

48296

O papel da eritropoietina na deposição de colágeno miocárdico

FERNANDA G PESSOA, KEILA CARDOSO BARBOSA FONSECA, ORLANDO NASCIMENTO RIBEIRO, VERA MARIA CURY SALEM, MAURICIO RODRIGUES JORDÃO, FABIO FERNANDES, CHARLES MADY e FELIX JOSE ALVAREZ RAMIREZ.

Instituto do Coração do HCFMUSP, São Paulo, SP, BRASIL.

Fundamento: O remodelamento miocárdico inclui deposição inadequada de colágeno no interstício. A eritropoietina (EPO) pode ter efeitos cardioprotetores. **Objetivo:** O objetivo do estudo foi avaliar o papel da EPO no remodelamento miocárdico. **Métodos:** Estudamos 60 ratos Wistar divididos em 4 grupos: Controle(CT), Controle+EPO (CT+EPO), Infartado (MI) e Infartado+EPO (MI+EPO). A fração do volume colágeno intersticial (FVCI) e o tamanho do infarto foram quantificados por histologia. Ecocardiograma foi realizado para análise ventricular geométrica e funcional do coração. Western Blotting foi usado para avaliar proteínas inflamatórias (TNF α , TGF β -1) e inibidores teciduais das metaloproteinases 1 e 2 (TIMP-1 e TIMP-2). Zimografia foi aplicada para avaliar a atividade da MMP-2. Testes paramétricos e não paramétricos foram realizados de acordo com o teste de normalidade. **Resultados:** FVCI foi maior no grupo IAM ($p<0,001$) e foi atenuada pela EPO ($p=0,05$). Nós não observamos nenhuma diferença estatística no tamanho do infarto, com ou sem tratamento pela EPO (MI=30,93 \pm 13,26%, MI+EPO=34,12 \pm 16,21%, $p=0,65$). A EPO não mostrou efeitos cardioprotetores quanto à dilatação ventricular DDVE (diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo) (IAM vs IAM+EPO, $p=0,79$), DSVe (diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo) (IAM vs IAM+EPO, $p=1,00$) ou quanto a disfunção FE (IAM):41 \pm 15, FE (IAM+EPO):40 \pm 12, $p=1,00$). Os grupos infartados apresentaram menores valores de fração de ejeção (FE) e maiores de DDVE e DSVe quando comparados com os controles. A espessura relativa da parede não mostrou diferença entre IAM vs IAM+EPO ($p=1,00$) o mesmo ocorreu com o índice Tei ($p=0,78$). As proteínas inflamatórias estudadas estavam aumentadas nos grupos infartados, mas sem significância estatística. Novamente a EPO não modulou a síntese destas proteínas após 4 semanas de IAM (TNF α , $p=0,08$ e TGF β , $p=0,15$). O TIMP-1 teve aumento no grupo MI+EPO, mas sem significância estatística, $p=0,16$. O TIMP-2 também não teve diferença estatística, $p=0,55$. A atividade da MMP-2, não mostrou qualquer diferença entre os grupos após 4 semanas de MI, $p=0,79$. Encontramos uma forte correlação positiva entre FE e TIMP-1 ($p<0,05$ e $r=0,95$) e TIMP-2 ($p<0,05$ e $r=0,95$) no grupo MI+EPO. **Conclusão:** Concluímos que a EPO atenuou o acúmulo de colágeno intersticial, mas não protegeu da dilatação ou disfunção cardíaca. Esta proteção parece não estar relacionada com a modulação das proteínas inflamatórias estudadas nem com as vias de degradação do colágeno.

48471

Hipertrofia cardíaca em camundongos submetidos à natação em diferentes volumes e intensidades de treinamento: avaliação do sistema renina angiotensina

DOUGLAS DOS SANTOS SOARES, SANTIAGO TOBAR LEITAO, GRAZIELA HÜNNING PINTO, AMANDA LOPES, DANIEL STURZA LUCAS CAETANO, MICHAEL ÉVERTON ANDRADES, NADINE OLIVEIRA CLAUSELL, LUIS EDUARDO ROHDE e ANDRÉIA BILOLO.

Universidade do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, BRASIL.

