

A HIPERTENSÃO E A CARDIOLOGIA TRANSLACIONAL

HYPERTENSION IN TRANSLATIONAL CARDIOLOGY

Eduardo Moacyr Krieger¹

1. Instituto do Coração (InCor), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), SP, Brasil.

Correspondência:
Instituto do Coração (InCor),
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 44,
5º andar, bloco II, sala 11, São Paulo,
SP, Brasil. CEP: 05403-000.

Recebido em 24/12/2017,
Aceito em 19/02/2018

RESUMO

A nova fase de aceleração da transferência de conhecimento para a aplicação foi, simbolicamente, iniciada na década de 40, com o desenvolvimento da bomba atômica por um grupo notável de físicos. Na mesma época, o conhecimento transferido na Universidade de Stanford cria o Vale do Silício, onde se desenvolveu a indústria eletrônica com aplicação dos transistores. Logo, importantes universidades criam incubadoras e parques tecnológicos para acelerar a transferência do conhecimento para a aplicação, inaugurando-se a assim chamada Pesquisa Translacional. Na Medicina, só a partir do ano 2000, e com importante financiamento do *National Institute of Health* dos Estados Unidos, é que se inicia o movimento, sistematizando a transferência e criando-se a Medicina Translacional. Nessa revisão, apresentaremos dois exemplos de Medicina Translacional (Cardiologia Translacional) provenientes de pesquisas do nosso grupo de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor). O primeiro ilustra a retroalimentação entre a pesquisa básica e a clínica, estudando a influência da hiperatividade da enzima conversora da angiotensina no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca clínica (polimorfismo do gene da ECA) e em camundongos com uma, duas, três e quatro cópias do gene da enzima conversora, submetidos a natção ou coarctação da aorta. O segundo ilustra a transferência do conhecimento obtido na investigação clínica para a prática médica, com um estudo multicêntrico (25 centros do Brasil) sobre a prevalência da hipertensão resistente na população brasileira e a comparação da clonidina e espirolactona como quarta droga a ser administrada nos pacientes resistentes: *Estudo Multicêntrico de Pacientes com Hipertensão Arterial para Identificação de Pacientes Resistentes e Padronização de Esquema Terapêutico*. Os dois exemplos ilustram a importância das instituições (no caso, o InCor) propiciarem condições e ambientes favoráveis para que os profissionais de diferentes disciplinas (clínicos, fisiologistas, biólogos moleculares, bioengenheiros, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, educadores físicos etc) trabalhem integrados e pratiquem a Cardiologia Translacional.

Descritores: Hipertensão; Pesquisa básica; Pesquisa Translacional.

ABSTRACT

*The acceleration of the transfer of knowledge to application began symbolically in the 1940s, with the development of the atomic bomb by a notable group of physicists. In that same period, the knowledge transferred from Stanford University led to the creation of Silicon Valley, where the electronic industry was developed with the application of transistors. Soon afterwards, major universities created incubators and technology parks in order to accelerate the transfer of knowledge to application, inaugurating the concept of Translational Research. In the field of Medicine, the transfer systematization process began in 2000, with important funding from the US National Institute of Health, creating Translational Medicine. In this review, two examples of Translational Medicine (Translational Cardiology) from research by our Hypertension team of the Heart Institute (InCor) are presented. The first illustrates the feedback between basic and clinical research, studying the influence of the hyperactivity of the angiotensin converting enzyme in the development of clinical cardiac hypertrophy (polymorphism of the ACE gene) and in mice with one, two, three and four copies of the converting enzyme gene, submitted to swimming or aortic coarctation. The second illustrates the transfer of knowledge obtained in the clinical investigation to clinic practice with a multicenter trial (25 centers in Brazil) on the prevalence of resistant hypertension in the Brazilian population, and the comparison of clonidine and spiro lactone as a forth drug to be administrated in resistant patients: *Multicenter Study of Patients with Arterial Hypertension for Identification of Resistant Patients and Standardization of the Therapeutic Regimen*. Both examples illustrate the importance of institutions (in this case, InCor) in providing a favorable environment and conditions for professionals from different disciplines (clinicians, physiologists, molecular biologists, bioengineers, nurses, nutritionists, physiotherapists, physical educators, etc.) to work in an integrated way and practice Translational Cardiology.*

Keywords: Hypertension; Basic research; Research Translational.

