

**1 - BIOLOGIA
MOLECULAR, FISILOGIA
E FARMACOLOGIA**

Variabilidade da frequência cardíaca em parentes de indivíduos com diabetes tipo 2

Fabricia Junqueira das Neves; Bousquet-Santos, K; Silva, BM; Oliveira, MT; Sales, ARK; Soares, PPS; Nóbrega, ACL
Universidade Federal Fluminense - Depto de Fisiologia e Farmacologia, Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares

Introdução: Parentes de portadores de diabetes tipo 2 (DM2) estão mais propensos a desenvolver a doença e parecem apresentar uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) precocemente. Porém, não está claro se apenas o parentesco ou as alterações metabólicas, mais comuns nesses indivíduos, provocam as alterações da VFC.

Objetivo: Investigar a influência do parentesco de 1º grau de portadores de DM2 sobre a VFC.

Métodos: Parentes de primeiro grau de DM2 (grupo P; n=55) foram comparados com controles (grupo C; n=36) sem história familiar de DM2, nem mesmo de segundo grau. Critérios de inclusão: idade entre 18 e 50 anos, sedentarismo, tabagismo, ausência de diabetes e doença cardiovascular e sem uso de medicações. Foram realizados exames laboratoriais (perfil lipídico e glicídico), incluindo TOTG. A VFC foi investigada pela análise espectral de um registro de 10 min de intervalos RR em repouso na posição supina.

Resultados: O grupo P apresentou alterações significativas do perfil glicídico e lipídico ($p<0,05$), níveis aumentados de leptina ($p=0,04$), além de menor potência total (P: 2423 ± 1685 ms²; C: 3361 ± 2876 ms²; $p<0,05$) e menores componentes de baixa (P: 521 ± 432 ms²; C: 806 ± 796 ms²; $p<0,05$) e alta frequência (P: 640 ± 640 ms²; C: 1055 ± 1297 ms²; $p<0,05$). Houve correlação linear entre variáveis metabólicas e VFC ($p<0,05$), sendo colesterol e triglicerídeos variáveis preditoras independentes da potência total na regressão múltipla ($R=0,44$; $p=0,001$). Visto que as variáveis metabólicas apresentaram diferença significativa entre os grupos e que as mesmas influenciaram na VFC, pareamos os grupos pelo perfil glicídico e lipídico ($p>0,05$) e a VFC foi semelhante entre os grupos ($p>0,05$).

Conclusão: Indivíduos com parentesco de 1º grau de DM2 não apresentam alteração da VFC na ausência de alterações metabólicas.

Efeitos do olmesartan independentes da redução da pressão arterial sobre o sistema cardiovascular de ratos espontaneamente hipertensos

Caroline Fernandes dos Santos; Mendonça LS; Mandarim-de-Lacerda CA UERJ

Anti-hipertensivos que atuam na reversão/atenuação das lesões em órgãos alvos, além de reduzir a pressão arterial (PA), são importantes.

Objetivo: Estudar o efeito do olmesartan, em comparação com hidralazina, sobre o controle da PA e remodelamento cardiovascular em ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

Métodos: Ratos machos adultos (5 meses) divididos em: controle normotenso (Wistar-Kyoto, WKY9), controles hipertensos (SHR5 e SHR9) e SHR tratados com hidralazina 30 mg/kg/dia (SHR9-H) ou olmesartan 15 mg/kg/dia (SHR9-O) por 4 meses, com PA aferida semanalmente. SHR5 sofreu eutanásia com 5 meses, os demais animais aos 9 meses. O ventrículo esquerdo (VE), aorta torácica e artéria carótida comum direita foram analisados por microscopia de luz e estereologia.

