

Impacto da Pesquisa Básica nos Avanços da Cardiologia

Impact of Basic Research on Advances in Cardiology

Leonardo A. M. Zornoff

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP, Botucatu, SP - Brasil

O impacto da pesquisa básica nos avanços da cardiologia é inquestionável. De forma apenas didática e simplista, podemos identificar quatro diferentes níveis de atuação. Em primeiro lugar, ela possibilita a elaboração de novos tratamentos relacionados à cardiologia; adicionalmente, a pesquisa básica fornece ferramentas para o estudo de diversos aspectos da doença cardiovascular; em terceiro, novos conceitos podem ser criados sobre temas já estudados, e, finalmente, podemos utilizar a pesquisa básica no estudo dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos em diferentes patologias.

No Brasil, os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC) desempenham papel de destaque em relação às publicações envolvendo pesquisa básica na área de cardiologia. De forma importante, como veremos a seguir, a revista vem contribuindo com conhecimentos que abrangem os quatro níveis de atuação citados anteriormente.

Levando em consideração a elaboração de novos tratamentos, diversas publicações recentes abordaram esse tema. Curiosamente, podemos identificar diferentes linhas de pesquisa enfatizando novos tratamentos para a doença cardiovascular. Por exemplo, a manipulação dietética foi uma das áreas de destaque dentro da revista. Assim, um estudo com animais submetidos à dieta hipercalórica mostrou que a obesidade induziu diminuição da reatividade vascular, associado com alterações da via do L-arginina/óxido nítrico¹. Em sentido oposto, foi mostrado que a restrição calórica discreta foi acompanhada por alterações na expressão gênica de diferentes proteínas relacionadas ao trânsito de cálcio. Especificamente, os autores encontraram aumento do RNA mensageiro da Serca2a, do fosfolambam e do trocador Na/Ca, sugerindo adaptações benéficas com a restrição alimentar². Um grupo distinto de pesquisadores mostrou que a suplementação de vitamina C, na dose de 500 mg ao dia, induziu menores valores da pressão arterial e restabeleceu a resposta vasodilatadora periférica em crianças obesas³. Outro exemplo de manipulação

dietética pode ser visto no estudo de Soares Filho e cols.⁴, em que ratos espontaneamente hipertensos submetidos a exercício físico e suplementação com vinho tinto apresentaram redução nos valores da pressão arterial e aumento do HDL, em relação aos animais-controle ou aqueles submetidos aos tratamentos individuais. Esses exemplos mostram que as áreas de cardiologia e nutrição apresentam importante interação na revista, a exemplo do que vem ocorrendo em periódicos de alto impacto em todo o mundo^{5,6}.

Devemos ressaltar, no entanto, que o estudo de novas opções de tratamento não ficou restrito à área de nutrição. Assim, outra linha de pesquisa na área básica com número significativo de publicações nos ABC nos últimos anos foi o exercício físico. Por exemplo, os efeitos de diferentes intervalos de recuperação entre séries de exercício resistido na pressão arterial pós-exercício foram estudados em homens jovens sedentários e não hipertensos. O intervalo de recuperação não influenciou a redução da pressão sistólica, mas houve queda na pressão diastólica com duração de até 30 minutos⁷. Também durante exercício resistido foi investigada a influência do número de repetições máximas e dos intervalos de recuperação entre séries em vinte sujeitos saudáveis. As respostas cardiovasculares foram afetadas pela carga e pelo intervalo entre séries⁸. Outro estudo mostrou que programa de treinamento com natação atenuou a disfunção contrátil de cardiomiócitos de ratos diabéticos⁹. Em modelo de insuficiência cardíaca induzida por hiperatividade simpática, foram estudados os efeitos conjuntos de duas intervenções comumente usadas no tratamento da disfunção ventricular, o exercício físico e o uso de betabloqueadores. A associação dessas duas intervenções resultou em melhora funcional e atenuação da remodelação cardíaca¹⁰. Devemos considerar que o fato da linha do exercício ser bastante atuante na revista está em concordância com o que ocorre em outras publicações, ao mesmo tempo em que enfatiza a relevância do tema^{11,12}.

Como comentado anteriormente, outro importante nível de atuação refere-se ao fato de que pesquisa básica oferece novos conceitos sobre temas exaustivamente estudados. Nesse sentido, os ABC vêm desempenhando o seu papel, com destaque para duas diferentes linhas de pesquisa.

