

**Metotrexato associado à nanopartícula lipídica melhora a função cardíaca e o processo inflamatório após infarto agudo do miocárdio em ratos.**

RAUL CAVALCANTE MARANHÃO, MARIA CAROLINA GUIDO, ALINE DERISIO DE LIMA, ELAINE RUFO TAVARES, ALYNE FRANCA MARQUES, DEBORAH LIMA BISPO, MARCELO D MELO, ROBERTO KALIL FILHO, JOSE CARLOS NICOLAU e VERA MARIA CURY SALEMI

Instituto do Coração - HCFMUSP, São Paulo, SP, BRASIL.

**Introdução:** O infarto agudo do miocárdio (IAM) é acompanhado por processo inflamatório, fibrose miocárdica e remodelamento ventricular, que contribuem para disfunção ventricular e insuficiência cardíaca. Previamente, demonstramos que o tratamento com metotrexato (MTX) associado à nanopartícula lipídica (LDE) reduziu a inflamação e proliferação na lesão aterosclerótica em coelhos. O objetivo do estudo foi investigar os efeitos do tratamento com LDE-MTX em ratos submetidos à indução do IAM.

**Métodos:** Ratos machos Wistar foram submetidos ao infarto (IM) pela ligadura da coronária esquerda. Os animais IM foram divididos em 3 grupos experimentais: IM-controle, tratados apenas com LDE; IM-MTX, tratados com MTX na forma comercial; IM-LDE+MTX, tratados com LDE-MTX. Os animais foram tratados semanalmente com MTX na dose de 1 mg/kg, I.P. Ecocardiograma foi realizado 24 horas e 6 semanas após a cirurgia. Os animais foram então sacrificados para análises morfológicas e moleculares do ventrículo esquerdo (VE).

**Resultados:** Comparado ao IM-controle e IM-MTX, o tratamento com LDE-MTX melhorou a função sistólica do VE, a dilatação cardíaca, a espessura do septo interventricular e da parede posterior e a massa do VE. Além disso, o tratamento com LDE-MTX reduziu significativamente o tamanho do IAM, a necrose dos miócitos, o processo inflamatório, a hipertrofia cardíaca e a fibrose miocárdica na região não infartada do VE. Houve menor expressão proteica de CD68 (macrófagos) e dos fatores pró-apoptóticos, caspase 3 e Bax e maior expressão do fator anti-apoptótico Bcl2 e das enzimas antioxidantes, superóxido dismutase-1 e catalase no grupo tratado com LDE-MTX. Os animais tratados com LDE-MTX e MTX não apresentaram toxicidade.

**Conclusão:** A melhora da função cardíaca e a redução do tamanho do IAM promovidas pelo tratamento com LDE-MTX indicam que essa nova formulação é elegível para estudos clínicos, o que também é fundamentado pela ausência de toxicidade significativa da preparação.