INTRODUÇÃO

A relação do conhecimento com a aplicação sempre existiu. Nossos ancestrais caçadores tiveram sucesso na criação da agricultura cerca de dez mil anos atrás por um processo de longa maturação e transmissão do conhecimento prático acumulado por gerações. Somente com o milagre grego, que tem em Aristóteles 300 anos a.C. como seu representante máximo, foi que a humanidade começou de forma sistematizada a buscar o conhecimento pelo conhecimento para saber melhor o que somos e a natureza que nos cerca sem a preocupação de imediata aplicação. O conhecimento acumulado na Idade Média foi lento até que ocorreu a Revolução Científica capitaneada por Galileo no século XVI, quando o Método Científico e a Experimentação, como conhecemos hoje, foram criados. A Experimentação mostrou-se um instrumento poderoso para aumentar exponencialmente o estoque de conhecimento a ser utilizado, o que possibilitou a Revolução Industrial no século XVIII. Com Luis Pasteur (1822-1895) temos um belo exemplo de em um mesmo pesquisador ocorrer o processo de criação do conhecimento (é considerado o pai da microbiologia) com a sua aplicação na Agricultura (fermentação de alimentos), na Medicina (vacinas).

A bomba atômica na década de 40, durante a Segunda Grande Guerra, deu nascimento simbólico a uma nova fase na relação temporal entre a criação, o conhecimento e sua aplicação. De fato, foi a integração de físicos de diferentes disciplinas que reunidos aceleraram a transferência do conhecimento básico para a fabricação do artefato atômico. Na mesma época, também, foi que a necessidade de criar novas tecnologias com aplicação militar (transistor) foi que impulsionou a criação do Vale do Silício em São José (EUA) com o conhecimento proveniente da Universidade de Stanford localizada nas proximidades. A partir daí, as grandes Universidades passaram a preocupar-se de forma mais sistematizada em transferir o conhecimento para aplicação. Nasciam, assim, as incubadoras e parques industriais ao lado dos campi universitários. Encurtava-se, conseqüentemente, o tempo entre a criação do conhecimento e a sua aplicação com o desenvolvimento de um novo conceito chamado de Pesquisa Translacional. Na área de Saúde, o *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos, liderou a partir de 2000 um programa para acelerar a passagem do conhecimento obtido na bancada para aplicação na clínica (*bench-to-bed*) e, em uma segunda fase, acelerar o conhecimento obtido na Universidade pela investigação clínica para aplicação no Sistema de Saúde para melhoria da qualidade da assistência médica prestada à população. Criava-se, assim, o conceito de Medicina Translacional.

Na Hipertensão, os grandes avanços do passado foram obtidos com razoável defasagem temporal entre a pesquisa básica e a pesquisa clínica.¹ A grande descoberta de Harry Goldblatt (1891-1977), em 1934, de provocar hipertensão crônica em cães pela constricção controlada da artéria renal só ocorreu muito tempo depois de Richard Bright (1789-1858) ter postulado pela observação clínica existir relação entre as doenças renais e a sobrecarga cardíaca (hipertensão). Foi uma descoberta mais no sentido do leito para a bancada. Outro exemplo, agora da bancada para o leito, com defasagem temporal foi a descoberta e a aplicação dos inibidores

da enzima conversora. Foi Sérgio H. Ferreira (1934-2016), com colaboradores que, trabalhando de 1965 a 1971, demonstrou por uma série de experimentos a existência e a síntese de peptídeos existentes no veneno da jararaca e que simultaneamente provocavam a potenciação da bradicinina e inibiam a conversão da angiotensina I para angiotensina II porque inibiam a enzima conversora da angiotensina.² Somente em 1977, foi que Cushman e Ondetti, baseados na descoberta de Sérgio H. Ferreira, produziram uma nova molécula, o captopril, que deu início a uma nova fase no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca.^{3,4}

A seguir, daremos exemplos de como se desenvolve a Cardiologia Translacional no campo da Hipertensão nos dias atuais.