A primeira linha refere-se aos efeitos do tabagismo diretamente sobre o coração. Assim, apesar de o efeito do tabagismo sobre os vasos ser universalmente aceito¹³, até recentemente, pouco se conhecia sobre as alterações morfológicas e funcionais cardíacas induzidas pela exposição à fumaça do cigarro. Assim, Castardeli e cols.¹⁴ estudaram os

Palavras-chave

Publicações de divulgação científica; pesquisa básica; cardiologia / instrumentação; cardiologia / tendências.

Correspondência: Leonardo A. M. Zornoff •

Faculdade de Medicina de Botucatu, Rubião Júnior. CEP 18618-000, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: lzornoff@fmb.unesp.br

Artigo recebido em 21/09/12; revisado em 21/09/12; aceito em 21/09/12.

efeitos do tabagismo em diversas variáveis cardíacas. Após quatro meses de exposição, os animais fumantes apresentaram aumento do índice de massa e dos diâmetros sistólico e diastólico final do ventrículo esquerdo, associado com piora da porcentagem de encurtamento e da fração de ejeção. Esses resultados ocorreram adicionalmente aos bem conhecidos efeitos do tabagismo no sistema vascular¹⁴. Importante ressaltar que esse trabalho tornou-se artigo de referência sobre o tema, ao mesmo tempo em que introduziu nova linha de pesquisa na revista. Por exemplo, posteriormente, foi mostrado que o propranolol atenuou o processo de remodelação induzido pelo tabagismo, sugerindo a participação do sistema simpático nesse processo¹⁵. Em outro experimento, verificou-se que os animais fumantes apresentaram quatro diferentes padrões de geometria, levando-se em consideração o índice de massa do ventrículo esquerdo e a espessura relativa da parede: normal (51%), hipertrofia excêntrica (32%), hipertrofia concêntrica (13%) e remodelação concêntrica (4%). Esses achados evidenciam que animais com as mesmas características respondem de forma diferente quando submetidos ao mesmo agente agressor¹⁶. Recentemente, a exposição à fumaça do cigarro por três semanas não modificou a sensibilidade barorreflexa em ratos normotensos¹⁷.

A segunda linha bastante presente na revista está relacionada aos novos conceitos proporcionados com o uso do ecocardiograma. Esse equipamento é um dos métodos de escolha para análise morfológica e funcional em ratos, em virtude da confiabilidade, praticidade e caráter não invasivo, o que permite análises temporais^{18,19}. De forma consistente, esse instrumento também vem sendo utilizado nos ABC para o acompanhamento do processo de remodelação cardíaca secundário a diversos estímulos, particularmente após o infarto agudo do miocárdio experimental^{20,21}. Inicialmente, o ecocardiograma com Doppler apresentou alta sensibilidade e especificidade para a detecção de grandes infartos na fase crônica e identificou sinais de aumento da cavidade ventricular e da pressão da artéria pulmonar²². Posteriormente, foi mostrado que animais submetidos ao infarto apresentaram dois padrões de geometria ventricular esquerda que não foram fatores de predição de disfunção ventricular²³. Na mesma linha, o índice de esfericidade foi associado, mas não foi fator preditor de disfunção ventricular em ratos infartados²⁴. Adicionalmente, verificou-se que o índice de estresse parietal ventricular esquerdo foi preditor independente de remodelação após três meses do infarto e poderia ser incorporado na estratificação clínica após a oclusão coronariana²⁵. Em outro modelo, o ecocardiograma foi utilizado na caracterização temporal das alterações morfológicas e funcionais cardíacas associadas com estenose aórtica supraavalar²⁶. Desse modo, fica caracterizada sólida linha de pesquisa na área da ecocardiografia em roedores, com relevantes contribuições dos ABC.

Em relação à capacidade da pesquisa básica fornecer ferramentas para o estudo da doença cardiovascular, esse aspecto também foi abordado pela revista. De forma clara, a principal ferramenta abordada nas publicações dos Arquivos foi a biologia molecular, particularmente para o estudo das mutações e polimorfismos. Desse modo, em duas famílias com Síndrome do QT longo, foi desenvolvida estratégia para

identificação de variantes dos genes *KCNQ1*, *KCNH2* e *SCN5A*, relacionados aos canais iônicos²⁷. Avaliando-se a influência dos polimorfismos no metabolismo lipídico, variações dos genes *APOA1*, *SCARB1* e *CETB* influenciaram os níveis de HDL em população do Sul do Brasil²⁸. Analisando-se a relevância de variações genéticas e resistência insulínica em pacientes com diabetes, não foi encontrada associação entre o polimorfismo K121Q do gene *ENPP1* e a presença de cardiopatia isquêmica²⁹. Em relação à cardiopatia isquêmica, a ausência do alelo *235T do angiotensinogênio diminuiu o risco de disfunção cardíaca após síndromes coronarianas agudas³⁰. Finalmente, em pacientes do Espírito Santo com cardiopatia hipertrófica, a relevância de mutações relacionadas à musculatura foi evidenciada pela associação da mutação p.E441K no exon 16 do gene *MYBPC3* com fenótipo menos grave. Por outro lado, a mutação p.R92W no exon 9 do gene *TNNT2* foi associada com formas de hipertrofia mais graves³¹.

