

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E BIOFÍSICA

**MECANISMOS ENVOLVIDOS NO EFEITO CARDIOPROTETOR DO COMPOSTO DE
INCLUSÃO HIDROXIPROPIL BETA-CICLODEXTRINA/ANGIOTENSINA-(1-7) EM
RATOS**

FÚLVIA DIAS MARQUES QUINTÃO

BELO HORIZONTE
2012

FÚLVIA DIAS MARQUES QUINTÃO

**MECANISMOS ENVOLVIDOS NO EFEITO CARDIOPROTETOR DO COMPOSTO DE
INCLUSÃO HIDROXIPROPIL BETA-CICLODEXTRINA/ANGIOTENSINA-(1-7) EM
RATOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisiologia e Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas.

Área de Concentração: Fisiologia

Orientador: Prof. Dr. Robson Augusto Souza dos Santos

Co-orientador: Prof. Dr. Anderson José Ferreira

BELO HORIZONTE

2012

RESUMO

A Angiotensina (Ang)-(1-7), peptídeo biologicamente ativo do sistema renina-angiotensina (SRA), tornou-se foco de pesquisas terapêuticas por apresentar um importante efeito contra-regulatório das ações da Ang II. A inclusão da Ang-(1-7) em hidroxipropil β -ciclodextrina (HP β CD) constitui uma formulação efetiva para sua administração oral. Neste estudo, os mecanismos envolvidos nos efeitos cardioprotetores do composto HP β CD/Ang-(1-7) foram avaliados em ratos submetidos a infarto do miocárdio (IM) após um período de tratamento curto ou prolongado, assim como seus efeitos morfofuncionais. O IM foi induzido pela oclusão da artéria coronária esquerda em ratos Wistar machos com peso corporal entre 180-220g. O composto HP β CD/Ang-(1-7) foi administrado em uma única dose diária (76 μ g/Kg por gavagem) iniciando imediatamente antes da cirurgia. Ecocardiografia transtorácica de alta resolução foi utilizada na avaliação dos parâmetros cardíacos usuais e o método de Radial Strain nas análises da velocidade e do deslocamento dos feixes musculares na condição basal e 7, 15, 30 e 50 dias após IM. A expressão dos genes relacionados às proteínas envolvidas no processo de reparo tecidual após IM foi avaliada pela técnica de PCR em tempo real, nos períodos de 48h, 7 e 60 dias. A administração do composto HP β CD/Ang-(1-7) a longo-prazo promoveu uma melhora tempo-dependente nos parâmetros funcionais cardíacos, com menor queda das frações de encurtamento (FEnc) e de ejeção (Fej), diminuição dos volumes finais sistólico (VSF) e diastólico (VDF), melhor recuperação do débito cardíaco (DC) e do volume sistólico (VS), menor acometimento da espessura do septo interventricular em sístole (DSIVS) e em diástole (DSIVD), além de melhorar a velocidade de contração e o deslocamento das fibras cardíacas a partir do 15º dia. Adicionalmente, o composto de inclusão (CI) desfavoreceu o desenvolvimento do remodelamento cardíaco adverso, por diminuir a expressão de marcadores pró-fibróticos (IL-1 β , TGF- β , Col I, Col III, TNC, WISP-1, Bgn) ao longo do período de reparo tecidual e promover uma menor ativação do eixo SDF-1 α /CXCR4. Os dados obtidos sugerem ainda que a Ang-(1-7) possa acelerar o processo de reparo tecidual. Em suma, os resultados confirmam a eficácia terapêutica da formulação HP β CD/Ang-(1-7) observado pela melhora dos parâmetros funcionais cardíacos e demonstram uma vasta atuação da Ang-(1-7) durante o remodelamento cardíaco após IM.

Palavras-chave: Angiotensina-(1-7), Ciclodextrina, Infarto, Remodelamento cardíaco

Keywords: Angiotensin-(1-7), Cyclodextrin, Infarct, Cardiac remodeling