Fundamento: A hipertrofia cardíaca (HC) é um processo adaptativo e dependendo do estímulo recebido pelo coração a HC poderá se desenvolver como fisiológica ou patológica. O exercício físico é um importante estímulo para a HC fisiológica, podendo modular o sistema renina angiotensina (RAS) tecidual, mas questiona-se se a hiperestimulação do RAS possa resultar em um fenótipo patológico. **Objetivo:** Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar se o desenvolvimento da HC em camundongos submetidos a diferentes volumes e intensidades de treinamento altera os eixos clássico (ANGII/AT1) e alternativo (ANG1-7/MAS) do RAS tecidual. **Amostra e Métodos:** Para tanto, camundongos balb/c machos foram divididos em três grupos: (I) Sedentário (SED), (II) treinamento de natação realizado 2x ao dia (T2), e (III) treinamento de natação realizados 3x ao dia, com sobrecarga de 2% do peso corporal (T3), por 6 semanas. A HC foi avaliada pela razão do peso do VE e o comprimento da tibia (mg/mm), assim como pela área dos cardiomiócitos em cortes transversais. As angiotensinas foram quantificadas em HPLC e seus receptores foram analisados por Western Blotting. A avaliação de fibrose intersticial foi realizada pela coloração de Tricrômio de Masson e qRT-PCR para a avaliação da reativação de genes fetais. **Resultados:** O índice de HC dos grupos foi T2 (6,34 \pm 0,44mg/mm) e T3 (6,74 \pm 0,70mg/mm) foram diferentes ao SED (5,55 \pm 0,50mg/mm; $p=0,002$). Não houve diferença nos níveis de ANGI, ANGII e ANG1-7 entre os grupos T2, T3 e SED; no entanto, o grupo T3 teve aumento no receptor AT1 em relação ao SED (236,4 \pm 69,16 e 71,92 \pm 41,72%U.A, respectivamente; $p=0,004$), enquanto que o receptor MAS foi maior no T2 em relação ao SED (207,6 \pm 62,35 e 82,55 \pm 42,00%U.A, respectivamente; $p=0,017$). Ainda, os genes fetais α -MHC estava reduzido no grupo T3 comparado ao SED (0,53 \pm 0,34 e 1,37 \pm 0,106 2^{- $\Delta\Delta$ CT}, respectivamente; $p=0,04$) e β -MHC elevado no grupo T3 em comparação ao T2 (3,25 \pm 2,60 e 0,71 \pm 0,54 2^{- $\Delta\Delta$ CT}, respectivamente; $p=0,03$), no entanto sem aumento de fibrose entre os grupos ($p=0,56$). **Conclusão:** Em conclusão, os resultados sugerem que diferentes exercícios de volume/intensidade promovem um fenótipo semelhante de hipertrofia cardíaca, mas maior volume / intensidade resulta na ativação de receptores RAS e genes fetais, apontando para uma transição para processos envolvidos na hipertrofia cardíaca patológica.

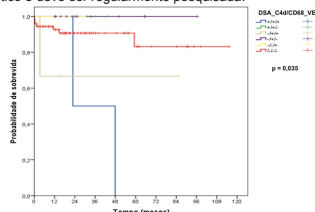
48509

Rejeição mediada por anticorpos no transplante cardíaco: papel prognóstico da associação de C4d/CD68 e reatividade contra o painel de linfócitos

LIGIA LOPES BALSALOBRE TREVIZAN, SANDRIGO MANGINI, MÁRCIA SANTOS DE JESUS, GABRIELA CAMPOS CARDOSO DE LIMA, JOSE LEUDO XAVIER JUNIOR, THALITA GONÇALVES DE SOUSA MERLUZZI, FLAVIO DE SOUZA BRITO, RAFAEL VITOR PEREIRA, ROBINSON POFFO e FERNANDO BACAL.

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, BRASIL.

Fundamento: A evolução no diagnóstico e tratamento da rejeição vem mudando o paradigma do transplante cardíaco, no entanto, rejeição mediada por anticorpos apresenta-se como um desafio, visto seu manejo não estar bem estabelecido e sua associação à redução da fração de ejeção, progressão acelerada da doença vascular do enxerto (DVE) e consequentemente uma pior evolução clínica. **Objetivo:** Correlacionar achados imunopatológicos de biópsias endomiocárdicas (BEM) e reatividade contra painel de linfócitos (PRA) com sobrevida, DVE e disfunção ventricular esquerda (VE) em pacientes submetidos ao transplante cardíaco. **Delimitação, Pacientes e Métodos:** Estudo retrospectivo. Analisados achados imunopatológicos de BEM e o PRA em transplantados cardíacos, de setembro de 2007 a janeiro de 2017, em um serviço transplantador. Pacientes foram classificados em quatro subgrupos conforme a presença ou ausência de anticorpos específicos contra o doador (*donor specific antibodies* - DSA, a partir do PRA) e detecção de C4d e/ou CD68 em capilares de BEM. **Resultados:** Analisados 100 pacientes (75% sexo masculino, com média de idade de 50,3 anos \pm 13,9), mediana do tempo de seguimento foi de 20,5 meses (9,0; 42,9). Miocardiopatia dilatada foi a etiologia mais frequente (40%), seguida de isquêmica (23%) e chagásica (21%). Seis pacientes positiveram DSA e C4d e/ou CD68, 14% apresentaram apenas achados imunopatológicos positivos, nenhum paciente positivou apenas DSA e 74% apresentaram ambos negativos. A presença de DSA e C4d/CD68 demonstrou relação com desenvolvimento de DVE ($p=0,033$) e disfunção VE ($p=0,001$). A curva de sobrevida demonstra o impacto da associação de DSA e C4d/CD68 com disfunção de VE ($p=0,035$). **Conclusão:** A presença de DSA, C4d/CD68 esteve associada à disfunção de VE e DVE. A pior curva de sobrevida ocorreu na presença de positividade de DSA, C4d/CD68 e disfunção de VE. A presença destes marcadores demonstra impacto em prognóstico e deve ser regularmente pesquisada.