Resultados: O WKY9 e SHRs iniciaram com PA de 118 ± 5 e 186 ± 6 mmHg, respectivamente. PA de SHR9 atingiu 219 ± 10 mmHg. Em SHR9-H e SHR9-O, a PA igualou-se ao WKY na 4ª semana, permanecendo durante 12 semanas subsequentes. Hipertrofia do VE vista no SHR9 não ocorreu no SHR9-H ou no SHR9-O. Microscopicamente, fibrose perivascular e intersticial normal no SHR9 foi atenuada por ambos os tratamentos. Olmesartan e hidralazina preveniram a hipertrofia dos cmi e mantiveram a vascularização do SHR, mas só olmesartan atenuou a perda normal de cardiomiócitos (cmi) com a idade. O espessamento da túnica média da aorta foi revertido pelo olmesartan, mas não pela hidralazina.

Conclusão: Efeitos benéficos adicionais do olmesartan sobre o remodelamento cardiovascular adverso são devidos ao bloqueio da ação da angiotensina II, e não somente à redução da PA, neste modelo experimental.

Prevalência do polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio em pacientes com síndrome coronariana aguda - Projeto GISCA.

Claudia Guerra Murad Saud; Reis, AF; Dias, AMC; Chilinque, MGL; Ribeiro, GS; Faria, CAC
Universidade Federal Fluminense

Objetivo: Avaliar a prevalência do polimorfismo M235T do AGT em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA). **MÉTODO:** Estudo de coorte prospectivo com 363 pacientes internados por síndrome coronariana aguda em cinco hospitais da cidade de Niterói-RJ (03 públicos e 02 privados) incluídos durante 12 meses consecutivos. O DNA foi isolado de sangue total coletado em EDTA e avaliado em gel de agarose a 0,8%. O genótipo do AGT foi determinado por PCR e análise de seqüência no sistema MegaBace. A idade variou de 33 a 95 anos, com média de 62,1 anos ($\pm 12,5$), sendo 64 % do sexo masculino.

Resultados e Discussão: O diagnóstico foi Angina Instável em 40% e Infarto Agudo do Miocárdio em 60%. A distribuição encontrada para o polimorfismo do AGT foi: MM = 20%, MT = 47% e TT = 33%. A frequência do alelo T foi de 56% e do alelo M de 44%, estando em equilíbrio de Hardy Weinberg. Encontramos prevalência semelhante a um estudo populacional em hipertensos realizado na Ilha do Governador/RJ (Salis, 2002), onde foi observado: MM=20%, MT=45% e TT=35%. Entretanto, nossos resultados foram diferentes dos de Minas Gerais (Araújo, 2005) num estudo caso-controle com coronariopatas: MM=41,2%; MT= 50,2%; TT= 8,5% nos casos e MM= 41,3%; MT= 49,0%; TT= 9,6% nos controles.

Conclusão: Dados da literatura têm relatado diferenças na frequência do alelo T de acordo com a etnia. O grau de miscigenação, encontrado nos estados brasileiros, pode ser uma das explicações para as diferenças acima relatadas. Posteriormente, serão apresentados resultados referentes à associação desse polimorfismo com parâmetros clínicos e demais variáveis em nossa amostra.

Efeito cardiovascular da atorvastatina em ratos com restrição protéica perinatal (Programação para Hipertensão Arterial)

Daniele Goncalves Bezerra; Livia Marinho Lacerda Andrade; Fernanda Ornellas Pinto da Cruz; Carlos Alberto Mandarim-de-Lacerda
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Anatomia

Restrição protéica perinatal está associada com doenças crônicas na vida adulta. Aqui avaliou-se a ação da atorvastatina na estrutura cardíaca e pressão arterial (PA) da prole de mães com restrição protéica intensa verificando qual a ação na prole adulta haveria da estatina administrada precocemente.

Mães Wistar separadas nos grupos normoprotéico (NP) e restrito (RP) receberam dietas com 19,3% e 5% de proteína respectivamente. Ao desmame filhotes machos constituíram os grupos: NP, RP e RP tratados com 5mg/kg/dia (baixa dose, B) ou 30mg/kg/dia (alta dose, A) no período de 21 dias-3 meses ou 3-6 meses. Aos seis meses houve a eutanásia e mediu-se a glicemia, o ventrículo esquerdo (VE) foi preparado para análise microscópica.

