

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

LORENA MACHADO AMARAL

**Efeitos da inibição da sintase induzida do óxido nítrico na
fisiopatologia da pré-eclâmpsia experimental**

Ribeirão Preto-SP
2012

LORENA MACHADO AMARAL

**Efeitos da inibição da sintase induzida do óxido nítrico na
fisiopatologia da pré-eclâmpsia experimental**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Ciências.**

Área de concentração: Farmacologia

**Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Tanus dos
Santos**

Ribeirão Preto-SP
2012

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Amaral, Lorena Machado

Efeitos da inibição da sintase induzida do óxido nítrico na fisiopatologia da pré-eclâmpsia experimental. Ribeirão Preto, 2012.

68p.; Il.; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Farmacologia.

Orientador: Tanus-Santos, José Eduardo.

1. Óxido nítrico sintase induzida (iNOS).
2. Pré-eclâmpsia.
3. Estresse Oxidativo.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Lorena Machado Amaral

Efeitos da inibição da sintase induzida do óxido nítrico na fisiopatologia da pré-eclâmpsia experimental

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Ciências.
Área de concentração: Farmacologia**

Aprovado em: _____

Banca examinadora:

Prof. Dr.: José Eduardo Tanus dos Santos

Instituição: FMRP - USP

Assinatura: _____

Prof. Dr.: Carlos Eduardo Poli de Figueiredo

Instituição: PUC/RS

Assinatura: _____

Prof^a. Dr^a Mary Angela Parpinelli

Instituição: FCM - UNICAMP

Assinatura: _____

Prof. Dr.: Ricardo de Carvalho Cavalli

Instituição: FMRP - USP

Assinatura: _____

Prof. Dr.: Carlos Renato Tirapelli

Instituição: EERP - USP

Assinatura: _____

"Não é preciso agendar, entrar em fila, contar com a sorte, acordar cedo para pegar senha: a possibilidade de recomeço está disponível o tempo todo, na maior parte dos casos. Não tem mistério, ela vem embrulhada com o papel bonito de cada instante novo, essa página em branco que olha pra gente sem ter a mínima idéia do que escolheremos escrever nas suas linhas.

"O que é preciso mesmo é coragem para abrir o presente."

(Ana Jácomo)

"Não ajunteis tesouros na terra, onde a traça e a ferrugem tudo consomem, e onde os ladrões minam e roubam. Buscai, pois, em primeiro lugar, seu reino e a sua justiça, e todas estas coisas vos serão acrescentadas."

(Mateus 6, 19; 33)

Dedico esse meu trabalho a todos aqueles que sempre acreditaram em mim, e que sempre torceram para que meus objetivos fossem alcançados: meus pais Márcia e Carlos, meu irmão Odilon, meu noivo e futuro esposo Léo e meus amigos.

Agradecimentos

Deus...

“A Ele a glória e o louvor, pois por Ele e para Ele são todas as coisas”. Agradeço ao nosso eterno Pai por estar presente em todas as etapas desse trabalho. Sem Ele, nada disso seria possível.

Família...

Apoio constante e incentivador. Sou grata imensamente à minha mãe, Márcia, ao meu pai Carlos e ao meu irmão Odilon.

Agradeço ao meu noivo e futuro esposo, Léo Moreira: “Abençoadas sejam as surpresas risonhas do caminho. As belezas que se mostram sem fazer suspense”.

Agradeço minha mais nova família, meus queridos sogro e sogra, Luiz e Tita, pelo apoio e conselhos maravilhosos.

Gostaria também de agradecer ao casal Sônia e Ivan por me “adotarem” como a filha mineira em Ribeirão Preto.

Amigos...

Meu eterno agradecimento a todos meus amigos que me deram forças e acreditaram no meu trabalho. Em especial: Dani, Karina, Pam, Ana Carol, Jacke Fer, Valzinha, Van, Flávia, Sara, Poloni, Paulo, Stêfany, Luizon, Sandra, Joice, Evandro, Lucas, Jeferson, Rafa, Élen, Carla, Rafa, Laura.

Aos meus amigos pela Fé, grupo Carisma, em especial: Gabriel, Rafa, Flávia, Camila, Dadinho, Mirian, Cassandra, Lívia e Raul. Obrigada pelo carinho.

Ao meu orientador Prof. Dr. José Eduardo Tanus dos Santos, pelos ensinamentos, orientações e acima de tudo por ter acreditado no meu potencial como pesquisadora.

À pós-graduação da Farmacologia – FMRP. Agradeço a todos os funcionários do Departamento de Farmacologia. Em especial, as minhas amigas e secretárias Soninha e Fátima, por sempre me ajudarem em tudo que precisava.

Aos membros da banca, por aceitarem o convite, abdicarem dos seus afazeres diários e assim contribuírem para a conclusão desse trabalho. Muito Obrigada.

“O estudo em geral, a busca da verdade e da beleza são domínios em que nos é consentido ficar crianças toda a vida.”

Albert Einstein

RESUMO

Amaral, L. M. **Efeitos da inibição da sintase induzida no óxido nítrico na fisiopatologia da pré-eclâmpsia experimental.** 2012. 68 f. Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia não está completamente elucidada. No entanto, o aumento do estresse oxidativo e o comprometimento da atividade da sintase induzida do óxido nítrico (iNOS) têm sido envolvidos nesse estado crítico. O aumento do estresse oxidativo com o aumento das espécies altamente reativas, incluindo o superóxido, pode formar o peroxinitrito. Verificamos o papel da sintase induzida do óxido nítrico e do estresse oxidativo no modelo experimental de pré-eclâmpsia caracterizado pela redução de pressão de perfusão uterina (RUPP). Este foi induzido em ratas wistar. Ratas grávidas do grupo RUPP tiveram a aorta clipada no 14º dia de gestação. Após uma incisão na linha média, um clipe de prata (0.203 mm) foi colocado em torno da aorta acima da bifurcação ilíaca; cliques de prata (0.100 mm) também foram colocados em ambos os ramos das artérias ovarianas direita e esquerda, que abastecem o útero. Ratas Sham operados (ratas grávidas controles) e RUPP foram tratadas com veículo ou subcutaneamente com 1 mg / kg de N-[3 - (aminometil)-benzil] acetamidina (1400W, inibidor da iNOS), durante 5 dias. Após o tratamento, a pressão arterial média foi verificada. Para determinarmos o estresse oxidativo foram avaliadas as concentrações plasmáticas de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), níveis do 8-isoprostano plasmático, atividade vascular da NADPH oxidase e produção de superóxido com dihidroetídeo. Além disso, utilizamos a técnica de imunohistoquímica para avaliar os níveis de nitrotirosina. A expressão vascular da iNOS foi verificada por western immunoblotting e concentrações de nitrito plasmático por quimiluminescência. Observamos um aumento da pressão arterial média em RUPP comparado com ratas grávidas controles e o tratamento com 1400W exerceu efeitos anti-hipertensivos. O tratamento com 1400W reduziu os níveis de 8-isoprostano, atividade vascular da NADPH oxidase e concentrações de EROs, expressão da iNOS e formação de peroxinitrito em RUPP 1400W em comparação com ratos não tratados RUPP. Nossos resultados sugerem que o 1400W atenua a hipertensão no modelo RUPP principalmente pela inibição da iNOS e formação de peroxinitrito.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia, sintase induzida do óxido nítrico, estresse oxidativo, redução da pressão de perfusão uterina (RUPP).

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

