estresse oxidativo e disfunção endotelial (Briones *et al.*, 2012).

● O tratamento de animais com doses diárias de isoproterenol (ISO), um agonista β -adrenérgico não seletivo, é utilizado como um modelo não invasivo para estudo dos efeitos cardiovasculares da hiperativação β -adrenérgica (Carll *et al.*, 2011). Dentre os efeitos vasculares ocasionados por este destaca-se a disfunção endotelial e o aumento da contratilidade à fenilefrina (Fe) em anéis de aorta de ratos. Além disso, dados do nosso laboratório sugerem que a administração *in vivo* de espironolactona (ESP), antagonista do receptor MR, reverte estas alterações. Assim, o **objetivo** desse estudo é avaliar o papel do PVAT na modulação da contratilidade da aorta de ratos tratados com ISO, com ênfase no envolvimento da ativação do receptor MR.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais (Protocolo CEUA 2953-1)

Ratos Wistar (3 meses de idade) foram divididos em 4 grupos, tratados por 7 dias com: **ISO** (0,3 mg/kg/dia, s.c.), veículo (grupo controle, **CT**), **ESP** (200 mg/kg/dia, v.o.) ou co-tratados com ISO e ESP (grupo **ISO+ESP**).

Reatividade Vascular:

1) Isolamento e montagem de anéis de aorta:

A aorta torácica foi dividida em segmentos transversais de 3 mm (anéis) sendo:

-1 anel com tecido adiposo e com endotélio:

A+/E+

-1 anel sem tecido adiposo e com endotélio:

A-/E+

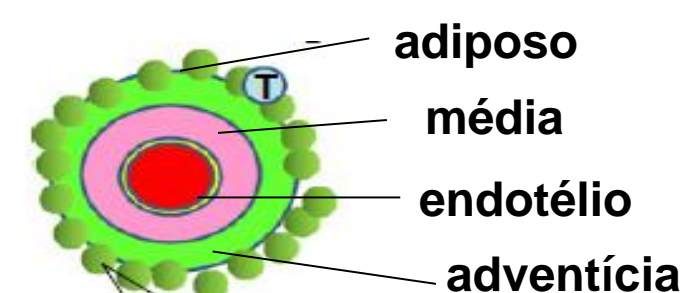
-1 anel com tecido adiposo e sem endotélio:

A+/E-

-1 anel sem tecido adiposo e sem endotélio:

A-/E-

Esquema das camadas de um anel de aorta:



2) Protocolo experimental:

-30 min de estabilização

-Teste de viabilidade muscular (Contração mínima de 1 g de delta em resposta ao KCl 75 mM)

-Resposta máxima de contração ao KCl 75 mM (30 min)

-Curva concentração-resposta à acetilcolina (10^{-9} – 10^{-5} M)

-Curva concentração-resposta fenilefrina (10^{-9} – 10^{-5} M)

-Curva concentração-resposta ao nitroprussiato de sódio (10^{-10} – 10^{-5} M)

RESULTADOS

Tabela 1: Valores de massa corporal (MC) e ventricular (MV) dos ratos dos grupos controle (CT) e tratados com isoproterenol (ISO) e co-tratados com espironolactona (ESP).

	CT	ISO	ESP	ISO-ESP
MC (g)	390 ± 12 (11)	393 ± 6 (16)	372 ± 6 (11)	397 ± 9 (13)
MV/MC (mg/g)	2,34 ± 0,03 (14)	2,85 ± 0,06* (17)	2,29 ± 0,06 (12)	2,73 ± 0,05+ (11)

Os valores estão expressos em média ± EPM. Valores de animais utilizados em cada grupo está descrito entre parênteses. *p<0,05 vs. CT; +p<0,05 vs. ESP: ANOVA 2-vias.

Tabela 2: Resposta contrátil ao KCl 75 mM em anéis de aorta dos grupos CT, ISO, ESP e ISO-ESP na presença (+) ou ausência (-) de tecido adiposo perivascular (A) e endotélio (E).

Aneis	CT	ISO	ESP	ISO-ESP
A+E+	2,42 ± 0,13 g (14)	2,58 ± 0,13 g (16)	2,82 ± 0,08 g (6)	2,66 ± 0,10 g (13)
A-E+	2,55 ± 0,12 g (14)	2,39 ± 0,17 g (11)	2,25 ± 0,22 g (7)	2,47 ± 0,17 g (12)
A+E-	2,09 ± 0,16 g (14)	1,92 ± 0,19 g (9)	2,18 ± 0,25 g (6)	2,15 ± 0,23 g (8)
A-E-	2,22 ± 0,23 g (10)	1,94 ± 0,21 g (9)	2,23 ± 0,27 g (6)	2,25 ± 0,21 g (7)

Os valores estão expressos em média ± EPM. Valores de animais utilizados em cada grupo está descrito entre parênteses. ANOVA 2-vias.