Obteve-se: PA aos 3 meses: RP foi 21% maior que NP e os grupos 0-3B e 0-3A foram similares ao NP (130 ± 10 mmHg). PA aos 6 meses: -25% em 3-6B e 3-6A em relação a RP. Sem diferenças entre os grupos tratados e NP. Glicose: elevada em RP comparado aos tratados (0-3 $p<0,05$ e 3-6 $p<0,01$). Fibrose intersticial miocárdica: -33% em 3-6B e -45% em 3-6A que em RP, sendo 72% maior que NP. Razão artérias miocárdicas/cardiomiócitos: +50% nos grupos tratados em relação ao RP, que foi 25% menor que NP. Total de cardiomiócitos (cmi)/VE (1/g): 3-6B e 3-6A apresentaram mais 50% de cmi que RP, que foi 38% menor que NP.

Conclui-se que a atorvastatina é capaz de atuar benéficamente na PA e na preservação da estrutura cardíaca em animais oriundos de mães com restrição protéica intensa. A principal ação ocorre na vascularização miocárdica e na preservação da perda de cmi.

Apoio: CNPq, Faperj

Existe disfunção endotelial em parentes de indivíduos com diabetes tipo 2 sem alteração metabólica?

Fabricia Junqueira das Neves; Bousquet-Santos, K; Silva, DF; Rocha, NG; Souza, MN; Nóbrega, ACL

Universidade Federal Fluminense - Depto. de Fisiologia e Farmacologia, Pós-Graduação de Ciências Cardiovasculares

Introdução: Parentes de indivíduos diabéticos tipo 2 (DM2) têm risco aumentado de desenvolver a doença e, embora possa existir disfunção endotelial nestes indivíduos antes mesmo do diagnóstico de diabetes, esta alteração pode ser consequência do sobrepeso e das alterações metabólicas, as quais são mais frequentes nos parentes.

Objetivo: Avaliar a reatividade vasodilatadora como estimativa da função endotelial em parentes de DM2 sem alterações metabólicas.

Métodos: Foram incluídos adultos (18-49 anos) saudáveis, sedentários, não fumantes, sem medicações, intolerância à glicose (glicemia jejum <100mg/dL; TTOG normal) ou dislipidemia (colesterol total <240mg/dL; LDL <160mg/dL; triglicéridios <200mg/dL), sendo um grupo com parentesco de primeiro grau de portadores de DM2 documentado (grupo P; n=39) e outro controle sem parentesco nem mesmo de segundo grau com diabéticos (grupo C; n=34). Foi incluído apenas 1 membro da mesma família. A função endotelial foi avaliada não-invasivamente no antebraço pela pletismografia de oclusão venosa antes e durante manobra de hiperemia reativa provocada por oclusão arterial (200 mmHg por 5 min).

Resultados: Os grupos eram pareados (P>0,05) por sexo, idade (P: 33±1 anos; C: 33±1 anos) e índice de massa corporal (P: 24,9±0,5; C: 24,5±0,6kg/m²). Somente os níveis de leptina foram diferentes (P: 20,4±2,1; C: 15,4±1,5mg/dL; P=0,03), diferença que desapareceu (P>0,05) quando os obesos foram excluídos. A condutância vascular foi semelhante na situação basal e durante a hiperemia reativa (P: 31,3±1,4; C: 34,1±1,0 mL/100g/mmHg; P=0,11).

Conclusão: Parentes de indivíduos diabéticos não apresentam disfunção endotelial na ausência de alterações metabólicas. A presença de sobrepeso e obesidade parece contribuir para a elevação da leptinemia e aparecimento de alterações metabólicas precoces.

