**Quimioterápico 5-Fluorouracil altera distribuição de colágeno da cápsula e septo do Sistema Nervoso Cardíaco Intrínseco**

Karile Cristina da Costa1\*; Mariana Conceição da Silva2; Lilian Catarim Fabiano3; Pedro Luiz Zonta de Freitas1; Carmem Patrícia Barbosa4; Nilza Cristina Buttow4.

1 Universidade Estadual de Maringá. Programa de Pós-Graduação em Biociências e Fisiopatologia, Mestrado – Maringá -PR

2 Universidade Estadual de Maringá. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Mestrado – Maringá -PR

3 Universidade Estadual de Maringá. Programa de Pós-Graduação em Biociências e Fisiopatologia, Doutorado – Maringá -PR

4 Universidade Estadual de Maringá. Departamento de Ciências Morfológicas, Docente – Maringá - PR.

\*Autor correspondente: karileccosta@gmail.com

**Introdução:** O 5-Fluorouracil (5-FU) é um quimioterápico amplamente utilizado no tratamento de diversos tumores sólidos em todo o mundo. Sua atividade antimetabólica interrompe a síntese do DNA e do RNA. Apesar de seu amplo uso provoca vários efeitos colaterais, como a cardiotoxicidade. Esta está associada a diversos sintomas como arritmia, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio. Ademais, pouco se sabe sobre as implicações desse fármaco sobre os neurônios do Sistema Nervoso Cardíaco Intrínseco (SNCI) e fibras colágenas que os circundam. **Objetivos:** Avaliar os efeitos do tratamento com 5-FU, em ratos Wistar, sobre aspectos morfoquantitativos dos neurônios e na disposição de fibras colágenas do tipo I, III e fibras totais na cápsula e septo do SNCI. **Métodos:** Este estudo foi aprovado pelo Comissão de Ética no Uso de Animais da UEM com o parecer n°4422140918. Foram utilizados ratos Wistar machos divididos em grupos controle (GC; n=6) e tratado (GT; n=6). O grupo GC recebeu solução salina e o grupo GT recebeu o seguinte tratamento com 5-FU: 15mg/kg por 4 dias consecutivos, seguidos de 6mg/kg por 4 dias alternados e 15mg/kg em última dose no 14º dia. No 15º dia os animais foram eutanasiados e seus corações foram coletados. Os átrios cardíacos foram emblocados, cortados em micrótomo (cortes semi-seriados de 5 µm) e corados com HE para a análise neuronal e Picrosirius red para a análise das fibras colágenas. Foram capturadas 30 imagens por animal (objetiva da 40x) com microscópio de luz polarizada (NIKON® Eclipse 80i) e analisadas pelo Software ImagePro Plus. Nas análises morfoquantitativas dos neurônios foi quantificado o número de células por imagem e foram medidas as áreas do perfil celular de cem neurônios por animal; na análise de colágeno quantificou-se as áreas da cápsula e septo presentes em cada imagem, analisando as fibras do tipo I pelo colágeno exibido nas cores vermelho/alaranjado, as fibras tipo III pelas cores verde/amarelo e o colágeno total pela soma de ambas as fibras. Todos os resultados foram analisados pelo Software GraphPad Prisma. Para dados paramétricos utilizou-se teste t de Student e para não-paramétricos Mann Whitney. Valores de p<0,05 foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** O tratamento com 5-FU, por 14 dias, não alterou a área do perfil (p=0,8182) ou a densidade neuronal (p=0,7998). Todavia, houve um aumento significativo na distribuição das fibras colágenas tipo I (0,0465) e total (p=0,048). As fibras colágenas tipo III não sofreram alteração (p=0,3366). **Conclusão:** O tratamento com 5-FU, por 14 dias, e na dose utilizada aumenta a quantidade de fibras colágenas tipo I e colágeno total na cápsula e septo do SNCI. No entanto, o presente esquema de tratamento não é capaz de alterar a densidade ou morfometria neuronal. Para um melhor entendimento da cardiotoxicidade novos estudos sobre os efeitos deste quimioterápico sobre essa inervação cardíaca com tempos mais prolongados de tratamento devem ser realizados.

**Palavras-chave:** 5-FU; Morfometria; Neurônios cardíacos.

**REFERÊNCIAS**

AZEVEDO, P.S.; Polegato, B.F.; Minicucci, M.F.; Paiva, S. A.; Zornoff, L.A. Remodelação Cardíaca: Conceitos, Impacto Clínico, Mecanismos Fisiopatológicos e Tratamento Farmacológico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, n. 1, p. 62-69, 2016.

LONGLEY, D.B.; HARKIN, D.P.; JOHNSTON, P.G. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. **Nature reviews cancer**, v. 3, n. 5, p. 330-338, 2003.

POLK, A.; Vistisen, K.; Vaage-Nilsen, M.; Nielsen, D.L. Uma revisão sistemática da fisiopatologia da cardiotoxicidade induzida por 5-fluorouracil. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 15, n. 1, pág. 47, 2014.