

A APLICAÇÃO DE UM DOADOR DE ÓXIDO NÍTRICO ESTIMULA O REPARO TECIDUAL DE LESÕES ISQUÊMICAS EM RATOS

Georgii, J.L.^{1*}; Amadeu, T.P.^{1,3}; Seabra, A.B.²; de Oliveira, M.G.²; Monte-Alto-Costa, A.¹

¹Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Histologia e Embriologia, Laboratório de Reparo Tecidual, e-mail: amacosta@uerj.br.

²Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

³Laboratório de Hanseníase, Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz.

O reparo tecidual é o principal mecanismo de restauração da integridade tecidual após uma injúria. Alguns fatores, como a isquemia, podem retardar esse processo prejudicando o reparo. Estudos já demonstraram que um potente vasodilatador, o óxido nítrico (ON), é uma molécula envolvida no reparo tecidual e que o bloqueio de sua síntese retarda esse processo em ratos. A S-nitrosoglutationa (GSNO) é um dos doadores espontâneos de ON mais importantes. Como já foi reportado que o hidrogel contendo GSNO acelera o reparo tecidual cutâneo e que o modelo de flaps cutâneos representa um bom modelo para o estudo do reparo tecidual prejudicado em ratos, o objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito da aplicação tópica de um hidrogel contendo GSNO em lesões isquêmicas de ratos jovens. Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Ratos *Wistar* machos jovens foram separados em grupo controle, onde apenas o hidrogel sem GSNO foi aplicado sobre as lesões, e grupo GSNO, onde o hidrogel com GSNO (200 µM) foi aplicado sobre as lesões. Para a realização das lesões isquêmicas, duas lesões incisionais paralelas (7cm) foram realizadas para separar a pele do tecido subjacente que depois foram suturadas. Depois, uma lesão excisional (1cm²) foi feita entre as incisões. O hidrogel contendo ou não GSNO foi aplicado topicamente durante 7 dias consecutivos (d0 até d6); as lesões foram cobertas por curativos que foram trocados diariamente. A partir do oitavo dia, os curativos foram retirados e as lesões permaneceram abertas. A contração e re-epitelização da lesão foram medidas no dia que foi feita a lesão e, 2, 5, 7, 12 e 14 dias após a lesão. A lesão e a pele adjacente foram coletadas 14 dias após a lesão, fixadas em formol e embebidas em parafina. Cortes foram corados com HE, vermelho de picrossírius e a imunohistoquímica para a-actina de músculo liso também foi realizada. O grupo tratado com GSNO apresentou uma menor área de lesão 12 e 14 dias após a lesão quando comparado ao grupo controle (Figura 1a). O grupo tratado com GSNO apresentou uma maior área re-epitelizada 12 e 14 dias após a lesão em relação ao grupo controle (Figura 1b). O grupo controle apresentou grande quantidade de células inflamatórias comparado ao grupo tratado, onde grandes quantidades de células fibroblásticas foram observadas (Figura 2a, b). O grupo controle apresentou fibras colágenas vermelho-amareladas finas e desorganizadas, enquanto o grupo tratado apresentou fibras colágenas vermelho-amareladas grossas e mais organizadas (Figura 2c, d). No grupo controle verificou-se uma maior quantidade de vasos sanguíneos comparado com o grupo tratado, onde observamos a presença de vasos sanguíneos pequenos com parede fina (Figura 2e, f). Os resultados mostram que a aplicação tópica de um hidrogel contendo GSNO promove o reparo tecidual de lesões isquêmicas, já que acelera a contração e a re-epitelização, além de promover a organização do tecido de granulação.