Nutrição fetal, pressão arterial e biometria do coração, rim e gorduras: 1ª e 2ª geração de ratos.

Isadora Darriba Macedo Salvucci; Vanessa Parada Antunes; Alessandra Pinheiro; Carlos Alberto Mandarin-de-Lacerda; Márcia Barbosa Águila
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Introdução: Evidências clínicas e experimentais indicam que condições sub-ótimas no período fetal ou neonatal podem programar a prole para desenvolver de doenças crônicas na fase adulta.

Objetivo: Estudar fêmeas (F0) submetidas à restrição protéica durante a gestação e/ou lactação e observar: se há efeitos transgeracionais sobre a prole F2, se há dimorfismo sexual, se os efeitos dependem do período onde ocorreu à restrição protéica.

Metodologia: F1: 24 fêmeas Wistar (F0) com 3 meses foram divididas em quatro grupos: CC, CR, RC e RR. A primeira sigla corresponde à gestação e a segunda à lactação. A ração restrita em proteínas (R) foi isocalórica em relação a controle (C), diferindo apenas na quantidade protéica que foi de 5%. Após o desmame filhotes receberam dieta padrão. A partir dos três meses mensurou-se semanalmente a pressão arterial (PA) e massa corporal (MC). Aos seis meses sofreram eutanásia. F2: Fêmeas F1 foram acasaladas para produzir a geração F2 (receberam ração padrão). O restante do protocolo foi o mesmo descrito para F1. Os órgãos foram retirados e pesados em balança de precisão.

Resultados: Restrição na gestação e/ou lactação acarreta em aumento da PA em F1 e F2. Machos e fêmeas dos grupos CR e RR apresentaram menor MC na F1; na F2 os machos CR e RC tiveram aumento da MC comparado ao grupo CC e ao seu respectivo F1. O ventrículo esquerdo (VE) foi menor em animais RR F1 (MRR-26%; FRR-25%), e em fêmeas CR observou-se: FCR F1xFCR F2 (+25%), FRC F1xFRC F2 (+25%). Maior adiposidade foi encontrado em MRC F1 (gord genital: CCxRC+37%; CRxRC+80%; gord mesentérica CCxRC+70%; gord retroperitoneal CRxRC+42%). Fêmeas apresentam maior adiposidade apenas na F2 e no grupo CR comparado ao CC (gord genital+110%;; gord mesentérica+66%;;gord retroperitoneal+33%).

Conclusão: Restrição protéica afeta o desenvolvimento na dependência do período onde ocorre. Machos apresentam alteração da massa dos órgãos em F1 e F2; fêmeas apresentam maior adiposidade, principalmente em F2.

Alterações cardiovasculares na menopausa cirúrgica associada à hipertensão renovascular em ratos

Leonardo de Souza Mendonça; Caroline Fernandes dos Santos; Carlos Alberto Mandarin-de-Lacerda

Lab Morfometria e Morfologia Cardiovascular, <www.lmmc.uerj.br> UERJ

A menopausa e a hipertensão renovascular podem alterar o remodelamento cardiovascular, porém pouco se sabe sobre sua associação no remodelamento ventricular esquerdo e na aorta.

As ratas foram separadas em quatro grupos com seis animais cada: grupo Sham, OVX (ratas ooforectomizadas), 2K1C (ratas com dois rins, um clipe), e grupo 2K1C+OVX com período experimental de 11 semanas. O ventrículo esquerdo (VE) e a aorta torácica foram removidos e analisados (microscopia de luz, imuno-histoquímica e estereologia).

