

Remodelamento Vascular pode ser minimizado com o Tempol



O entrevistado dessa edição é o Doutor Francisco Rafael Martins Laurindo, livre docente do Departamento de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e coordenador do Laboratório de Biologia Vascular do InCor. Dr. Martins orientou Estevão Bassi, aluno do quinto ano do curso de Medicina da USP, que ganhou o prêmio Jovem Investigador da XXVII SOCESP com um estudo sobre o uso do tempol para a minimização do remodelamento vascular. Nesta entrevista, o pesquisador fala sobre as pesquisas, sobre o remodelamento expansivo, radicais livres e diversos projetos.

cárdiolípides - Qual a importância do remodelamento vascular hoje na medicina?

Dr. Martins: O remodelamento vascular é um fenômeno que foi reconhecido há alguns anos, no contexto da história natural da aterosclerose. O assim denominado Fenômeno de Glagov (em referência ao pesquisador que o descreveu) é um alargamento compensatório do vaso concomi-

tante ao desenvolvimento da placa. Calcula-se que a placa possa crescer até cerca de 40% da área transversal do vaso, sem afetar o lúmen da parede vascular.

Esse é o remodelamento vascular expansivo. Obviamente ele tem uma consequência prática importante para o cardiologista, que é a possibilidade de tamponar os efeitos obstrutivos de uma placa de ateroma, principalmente no

seu início. Esse é um dos principais problemas que causam dificuldade na detecção da placa pela arteriografia. O remodelamento expansivo foi também verificado em outras situações. No envelhecimento é um fenômeno comum, associado a um fenômeno que nós chamamos de elastocalcinose no vaso.

Também no diabetes melito e na insuficiência renal crônica este processo é freqüente e generalizado. Particularmente o remodelamento ocorre de forma localizada em algumas lesões que estão muito ativas e propensas a síndromes isquêmicas agudas.

Isto é, lesões que têm risco maior de infarto do miocárdio apresentam um remodelamento expansivo localizado. É muito importante entender o mecanismo desse remodelamento, que tem sido muito pouco estudado. Chamamos de expansivo para diferenciar do remodelamento constrictivo, que consiste no estreitamento da área seccional do vaso, que ocorre, por exemplo, na resposta vascular a uma angioplastia por balão. A hipótese do nosso laboratório é que existem alguns mecanismos ligados ao equilíbrio redox do vaso que poderiam estar intermediando o remodelamento expan-

sivo. Alguns trabalhos anteriores do nosso grupo haviam mostrado que no remodelamento constrictivo havia uma deficiência em uma enzima capaz de remover espécies reativas de oxigênio. Quando essa enzima foi resposta, este estreitamento da parede vascular foi significativamente prevenido após a lesão por balão. Mais recentemente nós desenvolvemos um modelo de calcificação vascular associada à aterosclerose, na qual coelhos são alimentados com dieta rica em colesterol e vitamina D por 3 meses. Esse modelo foi feito para nós entendermos certos mecanismos da calcificação da válvula aórtica. No decorrer dessas observações verificamos que esses animais desenvolviam um marcante remodelamento expansivo generalizado dos vasos, em cerca de duas vezes o diâmetro do vaso. Isso ocorre em praticamente todas as artérias, desde a aorta até vasos musculares. Resolvemos estudar o papel desses mecanismos redox no remodelamento expansivo e verificamos algumas descobertas interessantes. Em primeiro lugar, o vaso apresenta uma situação definida como estresse oxidativo, um desequilíbrio entre o excesso da geração de espécies oxidativas de oxigênio e a sua compensação. Índices de produção de radicais de oxigênio mostraram-se aumentados nessa situação. Segundo, e mais interessante, foi verificar o

efeito de um composto antioxidante, que foi administrado nos animais durante o desenvolvimento desse processo.

Mostramos que o antioxidante tempol, da família dos nitróxidos, remove o radical superóxido que é gerado em várias situações. Administrando o tempol em coelhos durante o desenvolvimento do remodelamento, nós verificamos, por meio de estudos com ecocardiografia associada à radiofrequência, que o remodelamento foi minimizado significativamente. Esse trabalho ganhou o prêmio Jovem Investigador da SOCESP.

cárdiolípides - Quais as semelhanças entre a estenose da válvula aórtica e a aterosclerose?

Dr. Martins: Essa pergunta é que motivou todos esses nossos estudos. A calcificação da válvula aórtica é o processo que dá origem à estenose aórtica, que, muitos não se dão conta, é a terceira doença cardiovascular mais freqüente, principalmente a partir dos cinquenta anos de idade. É uma doença de alta mortalidade e tem que ser tratada com cirurgia.

