

1.1. Título do projeto de utilização de animais:

“Chronic Intermittent Hypoxia: exploring the underlying mechanisms and new putative targets for the treatment of hypertension and other comorbidities associated with Obstructive Sleep Apnea”

1.2. Nome do investigador responsável pela realização do projeto:

Silvia Margarida Vilares Conde

Modelo de Resumo não técnico de projeto experimental

Título do projeto	“Chronic Intermittent Hypoxia: exploring the underlying mechanisms and new putative targets for the treatment of hypertension and other comorbidities associated with Obstructive Sleep Apnea”		
Duração do projeto	5 anos		
Palavras-chave (máx. 5)	Hipertensão arterial, Síndrome de Apneia Obstrutiva do sono, pressão arterial, hipoxia crónica intermitente e <i>aryl hydrocarbon receptor</i> .		
Fim/objetivo do projeto (de acordo com Artº 5º) ⁽¹⁾	Investigação fundamental		Não
	Investigação translacional ou aplicada	Sim	
	Uso regulamentar e produção de rotina		Não
	Proteção do ambiente natural no interesse da saúde ou do bem-estar do homem ou dos animais		Não
	Investigação destinada à conservação das espécies;		Não
	Ensino superior ou formação para aquisição, manutenção ou melhoria das qualificações profissionais		Não
	Inquéritos no domínio da medicina legal		Não
	Manutenção de colónias de animais geneticamente alterados ⁽²⁾		Não
Descreva os Objetivos do Projeto (ex., incógnitas científicas ou necessidades científicas/clínicas a serem abordadas, etc)	<p>Os objetivos gerais do presente projeto incluem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Explorar os mecanismos moleculares que levam ao desenvolvimento de hipertensão nos doentes com apneia do sono; ● Identificar novos fármacos que promovam um controle adequado da pressão arterial neste grupo de doentes; ● Investigar se a via do receptor nuclear AhR está envolvida na hipertensão associada à hipóxia intermitente; ● Investigar a relação entre a hipóxia intermitente e a exposição à poluição ambiental no contexto do desenvolvimento da hipertensão. 		

<p>Quais são os potenciais benefícios que possam derivar deste projeto (como poderia a ciência avançar ou os seres humanos ou outros animais poderiam beneficiar com o projeto)?</p>	<p>A elevada prevalência, taxa de morbidade e mortalidade cardiovasculares associadas quer à apneia do sono quer à hipertensão, justifica desde logo a importância deste projeto. Por outro lado, o fato de 70-80% dos doentes que não apresentam a sua pressão arterial controlada terem apneia de sono mostra igualmente a urgência na descoberta de novos fármacos capazes de controlar de forma efetiva a HA resistente evidenciada por estes doentes. Por último, parece-nos claro que, este projeto a ser bem sucedido na identificação de um novo alvo terapêutico para o tratamento da hipertensão em doentes com apneia do sono, poderá ter um impacto muito significativo não só no controlo da principal patologia associada à apneia do sono mas também na redução do risco cardiovascular global inerente a estes doentes.</p>
<p>Que espécies animais e números aproximados de animais serão utilizados?</p>	<p>Será usada a espécie de rato <i>Wistar (CrI:WI(Han))</i>. Sendo um projeto com uma duração prevista de 5 anos, estima-se a utilização de um total de cerca de 420 animais.</p>
<p>No contexto do que é proposto fazer-se aos animais, quais são os efeitos adversos esperados e o grau provável/esperado de severidade? O que acontecerá aos animais no final da realização do projeto?</p>	<p>Não se prevê provocar efeitos adversos severos aos animais no decorrer do projeto. O grau máximo de severidade infligido aos animais (severidade moderada) é decorrente da cirurgia necessária ao implante dos dispositivos que permitirão a monitorização da pressão arterial. Com o intuito de minimizar qualquer dor ou desconforto do animal, quer durante quer após o procedimento, será implementado um protocolo anestésico e analgésico adequado.</p> <p>No final das experiências, os animais serão sacrificados através de um método de eutanásia recomendado e compatível com o bem-estar animal, não implicando qualquer stress, sofrimento ou dor ao animal. O método escolhido será realizado no animal profundamente anestesiado por forma a garantir uma perda rápida e total de consciência.</p>
<p>Aplicação dos 3Rs</p>	
<p>1.Replacement (Substituição) Refira a razão por que precisa utilizar animais e por que não pode usar alternativas não-animais</p>	<p>Não se encontrou outra alternativa à experimentação animal devido às seguintes razões:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A multiplicidade de mecanismos implicados no desenvolvimento da hipertensão e o intuito de estudar diferentes vias de sinalização em simultâneo inviabiliza a prossecução dos objetivos definidos recorrendo a métodos alternativos à experimentação animal; ● A hipertensão é uma patologia sistémica, que afeta vários órgãos e tecidos, sendo, por isso, necessária para a avaliação de eventuais alterações da sua morfologia e fisiologia a abordagem do organismo do animal como um todo; ● O uso de alternativas não é sequer uma possibilidade quando a principal variável que se pretende estudar são justamente os valores de pressão arterial apresentados pelo animal em resposta às diversas condições experimentais a que é submetido e, estes valores só são

	<ul style="list-style-type: none"> possíveis de obter através do recurso a estudos <i>in vivo</i>. Estudos de natureza farmacológica só são viáveis através da utilização de modelos animais. 		
<p>2.Reduction (Redução) Explique como garantirá que serão utilizados os números mínimos de animais</p>	Neste projeto irá ser utilizado o menor número de animais possível, com o intuito de implementar um dos princípios da Política dos 3 R's (<i>Reduction</i>). Além disso, sempre que possível partilharemos ratos controlo com outros grupos de utilizadores do Biotério e haverá igualmente partilha de grupos controlo entre os vários grupos experimentais sempre que o veículo utilizado para a administração das substâncias seja o mesmo.		
<p>3.Refinement (Refinamento) Explique a escolha da(s) espécie e a razão porque o modelo(s) animal que serão usados são os mais refinados, tendo em conta os objetivos. Explique as medidas gerais que serão tomadas para minimizar os custos de bem-estar (danos) aos animais.</p>	<p>A espécie <i>Rattus norvegicus L. (Wistar, CrI:WI(Han))</i> foi escolhida em virtude desta já ter demonstrado ser uma das mais adequadas à realização de estudos de natureza farmacológica. Por outro lado, o nosso modelo animal de hipertensão foi validado com sucesso para esta espécie. Por último, a colónia de ratos do Biotério da NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas é constituída por animais desta espécie sendo, por isso, mais facilmente acessível a sua obtenção.</p> <p>Antes do início de cada série experimental, os animais serão sujeitos a um período de aclimação à manipulação para diminuir o stress e desconforto durante as experiências. Na administração dos fármacos será utilizada uma sonda flexível que permite reduzir o risco de trauma e perfuração. Além disso, sempre que necessário irá ser utilizado um protocolo anestésico e de analgesia de modo a minimizar o desconforto e a dor dos animais durante os procedimentos experimentais.</p>		
<p>Para uso oficial</p>			
<p>O projeto será submetido a avaliação retrospectiva?</p>		<p>Não</p>	