A citologia vaginal mostrou que os animais dos grupos Sham e 2K1C ciclaram normalmente, entretanto, os animais dos grupos OVX e OVX+2K1C permaneceram na fase do diestro ou proestro. Comparado ao grupo Sham, a pressão arterial aumentou 12% no grupo OVX e 35% maior nos grupos 2K1C e OVX+2K1C. A relação massa do VE/comprimento da tibia e a área seccional média de cardiomiócitos aumentaram em todos os grupos com exceção do grupo Sham. A vascularização intramiocárdica foi reduzida cerca de 30% em relação ao grupo Sham, não havendo diferença significativa entre os grupos OVX, 2K1C e OVX+2K1C. O tecido conjuntivo cardíaco teve um aumento superior a 45% nos grupos 2K1C e OVX+2K1C comparados ao grupo Sham, sem diferença entre os animais do grupo Sham e OVX. O número de núcleos de cardiomiócitos do VE foi gradualmente menor nos grupos OVX, 2K1C e OVX+2K1C, sem diferença entre os dois últimos grupos. Imuno-histoquímica positiva para receptor AT1 da Ang II nas células musculares lisas da túnica média da aorta foi observado em todos os grupos.

Estes resultados indicam que a ooforectomia e a hipertensão renovascular agem aumentando a pressão arterial independentemente, com consequente remodelamento cardíaco adverso, com estímulo maior da hipertensão renovascular que da menopausa induzida cirurgicamente. Apoio: CNPq, Faperj

Determinar os índices ecocardiográficos, a função autonômica através da cintilografia com I123, em pacientes com insuficiência cardíaca e a correlação com o polimorfismo dos receptores beta-adrenérgicos antes e após o uso de carvedilol.

Mario Luiz Ribeiro; S.M.R. de Miranda; S.S. Prado; M.L. Ribeiro; C.T. Mesquita; G.S. Ribeiro; F. de L. Freire; H.F. da R. Dohmann; J.C. de Azeve; E.T. Mesquita

Hospital Universitário Antonio Pedro, PROCEP/Pró-Cardíaco

Objetivo: Determinar que índices da função sistó-diólística ao Eco Dopplercardiograma, melhor se correlaciona com o "status" adrenérgico cardíaco pela cintilografia com MIBG, antes e após o uso de carvedilol e sua correlação com o polimorfismo dos receptores beta-adrenérgicos.

Metodologia: Foram incluídos neste estudo 40 pacientes portadores de insuficiência cardíaca CF II e III da NYHA devido à cardiomiopatia dilatada, com idade entre 30 a 80 anos, cujo ecocardiograma demonstrava uma FE <= 40% pelo método de Simpson e confirmada pela ventriculografia isotópica e exame clínico compatível com o diagnóstico de insuficiência cardíaca. Todos foram submetidos a avaliação da função autonômica pela cintilografia com 123I MIBG e colheita de sangue para análise do polimorfismo genético. Após a inclusão os pacientes foram tratados com carvedilol por três meses e será realizada nova avaliação Eco Doppler cardiografica e cintilográfica. Cada exame ultrassonográfico realizado foi revisado por um segundo médico.

Resultados: Os dados iniciais demonstram uma relação direta entre a F.E. por Simpson e a relação da captação do radiofármaco coração/mediastino baixa; e uma relação inversa entre a FE e o aumento do tonus simpático.

Conclusão: Resultados iniciais demonstram uma alta atividade neuro autonômica neste grupo de pacientes com FEVE mais comprometida.

Microarray analysis of myocardial murine immune and inflammatory response after mononuclear

Stephan Lachtermacher Pacheco; Bruno LB Esporcate; Fábio SA Fortes; Fabrício Montalvão; Nazareth N Rocha; Hugo CCF Neto; Rita Vasconcellos; Hans FR Dohmann; Regina CS Goldenberg; Antonio C Campos de Carvalho
Biofísica-UFRJ, UFF

Objectives: We examined the immunomodulatory and inflammatory response of mononuclear (MoBMC) and mesenchimal (MsBMC) bone marrow cell grafting directly into post ischemic heart failure (HF) mice.

Background: The functional characteristics of transplanted cells, their contribution to heart function, and most importantly, the potential therapeutic benefit of this treatment remain unclear.

