

EFEITOS DO TRATAMENTO COM LOSARTAN OU ESPIRONOLACTONA SOBRE O REMODELAMENTO VASCULAR INDUZIDO PELA HIPERATIVAÇÃO DOS RECEPTORES β -ADRENÉRGICOS EM AORTA DE RATOS

¹Clerici, S.P.¹, Victório, J.A.¹, Santos-Silva, J.C.³, Bessa, K. L.², Rossoni, L.V.¹, Davel, A.P.¹

¹Depto. de Biologia Estrutural e Funcional – IB/ UNICAMP, ²Depto Fisiologia e Biofísica – ICB/ USP, ³Depto de Engenharia Mecânica - UFRN

Introdução e Objetivo

Estudos em humanos mostram que o aumento da atividade simpática com consequente aumento tanto local como sistêmico de catecolaminas induz hiperativação dos receptores β -adrenérgicos (β -AR) que pode estar associado à gênese e manutenção de distúrbios cardiovasculares (Esler *et al.*, *Eur Heart J.*, 2012).

Fisiologicamente, os receptores β -AR participam do controle da função vascular, tanto causando vasodilatação quanto regulando propriedades mecânicas (Sokolis *et al.*, *Hellenic J Cardiol.*, 2010). Nesse sentido, o bloqueio da atividade fisiológica dos β -AR com propranolol causou uma diminuição de células musculares lisas e um aumento da deposição de colágeno em aortas de animais normotensos (Lampropoulos *et al.*, *Hellenic J Cardiol.*, 2012).

A hiperativação β -AR pode ser induzida com isoproterenol (ISO), que sabidamente causa remodelamento cardíaco, incluindo o desenvolvimento de hipertrofia e fibrose. Entretanto, não se sabe se a hiperativação dos β -AR cursa com alterações morfológicas vasculares.

Assim, o **objetivo** deste trabalho é avaliar o efeito da hiperativação dos β -AR sobre a estrutura vascular e o possível papel da angiotensina II via receptor AT₁ e da aldosterona via receptor MR mediando possíveis alterações estruturais.

Materiais e Métodos

Animais: (Protocolo CEUA/UNICAMP: 2440-1)

Ratos Wistar com 3 meses de idade foram divididos em 4 grupos e tratados por 7 dias com:

- Veículo: grupo **CT** (óleo de soja, s.c.)
- Isoproterenol (agonista β -AR não-seletivo): grupo **ISO** (0,3 mg/kg/dia, s.c.)
- Isoproterenol + Losartan: grupo **IL** (ISO 0,3 mg/kg/dia, s.c. + LOS 40 mg/kg/dia, v.o.)
- Isoproterenol+Espironolactona: grupo **IE** (ISO 0,3mg/kg/dia, s.c. + ESP 200 mg/kg/dia, v.o.)

Protocolos realizados:

- Canulação da artéria carótida direita para aquisição dos dados hemodinâmica arterial;
- Isolamento do coração para cálculo do índice de hipertrofia cardíaca;
- Isolamento da aorta torácica para confecção de lâminas histológicas coradas com H.E. para análise da estrutura vascular;
- Análise da deposição de elastina através da autofluorescência da eosina e da coloração de *Weigert's Resorcin fuchsin*;
- Análise da deposição de colágeno através da coloração com *Picrosirius red*;
- Expressão proteica via *Western blot* de fatores pró-fibróticos (CTGF e TGF- β), enzimas relacionadas à degradação de MEC (metaloproteinases 2 e 9 e o inibidor tecidual TIMP-2), MAP quinases ERK 1/2 e P38 e colágeno I e III.

Resultados

Tabela 1. Hemodinâmica arterial e índice de hipertrofia cardíaca avaliados em animais dos grupos CT, ISO, IL e IE.

	CT (n= 16)	ISO (n=16)	IL (n=13)	IE (n=9)
PAS (mmHg)	115 ± 5,5	116 ± 2,5	105 ± 2,2	120 ± 2,2
PAD (mmHg)	75 ± 1,8	82 ± 1,7	52 ± 3,3* [§]	83 ± 3,2
PAM (mmHg)	93 ± 1,6	94 ± 2,3	67 ± 3,2* [§]	97 ± 3,1
FC (bpm)	409 ± 7,7	386 ± 6,3	400 ± 13,7	381 ± 8,6
V/MC (mg/g)	2,479 ± 0,05	3,149 ± 0,06*	2,559 ± 0,07 [§]	2,779 ± 0,11* [§]

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; V: ventrículos e MC: massa corporal. Dados estão expressos como média ± EPM. ANOVA 1-via: *p<0,05 vs. CT; [§]p<0,05 vs. ISO. (n) representa o número de animais utilizados em cada grupo.