Finalmente, outra área em que a pesquisa básica tem se destacado na revista é no estudo dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos em diversas patologias. Podemos citar três exemplos dessa área. Tema que vem sendo bastante estudado nos últimos anos está relacionado com os efeitos da obesidade em variáveis funcionais e morfológicas cardíacas³². Nesse sentido, o mecanismo de disfunção cardíaca foi estudado na obesidade. Verificou-se que a piora funcional em pesquisas em ratos obesos foi associada com alterações na ativação da *Serca2a*, via ativação da calmodulina quinase³³. Em outra linha, na avaliação dos efeitos hemodinâmicos da sobrecarga ventricular direita promovida pela obstrução seletiva da vasculatura pulmonar em porcos, os autores encontraram que, apesar da intensa sobrecarga ventricular direita promovida pela obstrução de 82,0% da vasculatura pulmonar e pelo aumento significativo da pressão arterial pulmonar, não houve disfunção cardiovascular severa e/ou choque circulatório no período estudado³⁴. Finalmente, foram estudados efeitos da angiotensina-I e isquemia na recuperação funcional em corações isolados. Os dados sugeriram que a angiotensina-II participa direta ou indiretamente no dano pós-isquêmico e que a capacidade de um inibidor da enzima conversora da angiotensina atenuar esse dano depende do tempo de isquemia³⁵.

Pelo exposto, a análise de alguns dos mais recentes trabalhos da área básica/experimental nos ABC permite três conclusões. Em primeiro lugar, fica evidenciado que existe forte associação entre a pesquisa básica e a clínica, sendo que essa interação ocorre nos dois sentidos, pois, em algumas situações, observações da clínica levam ao estudo dos mecanismos envolvidos por meio da pesquisa básica. Adicionalmente, fica evidente que existem linhas de pesquisa preferenciais que estão sendo publicados na revista, destacando-se a nutrição, estudo dos polimorfismos, efeitos do tabagismo no processo de remodelação cardíaca, ecocardiograma em roedores e o estudo dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos em diversas patologias. Finalmente, observamos com satisfação que, nos quatro níveis potenciais de atuação da pesquisa básica, a alta qualidade das publicações resultou em contribuições importantes da revista nessa área do conhecimento.