A presença de PVAT não afetou significativamente o relaxamento dependente do endotélio induzido pela acetilcolina nos anéis de aorta

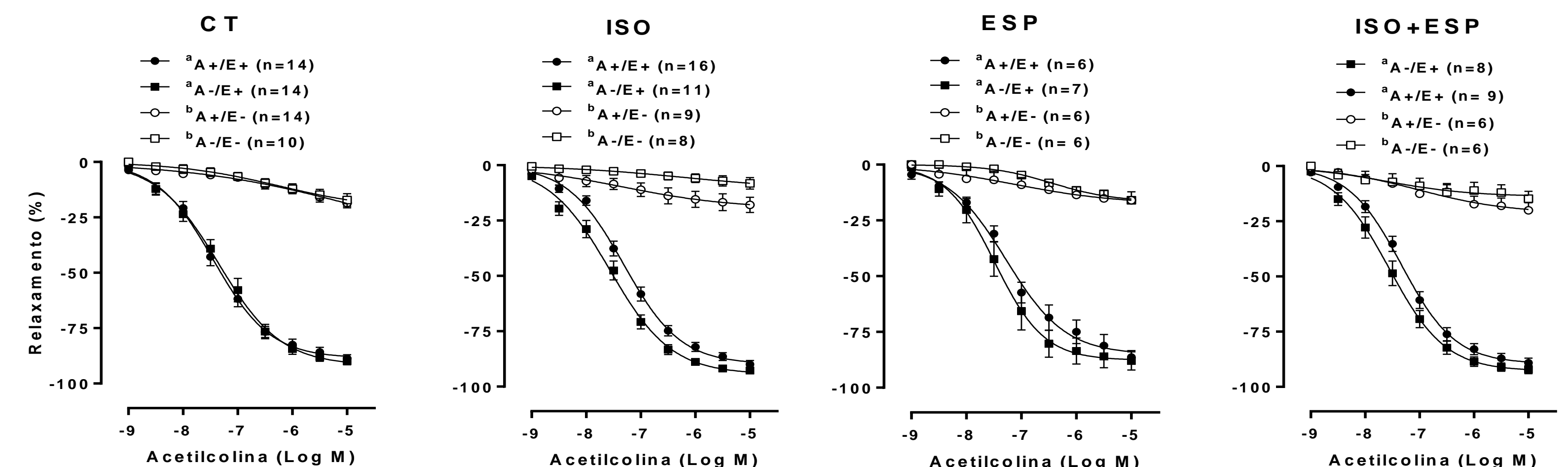


Figura 1. Curvas concentração-resposta à acetilcolina realizadas em anéis de aorta na presença (+) ou ausência (-) de tecido adiposo perivascular (A) ou do endotélio (E) em ratos controle (CT) ou tratados por 7 dias com isoproterenol (ISO), espironolactona (ESP) e co-tratados com isoproterenol + espironolactona (ISO+ESP). O número de animais utilizados em cada grupo está indicado entre parênteses. Dados representam média ± EPM. Letras diferentes indicam diferenças significativas entre os tipos de anéis de aorta (p<0,05; ANOVAS 2-vias).

O endotélio e/ou o PVAT não influenciaram significativamente o relaxamento vascular induzido pelo nitroprussiato de sódio nos anéis de aorta