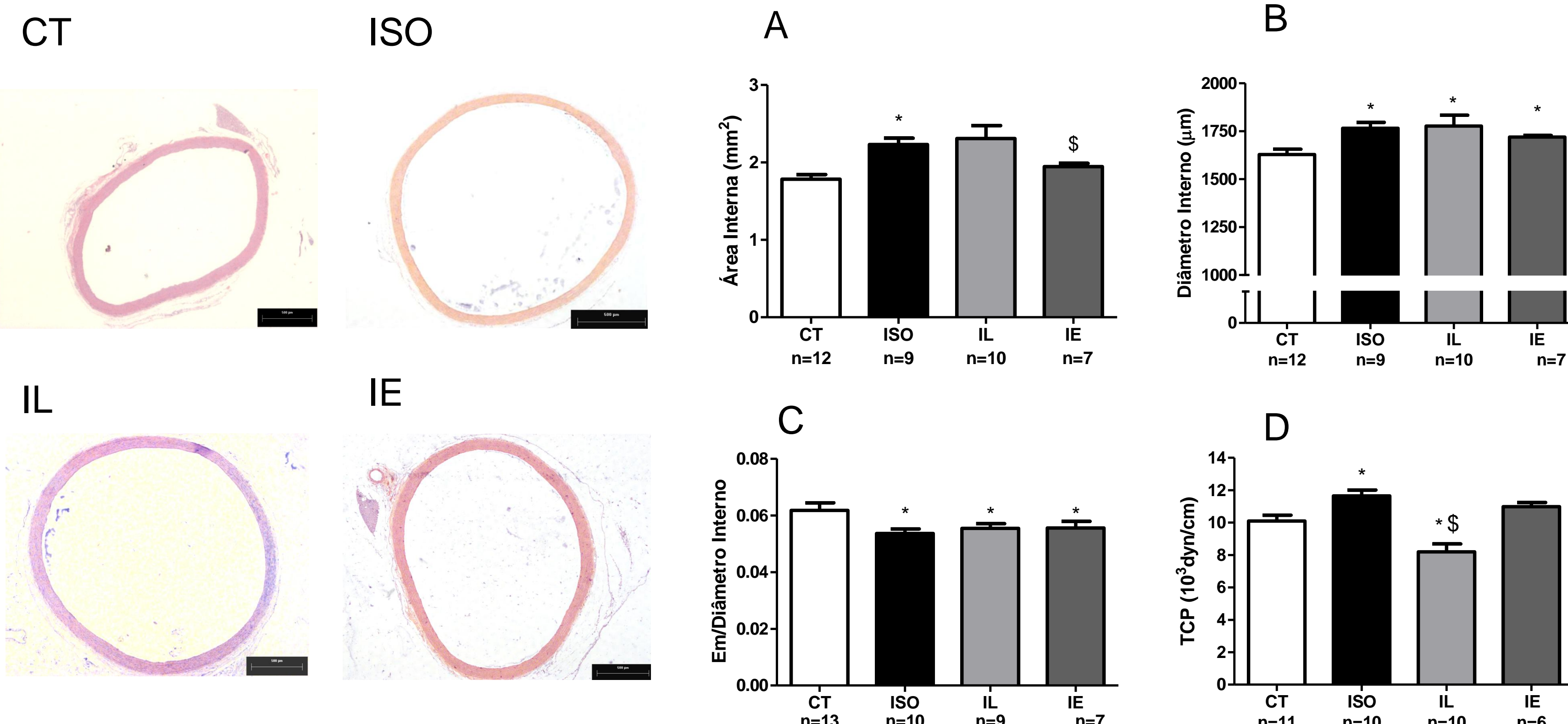


Figura 1: Imagens típicas (painel da esquerda) de cortes transversais de aorta coradas com H.E. e análise quantitativa dos parâmetros estruturais avaliados (painel da direita) em aortas dos animais dos grupos CT, ISO, IL e IE. Dados expressos como média ± EPM. ANOVA 1 via: *p<0,05 vs. CT; [§]p<0,05 vs. ISO. Em: espessura da parede; TCP: tensão circunferencial da parede. (n) representa o número de animais utilizados em cada grupo.