Em nosso modelo animal, nós estudamos também a válvula aórtica. Esse trabalho foi realizado pelo Dr. Marcel Liberman, que é pós-graduando no nosso laboratório e que também foi finalista no prêmio de pesquisa básica da SOCESP.

Esses animais, assim como o homem, desenvolvem um infiltrado inflamatório na válvula.

A inflamação é uma das características comuns à aterosclerose e à estenose aórtica. Eles desenvolvem esse infiltrado, mas o principal foco de estresse oxidativo não era como esperávamos. As células que rodeavam os núcleos de calcificação é que apresentavam maior estresse oxidativo, mostrando então uma atividade metabólica intensa. Quando nós comparamos esse achado a válvulas aórticas humanas retiradas durante a cirurgia, notamos uma semelhança muito grande. Na literatura tem sido mostrado que há várias semelhanças entre a aterosclerose e a estenose aórtica. Os fatores de risco para ambas são semelhantes, como a hiperlipidemia, sexo masculino, tabagismo, diabetes.

Ambas são dependentes de processos inflamatórios, de tal forma que hoje a estenose aórtica é considerada uma espécie de variante do processo de aterosclerose.

Havia a dúvida se as estatinas, que contribuem para a redução de vários eventos da placa, não poderiam ser úteis também no combate à estenose aórtica. Foram feitos quatro estudos retrospectivos que sugeriram que os pacientes que tomavam estatinas tinham menor progressão do problema. Porém, no ano passado, um estudo prospectivo mostrou



que em pacientes com colesterol normal não houve efeito da estatina. Assim, apesar de haver várias semelhanças entre a aterosclerose e a estenose aórtica, temos também algumas diferenças.

cárdiolípides - Qual é o tratamento, já que as estatinas não têm efeito?

Dr. Martins: Cirúrgico, medicamentoso não existe. A mortalidade em pacientes não operados é muito alta. Os resultados cirúrgicos são bons.

cárdiolípides - Quais os outros trabalhos desenvolvidos pela equipe aqui do laboratório de Biologia Vascular do InCor?

Dr. Martins: Nosso laboratório está focado há vários anos no estudo de processos redox associados à biologia da reparação vascular após uma lesão e ao entendimento de como esses processos ocorrem no vaso.

Temos também uma linha mais básica, na qual procuramos entender quais são os mecanismos pelos quais os radicais de oxigênio são produzidos na parede vascular. Hoje sabemos que esses radicais não são produzidos por acidente. Em algumas situações eles são produzidos em excesso ou mal compensados, e esse é um caso que pode estar na base de várias doenças, como aterosclerose, diabetes e hipertensão.

cárdiolípides - Qual é a função dos radicais livres num estágio estável?

Dr. Martins: Em uma situação de equilíbrio estável eles são mensageiros celulares.

Por exemplo, quando uma célula vai crescer ela produz alguns radicais para sinalizar várias proteínas para que a célula consiga se modificar. Nosso trabalho é basicamente tentar entender como esses radicais são gerados, para um dia obtermos armas para controlar essa geração. Acredito que esse é um futuro importante nessa área. Estudamos particularmente uma enzima que é da mesma família, que os leucócitos usam para combater bactérias.

Chama-se NADPH oxidase. Ela existe nos vasos e é muito importante na geração dos radicais. No leucócito ela é o complexo enzimático que elimina bactérias. No vaso ela produz os radicais com finalidade de sinalização.

cárdiolípides - Como o laboratório é sustentado?

Dr. Martins: Esse laboratório nasceu do esforço de vários professores pioneiros. Não podemos deixar de citar o nome do Prof. Protásio da Luz, que foi meu orientador de doutorado.

O InCor nos deu o espaço físico e sustenta os pesquisadores e alguns técnicos de apoio. Todos os outros alunos, pós-doutores e o resto do equipamento científico e material de consumo são financiados por projetos.

cárdiolípides - Quais são esses projetos?

Dr. Martins: Temos vários projetos da FAPESP. Fazemos parte do Milênio CNPq, do qual eu sou o vice-coordenador.

Esse projeto congrega mais de 25 laboratórios do Brasil inteiro, que trabalham na área de processos redox. Denominamos o nosso grupo de Redoxoma.

Temos um projeto multiusuário que coordenamos com o Projeto FAPESP para a instalação de um confocal, que já está sendo trazido para cá.

Essa máquina analisa secções ópticas de células e tecidos de várias espécies, sem precisar necessariamente cortá-las. A precisão é muito aumentada – a óptica é feita por laser. Estamos também iniciando em colaboração com o Dr. Pedro Lemos, do setor de Hemodinâmica, e vários outros colegas, um grupo de projetos para o aprimoramento de stents farmacológicos.