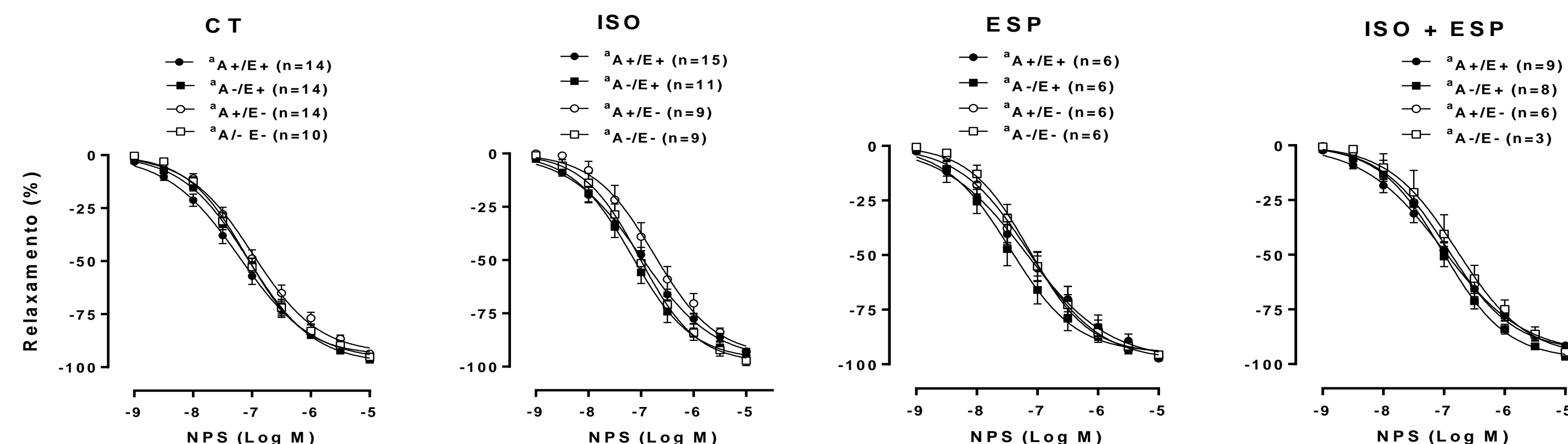


Figura 2. Curvas concentração-resposta ao nitroprussiato de sódio (NPS) realizadas em anéis de aorta na presença (+) ou ausência (-) de tecido adiposo perivascular (A) ou do endotélio (E) em ratos controle (CT) ou tratados por 7 dias com isoproterenol (ISO), espironolactona (ESP) e co-tratados com isoproterenol + espironolactona (ISO+ESP). O número de animais utilizados em cada grupo está indicado entre parênteses. Dados representam média ± EPM. Letras diferentes indicam diferenças significativas entre os tipos de anéis de aorta (p<0,05; ANOVAS 2-vias).

O efeito anti-contrátil do PVAT na resposta da fenilefrina foi abolido nos anéis de aorta do grupo ISO e restaurado no grupo ISO+ESP

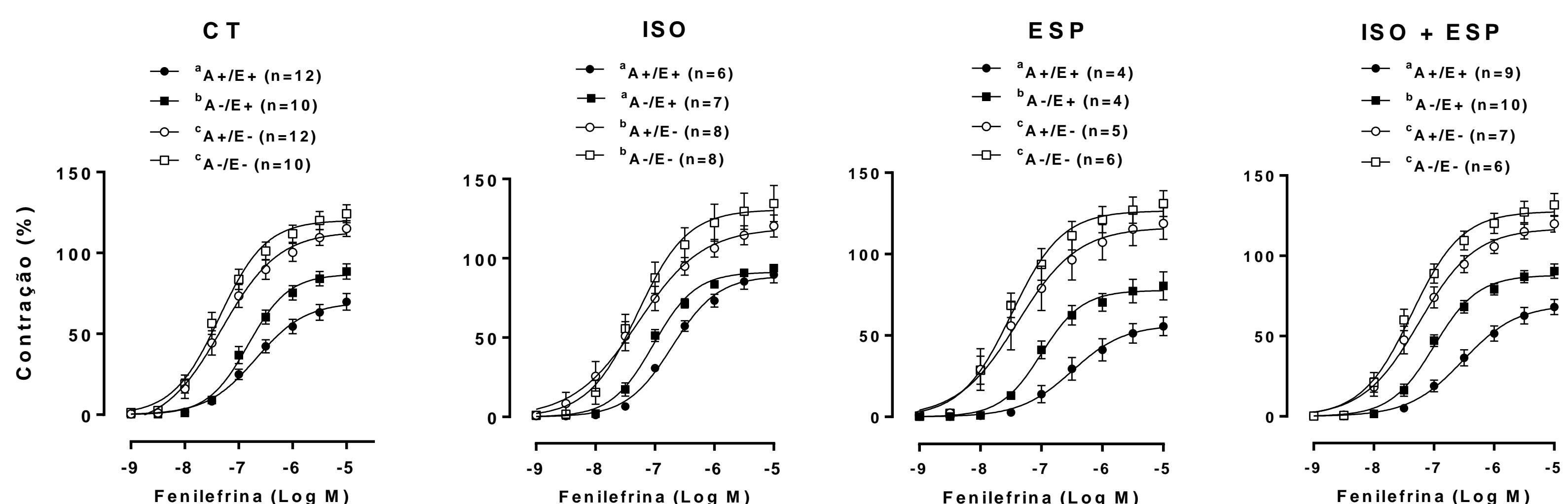


Figura 3. Curvas concentração-resposta à fenilefrina realizadas em anéis de aorta na presença (+) ou ausência (-) de tecido adiposo perivascular (A) ou do endotélio (E) em ratos controle (CT) ou tratados por 7 dias com Isoproterenol (ISO), espironolactona (ESP) e co-tratados com isoproterenol + espironolactona (ISO+ESP). O número de animais utilizados em cada grupo está indicado entre parênteses. Dados representam média ± EPM. Letras diferentes indicam diferenças significativas entre os tipos de anéis de aorta (p<0,05; ANOVAS 2-vias).

CONCLUSÃO

● Os dados sugerem que a hiperativação dos receptores β -AR pode promover um aumento da secreção de aldosterona e/ou de glicocorticoides pelo PVAT. Estes, em concentrações localmente elevadas causariam ativação do receptor MR nas células vasculares o que poderia contribuir para o aumento da resposta contrátil, de maneira dependente do endotélio, na aorta de animais tratados com ISO.