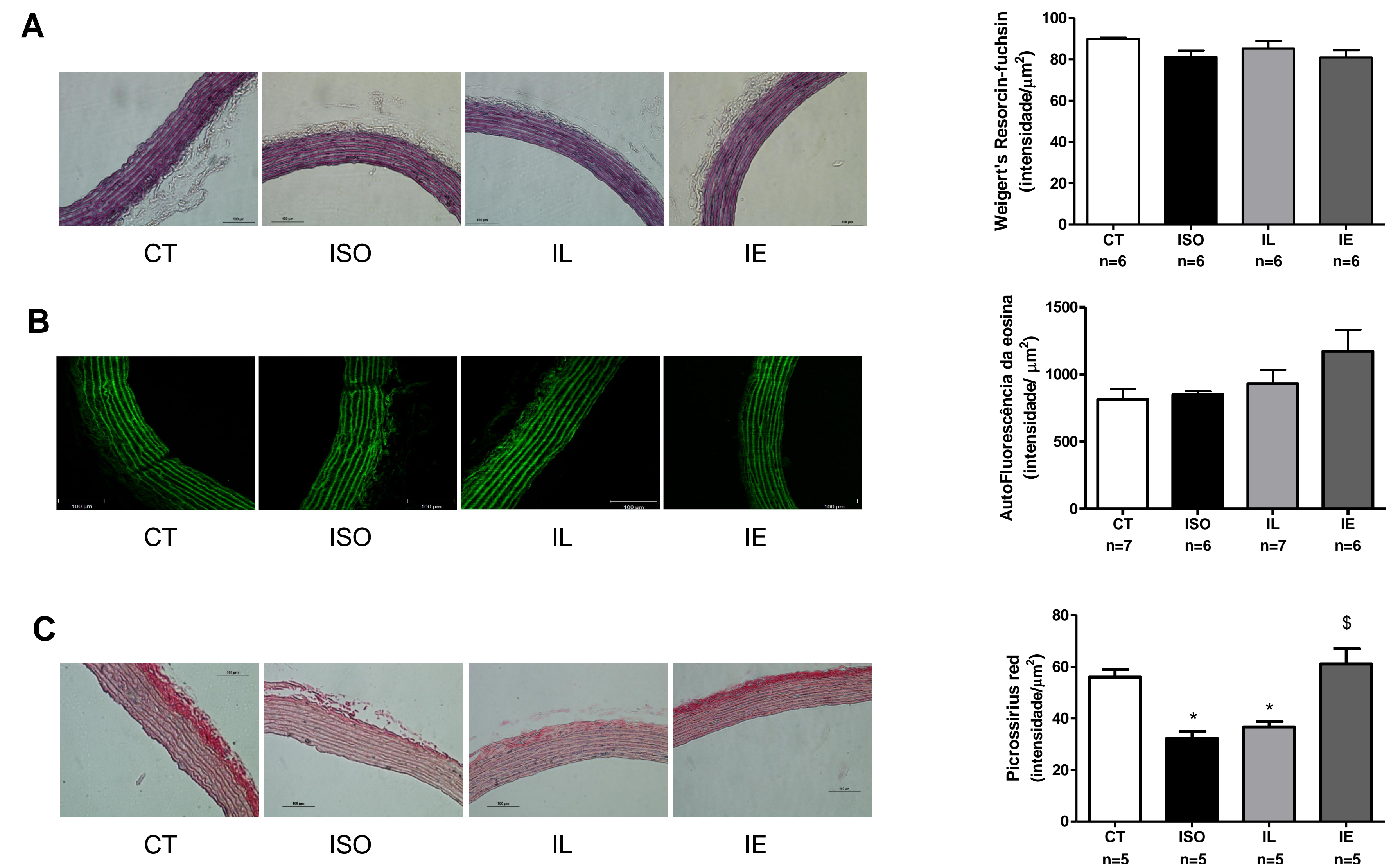


Figura 2: Imagens típicas de cortes transversais de aorta (painel da esquerda) e quantificação (painel da direita) da coloração com *Weigert's Resorcin fuchsin* (A), da autofluorescência da eosina (B) e da coloração com *Picrosirius red* (C) realizada nos grupos CT, ISO, IL e IE. Dados expressos como média ± EPM. ANOVA 1 via: *p<0,05 vs. CT; [§]p<0,05 vs. ISO. (n) representa o número de animais utilizados em cada grupo.