RETROALIMENTAÇÃO ENTRE A PESQUISA BÁSICA E A PESQUISA CLÍNICA (CROSS-TALK)

Dados populacionais obtidos em 1507 indivíduos do projeto MONICA mostraram haver hipertrofia cardíaca, medida pelo índice de Sokolow-Lyon, em portadores de polimorfismo da enzima conversora angiotensina DD+DI em comparação com indivíduos II.^{5,6} Isso indicaria que o polimorfismo determinando hiperatividade da enzima conversora produziria mais angiotensina II nos portadores do DD+DI e que seria responsável pela hipertrofia constatada. Para comprovar que o excesso de concentração da enzima conversora da angiotensina provocaria aumento da massa ventricular, foram estudados na bancada camundongos com uma, duas, três e quatro cópias do gene da enzima conversora submetidos à natação. Não houve diferença entre os camundongos com cópias crescentes do gene da enzima conversora, em parte porque o aumento de concentração da enzima conversora determinado pelo número crescente de cópias do gene foi compensado com uma diminuição na concentração da renina plasmática não aumentando conseqüentemente a concentração de angiotensina II. Em condições fisiológicas, portanto, a sobrecarga cardíaca provocada pela natação não desenvolveu hipertrofia cardíaca diferente nos camundongos com cópias adicionais do gene da enzima conversora da angiotensina.

Outra série de experimentos foi planejada para testar se o número de cópias do gene da enzima conversora e conseqüente aumento da concentração da enzima no miocárdio poderia influenciar o desenvolvimento da hipertrofia foi realizada nos camundongos submetidos agora à coarctação da aorta torácica e conseqüente sobrecarga cardíaca. Três a seis semanas após a constricção da aorta, constatou-se que a relação entre a pressão arterial acima da ligadura com a massa ventricular esquerda era maior nos camundongos com três cópias do gene da enzima conversora do que nos portadores de uma ou duas cópias. (Figura 1) Verificou-se, também, que o bloqueio dos receptores AT1 pela losartana eliminava a diferença, indicando a importância do aumento da concentração da Angiotensina II dos camundongos com três cópias para provocar maior hipertrofia. Os dados mostraram, assim, que frente a uma sobrecarga de pressão (hipertensão), diferente do verificado na hipertrofia fisiológica pela natação, o aumento de cópias do gene da angiotensina influenciava positivamente o desenvolvimento

