

IDENTIFICAÇÃO DA JANELA TERAPÊUTICA MAIS OPORTUNA PARA RETARDAR A TRANSIÇÃO DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO PARA A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM METILPREDNISOLONA

PAOLA QUEVEDO DA COSTA¹, ALAN CHRISTIAN BAHR², JULIA PAIM DA
LUZ², PAULO CAVALHEIRO SCHENKEL³

¹ Universidade Federal de Pelotas – quevedopaola97@gmail.com

² Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul– alanbahr02@gmail.com

² Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul- julia.p.luz@gmail.com

³ Universidade Federal De Pelotas– schenkel.paulo@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morte no mundo. Estima-se que essas doenças foram responsáveis por 17,5 milhões de óbitos em 2012, dos quais 7,4 milhões e 6,7 milhões corresponderam à doença arterial coronariana e ao acidente vascular cerebral (AVC), respectivamente. Considerando a totalidade de mortes por DCVs, mais de três quartos ocorrem em países em desenvolvimento, como o Brasil (WHO, 2016).

Em 2012, foram registradas 1.137.572 internações hospitalares no Brasil devido às doenças circulatórias, sendo aproximadamente 21% associadas a insuficiência cardíaca (IC) (ALBUQUERQUE, et al. 2015). Ou seja, 250 mil admissões hospitalares decorrentes da IC. Tais internações geram custos significativos e, com o aumento da expectativa de vida da população mundial, estima-se que chegarão a 818 bilhões de dólares em 2030 (XIE, et al. 2013). Portanto, além da prevenção ao infarto agudo do miocárdio (IAM), alternativas terapêuticas que visem mitigar a transição do IAM para a IC são de suma importância.

O IAM comumente acomete o ventrículo esquerdo (VE) e provoca uma disfunção contrátil (PHATHARAJAREE, et al. 2007; MASCHERBAUER, et al. 2017). Alguns sinais e sintomas tais como a dor torácica ou do membro superior esquerdo, desconforto mandibular ou epigástrico, dispneia, diaforese, náuseas, fadiga ou síncope, combinados ou não, auxiliam no diagnóstico. A dor e o desconforto associados a um evento isquêmico podem ocorrer com esforço ou em repouso (SMITH, et al. 2015). Além da anamnese, as principais ferramentas para o diagnóstico e acompanhamento da função cardíaca são o eletrocardiograma, o ecocardiograma e as medidas de pressão/volume do sistema cardiovascular pelo cateterismo.

A inflamação e o estresse oxidativo estão associados à progressão do IAM para a IC. Logo, o tratamento com metilprednisolona, um conhecido glicocorticoide com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, tem o potencial de mitigar a piora da função do ventrículo esquerdo após o IAM. Entretanto, a utilização de glicocorticoides após o IAM tem apresentado resultados contraditórios que podem ser decorrentes da maneira como são aplicados. Assim, o objetivo do nosso trabalho foi determinar os efeitos da administração precoce de acetato de metilprednisolona sobre a função cardíaca e

o estresse oxidativo no coração de ratos Wistar após o infarto agudo do miocárdio.

2. METODOLOGIA

Foram utilizados ratos machos Wistar, pesando aproximadamente 200 gramas provenientes do Centro de Reprodução e Experimentação de Animais de Laboratório (CREAL) e mantidos no Biotério Setorial do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Os animais foram mantidos em caixas de polipropileno (34 x 20 x 41 cm), sendo quatro animais por caixa. Todos os animais foram mantidos sob condição padrão de biotério: ambiente com temperatura controlada (21°C), ciclo claro-escuro de 12 horas e umidade relativa do ar de 70%. Água e ração comercial foram oferecidas “ad libitum”. O ganho de peso foi aferido semanalmente. Para o cálculo do “n” (número mínimo de animais), foi utilizado o *Computer Programs for Epidemiologists* (WIN PEPI – versão 9.1), utilizando-se um nível de significância de 0,05, poder estatístico de 90%. Além disso, foram acrescentados 30% para eventuais perdas durante o procedimento cirúrgico.

Os animais foram divididos em 3 grupos: cirurgia fictícia (SHAM), infartados (AMI) e infartados tratados com acetato de metilprednisolona (AMI+M). A cirurgia do IAM foi realizada pela oclusão da artéria coronária descendente anterior esquerda (SCHENKEL et al. 2010). Uma dose única de acetato de metilprednisolona (Depo- medrol- 40 mg/ml; Upjohn Canada. Don Mills. Ontario. Canada), foi administrada imediatamente após a cirurgia por via intramuscular na pata traseira (isquiotibiais) direita dos animais pertencentes ao grupo AMI+M. A função cardíaca foi avaliada 2 e 56 dias pós-IAM pelo exame de ecocardiografia. Após 56 dias da cirurgia, os animais foram eutanasiados e os tecidos foram coletados para mensuração dos parâmetros morfométricos e de estresse oxidativo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma análise ecocardiográfica foi realizada 2 dias pós-IAM para confirmar a efetividade do procedimento cirúrgico. Essa mostrou uma efetividade de 82% na indução do IAM com uma média de área infartada de $52 \pm 5\%$. O índice de insucesso foi de 18%, 10% dos animais morreram nas primeiras 24 horas de pós-operatório e 8% foram excluídos porque não apresentaram área de infarto. Com relação aos parâmetros ecocardiográficos analisados inicialmente (2º dia), verificamos que ambos os grupos infartados (AMI e AMI+M) apresentaram um significativo aumento na área transversal da sístole e no volume sistólico final quando comparados com o grupo SHAM. Já 56 dias pós-IAM, ambos os grupos infartados apresentaram uma piora funcional. Entretanto, essa piora foi significativamente atenuada no grupo tratado com metilprednisolona (AMI+M).

O peso corporal foi reduzido no grupo AMI+M em relação aos outros grupos 56 dias pós-IAM. Com isso, o índice de massa corporal foi menor nesse grupo. Em termos de hipertrofia cardíaca e congestão pulmonar, verificamos um aumento desses parâmetros no grupo AMI em relação ao SHAM. O tratamento com metilprednisolona foi eficaz em evitar esses aumentos. A área dos cardiomiócitos do ventrículo direito, ventrículo esquerdo e do septo interventricular foram significativamente maiores no grupo AMI em relação ao SHAM. O tratamento com metilprednisolona também foi eficaz em prevenir esse aumento.

A atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase foi significativamente menor no grupo AMI+M em relação ao grupo AMI. Entretanto, essa não foi diferente do grupo SHAM. Não observamos diferenças significativas na lipoperoxidação e na atividade das demais enzimas antioxidantes estudadas.

4. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo indicam que a administração de acetato de metilprednisolona logo após a indução do infarto agudo do miocárdio pode ser uma alternativa terapêutica para atenuar o remodelamento ventricular. Entretanto, a dose de administração e os efeitos a longo prazo devem ser estudados visando sua aplicabilidade.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, D. et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2015.

MASCHERBAUER J, et al. Wedge Pressure Rather Than Left Ventricular End-Diastolic Pressure Predicts Outcome in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. **JACC: Heart Failure**. 2017;5(11):795-801.

PHATHARAJAREE, W. ARINTAYA, P. AND NIPON, C. "Matrix Metalloproteinases and Myocardial Infarction ". **A Canadian Journal of Cardiology** 23.9 (2007): 727-733.

SCHENKEL PC. et al. Redox-sensitive prosurvival and proapoptotic protein expression in the myocardial remodeling post-infarction in rats. **Mol Cell Biochem**. 2010 Aug; 341(1-2):1-8.

SMITH, JN. et al. Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome: An Evidence-Based Update. **The Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 28, n. 2, p. 283-293, 2015.

WHO – World Health Organization. **Cardiovascular diseases (CVDs)**, 2016. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>> Acessado em: set. 2016.

XIE, M. BURCHFIELD, JS. HILL, JA. Pathological Ventricular Remodeling: Therapies: Part 2 of 2. **Circulation**, v. 128, n. 9, p. 1021-1030, 2013