

Resumo

A hipertensão pulmonar, síndrome de etiologia diversificada definida hemodinamicamente pela elevação das pressões da artéria pulmonar, associa-se a importante morbi-mortalidade e tem merecido atenção crescente por parte da comunidade médico-científica. Apesar dos inúmeros desenvolvimentos terapêuticos recentes, como, por exemplo, os antagonistas dos receptores da endotelina-1, as resistências vasculares pulmonares elevam-se inexoravelmente e o ventrículo direito acaba por ser incapaz de tolerar a elevação de pós-carga. A falência ventricular, ou insuficiência cardíaca, direita é uma importante causa de mortalidade e um determinante fundamental do prognóstico, sendo também prioritária a pesquisa nesta área. No entanto, as acções miocárdicas dos vasodilatadores arteriolares pulmonares, em uso corrente, não estão bem caracterizadas. Na hipertensão pulmonar severa, ocorre igualmente disfunção ventricular esquerda, cujos mecanismos também não estão completamente esclarecidos. Embora a maioria das evidências aponte para a interacção ventricular como aspecto fundamental, algumas sugerem a ocorrência de disfunção intrínseca. Com a progressão da doença e activação inflamatória é igualmente frequente o desenvolvimento de perturbações do metabolismo miocárdico e caquexia. A caquexia cardíaca complica um número importante de casos de insuficiência cardíaca, agravando o seu prognóstico. De facto, os insuficientes cardíacos com índices de massa corporal elevado têm paradoxalmente melhor sobrevida. Analogamente, as dietas do tipo Ocidental, hipercalóricas, sendo factores de risco cardiovascular bem estabelecidos, poderão ter efeitos inteiramente distintos na insuficiência cardíaca e caquexia. Foram objectivos da presente dissertação: (i) esclarecer se o ventrículo esquerdo desenvolve disfunção intrínseca na hipertensão pulmonar, e quais os mecanismos responsáveis, (ii) avaliar o teste hemodinâmico de tolerância diastólica à elevação aguda de pós-carga como índice funcional, comparando miocárdio saudável com miocárdio insuficiente, (iii) averiguar quais os efeitos de um regime alimentar do tipo ocidental na progressão da hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca e caquexia cardíaca, e, finalmente, (iv) caracterizar os efeitos miocárdicos e vasculares pulmonares funcionais e moleculares dos antagonistas da endotelina-1. Para o efeito, levámos a cabo múltiplos estudos num modelo experimental de hipertensão pulmonar induzida pela monocrotalina no rato, complementados com um estudo no perioperatório de cirurgia cardíaca. Demonstrámos (i) disfunção miocárdica ventricular esquerda intrínseca na hipertensão pulmonar e identificámos potenciais mecanismos patogénicos, nomeadamente a activação neuroendócrina e inflamatória, (ii) que a tolerância diastólica à elevação aguda de pós-carga discrimina disfunção miocárdica e reforça o acoplamento íntimo entre contracção e relaxamento, (iii) que regimes alimentares do tipo ocidental atenuam a hipertensão pulmonar e melhoram a função miocárdica e caquexia cardíaca, provavelmente por supressão da resposta inflamatória, segundo a hipótese lipoproteína-endotoxina, e por maior aporte energético e optimização do metabolismo miocárdico, e, por último, (iv) que os antagonistas da endotelina-1 não só atenuam a hipertensão pulmonar, como também preservam a função miocárdica, em parte por actividade anti-inflamatória e modulação de reguladores agudos do tono vascular pulmonar e da função miocárdica. Numa perspectiva translacional, estes trabalhos contribuíram para uma compreensão mais ampla da disfunção ventricular esquerda na hipertensão pulmonar e dos mecanismos de acção dos antagonistas da endotelina-1,

sugerindo que antagonistas com efeitos agudos, utilizados por via endovenosa, possam ser alternativas à terapêutica crônica, por via oral, por exemplo no período perioperatório e em cuidados intensivos. Forneceram também evidência experimental *in vivo* para o “paradoxo da obesidade” e hipótese lipoproteína-endotoxina, apoiando a realização de trabalhos clínicos que testem possíveis benefícios na caquexia cardíaca. Finalmente, demonstrámos a íntima correlação entre a função sistólica e diastólica e demonstrámos claramente que mesmo as pressões arteriais usuais podem contribuir para a disfunção diastólica na insuficiência cardíaca.