



Associação de N-acetilcisteína e deferoxamina na prevenção da disfunção cardíaca: Metabolismo do cálcio

Mariana Breidenbach^{2,3}, Amanda Phaelante Pinto^{1,3}, Alessandra Gonçalves Machado^{1,3}, Juliana de Oliveira Rangel^{1,3}, Daniel Sturza Caetano^{2,3}, Andréia Biolo^{1,3}, Nadine Clausell^{1,3}, Santiago Alonso Tobar^{1,3}, Luís Eduardo Paim Rhode^{1,3}, Michael Andrades^{1,3}.

¹ Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS;

² Curso de Biomedicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

³ Laboratório de Pesquisa Cardiovascular, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS

Introdução

O antioxidante N-acetilcisteína (NAC) utilizado após evento isquêmico objetiva reduzir espécies reativas de oxigênio geradas. Porém, em presença de íons de ferro, o NAC apresenta um comportamento pró-oxidante. Portanto, o uso de quelantes de ferro, como a deferoxamina (DFX) poderia impedir o efeito pró-oxidante do NAC. O evento isquêmico cardíaco interfere na contração dos cardiomiócitos e tem impacto na fração de ejeção. O principal íon responsável pelo processo de contração-relaxamento é o cálcio (Ca^{2+}), o qual ao final da contração é levado de volta ao Retículo Sarcoplasmático através de canais SERCA, como mostra a figura abaixo. Os canais SERCA são regulados pela fosforilação da proteína fosfolambam (PLB). Além disso, o metabolismo do cálcio pode ser regulado pelo estresse oxidativo. Assim, a associação de NAC com DFX e seus efeitos sobre o metabolismo do cálcio merece ser estudada.

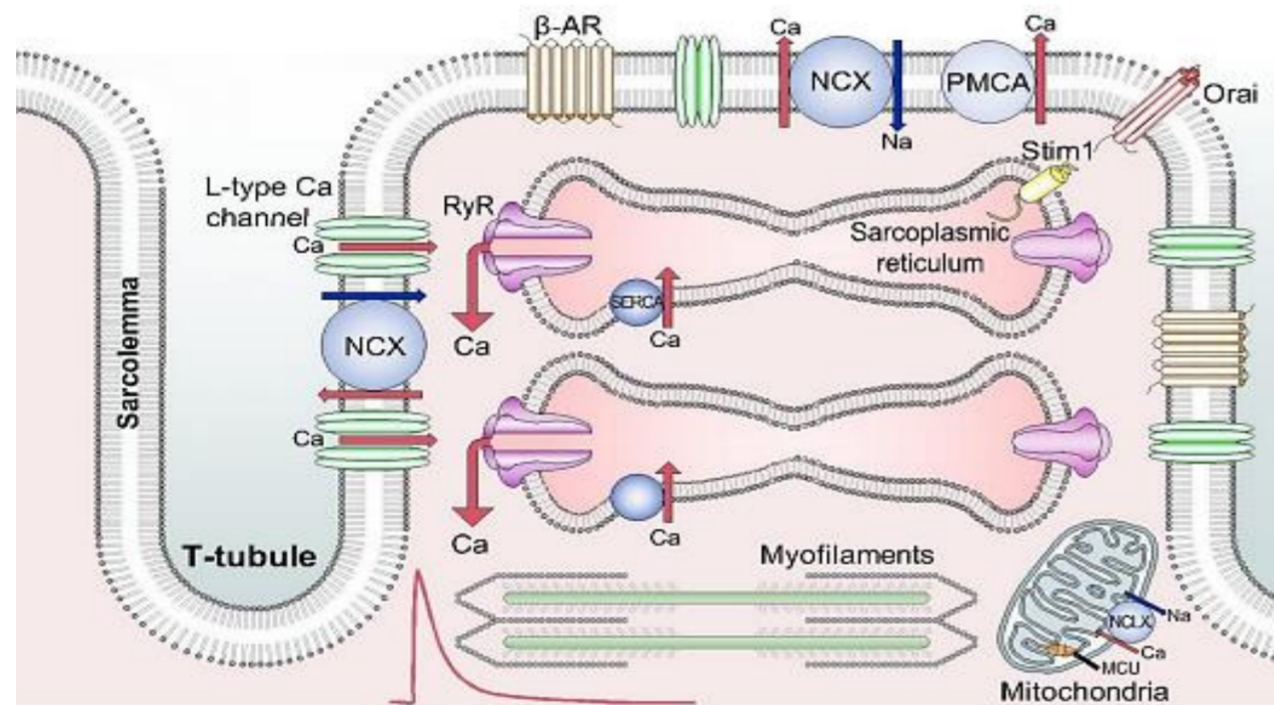


Figura 1: Eisner DA, Caldwell JL, Kistamás K, Trafford AW. Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart. *Circulation Research*. 2017;121(2):181-195. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310230.

