

Polarização de macrófagos em modelo adaptativo de hipertrofia do ventrículo direito

Fernanda Severo Curuja^{2,3}, Juliana Oliveira Rangel^{1,3}, Daniel Caetano Sturza³, Luiz Rohde^{1,3}, Michael Andrades^{1,3}

¹ Programa de pós graduação em Ciências da Saúde Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - HCPA

² Faculdade de Farmácia – UFRGS, ³ Laboratório de Pesquisa Cardiovascular - HCPA

Introdução

A hipertensão pulmonar leva a hipertrofia mal adaptativa do ventrículo direito (VD). Os mecanismos envolvidos na transição da hipertrofia adaptativa para o remodelamento mal adaptativo são de grande interesse, porém, ainda são pouco compreendidos.

A hipóxia crônica tem sido utilizada para indução de hipertrofia adaptativa do VD em roedores em cerca de duas a três semanas. O perfil inflamatório ainda é pouco explorado neste modelo.

Objetivo

O estudo tem como objetivo avaliar a polarização de macrófagos no remodelamento do VD em modelo de hipertrofia adaptativa de hipóxia contínua crônica.

Metodologia

Para indução da hipertrofia adaptativa do VD, ratos *Wistar* machos adultos foram expostos à hipóxia crônica moderada e continuada (10% de oxigênio, normobárica), durante quatro semanas. Os animais do grupo controle foram mantidos pelo mesmo período de tempo ao ar ambiente.

Ao final de quatro semanas, o coração foi removido, dissecado, o VD foi pesado e encaminhado para análises. A fibrose miocárdica foi determinada por análise histológica, com a coloração de *PicroSirius Red*. O fenótipo dos macrófagos foi determinado por PCR em tempo real com sondas para macrófagos totais (*Cd68*), macrófagos M1 (*Cd86*) e M2 (*Mrc1*) e normalizadas com *Actb*.

Resultados

A partir dos dados morfológicos demonstrados na tabela 1 é possível observar que ao final do protocolo o grupo hipóxia demonstrou uma diminuição de ganho de peso. Além disso, no mesmo grupo, o peso do VD corrigido pelo peso corporal apresentou um aumento de 3,3 vezes, caracterizando a hipertrofia do VD.

Tabela 1. Dados morfológicos.

Grupo	n	PC1 (g)	PC2 (g)	VD (mg)	VD/PC2(mg/g)
Normóxia	8	195 ± 3	418 ± 7	219 ± 5,6	0,52 ± 0,007
Hipóxia	8	192 ± 4	345 ± 2,8*	601 ± 24*	1,74 ± 0,07*

PC1: peso corporal basal, PC2: peso corporal no final no protocolo, VD: ventrículo direito, VD/PC2= peso relativo do ventrículo direito. Valores expressos como média ± erro padrão, *p<0,05, Teste T de Student.

Apesar da hipertrofia tecidual, houve uma redução de 20% na fibrose (p<0,05), que se apresentava de forma difusa no tecido (figura 1).

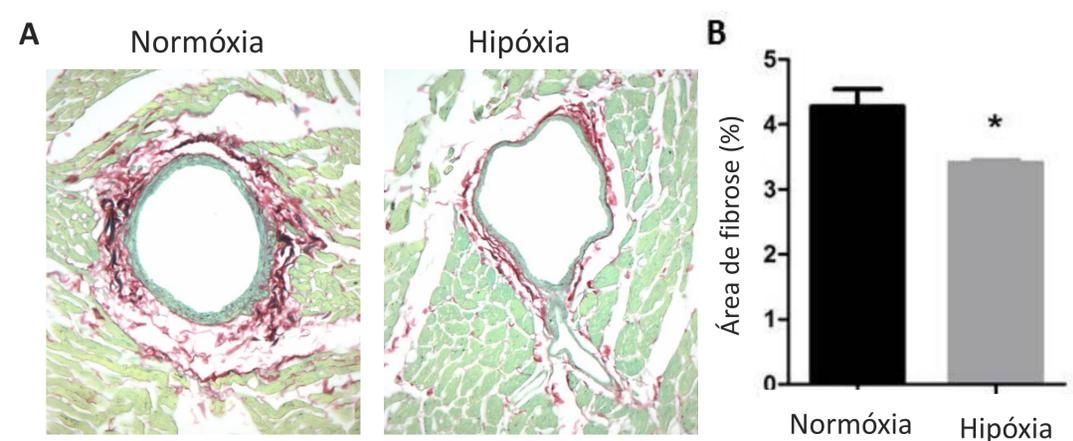


Figura 1. Avaliação de fibrose por *PicroSirius Red*. A. Imagens representativas da fibrose do VD. B. Quantificação da fibrose do VD pelo software ImageJ. *p<0,05, teste T de Student (Normóxia, n = 4; Hipóxia, n = 6).