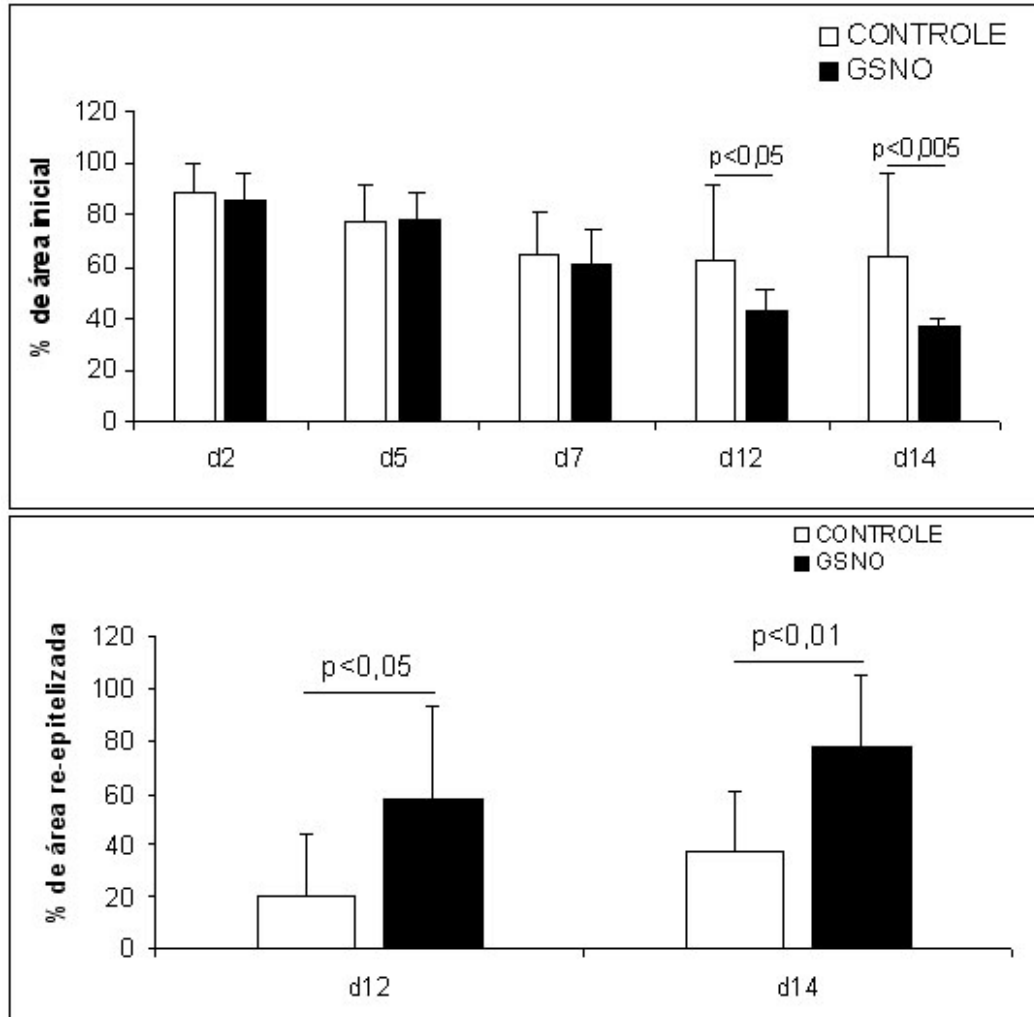


Figura 1 - Contração e re-epitelização da lesão nos grupos controle e tratado com GSNO. a - Porcentagem de área da lesão inicial nos grupos controle e tratado 2 (d2), 5 (d5), 7 (d7), 12 (d12) e 14 (d14) dias após a lesão (média \pm desvio padrão). b - Porcentagem de área re-epitelizada nos grupos controle e tratado com GSNO 12 (d12) e 14 (d14) dias após a lesão (média \pm desvio padrão).