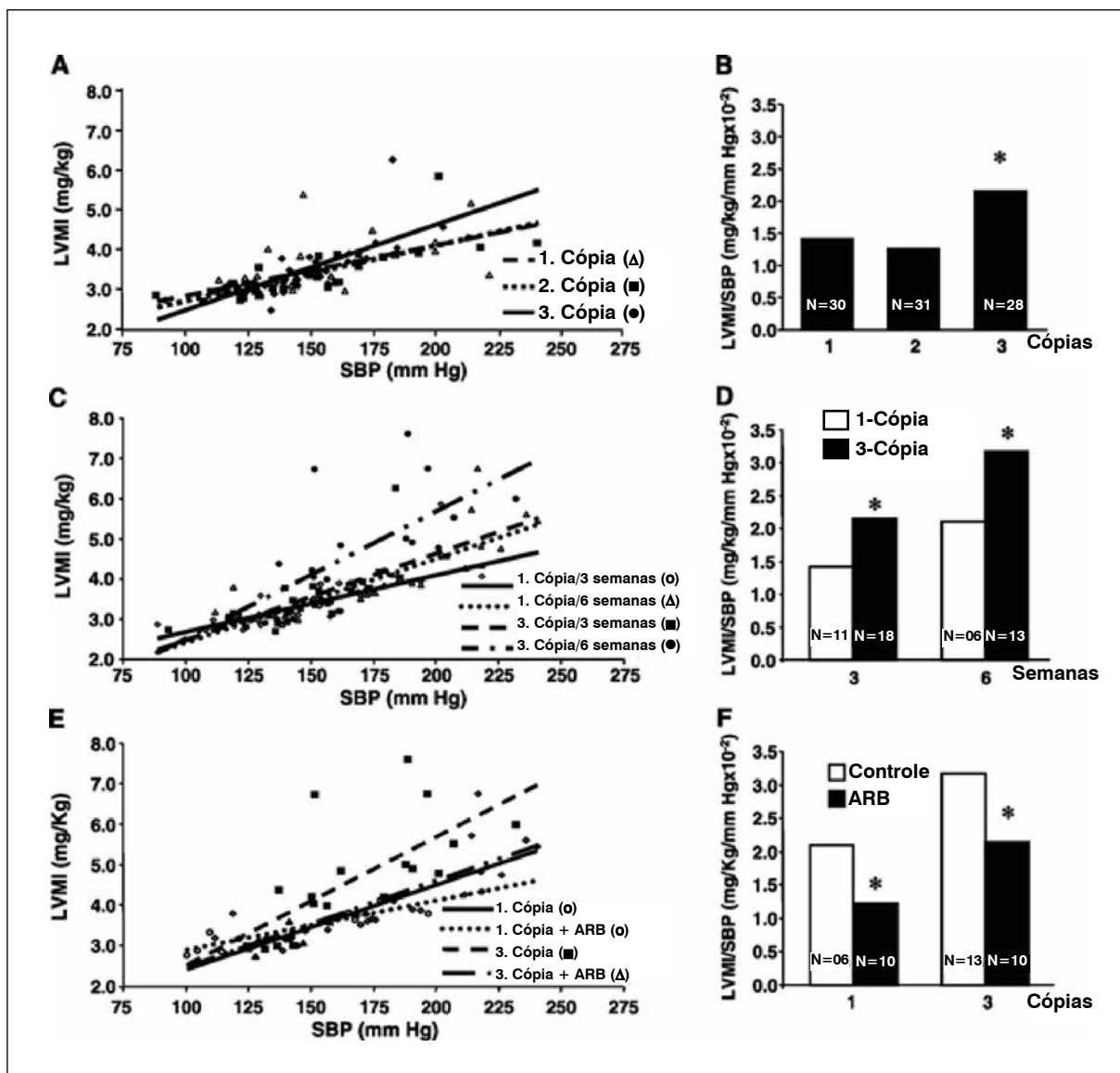


Figura 1. Relação do índice da massa ventricular esquerda (mg/kg)/pressão sistólica (A, C e E) e inclinação da regressão linear (B, D e F) de camundongos com 1,2,3 cópias do gene da enzima conversora da angiotensina, submetidos a 3 e 6 semanas de coarctação da aorta. Os portadores de 3 cópias tiveram uma hipertrofia de cerca de 50% mais do que os de 1 cópia após 3 e 6 semanas de coarctação (D). O bloqueador dos receptores da angiotensina II (ARB) eliminou as diferenças. Adaptado referência 6.

da hipertrofia. Esses dados motivaram a se fazer a reanálise dos resultados obtidos na investigação clínica com o polimorfismo do gene da enzima conversora. Fazendo a relação da pressão arterial sistólica com o índice de Sokolow-Lyon, constatou-se que somente com pressões acima do normal (quarto quartil), é que ocorria diferença no grau de hipertrofia dos portadores de polimorfismo de DD+DI (que tem hiperatividade da enzima conversora) (Figura 2), quando comparado com os portadores do gene II. Nos indivíduos normotensos, a hiperatividade da enzima conversora da angiotensina (gene DD + DI) não provocava hipertrofia, o mesmo que o verificado nos camundongos normotensos submetidos à natação e portadores de um número maior de cópias do gene da enzima conversora (hiperatividade da enzima). Esse exemplo mostra a importância da Cardiologia

Translacional realizada dentro de um mesmo grupo de pesquisa, facilitando a transferência do conhecimento da bancada à clínica e vice-versa (*cross-talk*).

