

eP2880**Infiltração de macrófagos em um modelo animal de hipertrofia mal adaptativa de ventrículo direito**

Willian Leitão Pereira; Fernanda Curuja; Patrick Turck; Alex Sander da Rosa Araújo; Michael Andrades
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

A inflamação é reconhecida como um importante colaborador para a patogênese da insuficiência cardíaca direita, uma enfermidade decorrente da hipertensão pulmonar. Ainda assim, não há estudos demonstrando o papel dos macrófagos neste cenário. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a infiltração de macrófagos no VD de ratos machos Wistar e a sua correlação com o remodelamento tecidual. Para isso, usamos um modelo animal (ratos Wistar, machos, 2 meses de idade) de hipertrofia ventricular direita decorrente da hipertensão pulmonar induzida por monocrotalina (dose única de 60 mg/kg). Os animais do grupo controle receberam uma injeção única do veículo (PBS). Ao final de 15 dias, os ratos foram submetidos à ecocardiografia e encaminhados à eutanásia. Foi realizada a extração do coração onde o VD foi separado, pesado, e a amostra encaminhada para análise. A presença de macrófagos foi determinada por PCR em tempo real, com sonda para macrófagos totais (Cd68) normalizadas com Actb. O peso do VD teve um aumento de 14% no grupo MCT quando comparado com o grupo CT (CT: 171±4 mg; MCT: 195±4 mg; p<0,05). A pressão média da artéria pulmonar teve um aumento de 76% no grupo MCT em comparação com o grupo CT (CT: 17±1 mmHg; MCT: 30±3 mmHg, p<0,05). Apesar da hipertrofia tecidual, não pode ser observado um aumento significativo na expressão do gene para macrófagos totais no grupo MCT. Esses resultados mostram que o modelo de hipertrofia do VD em ratos induzidos por MCT, durante 15 dias, foi adequado para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca direita, porém não foi possível detectar uma infiltração de macrófagos totais no VD de ratos tratados com MCT quando comparados ao grupo CT. Outras avaliações, como análise histológica e fibrose, estão sendo conduzidas.

eP2899**Desenvolvimento de disfunção cardíaca direita e esquerda durante a progressão da hipertensão arterial pulmonar experimental**

Alexsandra Zimmer; Rayane B. Teixeira; Alan C. Bahr; Patrick Türck; Alexandra L. de Castro; Cristina C. Carraro; Fernanda Visioli; Guilherme Baldo; Alex Sander A. Rosa; Adriane Belló-Klein
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: O modelo experimental de monocrotalina (MCT) é o mais utilizado para o estudo da hipertensão arterial pulmonar (HAP), que é uma doença devastadora e fatal. Embora os efeitos diretos da HAP sejam vistos no ventrículo direito (VD), é importante enfatizar que o VD e o ventrículo esquerdo (VE) estão intimamente conectados, e poucos estudos avaliaram os efeitos da HAP no VE. **Objetivo:** investigar a progressão da hipertensão arterial pulmonar experimental através de parâmetros morfofométricos, ecocardiográficos, hemodinâmicos, histológicos e bioquímicos nos ventrículos direito e esquerdo. **Métodos:** Ratos machos foram primeiramente divididos em dois grupos: MCT e Controle. O grupo MCT recebeu uma única injeção (60 mg / kg, i.p.) de MCT, enquanto o Controle recebeu solução salina. Os grupos MCT e Controle foram divididos em 4 grupos: 1 semana, 2 semanas, 3 semanas e 4 semanas. O protocolo experimental consistiu na submissão de animais à análise ecocardiográfica e hemodinâmica, seguida de eutanásia. VD e VE foram utilizados para medidas morfofométricas, bioquímicas e histológicas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para o Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul através do número 32151. **Resultados:** MCT induziu mudanças semanais, com redução do ganho de peso corporal e 100% de mortalidade em quatro semanas. No VD, a progressão da doença levou a mudanças adaptativas na segunda semana e desenvolvimento de disfunção cardíaca direita na terceira semana, enquanto as alterações do VE foram observadas apenas na terceira semana em resposta à disfunção do coração direito. Todas essas mudanças pareceram ocorrer em consequência de uma conversa cruzada entre inflamação e estresse oxidativo encontrado nesses animais. **Conclusões:** O modelo experimental de HAP induzida por MCT foi prontamente reproduzido com alta severidade. Assim, em resposta aos danos gerados no VD, parece que o VE é necessário para a manutenção da homeostase redox. Além disso, é plausível supor que as mudanças no estresse oxidativo e na inflamação estejam intimamente relacionadas às alterações estruturais e funcionais observadas ao longo do desenvolvimento da doença. A compreensão das adaptações promovidas em ambos os ventrículos nas diferentes fases da HAP pode ser útil na proposição de estratégias terapêuticas para o tratamento dessa doença fatal.

eP2967**Remodelamento cardíaco em camundongos MPS I: losartana ou propranolol restauram a atividade de ERK1/2**

Esteban Alberto Gonzalez; Santiago Alonso Tobar Leitao; Douglas dos Santos Soares; Angela Maria Vicente Tavares; Roberto Giugliani; Ursula Matte; Guilherme Baldo
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A mucopolisacaridose tipo I é uma doença causada pela deficiência da enzima lisossômica alfa-L-iduronidase (IDUA), a qual cataboliza a degradação de glicosaminoglicanos (GAGs). O acúmulo multissistêmico de GAGs leva a problemas cardíacos os quais são frequentes na MPS I e leva ao aumento nos diâmetros cardíacos, espessura das valvas e redução da função cardíaca. Previamente nós mostramos que o tratamento com losartana ou propranolol melhora a doença cardíaca em camundongos MPS I. Nesse sentido o objetivo deste trabalho foi incrementar o número de animais tratados e analisar o efeito dos medicamentos sobre os mecanismos envolvidos no remodelamento cardíaco. Camundongos MPS I foram tratados com losartana (0.6g/L em água de beber; n=20) ou propranolol (0.5g/L; n=14) a partir dos 2 meses de idade. Um grupo de animais normais e MPS I (nocautes para IDUA) sem tratar foram utilizados como controles (n= 11/grupo). Análises ecocardiográficas foram realizadas prévio à eutanásia (aos 6 meses de idade) para determinar os diâmetros cardíacos internos e a função de encurtamento. A espessura das valvas cardíacas foi determinada a partir de cortes histológicos de HE & Alcian Blue. Os níveis sistêmicos de angiotensina (Ang) foram avaliados em amostras de soro utilizando cromatografia líquida de alta eficiência e os níveis proteicos de AT1 TGF-β, p-smad2/3, MMP2, MMP9, Erk1/2 total e p-Erk1/2 foram analisados em amostras de coração por western blot. Adicionalmente foi avaliada a atividade de MMPs e catepsinas (Cts). O tratamento com losartana ou propranolol melhorou os diâmetros e a função cardíaca, sem mostrar efeito sobre as valvas cardíacas. Os níveis circulantes de Ang I, Ang II e Ang 1-7 foram similares em todos os grupos analisados e não foram observadas alterações em AT1 TGF-β, p-smad2/3, MMPs. No entanto, o grupo MPS I não tratado mostrou uma redução na