



FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Departamento de Clínica Médica

REUNIÃO CIENTÍFICA

ANO: 2019

Número: 23

Data: 02.10.2019 **Local:** Sala 640 Departamento de Clínica Médica **Horário:** 11h00

Título: Efeito do uso prolongado de pentoxifilina em modelo experimental de cardiomiopatia crônica da doença de Chagas no hamster.

Aluna: Denise Mayumi Tanaka

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinicius Simões

Resumo

A doença de Chagas permanece como importante problema de saúde pública na América Latina, sendo atualmente uma doença emergente em países não endêmicos. É uma das principais causas de insuficiência cardíaca e morte súbita. A ocorrência de distúrbios microvasculares é comum na cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCC), podendo ocorrer secundariamente à inflamação miocárdica, e está relacionada ao desenvolvimento da disfunção ventricular esquerda. Assim, levanta-se a hipótese de que a terapia com droga imunomoduladora, capaz de atenuar o processo inflamatório miocárdico, possa reduzir as alterações de perfusão e impedir a progressão da disfunção miocárdica na CCC. Nesse contexto, o presente estudo teve por objetivo avaliar os efeitos do uso prolongado da pentoxifilina (PTX) sobre as alterações perfusionais miocárdicas e atividade inflamatória cardíaca e suas correlações com a evolução da disfunção sistólica ventricular esquerda, mediante emprego de métodos de imagem de alta resolução *in vivo* em modelo experimental de CCC em hamsters sírios. Inicialmente, os animais foram divididos nos seguintes grupos: controle + salina (CTR+SLN, n=9), controle + pentoxifilina (CTR+PTX, n=11), chagas + salina (CH+SLN, n=12) e chagas + pentoxifilina (CH+PTX, n=12). Na janela temporal de 6 meses pós infecção pelo *T. cruzi* (condição basal), os animais foram submetidos aos seguintes métodos de imagem *in vivo*: cintilografia de perfusão miocárdica com Sestamibi-Tc-99m (Mini-SPECT) e ecocardiografia transtorácica. Posteriormente, os animais foram tratados por 60 dias com PTX (20 mg/Kg/dia, ip) ou salina e, em seguida, foram reavaliados com os mesmos métodos de imagem. Ao final do estudo, o tecido miocárdico foi processado para análise histológica quantitativa para extensão de fibrose e do infiltrado inflamatório. Na condição basal, não evidenciamos diferença significativa entre os grupos estudados nos parâmetros ecocardiográficos (FEVE, DdVE e escore MPS) e de perfusão miocárdica. Após o tratamento, foi encontrado aumento significativo das áreas de defeitos de perfusionais ($p=0,004$) nos animais dos grupos CTR+PTX, de 0,0% (0,0-1,4) para 5,1% (0,0-18,0), e CH+SLN, de 0,0% (0,0-5,1) para 5,8% (0,0-30,3), enquanto que o grupo CH+PTX: 2,0% (0,0-7,0) apresentou valores semelhantes ao grupo CTR+SLN: 0,0 (,0-0,0). Foi observado redução, apesar de não significativa estatisticamente, dos valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) nos grupos CTR+PTX, de 54,0% (42,0-58,0) para 43,0% (33,0-56,0), CH+SLN, de 47,5% (26,0-59,0) para 38,0% (14,0-59,0) e CH+PTX, de 56,5% (37,0-59,0) para 42,5% (26,0-58,0), $p>0,05$ e aumento do diâmetro diastólico (DdVE) nos grupos CTR+PTX, de 7,7mm (7,1-8,5) para 8,1mm (7,5-9,4), CH+SLN, de 7,8mm (6,7-8,9) para 8,1mm (6,9-10,3) e CH+PTX, de 7,3 mm (6,3-

8,1) para 7,9mm (6,9-9,3), $p>0,05$ após o tratamento. Na análise histológica, observou-se maior número de núcleos de células inflamatórias no grupo CH+SLN, 655,0 cel/mm² (425,0-779,0) e CH+PTX, 388,0 cel/mm² (248,0-582,0), quando comparado ao grupo CTR+SLN, 204,0 cel/mm² (148,0-225,0) e CTR+PTX, 220,5 cel/mm² (181,0-268,0), $p<0,0001$. Também foi encontrado maior número de células inflamatórias no grupo CH+SLN quando comparado ao grupo CH+PTX, $p<0,05$. A porcentagem de fibrose foi semelhante entre os grupos estudados. Conclusões: O uso prolongado de PTX em animais com CCC associou-se à redução da progressão dos defeitos de perfusão miocárdica avaliados *in vivo*, ao longo da evolução da cardiopatia. Contudo, essa atenuação dos distúrbios de perfusão miocárdica não impediu a progressão da disfunção sistólica ventricular esquerda ou atenuou a intensidade das lesões tissulares inflamatórias neste modelo experimental. Nossos resultados sugerem, portanto, que a PTX possa ter atuado seletivamente na disfunção microvascular coronária, sem efeito significativo na redução da agressão inflamatória dos cardiomiócitos.

Palavras-chave: Cardiomiopatia crônica da doença de Chagas. Microcirculação. Inflamação. Disfunção ventricular. Hamsters.