

## RESUMO

### EFEITOS BENÉFICOS DA ADMINISTRAÇÃO DE GRELINA NUM MODELO PEDIÁTRICO DE HIPERTENSÃO PULMONAR INDUZIDA PELA MONOCROTALINA

**INTRODUÇÃO.** A hipertensão pulmonar (HTP) é caracterizada por alterações estruturais dos vasos pulmonares, bem como por hipertrofia ventricular direita. A reversibilidade da remodelagem vascular pulmonar só é possível em fases da vida muito precoces. A caracterização de um modelo de HTP pediátrica poderá possibilitar o estudo da fisiopatologia da doença, bem como testar novos fármacos. A grelina (Ghr) é um peptídeo vasoactivo com vários efeitos cardiovasculares.

**OBJECTIVOS.** Os objectivos deste estudo foram estabelecer um modelo de HTP pediátrica induzida pela monocrotalina (MCT) e avaliar os efeitos morfométricos e hemodinâmicos da administração de Ghr.

**MÉTODOS.** Para estabelecer um modelo de HTP pediátrica induzida pela MCT, foram efectuados ensaios com diferentes doses de MCT (60mg/Kg; 50 mg/Kg e 30mg/Kg) e avaliada a sobrevivência aos 21 dias após a administração de MCT. Para avaliar os efeitos morfométricos e hemodinâmicos da administração de Ghr, ratos *Wistar* com 8 dias de vida receberam, aleatoriamente, MCT (30 mg/Kg, subcutânea) ou igual volume de soro fisiológico. Em D7 após injeção (15 dias de vida), os animais que receberam MCT, foram tratados com Ghr (100 mg/Kg, subcutânea, *bid*) ou veículo (soro fisiológico, SF) durante 2 semanas. Em D21 (29 dias de vida), os animais foram instrumentados e procedeu-se ao registo de parâmetros hemodinâmicos biventriculares. O coração e os pulmões foram dissecados e pesados.

**RESULTADOS.** Foi estabelecido um modelo de HTP em idade pediátrica, utilizando uma dose de MCT de 30mg/Kg, metade da dose estabelecida para o modelo adulto.

Os animais do grupo MCT apresentavam um peso inferior aos do grupo controlo. No entanto, os animais tratados com Ghr apresentaram peso significativamente superior aos animais do grupo controlo. Os pesos do coração e dos pulmões aumentaram também significativamente no grupo MCT, em comparação com o grupo controlo. A administração de Ghr atenuou os efeitos da MCT sobre os pesos cardíaco e pulmonar. A pressão sistólica máxima no ventrículo direito ( $PVD_{max}$ ), aumentou significativamente no grupo MCT. O tratamento com Ghr reduziu significativamente o grau de HTP. No grupo MCT verificou-se um aumento significativo da velocidade máxima de elevação da pressão ( $dP/dt_{max}VD$ ), que foi significativamente reduzida no grupo tratado com Ghr. No grupo MCT ocorreu disfunção diastólica, traduzida pelo aumento do  $\tau$  (tau, constante de tempo inversamente proporcional à velocidade de relaxamento miocárdico) e da pressão telediastólica no VD. No grupo tratado com Ghr ocorreu diminuição significativa da velocidade de relaxamento e da pressão telediastólica. Em relação aos parâmetros hemodinâmicos do ventrículo esquerdo (VE), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

**DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.** Foram caracterizados, pela primeira vez, os parâmetros hemodinâmicos de ratos *Wistar* em idade pediátrica e foi estabelecido um modelo de HTP induzida pela MCT. Animais injectados com MCT apresentaram hipertrofia ventricular direita e esquerda, hipertensão pulmonar (elevação da pressão sistólica máxima no VD) e disfunção diastólica ventricular direita (elevação da pressão telediastólica e velocidade de relaxamento miocárdico mais lenta no VD). A administração de Ghr reverteu parcialmente a hipertrofia ventricular e melhorou os parâmetros hemodinâmicos do VD. Estes efeitos benéficos da Ghr abrem uma janela de oportunidade terapêutica da hipertensão pulmonar pediátrica.