TRANSFERÊNCIA DO CONHECIMENTO PARA A PRÁTICA MÉDICA (SISTEMA DE SAÚDE)

A hipertensão resistente é definida como aquela que não normaliza mesmo quando os pacientes são tratados com doses ótimas das três principais categorias de anti-hipertensivos (inibidores da ECA, bloqueador dos canais de cálcio e, necessariamente, um diurético). É importante conhecer a prevalência da enfermidade em nosso país, bem como determinar qual a quarta droga a ser administrada em pacientes com hipertensão resistente. Por isso,

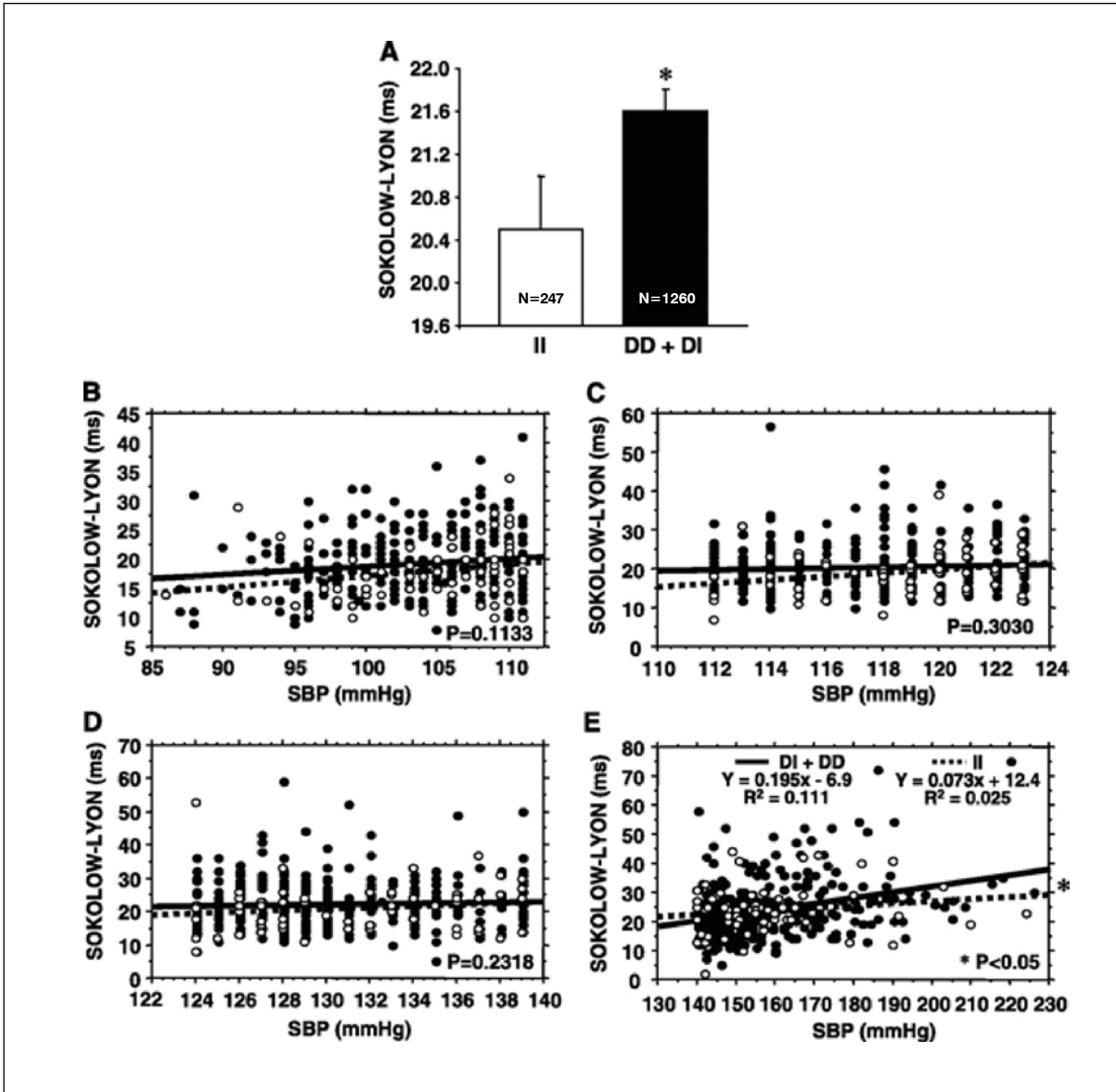


Figura 2. Índice de Sokolow-Lyon maior nos indivíduos portadores do polimorfismo DD+DI em comparação com os II (A). Na relação entre o índice de Sokolow-Lyon com a pressão sistólica só ocorre diferença no grau de hipertrofia no 4º quartil (E) com pressão sistólica acima de 130 mmHg. Adaptado referência 6.

foi planejado pelos líderes de pesquisa em Hipertensão no Brasil um estudo multicêntrico para avaliar a prevalência de hipertensão resistente nos pacientes que são atendidos pelo SUS e tratados com os medicamentos disponíveis na Rede. O estudo foi patrocinado pelos Ministérios de Saúde e Ciência e Tecnologia, a FAPESP e o Hospital Samaritano. O trabalho teve como título “Estudo Multicêntrico de Pacientes com Hipertensão Arterial para Identificação de Pacientes Resistentes e Padronização do Esquema Terapêutico”. Foi publicado com o título *Spirolactone versus clonidine as forth drug therapy for Resistant Hypertension: the Resistant Hypertension Optimal Treatment (ReHOT) Randomized Study*.^{7,8} Vinte e seis centros foram incluídos no estudo, representando as cinco regiões do país. (Figura 3) A primeira fase detectou os pacientes com PA acima de 160 x 110 mmHg cuja hipertensão se mostrou resistente após três meses de tratamento. O

critério de normalização foi determinado tanto pela pressão de consultório como a determinada pelo MAPA. Os pacientes resistentes (menos de 12% do total) foram randomizados para tratamento com clonidina ou espirolactona por mais três meses. (Figura 4) Além dos exames laboratoriais de rotina, foram também padronizados nos diferentes centros o registro do eletrocardiograma com frequência natural adequada para fazer análise espectral e a dosagem dos componentes do sistema renina-angiotensina. Isso possibilitará fazer a correlação dos resultados da PA ao tratamento com a possível hiperatividade do sistema simpático (análise espectral) e/ou o sistema renina/angiotensina. O estudo foi concluído e recentemente publicado para então ser apresentado ao SUS e ser utilizado para a padronização do tratamento da hipertensão, particularmente na administração da quarta droga a ser incluída no tratamento dos hipertensos resistentes.