48529

Distúrbios regionais de perfusão em miocárdio viável em modelo experimental de cardiomiopatia chagásica crônica

LUCIANO FONSECA LEMOS OLIVEIRA, EDUARDO ELIAS VIEIRA DE CARVALHO, MINNA MOREIRA DIAS, JORGE MEJIA CABEZA, DENISE MAYUMI TANAKA, DOUGLAS REIS ABDALLA, CARLOS MALAMUT, ANDRE SCHMIDT, JOSE ANTONIO MARIN NETO e MARCUS VINICIUS SIMÕES.

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, BRASIL - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, BRASIL - Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Belo Horizonte, MG, BRASIL.

Fundamento: Distúrbios de perfusão miocárdica (DP) é comum na cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), mas as alterações teciduais subjacentes permanecem desconhecidas. Nós investigamos as alterações histopatológicas subjacentes topograficamente relacionadas à DP em um modelo experimental de CCC. **Métodos:** Hamsters sírios fêmeas ($n=34$) foram infectados com 3.5x10⁴ ou 10⁵ formas tripomastigotas sanguíneas de T. cruzi (cepa Y) e investigados após 6 ou 10 meses de infecção. Imagens de perfusão miocárdica com SPECT-Sestamibi-Tc99m foram utilizadas para detecção de defeitos perfusionais em repouso através de mapas polares. A função sistólica segmentar e global do ventrículo (VE) foi avaliada pelo ecocardiograma-2D. Em um experimento independente 4 animais infectados e 2 controles foram submetidos a imagens de ¹⁸F-FDG PET para avaliação da viabilidade miocárdica. As imagens foram topograficamente correlacionadas com a análise histológica que incluiu a quantificação de fibrose, inflamação, diâmetro e densidade da microcirculação coronariana. **Resultados:** DP estavam presentes em 17(50%) dos animais infectados. Não foi evidenciada fibrose transmural em segmentos com DP e estes segmentos apresentaram captação normal ou levemente reduzida de ¹⁸F-FDG nas imagens de PET, indicando a presença de miocárdio viável. O subgrupo de animais com DP, quando comparados aos animais sem DP, exibiram menor FEVE (65 \pm 19 vs 82 \pm 4,6%; $p=0,01$), maior EMS (1,38 \pm 0,5 vs 1,09 \pm 0,05%; $p=0,004$), maior intensidade de inflamação (176 \pm 87 vs 108 \pm 54 núcleos/mm²; $p=0,04$), mas semelhante extensão de fibrose (8 \pm 4 vs 7 \pm 3%; $p=0,4$), assim como diâmetro e densidade da microcirculação ($p>0,05$). A área de DP correlacionou com a fração de ejeção do VE ($r=-0,5$; $p=0,002$) e com o infiltrado inflamatório ($r=0,51$; $p=0,002$), e não houve correlação com a extensão de fibrose. Os segmentos com DP ($n=65$), quando comparados com segmentos sem DP ($n=156$) apresentaram maior EMS (1,6 \pm 0,7 vs 1,3 \pm 0,46; $p=0,005$), mas semelhante infiltrado inflamatório, extensão de fibrose, diâmetro e densidade microvascular ($p>0,05$). **Conclusão:** DP em repouso são frequentes em modelo experimental de CCC e correlacionam-se com disfunção sistólica do VE, identificando animais com alterações inflamatórias subjacentes, em regiões de miocárdio viável. Dessa forma, terapias objetivando a redução da inflamação e/ou da hipoperfusão podem impactar favoravelmente na história natural desse modelo experimental de CCC.