Objetivo

Avaliar o efeito do tratamento com NAC/DFX sobre a fosforilação do PLB no tecido cardíaco de ratos submetidos ao IAM.

Materiais e Métodos

Ratos machos Wistar (60 dias) foram randomizados para os grupos SHAM ou IAM, conforme Figura 2. Metade dos animais sofreu eutanásia 10 dias após o início do tratamento e a outra metade 28 dias após. A fosforilação do PLB foi analisada por Western Blot.

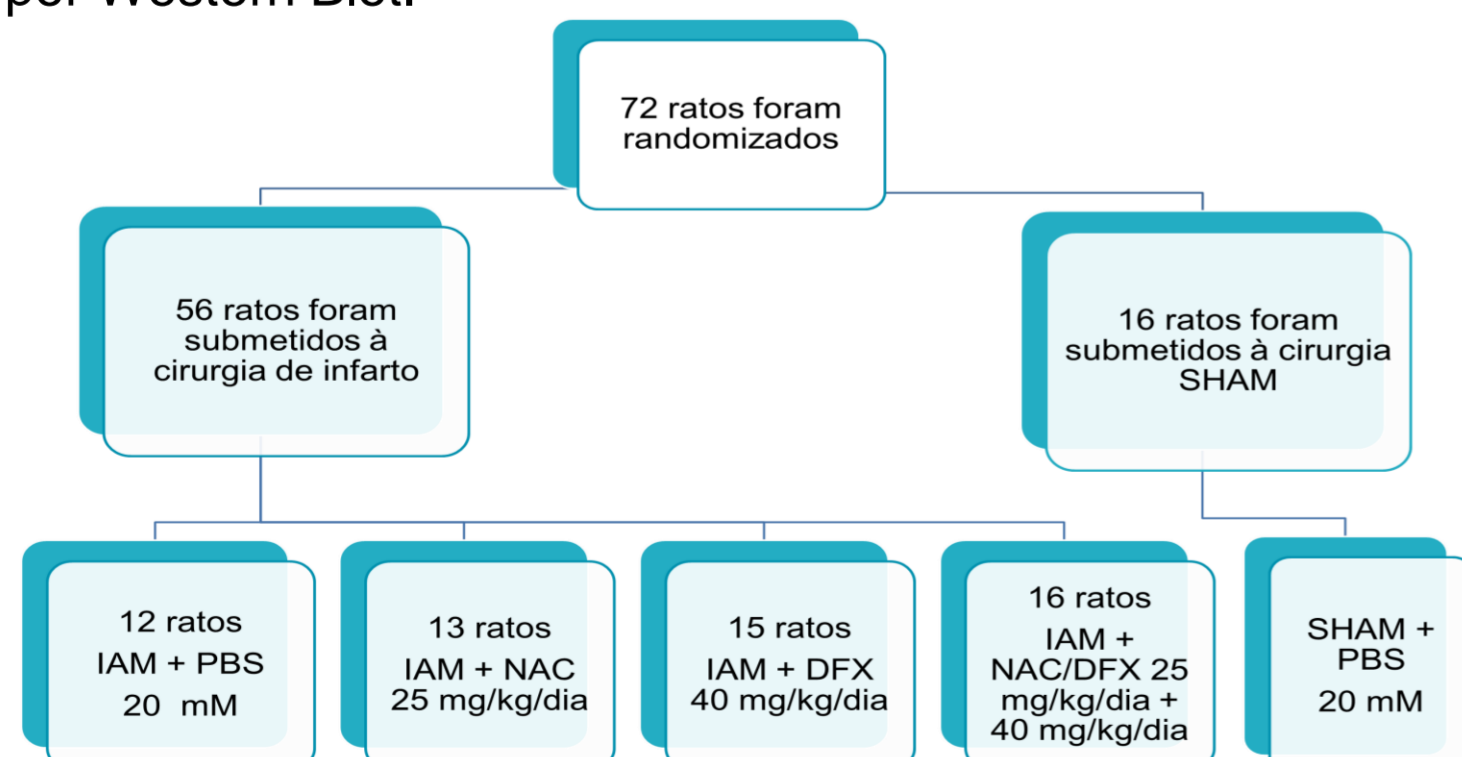


Figura 2: Desenho Experimental.