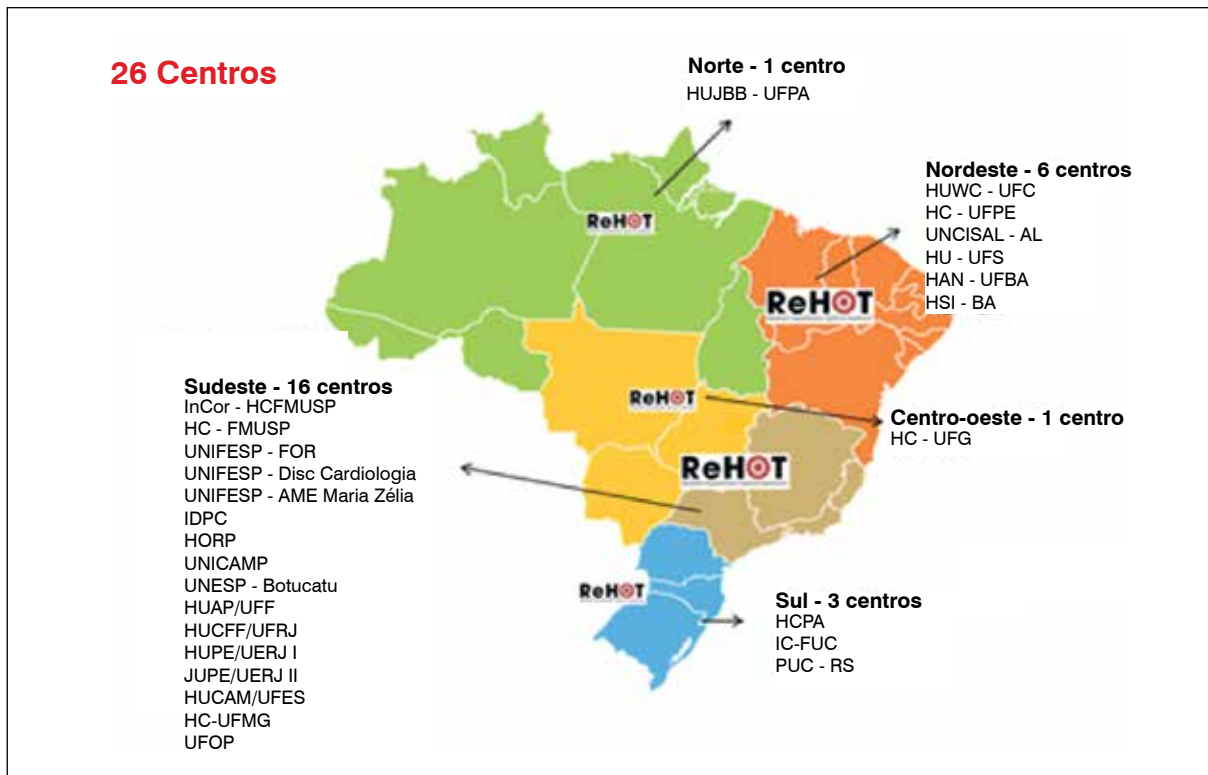


Figura 3. Distribuição por região dos Centros que participaram do projeto. A proporção de pacientes foi próxima da proporção de habitantes em cada região. Norte (5.9% - 8.3%), Nordeste (22.7% - 27.8%), Oeste (2.8% - 5.5%), Sudeste (57.6% - 42.1%), Sul (11% - 14.4%).