Referências

1. Nascimento TB, Baptista RF, Pereira PC, Campos DH, Leopoldo AS, Leopoldo AP, et al. Vascular alterations in high-fat diet-obese rats: role of endothelial L-arginine/NO pathway. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):40-5.
2. Sugizaki MM, Leopoldo AP, Conde SJ, Campos DS, Damato R, Leopoldo AS, et al. Upregulation of mRNA myocardium calcium handling in rats submitted to exercise and food restriction. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):46-52.
3. Fernandes PR, Lira FA, Borba VV, Costa MJ, Trombeta IC, Santos MS, et al. Vitamin C restores blood pressure and vasodilator response during mental stress in obese children. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(6):490-7.
4. Soares Filho PR, Castro I, Stahlschmidt A. Effect of red wine associated with physical exercise in the cardiovascular system of spontaneously hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(4):277-83.
5. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation.* 2011;123(24):2870-91.
6. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2392-404.
7. Veloso J, Polito MD, Riera T, Celes R, Vidal JC, Bottaro M. Effects of rest interval between exercise sets on blood pressure after resistance exercises. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(4):512-8.
8. Castinheiras-Neto AG, Costa Filho IR, Farinatti PT. Cardiovascular responses to resistance exercise are affected by workload and intervals between sets. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):493-501.
9. Silva MF, Pelúzio M do C, Amorim PR, Lavorato VN, Santos NP, Bozi LH, et al. Swimming training attenuates contractile dysfunction in diabetic rat cardiomyocytes. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 97(1):33-9.
10. Vanzelli AS, Medeiros A, Sirvente RA, Salemi VM, Mady C, Brum PC. Association of physical training with beta-blockers in heart failure in mice. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(3):373-80.
11. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(6):561-9.
12. Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C, Torella D. Physiological cardiac remodeling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. *Heart.* 2012;98(1):5-10.
13. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1731-7.
14. Castardeli E, Paiva SA, Matsubara BB, Matsubara LS, Minicucci MF, Azevedo PS, et al. Chronic cigarette smoke exposure results in cardiac remodeling and impaired ventricular function in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(4):320-4.
15. Duarte DR, Oliveira LC, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Effects of the administration of beta-blockers on ventricular remodeling induced by cigarette smoking in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(6):443-7.
16. Azevedo PS, Minicucci MF, Matsubara BB, Matsubara LS, Duarte DR, Paiva SA, et al. Remodeling pattern and ventricular function in rats exposed to cigarette smoke. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):209-12.
17. Valenti VE, Ferreira C, Meneghini A, Ferreira M, Murad N, Ferreira Filho C, et al. Evaluation of baroreflex function in young spontaneously hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(3):205-15.
18. Morgan EE, Faulx MD, McElfresh TA, Kung TA, Zawaneh MS, Stanley WC, et al. Validation of echocardiographic methods for assessing left ventricular dysfunction in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(5):H2049-53.
19. Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LA, Oliveira SA Jr, Campos DH, Lima AR, et al. Echocardiographic detection of congestive heart failure in postinfarction rats. *J Appl Physiol.* 2011;111(2):543-51.
20. Zornoff LA, Paiva SA, Duarte DR, Spadaro J. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(2):157-64.
21. Tucci PJ. Pathophysiological characteristics of the post-myocardial infarction heart failure model in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(5):420-4.
22. Moisés VA, Ferreira RL, Nozawa E, Kanashiro RM, Campos O, Andrade JL, et al. Structural and functional characteristics of rat hearts with and without myocardial infarct: initial experience with Doppler echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2000;75(2):125-36.
23. Minicucci MF, Azevedo PS, Ardisson LP, Okoshi K, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Relevance of the ventricular remodeling pattern in the model of myocardial infarction in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5):635-8.
24. Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, Paiva SA, Zornoff LA. Association between sphericity, ventricular function, and size of the infarction in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(5):645-50.
25. Minicucci MF, Azevedo PS, Santos DF, Polegato BF, Santos PP, Okoshi K, et al. Echocardiographic predictors of ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(6):502-6.
26. Mendes OC, Campos DH, Damatto RL, Sugizaki MM, Padovani CR, Okoshi K, et al. Cardiac remodeling: serial analysis and indexes for early detection of ventricular dysfunction. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(1):62-70.
27. Ernesto C, Cruz FE, Lima FS, Coutinho JL, Silva R, Urményi TP, et al. Investigation of ion channel gene variants in patients with long QT syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(3):172-8.
28. Andrade FM, Fiegenbaum M, Almeida S, Hutz MH. Influence of genetic combinations on HDL-C levels in a Southern Brazilian population. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):430-5.
29. Moehlecke M, Kramer CK, Leitão CB, Krahe AL, Balbosco I, Azevedo MJ, et al. ENPP1 K121Q polymorphism and ischemic heart disease in diabetic patients. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):157-61.
30. Saud CG, Reis AF, Dias AM, Cardoso RN, Carneiro AC, Souza LP, et al. AGT*M235T polymorphism in acute ischemic cardiac dysfunction: the gisca project. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(2):144-52.
31. Marsiglia JD, Batitucci MC, Paula F, Barbirato C, Arteaga E, Araújo AQ. Study of mutations causing hypertrophic cardiomyopathy in a group of patients from Espírito Santo, Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(1):10-7.
32. Lakhani M, Fein S. Effects of obesity and subsequent weight reduction on left ventricular function. *Cardiol Rev.* 2011;19(1):1-4.
33. Lima-Leopoldo AP, Leopoldo AS, Sugizaki MM, Bruno A, Nascimento AF, Luvizotto RA, et al. Myocardial dysfunction and abnormalities in intracellular calcium handling in obese rats. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(3):232-40.
34. Brito Filho F, Campos KN, Oliveira HA, Fernandes J, Silva CA, Gaio E, et al. Efeitos hemodinâmicos da sobrecarga ventricular direita experimental. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(4):284-92.
35. Oliveira UO, Oliveira AR, Kucharski LC, Machado UF, Irigoyen MC, Schaan BD. Effects of angiotensin-I and ischemia on functional recovery in isolated hearts. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(5):390-6.