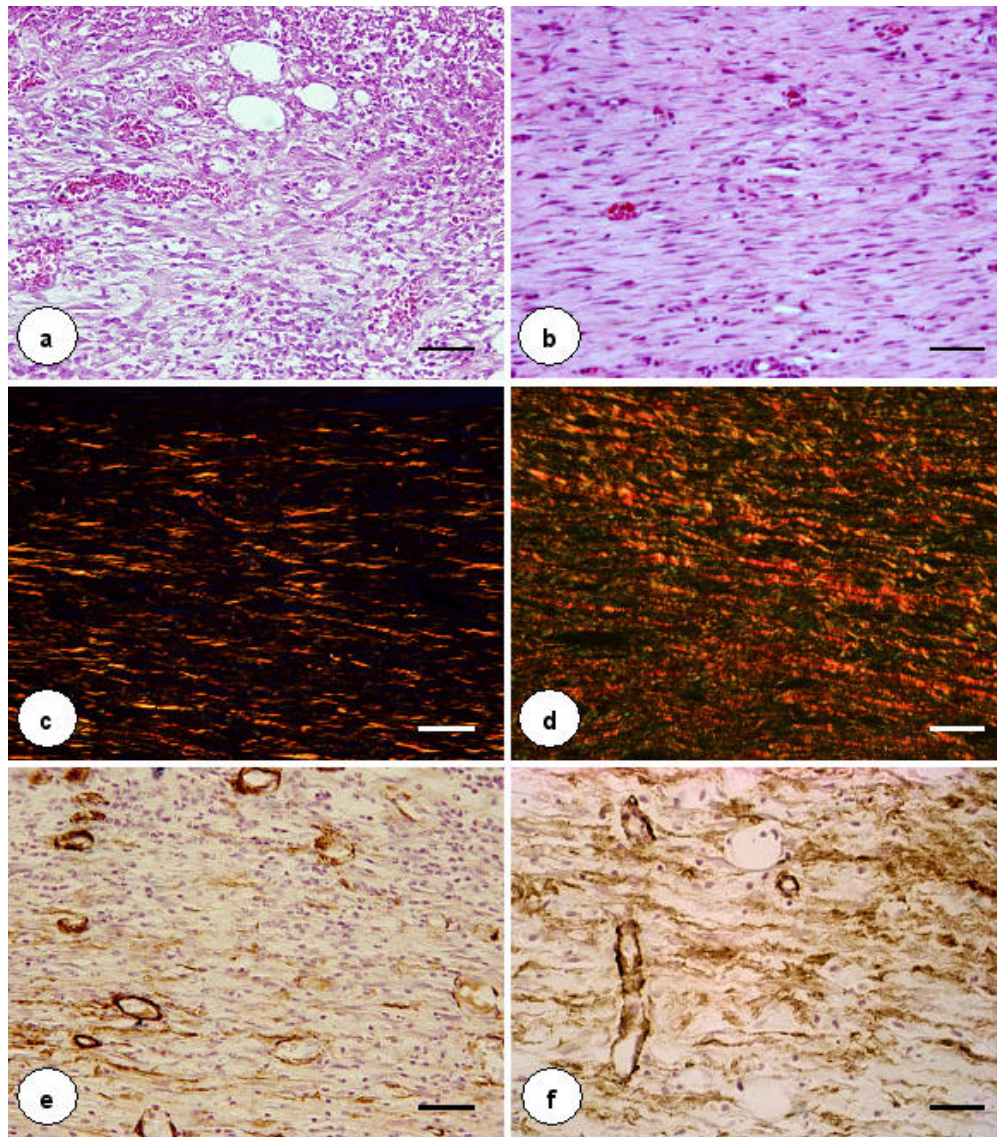


Figura 2 – Tecido de granulação nos grupos controle e tratado com GSNO 14 dias após a lesão. O grupo controle (a) apresenta intensa celularidade e maior quantidade de células inflamatórias comparado com o grupo tratado com GSNO (b); no grupo tratado com GSNO (b) um aumento na quantidade de células fibroblásticas, bem como a organização do tecido de granulação são observados. Organização de colágeno nas lesões dos grupos controle e tratado com GSNO (c-d). O grupo controle (c) apresenta fibras colágenas finas vermelho-amareladas, enquanto o grupo tratado com GSNO (d) apresenta fibras colágenas espessas vermelho-amareladas. Imunohistoquímica contra alfa-actina de músculo liso (α -SMA) no tecido de granulação dos grupos controle e tratado com GSNO (e-f). O grupo controle (e) apresenta uma maior quantidade de vasos sanguíneos, alguns com parede espessa. Grupo tratado com GSNO (f) apresenta menor quantidade de vasos sanguíneos e maior quantidade de miofibroblastos comparado ao grupo controle. Coloração de HE (a-b), vermelho de Picrosírius (c-d) e imunohistoquímica para α -SMA (e-f). Barra – 50 μ m.