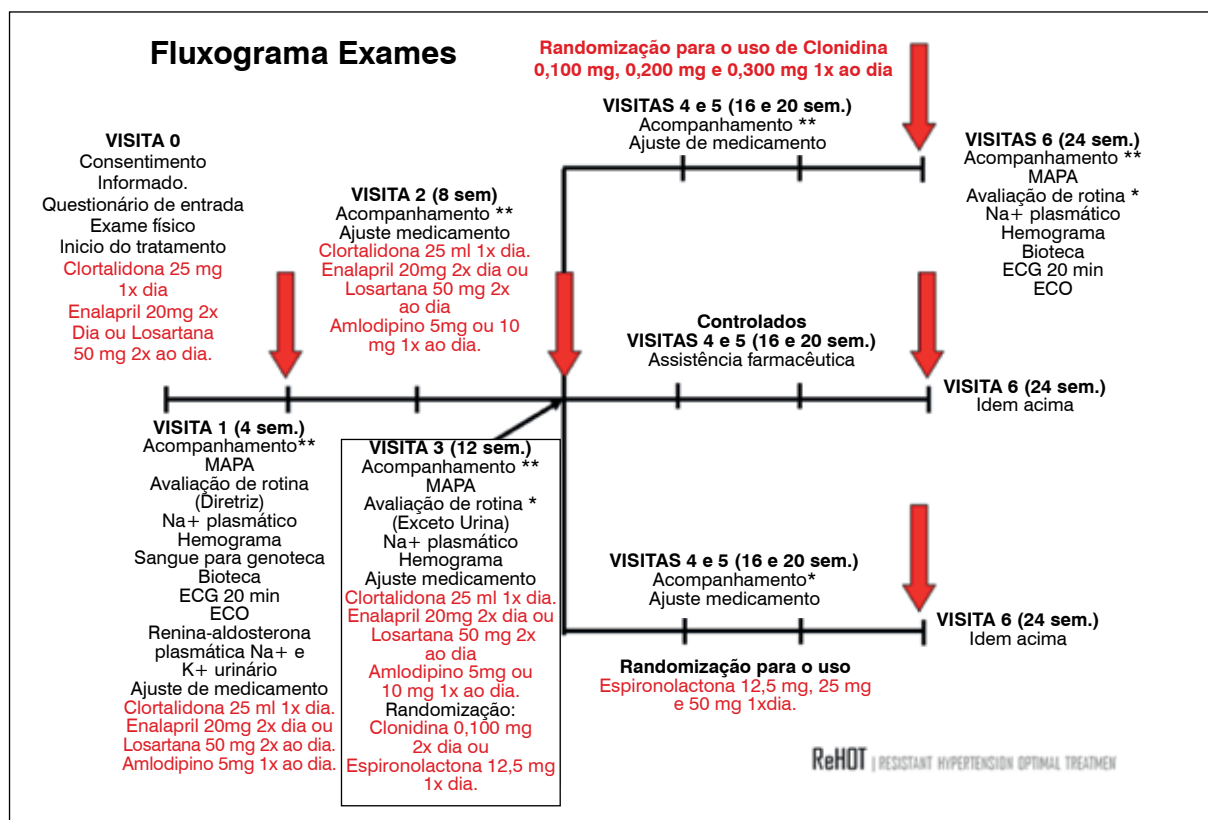


Figura 4. Fluxograma do protocolo. Nos três primeiros meses, os pacientes com pressão acima de 160/110 mmHg são tratados com doses ótimas de três classes de medicamentos anti-hipertensivos. Os pacientes resistentes avaliados pela pressão de consultório e MAPA são randomizados para tratamento pela clonidina ou espirolactona por mais três meses.

Trata-se, portanto, de um estudo típico da segunda fase da Cardiologia Translacional quando o conhecimento obtido em pesquisas na Universidade é transferido também por meio de pesquisa para o Sistema de Saúde. A indústria farmacêutica cumpre o seu papel na criação de novas drogas e novos equipamentos, mas é indispensável, no entanto, a interação da Universidade (detentora do Conhecimento) e o setor público (que financia) para estabelecer o que é

realmente conveniente (custo-benefício) para ser utilizado no Sistema de Saúde.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Krieger EM, Lopes HF. Hipertensão Arterial: Bases Fisiopatológicas e Prática Clínica. Krieger EM. In: História da Hipertensão. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.
2. Ferreira SH. A bradykinin-potentiating fator (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Br J Pharmacol Chemother*. 1965;24:163-9.
3. Krieger EM, Salgado HC, Assan CJ, Greene LJ, Ferreira SH: Potential screening test for detection of overactivity of renin-angiotensin system. *Lancet*. 1971;1(7963):269-71.
4. Greene LJ, Camargo ACM, Krieger EM, Stewart JM, Ferreira SH. Inhibition of the conversion of angiotensin I to II and potentiation of bradykinin by small peptides presente in *Bothrops jararaca* venom. *Circ Res*. 1972;31(9):Suppl 2:62-71.
5. Evangelista FS, Krieger JE. Small gene effect and exercise training-induced cardiac hypertrophy in mice: and ACE gene dosage study. *Physiol Genomics*. 2006; 27(3):231-6.
6. Silva GJJ, Moreira ED, Pereira AC, Mill JG, Krieger EM, Krieger JE. ACE gene dosage modulates pressure-induced cardiac hypertrophy in mice and men. *Physiol Genomics*. 2006; 27(3):237-44.
7. ReHOT Investigators, Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Krieger JE, Pereira AC, et al. Resistant hypertension optimal treatment trial: a randomized controlled trial. *Clin Cardiol*. 2014;37(1):1-6.
8. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-690.