Methods: Matrix gel with medium or with 1.5×10^6 MoBMC or 1.5×10^4 MsBMC was injected into the borders of cardiac scar tissue ten days after experimental infarction. We used ergospirometry for functional assessment of 8 week old C57BL/6 mice subject to medium, MoBMC and MsBMC injections. Plasma was tested for IgM and IgG anti-heart reactive repertoire and inflammatory cytokines. Heart samples were assayed for gene expression.

Results: Bone marrow cell grafting improves cardiac performance confirmed by exercise treadmill testing (VO_2 : 30.53 ± 2.66 vs 57.18 ± 13.66 vs 85.23 ± 15.30 mL/Kg/min, vehicle vs MoBMC* vs MsBMC**; * $p < 0.05$ and ** $p < 0.001$). Cell therapy induced quantitative decrease in IgG levels (5684 ± 934 vs 2897 ± 470 vs 2169 ± 388 mg/mL, saline vs MoBMC* vs MsBMC*; * $p < 0.05$) and lower auto-reaction against heart proteins. IFN- γ a cytokine involve in T helper type 1-mediated response was also decreased in mesenchimal group (180 ± 231 vs 118 ± 110 vs 73 ± 50 pg/mL; vehicle vs MoBMC vs MsBMC*; * $p < 0.05$) More than 2000 from 10000 genes were identified showing differential expression in response to post ischemic HF. When treated with MoBMC 26% of these genes remained altered, while only 3% remained altered when MsBMC were grafted into MI healed hearts.

Conclusions: Our findings provide evidence that both MoBMC and MsBMC improve cardiac performance in healed infarcted mice which may be attributable, at least in part, to modulation of immune and inflammatory effects. These data open new promising therapeutic opportunities for patients with post-infarction HF.

Efeito da rosiglitazona (agonista ppargama) na pressão arterial e estrutura cardi-ovascular e renal de ratos com programação metabólica (restrição protéica prenatal e lactação).

Thiago da Silva Torres; Chreem DR; Nalbones-Barbosa MN; D'Oliveira-Silva G; Mandarin-de-Lacerda CA
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Desordens metabólicas no adulto podem ser desencadeadas ainda em útero, e a droga Rosiglitazona, sendo um agonista $PPAR\gamma$, pode minimizar esses efeitos.

Os objetivos são avaliar os efeitos da administração de rosiglitazona sobre o sistema cardiovascular em ratos programados para doenças crônicas por restrição protéica durante o desenvolvimento.

Fêmeas Wistar grávidas foram separadas em 2 grupos: normoprotéico (NP) (19,4% de proteína), e restritoprotéico (RP) (5% de proteína). Esta alimentação continuou até serem transferidas para dieta padrão para ratos na metade da lactação (10 dias pós-natal). Ao desmame os filhotes foram divididos nos seguintes grupos: NP; NP+Rosi; RP; RP+Rosi. A droga foi administrada na dose de 5mg/kg/dia dos 3-6 meses de idade.

Ao nascimento, animais RP tiveram massa corporal e comprimento nasoanal menor que os animais NP ($P < 0,05$), diferença que persistiu até 6 meses de idade, a rosiglitazona não alterou esse resultado. Aos 3 meses, a pressão arterial (PA) foi maior em RP que em NP ($158 \pm 4,5$ mmHg e $121 \pm 3,8$ mmHg, $P < 0,05$), animais tratados com rosiglitazona diminuíram a PA ($128 \pm 3,1$ mmHg em RP+Rosi). Conseqüentemente, a massa ventricular esquerda (VE) corrigida pelo comprimento da tibia mostrou hipertrofia do VE nos animais RP, que o tratamento com rosiglitazona efetivamente corrigiu.

Em conclusão, rosiglitazona tem efeito benéfico na PA e indicadores corporais de animais programados metabolicamente. Apoio: CNPq, CAPES, Fapeal, Faperj.