Observou-se um aumento de 70% de marcador de macrófagos totais (*Cd68*), indicando infiltração tecidual no VD dos animais expostos à hipóxia. A análise desses macrófagos sugere uma polarização preferencial para o subtipo M2, com um aumento de 3,8 vezes.

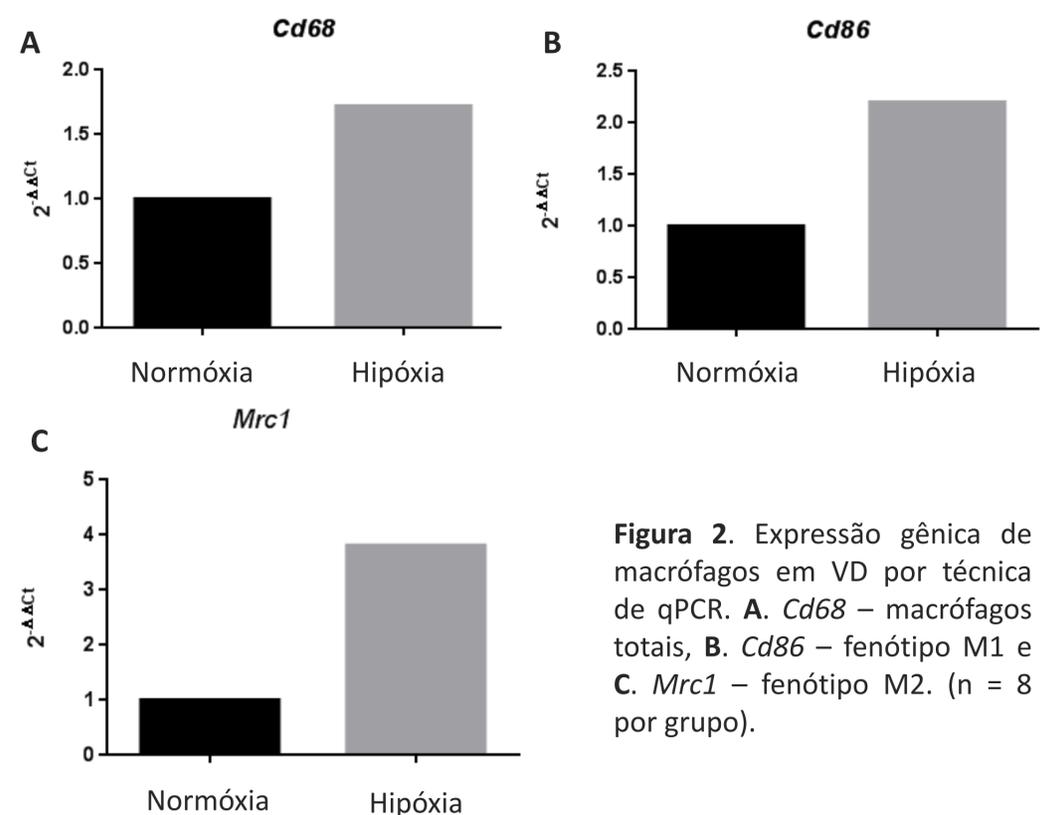


Figura 2. Expressão gênica de macrófagos em VD por técnica de qPCR. A. *Cd68* – macrófagos totais, B. *Cd86* – fenótipo M1 e C. *Mrc1* – fenótipo M2. (n = 8 por grupo).

Conclusão

A partir desses resultados foi possível detectar que o VD em modelo adaptativo de hipertrofia induzida por hipóxia apresenta um ambiente rico em macrófagos com características anti-inflamatórias, resultando em menor fibrose tecidual.