

SAMβA: uma nova estratégia terapêutica para Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP)

RAMALHO, Lislely S.; BECHARA, Luiz R.G.; FERREIRA, Julio C. B.

Departamento de Anatomia – Laboratório de Integração de Sistemas Biológicos

Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

Introdução: A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é um problema epidemiológico crescente que afeta mais da metade dos pacientes com insuficiência cardíaca, e a identificação de novos alvos terapêuticos que melhoram o desfecho da ICFEP continua sendo uma grande prioridade. O acúmulo de mitocôndrias fragmentadas no coração é uma característica comum em pacientes com ICFEP ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Esses achados levantam a questão, se a fragmentação mitocondrial cardíaca desempenha um papel na ICFEP e se as terapias que inibem a fragmentação excessiva têm um impacto positivo no perfil bioenergético cardíaco e no desfecho em ICFEP. Recentemente, demonstramos que SAMβA, um peptídeo sintético racionalmente projetado que bloqueia o acúmulo de mitocôndrias fragmentadas, melhora a função mitocondrial e o desempenho cardíaco em um modelo de ICFER em ratos. Sendo assim, o objetivo do presente estudo preliminar foi desenvolver um modelo murino de ICFEP que recapitula as principais características clínicas dessa síndrome, o qual será posteriormente utilizado para melhor compreender o papel da fragmentação mitocondrial e a eficácia do tratamento com SAMβA na ICFEP.

Métodos: A ICFEP foi induzida através da combinação de dieta hiperlipídica (HFD) e inibição da sintase do óxido nítrico constitutiva usando N^ω-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME) por 16 semanas, portanto, mimetizando os principais mecanismos subjacentes à fisiopatologia da ICFEP - estresse metabólico e hipertensão. Dezesesseis ratos machos Wistar foram randomizados em dois grupos: controle (n=7) e HFD+L-NAME (n=9). Todas as medidas fisiológicas, incluindo tolerância ao exercício, pressão arterial, frequência cardíaca, ecocardiografia, peso corporal e tolerância à glicose e insulina, foram realizadas nas semanas 0, 4, 8, 12 e 16 do protocolo experimental. Os procedimentos foram aprovados pelo CEUA (Protocolo: 9236210120).

Resultados: A dieta hiperlipídica induziu o aumento de peso corporal do grupo HFD+L-NAME em comparação com o grupo controle ($171,30 \pm 7,03$ vs $131,80 \pm 5,02$ %), bem como o tratamento com L-NAME elevou a pressão arterial sistólica ($149,14 \pm 3,15$ vs $199,66 \pm 3,85$ mmHg) e diastólica ($99,14 \pm 1,47$ vs $135,55 \pm 2,22$ mmHg) do grupo HFD+L-NAME. A avaliação ecocardiográfica revelou a presença de disfunção diastólica ($10,82 \pm 0,91$ vs $13,92 \pm 1,13$ E/e' ratio) e hipertrofia ventricular da parede posterior esquerda no grupo HFD+L-NAME ($2,30 \pm 0,119$ vs $2,57 \pm 0,089$ mm) e do septo interventricular ($1,161 \pm 0,071$ vs $1,332 \pm 0,057$ mm) em comparação com o grupo controle. Além disso, o excesso de peso corporal dos animais HFD+LAME afetou o desempenho no exercício físico, resultando na diminuição significativa da distância percorrida em comparação com o grupo controle ($530,94 \pm 29,69$ vs $355,06 \pm 20,58$ m). Os resultados demonstrados são equivalentes a 16^a semana de caracterização.

Conclusão: Estes dados preliminares demonstram que mimetizando as principais comorbidades encontradas na prática clínica, o nosso grupo de pesquisa desenvolveu um modelo murino de ICFEP que recapitula as principais características clínicas dessa síndrome.