CEUA

Esse projeto encontra-se aprovado na Comissão de Ética do Uso de Animais do HCPA, sob o número 15-0023.

Resultados

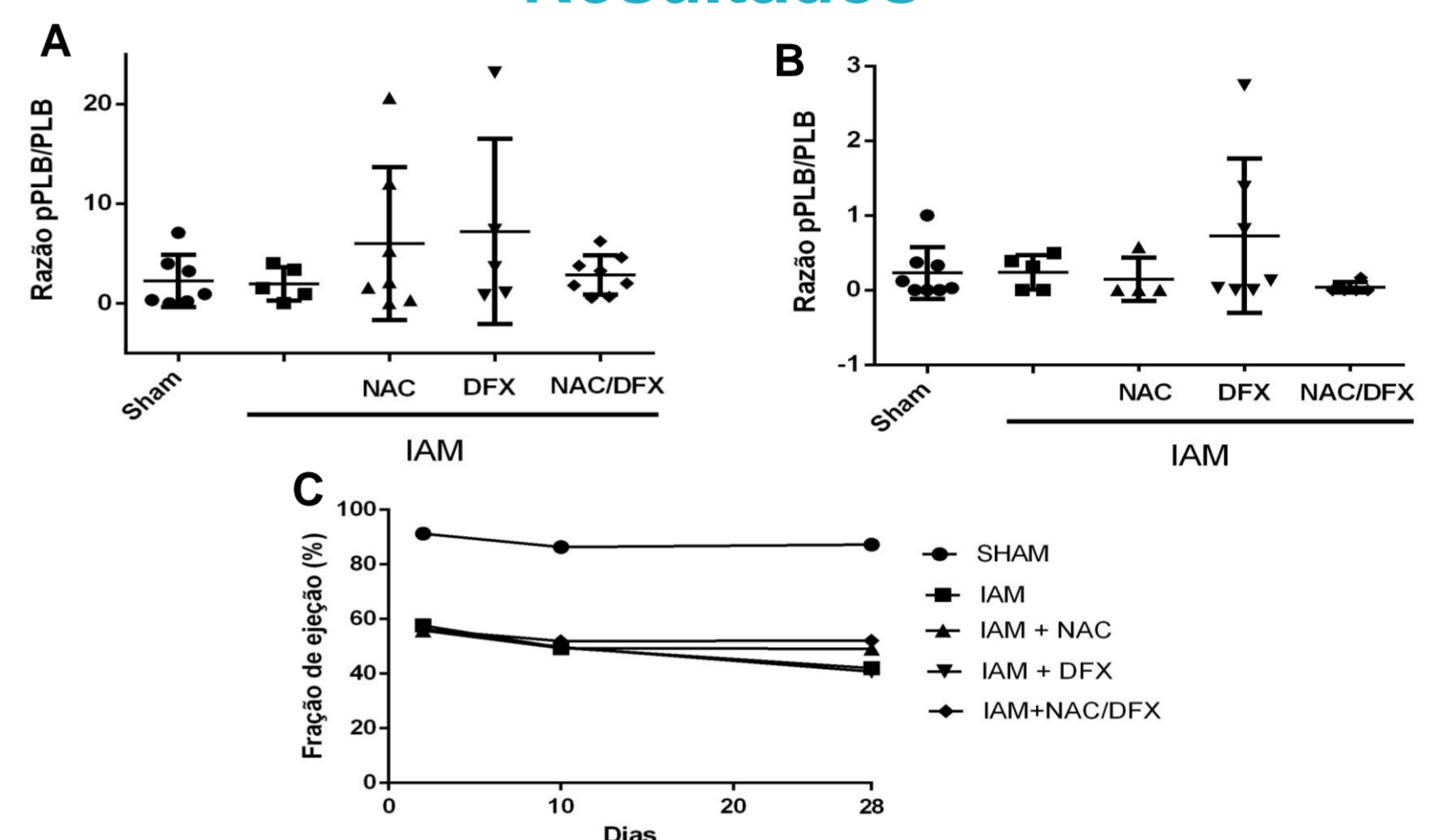


Figura 3: p-PLB em 10 (Figura A) e 28 (Figura B) dias após IAM por Western Blot. As comparações entre os grupos foram realizadas com o teste de Kruskal-Wallis com $p > 0,05$. Fração de Ejeção (Figura C), 2, 10 e 28 dias após IAM. As comparações entre os grupos foram feitas dentro de cada tempo por ANOVA. Todos os grupos infartados foram diferentes do grupo SHAM ($p < 0,05$).