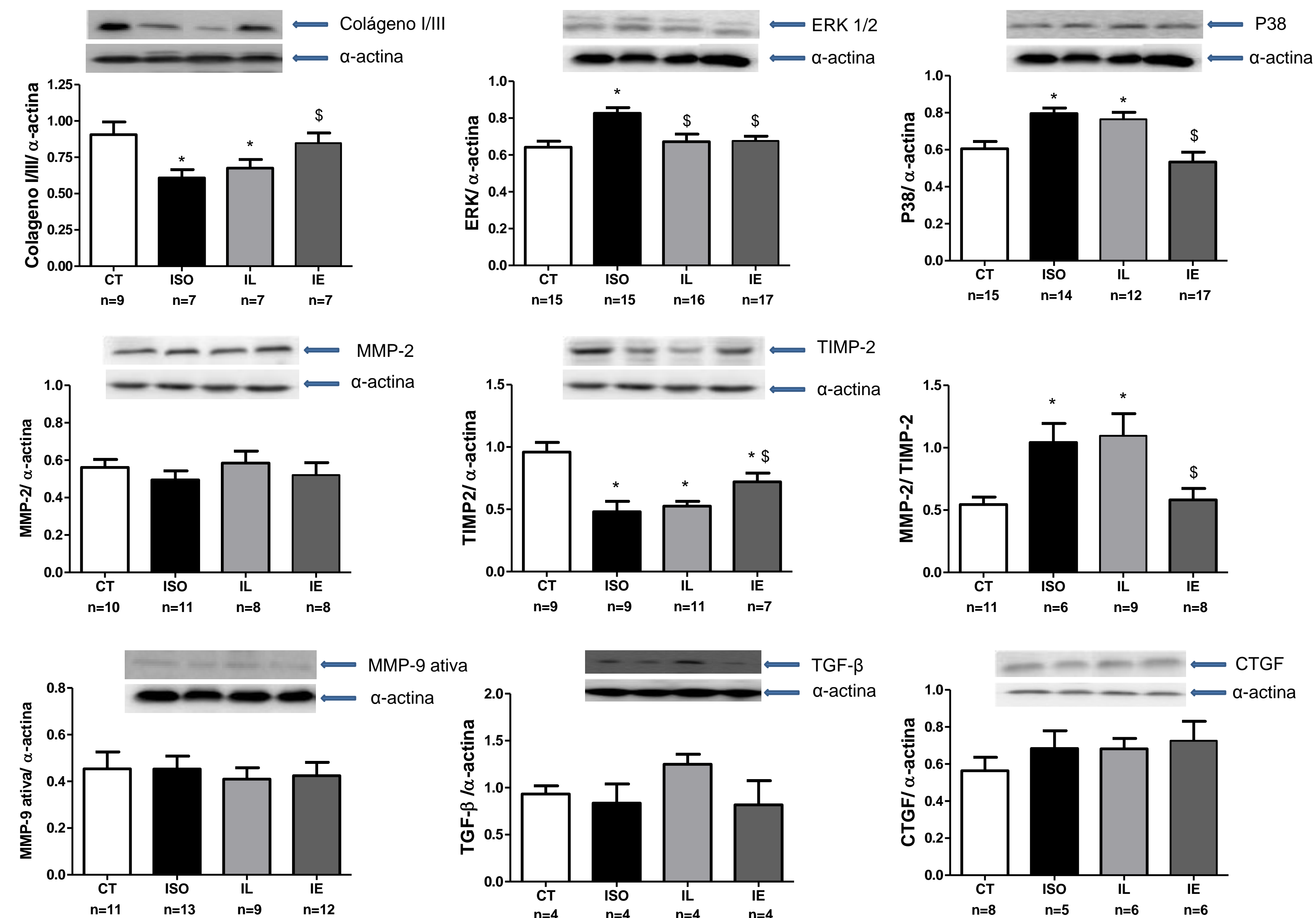


Figura 3: Expressão proteica de colágeno tipo I e III, ERK 1/2, P38, MMP-2, TIMP-2, Razão MMP-2/TIMP-2, MMP-9 ativa, TGF- β e CTGF em aorta torácica dos grupo CT, ISO, IL e IE. As imagens acima dos gráficos representam blots típicos para cada proteína. A expressão de α -actina foi utilizada para normalização em cada caso. Dados expressos como média ± EPM. ANOVA 1 via: *p<0,05 vs. CT; [§]p<0,05 vs. ISO. (n) representa o número de animais utilizados em cada grupo.

Conclusão

- Os dados sugerem que a hiperativação dos receptores β -AR causa remodelamento eutrófico para fora em aorta associado a: 1) redução da expressão do inibidor tecidual TIMP-2 e consequente aumento da razão MMP-2/TIMP-2, indicando um aumento da atividade dessa enzima; 2) aumento da degradação de colágeno no interstício vascular.
- Estes efeitos estruturais na aorta foram revertidos pelo uso de ESP, mas não de LOS, indicando um papel crucial do receptor MR nas alterações relacionadas ao remodelamento vascular decorrente da hiperativação dos receptores β -AR.

Apoio financeiro:

