

C284

EFEITOS HEMODINÂMICOS BIVENTRICULARES DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE APELINA NUM MODELO ANIMAL DE HIPERTENSÃO PULMONAR

INÉS FALCÃO-PIRES; NÁDIA GONCALVES; TIAGO HENRIQUES-COELHO; DANIEL MOREIRA-GONCALVES; ADELINO LEITE-MOREIRA

Faculdade de Medicina do Porto

A apelina é um peptídeo vasoactivo endógeno que se liga ao receptor APJ. Expressa-se no coração e pulmões e apresenta inúmeras acções no sistema cardiovascular nomeadamente como agente inotrópico positivo e vasodilatador dependente do endotélio. Recentemente, foi demonstrado que tem efeitos benéficos na insuficiência cardíaca pós-enfarte e na lesão miocárdica induzida pela isoprenalina. No presente estudo, avaliamos os efeitos biventricular da administração aguda de apelina num modelo de hipertensão pulmonar (HTP) induzida pela monocrotalina (MCT).

Ratos Wistar Han adultos foram injectados aleatoriamente com monocrotalina (MCT, 60mg/Kg, sc) ou veículo (dia 0). Ao 25º dia de protocolo, os efeitos biventriculares da administração aguda de apelina (Pir-AP13, 200µg/l a 3ml/minuto) foram estudados em 10 animais SHAM e 10 MCT. No final de cada experiência foram colhidos e pesados o coração e os pulmões.

O grupo MCT apresentou hipertrofia significativa do ventrículo direito (Peso do VD/peso corporal (g/kg): 0,47±0,01 SHAM vs 1,25±0,07 MCT, p<0,001) e congestão pulmonar (Peso dos pulmões/peso corporal (g/kg): 4,05±0,17 vs 8,66±0,82 MCT, p<0,001). Ao nível das alterações hemodinâmicas do VE, a apelina aumentou significativamente 9,2% a pressão sistólica (P_{max}) e 15,0% a velocidade de elevação da pressão (dP/dt_{max}), melhorou também os parâmetros diastólicos, visto ter aumentado 13% a velocidade de queda da pressão (dP/dt_{min}) e diminuído 8,6% a constante de tempo de relaxamento τ dos animais SHAM. No grupo MCT, a apelina aumentou 12,5% a P_{max} e 23,2% a dP/dt_{max} . A nível diastólico, diminuiu 5,1% o τ .

A nível do VD a perfusão dos animais SHAM com apelina aumentou 7,3% a P_{max} . Em relação aos animais MCT, a apelina reduziu 22,4% a elastância arterial e paralelamente aumentou 22,8% o débito cardíaco. A nível diastólico, aumentou 20,9% a dP/dt_{min} e diminuiu 15,9% o τ .

No presente estudo, demonstrámos que a administração aguda de apelina em ratos com HTP origina uma vasodilatação significativa da vasculatura pulmonar acompanhada de um aumento do débito cardíaco do VD. Estas observações sugerem que o sistema apelina-APJ desempenha um importante papel na fisiopatologia da HTP e pode ser um potencial alvo terapêutico no tratamento desta doença.

C286

MODULAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA PELA SOBRECARGA HEMODINÂMICA: UM NOVO EFEITO CARDIOPROTECTOR DOS ANTAGONISTAS DA ANGIOTENSINA NA ISQUEMIA DO MIOCÁRDIO

RICARDO FONTES-CARVALHO; RICARDO LADEIRAS-LOPES; MARIANA PINTALHÃO; RICARDO FERREIRA; PAULO CASTRO-CHAVES; ADELINO LEITE-MOREIRA

Faculdade de Medicina do Porto; Fisiologia

Introdução: A isquemia miocárdica (IM) e a sobrecarga hemodinâmica aguda (SHA) surgem frequentemente associadas, por exemplo no enfarte agudo do miocárdio. Dada a importância do sistema renina-angiotensina na modulação da função cardíaca, sobretudo na IM, pretendemos analisar se a administração de antagonistas dos receptores AT1 (ARAs) influencia as funções sistólica e diastólica, neste contexto.

Metodologia: Músculos papilares isolados de coelhos brancos neo-zelandeses (Krebs modificado, 0,2Hz, 1,8mM Ca²⁺, 30°C) foram submetidos a SHA (estiramento muscular de 92% para 100% L_{max}) em condições de isquemia miocárdica aguda (n=7), de isquemia na presença de um antagonista selectivo dos receptores AT1 (ZD-7155; 10-6M, n=7) e de isquemia com antagonismo simultâneo dos receptores AT1 e AT2 (ZD-7155, 10-6M + PD-123,319; 10-6M, n=8). Foi analisada a Tensão Activa (TA) e Passiva (TP).

Resultados: No músculo isquémico, após a SHA, ocorreu um aumento imediato do inotropismo, fenómeno dependente do mecanismo de *Frank-Starling*. Contudo, logo em seguida, ocorreu uma deterioração significativa da contractilidade (diminuição da TA de 70,4±5,2%; p<0,05). Pelo contrário, a administração de antagonista AT1 foi cardioprotectora, uma vez que, nos músculos com ZD-7155, ocorreu uma atenuação desta queda da contractilidade (a TA diminuiu apenas 4,1±11,0% vs 70,4±5,2%; p<0,001). Este efeito benéfico é parcialmente mediado pelos receptores AT2 dado que, a administração simultânea de antagonistas AT1 e AT2 atenuou, apenas parcialmente, a diminuição da contractilidade (descida da TA de 35,5±11,0% vs 70,4±5,2%).

Quanto à função diastólica, no protocolo de isquemia aguda houve um aumento imediato e significativo da rigidez miocárdica, que se manteve ao longo do tempo. Pelo contrário, na presença de antagonista AT1, após o aumento imediato da TP, assistiu-se a uma diminuição significativa da rigidez miocárdica (queda da TP de 28,7±3,7%; p<0,05). O antagonismo simultâneo dos dois receptores não alterou esta resposta.

Conclusões: No contexto da isquemia do miocárdio associada a SHA ocorre uma deterioração marcada da contractilidade e um aumento da rigidez. Os ARAs atenuam esta resposta deletéria, exercendo uma acção cardioprotectora logo numa fase inicial do processo isquémico. Este efeito é parcialmente mediado pela activação dos receptores AT2, reforçando o interesse da estimulação desta via como um potencial novo alvo terapêutico na isquemia do miocárdio.

C285

ALTERAÇÃO PRECOZE DA EXPRESSÃO GÉNICA DO MIOCÁRDIO NUM MODELO EXPERIMENTAL DE SOBRECARGA PONDERAL INDUZIDA PELA EXPOSIÇÃO A DIETA HIPERCALÓRICA

ROBERTO RONCON-ALBUQUERQUE JR.; ANDRÉ P. LOURENÇO; FRANCISCO VASQUES-NOVOA; MÓNICA RIBEIRO; MÓNICA MOREIRA-RODRIGUES; MANUEL PESTANA; ADELINO F. LEITE-MOREIRA

Faculdade de Medicina do Porto

Introdução: A sobrecarga ponderal, a par da obesidade, aumenta a mortalidade cardiovascular. No entanto, os mecanismos que presidem à doença cardíaca na sobrecarga ponderal permanecem largamente desconhecidos. No presente estudo procedeu-se à análise da remodelagem cardíaca num modelo murino de exposição a dieta hipercalórica, antes da instalação de obesidade.

Material e métodos: Ratos Wistar macho (180-200g; n=14) foram expostos aleatoriamente a uma dieta regular (DR) ou a uma dieta hipercalórica com elevado teor de lipídeos e de hidratos de carbono simples (5.4 kcal/g; 35% lipídeos; 35% sacarose; DH), durante 4 semanas. No final deste período procedeu-se à avaliação da resistência à insulina e quantificação das catecolaminas na urina de 24 horas. Posteriormente, procedeu-se à avaliação das pressões e volumes VE através de cateteres de condutância. Finalmente, procedeu-se à recolha de amostras de miocárdio e de tecido adiposo para análise molecular.

Resultados: A exposição à dieta hipercalórica acompanhou-se de um excesso ponderal ligeiro (+6.6±2.25%) e de um aumento da adiposidade (gordura gonadal / comprimento da tibia: 0.84±0.058 DR vs. 1.3±0.072 DH; g/mm). O grupo DH apresentou resistência à insulina e aumento da excreção urinária de noradrenalina (3.0±0.49 DR vs. 5.8±0.32 DH; nmol). Não se registaram diferenças significativas nos parâmetros sistólicos e diastólicos do VE, tanto em condições basais como após a análise de índices independentes da carga. Apesar de não se ter observado hipertrofia dos cardiomiócitos ou fibrose miocárdica, o grupo DH apresentou diminuição dos níveis miocárdicos de ARNm da leptina (-94±3.0%), e aumento da expressão da interleucina 6 (+233±88%) e da pré-pró-endotelina 1 (+330±92%).

Discussão: No modelo estudado de sobrecarga ponderal induzida pela DH verificou-se uma alteração da expressão génica do miocárdio na ausência de hipertrofia, fibrose ou disfunção VE. Estes resultados sugerem que alterações locais na expressão de adipocinas, citocinas pró-inflamatórias e mediadores neuro-hormonais poderão representar vias moleculares precoces envolvidas na remodelagem cardíaca associada à obesidade.

C287

O AUMENTO DA DISTENSIBILIDADE MIOCÁRDICA INDUZIDO PELA UROCORTINA 2 É DEPENDENTE DAS CINASES DAS PROTEÍNAS A E C

CARMEN BRÁS-SILVA; MÓNICA ALMEIDA; SUSANA MENDES; ANA PATRÍCIA FONTES-SOUSA; ADELINO F. LEITE-MOREIRA

Unidade de Investigação e Desenvolvimento Cardiovascular - Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Introdução: As urocortinas (Ucn1, Ucn2 e Ucn3) são peptídeos pertencentes à família do factor libertador de corticotrofina que foram recentemente isolados. Além dos conhecidos efeitos inotrópicos positivos, a Ucn2 promove um aumento da distensibilidade, ou por outras palavras, uma diminuição aguda da rigidez miocárdica. A modulação aguda da rigidez miocárdica por outros agentes neurohumorais tem sido atribuída essencialmente à fosforilação de proteínas sarcoméricas pelas cinases das proteínas A (PKA) e C (PKC). No presente trabalho foi nosso objectivo investigar os mecanismos subjacentes ao efeito da Ucn2 sobre a distensibilidade miocárdica.

Métodos: Os efeitos da adição de doses crescentes de Ucn2 (10-10 a 10-6M), foram estudados em músculos papilares (Krebs-Ringer: 1,8mM CaCl₂, 35°C) de coelhos brancos Neo-Zelandeses na presença e ausência de inibidores da PKA (H89, 2*10-5M, n=9) e da PKC (Celeritrina, 10-5M, n=9). Os parâmetros avaliados incluíram a tensão passiva (mN/mm²) e o comprimento muscular (L/L_{max}). Apresentam-se apenas os resultados significativos (p<0,05) expressos em % de variação em relação ao seu valor basal.

Resultados: A Ucn2, quando administrada isoladamente, induziu um aumento, dependente da concentração, do comprimento passivo do músculo até um máximo de 1,012±0,004 L/L_{max}, sendo que a correcção do comprimento muscular para o seu valor inicial antes da adição de Ucn2 resultou numa diminuição de 29,6±8,9% da tensão passiva. Este efeito que traduz uma redução significativa da rigidez miocárdica, foi porém atenuado na presença de inibidores da PKA (aumento da tensão passiva de 1,006±0,002 L/L_{max} na concentração de 10-6M de Ucn2), ou da PKC (aumento da tensão passiva de 1,006±0,002 L/L_{max} na concentração de 10-6M de Ucn2), verificando-se nestas condições uma diminuição da tensão passiva de apenas 11,0±4,0% e 13,3±6,4%, respectivamente.

Conclusões: Este estudo demonstra que os efeitos da Ucn2 sobre a redução da rigidez miocárdica dependem da activação da PKA e da PKC. Ou seja, o potente mecanismo de adaptação induzido pela Ucn2, que permite ao ventrículo acomodar o mesmo volume telediastólico com pressões de enchimento cerca de 30% menores, está dependente das vias de transdução intracelulares activadas pela PKA e PKC. Estes resultados são relevantes para a melhor compreensão da fisiopatologia da doença cardíaca.