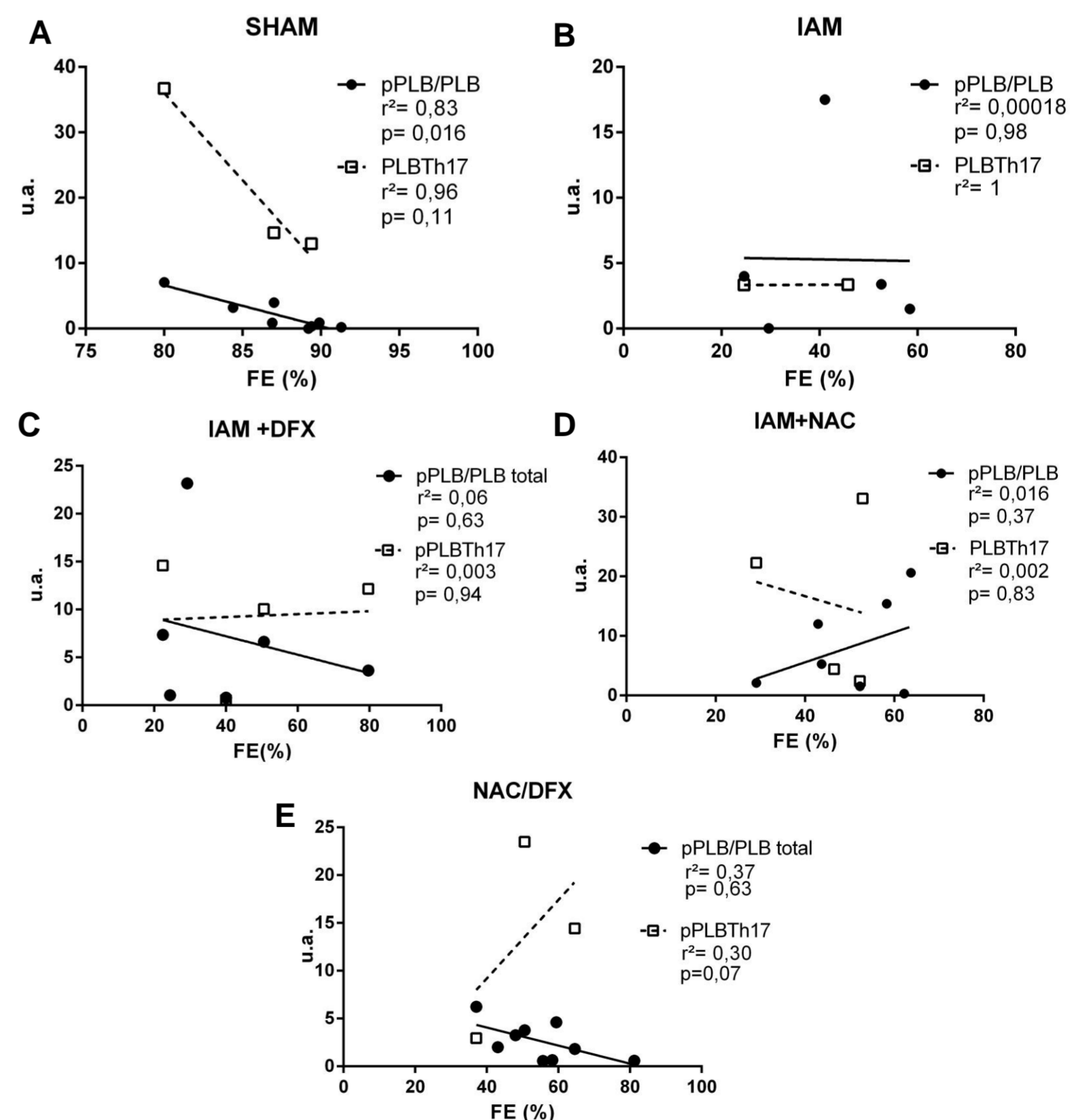


Figura 4: Correlação entre a p-PLB e FE. Uma correlação inversa foi encontrada entre FE e pPLB no grupo SHAM (Figura A), a qual foi perdida no grupo IAM (Figura B). O tratamento NAC/DFX restaurou a associação vista no grupo SHAM (Figura E). Os dados foram analisados por Regressão Linear.

Conclusão

Nossos resultados indicam que o tratamento com antioxidantes podem evitar a perda da fosforilação da PLB no IAM e, com isso, melhorar a contratilidade.